

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе ФГБОУ ВО

«Санкт-Петербургский государственный

Университет» Правительства Российской

Федерации



С.В. Микушев

*14 сентября* 2020 года

### ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертации Блохиной Елены Андреевны на тему «Стабилизация ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов с помощью налтрексона в различных лекарственных формах», представленной к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.27 – наркология; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

**Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности.** По официальным данным число пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением с впервые установленным диагнозом «психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ» в Российской Федерации, последние 5 лет остается на достаточно высоком уровне. Причем, большинство этих больных страдают синдромом зависимости от опиоидов. Следует отметить, что в последнее время наблюдается снижение первичной обращаемости за лечением синдрома зависимости от героина, в то время как спрос на лечение синдрома зависимости от других опиоидов и, в частности метадона, увеличивается. Стабилизация ремиссии и профилактика рецидива при синдроме зависимости от опиоидов (СЗО) является одной из непростых задач современной наркологии. Решение этой задачи осложняется рецидивирующим характером течения данного заболевания, недостаточной эффективностью существующих методов лечения, наличием у пациентов,

страдающих СЗО, сопутствующей патологии в виде гепатитов и ВИЧ-инфекции, а также стигматизацией. Существующие методы лечения СЗО ограничиваются купированием синдрома отмены опиоидов с последующим амбулаторным наблюдением. Среди лекарственных средств, используемых для стабилизации ремиссии при опиоидной зависимости, наиболее широко применяется налтрексон, антагонист мю-опиоидных рецепторов. На сегодняшний день чаще всего налтрексон используется в энтеральной лекарственной форме. Эффект после приема 1 капсулы, содержащей 50 мг препарата, сохраняется в течение 24 часов. Приверженность приему налтрексона в пероральной форме является достаточно низкой, что существенно ограничивает его эффективность. По данным литературы среди больных с СЗО, получающих лечение налтрексоном, только 28% удерживаются в ремиссии в течение 6 месяцев, что сопоставимо с эффектом плацебо. Можно выделить несколько возможных причин низкой приверженности пациентов приему препарата. В первую очередь, это влечение к употреблению опиоидов, на которое налтрексон практически не влияет. Еще одной причиной может быть необходимость ежедневного приема налтрексона. Данный режим дозирования ставит пациентов перед необходимостью принимать решение о лечении ежедневно, что представляет определенную сложность для больных испытывающих влечение к наркотику и другие симптомы постабстинентных расстройств. При пропуске приема данного лекарственного средства блокада опиоидных рецепторов ослабевает и увеличивается риск рецидива зависимости. Изучение новых терапевтических подходов к решению проблемы комплаенса при лечении СЗО представляется актуальным и необходимым для практической деятельности направлением научной работы.

Данные, представленные выше, отражают актуальность и практическую значимость диссертационной работы Блохиной Елены Андреевны, посвященную оценке эффективности, безопасности и переносимости антагониста опиоидных рецепторов налтрексона в имплантируемой, инъекционной и энтеральной лекарственных формах в качестве средства стабилизации ремиссии и профилактики рецидива синдрома зависимости от опиоидов.



Задачи диссертационного исследования последовательно вытекают из поставленной цели, соотносятся с положениями работы, выносимыми на защиту, и последовательно решены в ходе исследования.

В диссертационной работе автор полностью раскрыл поставленные цель и задачи исследования, касающиеся изучения эффективности, безопасности и переносимости противорецидивной фармакотерапии СЗО налтрексоном в трех различных лекарственных формах, в комбинации с альфа<sub>2</sub>-адреномиметиком гуанфацином, а также анализа влияния генетических особенностей пациентов на эффективность фармакологического лечения. Было показано, что наиболее перспективной стратегией стабилизации ремиссий при СЗО является длительная блокада опиоидных рецепторов, достигнутая с помощью лекарственных форм налтрексона с замедленным высвобождением, в сочетании с персонализацией фармакотерапии, позволяющей выявить генетические маркеры, ассоциированные с ответом на терапию.

**Научная новизна.** Научная новизна диссертационной работы определяется систематическим исследованием и обобщением полученных новых данных об эффективности, безопасности и переносимости антагониста мю-опиоидных рецепторов налтрексона в пероральной, имплантируемой и инъекционной формах при СЗО, а также разработкой новых терапевтических подходов к улучшению приверженности пациентов данному лекарственному средству и, как следствие, исходов лечения.

Впервые показано, что у больных с СЗО адьювантная терапия агонистом альфа<sub>2</sub>-адренорецепторов гуанфацином может снижать реакцию на стрессирующие факторы, провоцирующие рецидив зависимости. Тем не менее, комбинированная фармакотерапия СЗО гуанфацином с налтрексоном не приводит к существенному улучшению результатов лечения.

Впервые установлено, что после применения налтрексона в имплантируемой лекарственной форме значимо больший процент больных удерживается в ремиссии в течение 6 месяцев по сравнению с процентом ремиссий после терапии налтрексоном в энтеральной форме и плацебо. Депо-форма налтрексона отличается хорошей переносимостью и безопасностью, однако, ее широкое применение имеет

ряд ограничений. В частности, процедура имплантации должна осуществляться хирургом, существует риск развития хирургических осложнений, кроме того, у пациента есть возможность самостоятельно удалить имплантат.

Впервые продемонстрировано, что налтрексон в инъекционной лекарственной форме эффективнее плацебо, характеризуется хорошей переносимостью и безопасностью при длительном курсовом лечении (до 18 месяцев). В отличие от налтрексона-имплантата, инъекционный налтрексон вводят внутримышечно, и этот путь введения не требует участия хирурга.

Впервые проведен анализ генетических особенностей больных с СЗО, прошедших 24-недельный курс лечения налтрексоном. На его основе впервые получены данные, которые позволяют категоризировать больных по отношению к ответу на терапию налтрексоном.

**Теоретическое и практическое значение диссертации.** Теоретическая значимость работы заключается в научном обосновании применения лекарственных форм налтрексона с замедленным высвобождением, в сочетании с персонализацией фармакотерапии с выявлением генетических маркеров, ассоциированных с ответом на терапию как наиболее эффективной стратегии повышения эффективности противорецидивной терапии СЗО.

Следует отметить большую практическую значимость диссертационной работы. В частности, продемонстрированный умеренный стресс-протективный эффект альфа<sub>2</sub>-адреномиметика гуанфацина может быть использован при лечении опиоидной зависимости для снижения восприимчивости больных к стрессирующим факторам, провоцирующим возврат к употреблению наркотиков.

Доказанная высокая эффективность, переносимость и безопасность депозитных форм налтрексона (имплантируемой и инъекционной) свидетельствует о целесообразности их применения для стабилизации ремиссии при СЗО в наркологических учреждениях, специализирующихся на лечении и последующей реабилитации данной категории больных.

Проведенный в работе генетический анализ свидетельствует о существовании генетических маркеров, ассоциированных с ответом пациентов на лечение налтрексоном. В частности, с практической точки зрения, можно выделить категорию больных с лучшим ответом на терапию.



Следует отметить, что помимо существенного интереса для наркологии, работа находится в русле современных исследований в области клинической фармакологии. В её основе лежат двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования, позволяющие сделать выводы не только об эффективности предложенной терапии, но и о безопасности и переносимости лечения.

Полученные результаты внедрены в образовательные программы повышения квалификации врачей системы непрерывного медицинского образования по специальности психиатрия-наркология федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский Университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, учебные программы постдипломного образования по направлению «Наркология» и работу наркологического отделения федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, работу государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Ленинградский областной наркологический диспансер им. А.Я. Гриненко», работу Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская наркологическая больница».

**Степень обоснованности и достоверности научных положений, выводов и предложений, сформулированных в диссертации.** Результаты работы получены на основе общенаучных и апробированных специальных методов исследования с позиции доказательной медицины. Степень достоверности результатов определяется достаточным объемом выборки (857 больных), использованием комплекса клинических, психометрических, биохимических и фармакогенетических методов, а также применением современных методов статистической обработки и анализа данных.

Основные положения диссертационной работы базируются на детальном анализе материала собственного исследования, достаточно полно и разнообразно представлены полученные результаты, проведено полноценное обсуждение. Выводы диссертации закономерно вытекают из 5 основных научных положений,

защищаемых автором, имеют важное научно-практическое значение, логично вытекают из полученных результатов проведенного исследования и соответствуют поставленной цели и задачам.

Сформулированные в диссертационной работе положения, выводы и рекомендации аргументированы и логически обоснованы исходя из системного анализа результатов исследования.

**Реализация результатов исследования.** Результаты исследования были доложены и обсуждены на следующих научных конференциях: I Российский национальный конгресс по наркологии с международным участием (Москва, 2009), XV съезд психиатров России (Москва, 2010), XIII International AIDS Conference (Вена, Австрия, 2010), междисциплинарный российский конгресс «Человек и проблемы зависимостей» (Санкт-Петербург, 2011), 73rd Annual Meeting of the College on Problems of Drug Dependence (Маями, США, 2011), 2011 NIDA International Forum (Маями, США, 2011), Конференция с международным участием «Мир аддикций: химические и нехимические зависимости, ассоциированные психические расстройства» (Санкт-Петербург, 2012), Конференция с международным участием «Трансляционная медицина – инновационный путь развития современной психиатрии» (Санкт-Петербург, 2013), 76th Annual Meeting of the College on Problems of Drug Dependence (Сан Хуан, Пуэрто Рико, 2014), 2014 NIDA International Forum (Сан Хуан, Пуэрто Рико, 2014), Конференция с международным участием «Междисциплинарный подход в понимании и лечении психических расстройств: миф или реальность?» (Санкт-Петербург, 2014), 77th Annual Meeting of the College on Problems of Drug Dependence (Феникс, США, 2015), 2015 NIDA International Forum (Феникс, США, 2015), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы» (Москва, 2015), XVI съезд психиатров России (Казань, 2015), 28th ECNP Congress (Амстердам, 2015), Научно-практическая конференция с международным участием «Наука и практика российской психотерапии и психиатрии: достижения и перспективы развития» (Санкт-Петербург, 2016), VI национальный конгресс по социальной психиатрии и наркологии «Общественное психическое здоровье: настоящее и будущее» (Санкт-Петербург, 2016), Всероссийский конгресс с международным участием



«Современные концепции реабилитации в психоневрологии: отрицание отрицания» (Санкт-Петербург, 2016), Научно-практическая конференция с международным участием «Наука и практика российской психотерапии и психиатрии: достижения и перспективы развития» (Санкт-Петербург, 2016), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 160-летию со дня рождения Владимира Михайловича Бехтерева и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева «Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности» (Санкт-Петербург, 2017), 80th Annual Meeting of the College on Problems of Drug Dependence (Палм Спрингс, США, 2017), 2017 NIDA International Forum (Палм Спрингс, США, 2017), Всероссийский конгресс с международным участием «Отечественная психотерапия и психология: становление, опыт и перспективы развития» (Санкт-Петербург, 2018), Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная памяти профессора Р.Я. Вовина (90-летию со дня рождения) «Клиническая психиатрия 21 века: интеграция инноваций и традиций для диагностики и оптимизации терапии психических расстройств» (Санкт-Петербург, 2018), 81th Annual Meeting of the College on Problems of Drug Dependence (Сан-Диего, США, 2018), 2018 NIDA International Forum (Сан-Диего, США, 2018), Международный конгресс «Психотерапия, психология, психиатрия на страже душевного здоровья» (Санкт-Петербург, 2019); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Генетика и фармакогенетика психических заболеваний» (Санкт-Петербург, 2019).

По теме диссертации опубликовано 44 работы, из них 42 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации для опубликования основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора медицинских наук, в том числе 27 статей в журналах, входящих в Scopus.

**Содержание диссертации и ее оценка.** Диссертация изложена на 320 страницах печатного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных источников, 10 приложений. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 30 рисунками. Библиографический

указатель включает 469 источников, из них 52 на русском языке и 417 зарубежных публикаций.

Во введении сформулирована цель и задачи работы, показана актуальность темы, выделены научная новизна и научно-практическая значимость исследования, приведены положения, выносимые на защиту, данные об апробации и внедрении результатов исследования.

В первой главе диссертантом представлен проведенный обзор литературы, который полно отражает современный взгляд на изучаемую проблему. Обзор литературы соответствует теме диссертации и позволяет сделать вывод, что автор хорошо ориентируется в изучаемой проблеме, демонстрирует умение анализировать материал и делать логические выводы, что позволяет ему акцентировать внимание на научно-практических вопросах, требующих дальнейшего изучения. Автором проведен тщательный целостный анализ отечественных и зарубежных представлений о состоянии вопроса стабилизации ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов различными фармакологическими методами.

Во второй главе детально описаны материалы и методы, использованные для достижения поставленной цели. В частности, приведены детали дизайна исследований, критерии, использованные для отбора пациентов, шкалы и опросники, методы генетического исследования и статистического анализа.

В третьей главе изложены результаты исследования клинической эффективности применения комбинации налтрексона и гуанфацина для стабилизации ремиссии при СЗО. В четвертой главе представлены данные сравнительного исследования клинической эффективности применения налтрексона в энтеральной и имплантируемой лекарственных формах при СЗО, а также результаты генетического исследования. Пятая глава содержит результаты и обсуждение клинической эффективности применения налтрексона в инъекционной лекарственной форме для профилактики рецидива при СЗО, причем автором приведены данные о проценте ремиссий после 6 и 18 месячных курсов терапии.

В заключении представлено резюме полученных результатов и их сравнение с имеющимися современными данными.



Выводы и практические рекомендации диссертационного исследования Блохиной Елены Андреевны логичны и полностью отражают результаты, полученные автором в ходе исследования.

Публикации диссертанта по результатам работы соответствуют теме, количество статей в журналах, рекомендованных ВАК, достаточное, имеются статьи в изданиях, входящих в базу данных SCOPUS.

Автореферат диссертации оформлен в соответствии с необходимыми требованиями и в полной мере отражает содержание работы.

### **Замечания по диссертационной работе в целом.**

Принципиальных замечаний по структуре и содержанию диссертации и автореферата нет. В целом, диссертационное исследование можно оценить положительно. Наряду с отмеченными достоинствами, к автору имеются **вопросы**, которые носят дискуссионный характер и не влияют на положительную оценку диссертационной работы в целом:

1. В описании проведенных исследований указано, что у всех пациентов независимо от группы рандомизации, была возможность посещать сеансы индивидуального наркологического консультирования. Насколько описанная психологическая поддержка повлияла на эффективность фармакотерапии налтрексоном?
2. Каковы были критерии хорошей переносимости фармакотерапии налтрексоном в проведенных исследованиях?
3. Насколько безопасна была фармакотерапия налтрексоном с учетом того, что большинство больных, включенных в исследование страдали хроническим вирусным гепатитом С? Проводился ли мониторинг гепатотоксичности исследуемого препарата и его комбинации?

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диссертационная работа Блохиной Елены Андреевны на тему «Стабилизация ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов с помощью налтрексона в различных лекарственных формах», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.27 – наркология; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований сформулировано и обосновано новое решение актуальной научной проблемы – повышение эффективности противорецидивной фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов налтрексоном.

По своей актуальности, научной новизне, объему выполненных исследований, теоретической и практической значимости полученных результатов диссертационная работа Блохиной Елены Андреевны соответствует требованиям п.9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24 сентября 2013 года №842, с изменениями, утвержденными постановлением Правительства Российской Федерации от 21.04.2016 г. №335, а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.27 – наркология; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.



