

ОТЗЫВ

на автореферат 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.

Диссертационная работа Е.А. Блохиной является новой, актуальной и имеет большое социальное и научно-практическое значение. Опиатная зависимость представляет собой серьезную медико-социальную проблему, и вопрос стабилизации ремиссии у таких больных не теряет своей важности на протяжении многих лет. Поэтому проведение глубокого и обширного научного исследования эффективности применения различных форм налтрексона весьма своевременно. Налтрексон широко используется в клинической практике, однако его эффективность не достаточна и необходима оптимизация его применения.

В диссертационной работе автором впервые проведены масштабные исследования, позволяющие изучить и сравнить эффективности различных терапевтических подходов, направленных на стабилизацию ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов (СЗО). В работе проанализирована клиническая эффективность и безопасность трех лекарственных форм налтрексона (имплантируемой, инъекционной и пероральной). Безусловно, новым знанием являются данные о генетическом профиле пациентов с синдромом зависимости от опиоидов и его влиянии на ответ на фармакотерапию антагонистом опиатных рецепторов налтрексоном.

Практическое значение имеет научное обоснование целесообразности применения налтрексона в имплантируемой лекарственной форме как противорецидивного средства при синдроме зависимости от опиоидов в наркологических учреждениях, специализирующихся на лечении и последующей реабилитации данных больных. Показано, что налтрексон в инъекционной форме также способствует стабилизации ремиссии и профилактике рецидива опиоидной зависимости. Доказанные эффективность, переносимость и безопасность инъекционного налтрексона предоставляют новые возможности для лечения данной категории больных в рутинной наркологической практике.

В работе предложен комплекс лечебных мероприятий, позволяющий повысить эффективность противорецидивной терапии СЗО антагонистом опиоидных рецепторов. Полученные результаты позволяют прогнозировать

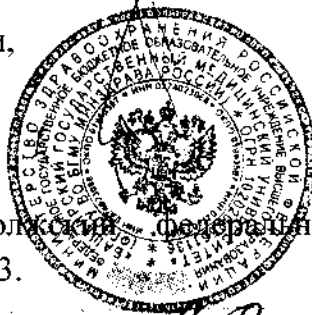
эффективность проводимого лечения, разработать и обосновать новые подходы в фармакотерапии в наркологии.

Методология, структура и объем работы соответствуют современным научным требованиям. Положения, выносимые на защиту, выводы являются убедительными и соответствуют поставленной цели и задачам.

Таким образом, диссертационная работа Блохиной Елены Андреевны на тему «Стабилизация ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов с помощью налтрексона в различных лекарственных формах», является самостоятельным, логически построенным, завершенным научно-квалифицированным исследованием, в котором содержится решение актуальной для наркологии проблемы – улучшения эффективности противорецидивной фармакотерапии СЗО. Также диссертационная работа является современным исследованием в области клинической фармакологии, так как основана на изучении дифференцированного подхода к фармакотерапии СЗО, с учетом современных достижений клинической психофармакологии и фармакогенетике. По своей актуальности, новизне, фундаментальности, глубине и качеству анализа полученных данных, научной и практической значимости диссертационная работа Е.А. Блохиной полностью соответствует требованиям пунктов 9 и 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. в редакции Постановления Правительства №355 от 21.04.2016 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.27 – наркология; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Профессор кафедры психиатрии
и наркологии с курсом ИДПО
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России,
доктор медицинских наук, доцент

Асадуллин Азат Раилевич



Почтовый адрес: 420008, Приволжский Федеральный округ, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3.
Тел.: +7 (347) 272-41-73
Адрес электронной почты: droar@yandex.ru

А. Р. Асадуллин
12.10.2020г.

А. А. Метрапов

ОТЗЫВ

на автореферат 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.

Исследования, направленные на повышение эффективности противорецидивной фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов (СЗО) являются очень важными и представляют интерес как для наркологии, так и для клинической фармакологии. Существующие на данный момент подходы к стабилизации ремиссии не позволяют достичь стойкой ремиссии у большинства больных. В частности, после детоксикационной терапии частота срывов и последующих рецидивов опиоидной зависимости остается стабильно высокой. Из лекарственных средств для стабилизации ремиссии в РФ в основном применяется антагонист опиоидных рецепторов налтрексон. Главная проблема, связанная с лечением налтрексоном в пероральной форме, это низкая приверженность больных лечению. Поэтому разработка и анализ эффективности терапевтических подходов, позволяющих решить данную проблему, являются актуальными и своевременными.

Для выявления больных, потенциально лучше отвечающих на определенные виды фармакотерапии различных патологий, включая СЗО, может быть полезен фармако-генетический анализ. Возможно, применение фармако-генетического тестирования перед назначением фармакотерапии создаст возможность оптимизации индивидуального подбора терапии и, в конечном счете, ее стоимости.

Диссертационная работа посвящена поиску и оптимизации терапевтических подходов к противорецидивной фармакотерапии СЗО. В рамках поставленной цели изучена эффективность и безопасность адьювантной терапии гуанфацином; эффективность и безопасность длительного курсового лечения налтрексоном в лекарственных формах пролонгированного действия (имплантируемой и инъекционной); оценена ассоциация генетических полиморфизмов с ответом на терапию.

Исследование противорецидивной фармакотерапии СЗО с помощью налтрексона в имплантируемой и инъекционной лекарственных формах показало, что депо-формы существенно превосходят по эффективности пероральный налтрексон и плацебо, при этом практически не уступая по безопасности. Дополнительно Блохиной Е. А. продемонстрирован стресс-протективный и антикрейвинговый эффекты гуанфацина. Наконец, автором впервые выявлена ассоциация между определенными полиморфизмами генов дофаминовой и

ОТЗЫВ

на автореферат 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 диссертационной работы Е.А. Блохиной определяется недостаточной эффективностью существующей на сегодняшний день фармакотерапии, направленной на стабилизацию ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов. Несмотря на наличие патогенетического лечения опиоидной зависимости, в частности, применение лекарственных средств, блокирующих опиоидные рецепторы, приверженность данному лечению остается достаточно низкой. Поэтому проведение глубокого и разностороннего исследования, направленного на разработку новой стратегии стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов, является своевременным, в полной мере отвечающим задачам современной наркологии. Актуальность и практическая значимость темы рецензируемого автореферата не вызывает сомнений. Диссертантом проведено многоплановое комплексное исследование эффективности, безопасности и переносимости налтрексона в пероральной форме и двух формах пролонгированного действия дополненное исследованием влияния генетических факторов на ответ на терапию.

Несомненным достоинством работы является высокий методический уровень ее выполнения с применением корректного дизайна исследования, использованием адекватного количества современных методик, соответствующих цели и задачам методов статистической обработки.

Теоретическая и практическая значимость результатов диссертационной работы Е.А. Блохиной определяется тем, что предложенная стратегия стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов может быть использована в наркологической практике и программах переподготовки и усовершенствования врачей психиатров-наркологов. Полученные новые данные о влиянии генетических факторов на эффективность противоресививной терапии налтрексоном будут, безусловно, полезны при составлении

индивидуальных планов лечения больных опиоидной зависимостью. Использование результатов исследования эффективности и безопасности налтрексона в пероральной форме и двух формах пролонгированного действия как средств стабилизации ремиссии у больных с зависимостью от опиоидов, без сомнения, могут быть использованы как в методических рекомендациях для врачей психиатров-наркологов, так и в качестве основы для дальнейших исследований.

Приведенные в автореферате результаты исследования и сформулированные выводы аргументированы, логично вытекают из поставленной цели и задач исследования. Замечаний к содержанию и оформлению автореферата нет.

Вышеизложенное позволяет сделать заключение, что диссертационная работа Блохиной Елены Андреевны на тему «Стабилизация ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов с помощью налтрексона в различных лекарственных формах» по своей актуальности, научной новизне, фундаментальности, научно-практической значимости соответствует требованиям пунктов 9 и 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. в редакции Постановления Правительства №355 от 21.04.2016 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Блохина Е.А. достойна присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.27 – наркология; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заведующий кафедрой психиатрии и наркологии
Федерального государственного бюджетного образовательного
учреждения высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук, доцент

 Гречаный Северин Вячеславович



Королева С.В. 2
А. Водова С.А.
10 10

ОТЗЫВ

на автореферат 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. Известно, что большинство наркозависимых в России являются потребителями опиатов, при этом у значительной части из них есть сопутствующая инфекция в виде гепатитов и ВИЧ-инфекции. Этот факт ставит перед участниками лечебного процесса задачу максимальной оптимизации ведения таких больных на всех этапах. В настоящий момент терапия синдрома отмены опиатов широко разработана. В то же время вопрос о методах стабилизации ремиссии у пациентов, страдающих опиатной зависимостью, остается открытым. Крайне важным представляется решение задачи оптимизации существующей фармакотерапии и психотерапии и сроков проведения лечения у этих пациентов.

Улучшение результатов реабилитации больных с опиатной зависимостью за счёт применения пролонгированных форм антагониста опиатных рецепторов налтрексона и определения эффективности терапии в зависимости от генетического профиля пациентов определяет актуальность рецензируемой работы.

Научная новизна работы заключается в том, что на основании проведенных исследований обоснована схема применения пролонгированных форм налтрексона в сочетании с психотерапией у пациентов с опийной наркоманией, которая позволяет предотвратить рецидив данного заболевания. В диссертационной работе проведен систематизированный анализ результатов выполненных исследований, позволяющий сделать вывод об эффективности и целесообразности применения каждой из трех изученных лекарственных форм налтрексона (энтеральной, имплантируемой и инъекционной) в каждом индивидуальном случае.

Практическая значимость работы обусловлена внедрением в практику схемы фармако- и психотерапии у пациентов с опийной наркоманией с учётом их генетического профиля, что позволит повысить эффективность мер по стабилизации ремиссии у данной категории больных.

Исследование проведено на объемном клиническом материале - 857 больных с синдромом зависимости от опиатов. Используемые методы исследования являются достаточно современными, информативными и воспроизводимыми.

Результаты работы целесообразно использовать в практике работы амбулаторных наркологических отделений, осуществляющих лечение больных с опийной наркоманией; а также в учебном процессе тематических и общих усовершенствований по наркологии.

Судя по автореферату, диссертация Блохиной Е.А. является весьма актуальной и представляет целый ряд новых научных положений и практических нововведений, в сумме имеющих большое научное и практическое значение для улучшения качества оказания наркологической помощи больным с опийной наркоманией.

Диссертационная работа Блохиной Елены Андреевны на тему «Стабилизация ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов с помощью налтрексона в различных лекарственных формах» является самостоятельным, логически построенным, завершенным научно-квалифицированным исследованием, в котором содержится решение актуальной для фармакологии и клинической фармакологии, а также наркологии проблемы улучшения эффективности противорецидивной фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов. Актуальность проведенного исследования, его научная новизна и практическая и теоретическая ценность позволяют заключить, что диссертационная работа Е.А. Блохиной соответствует требованиям пунктов 9 и 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. в редакции Постановления Правительства №355 от 21.04.2016 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор достоин присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.27 – наркология; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Заведующая лабораторией фармакологической
регуляции состояний зависимости,
д.б.н., профессор РАН
тел.: (495)601-22-38
e-mail; kolik@academpharm.ru

Л.Г.Колик

125315, Москва, ул Балтийская, д.8 ФГБНУ «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В.Закусова» Телефон: +7(499)151-18-81; Факс:+7(499)151-12-61)

Подпись д.б.н. Л.Г. Колик подтверждаю

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В.Закусова»
Кандидат биологических наук



В.А.Крайнева

« 12 » октября 2020г.

ОТЗЫВ

на автореферат 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.

Внимание наркологов к вопросам стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов определяется широкой распространенностью данного заболевания у населения различных стран. Диссертационная работа Блохиной Е.А. посвящена решению одной из наиболее важных практических сторон проблемы – улучшению результатов фармакотерапии при опиоидной зависимости.

Исследование основано на большом материале (857 пациентов). В основу диссертационной работы легли результаты трех масштабных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований. Выполнен сравнительный анализ результатов лечения пациентов налтрексоном в энтеральной, имплантируемой, инъекционной формах и плацебо. Установлено, что формы налтрексона пролонгированного действия превосходят по своей эффективности пероральный налтрексон и плацебо, при этом не уступая по безопасности и переносимости. Важной частью работы явилось фармакогенетическое исследование эффективности терапии налтрексоном в пероральной и имплантируемой лекарственных формах для стабилизации ремиссии при синдроме зависимости от опиоидов. На основе полученных данных можно говорить об ассоциации определенных однонуклеотидных вариантов с ответом на терапию налтрексоном. Выводы по работе достоверны и подтверждаются статистической обработкой с использованием современных компьютерных программ.

Представленные в автореферате результаты подтверждают, что наиболее перспективной стратегией стабилизации ремиссий при опиоидной зависимости является длительная блокада опиоидных рецепторов, основанная на применении лекарственных форм с замедленным высвобождением налтрексона, в сочетании с персонализацией фармакотерапии с выявлением генетических маркеров, ассоциированных с ответом на терапию.

Изложение материала в автореферате является подробным и логичным. Выводы соответствуют задачам исследования, сформулированы четко. Практические рекомендации конкретны и могут быть рекомендованы для широкого внедрения в наркологическую практику.

Принципиальных замечаний по содержанию автореферата нет.

Таким образом, диссертация Блохиной Елены Андреевны на тему «Стабилизация ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов с помощью налтрексона в различных лекарственных формах», является самостоятельной завершенной научной квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором клинических исследований разработаны теоретические положения и практические предложения, совокупность которых можно оценить как новое значимое достижение в наркологии.

Работа отвечает требованиям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24.09.2013, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.27 – наркология; 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Зав. кафедрой медицинской и общей психологии
Казанского государственного медицинского университета
доктор медицинских наук (психиатрия 14.01.06), профессор



В.Д. Менделевич

Подпись	<i>В.Д. Менделевич</i>
	удостоверяю.
Специалист по кадрам	<i>С.В. Железняк</i>
« 14 »	10 20 20 г.

ОТЗЫВ

на автореферат 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.

Диссертационная работа Е.А. Блохиной посвящена решению важной научно-практической проблемы – повышению эффективности противорецидивной фармакотерапии синдрома зависимости от опиоидов (СЗО). Несмотря на то, что лечение, направленное на профилактику рецидива СЗО разработано, вопрос об его эффективности остается открытым и существует необходимость внедрения в наркологическую практику современных научно обоснованных подходов к стабилизации ремиссии при данном заболевании. Необходимо совершенствование фармакотерапии, направленной на профилактику срыва и рецидива зависимости. Крайне важным представляется решение проблемы недостаточной и избирательной эффективности мер по стабилизации ремиссии при СЗО, что может быть обусловлено генетическими различиями между пациентами. Вопросы стабилизации ремиссии при СЗО достаточно хорошо освещены в отечественных и зарубежных источниках, однако, публикации, позволяющие оценить существующие подходы к лечению с точки зрения доказательной медицины немногочисленны. Актуальность фармакогенетических исследований обусловлена широкими перспективами развития персонализированной терапии на основе генетического тестирования пациентов, которое активно внедряется в клиническую практику.

Целью диссертационного исследования Е.А. Блохиной была оценка эффективности, безопасности и переносимости антагониста опиоидных рецепторов налтрексона в трех лекарственных формах (имплантируемой, инъекционной и энтеральной) в качестве средства

стабилизации ремиссии и профилактики рецидива синдрома зависимости от опиоидов.

Теоретическая и практическая значимость выполненного диссертационного исследования не вызывает сомнения. Научно доказано умеренное стресспротективное и антикрейвинговое действие адьювантной терапии гуанфацином в период ранней ремиссии при СЗО. Показано, что депо-формы налтрексона (инъекционная и имплантируемая) превосходят по эффективности налтрексон в энтеральной форме и при этом характеризуются хорошей переносимостью и безопасностью. Обоснована целесообразность предварительного генетического тестирования больных с целью выявления категорий пациентов, потенциально резистентных к терапии налтрексоном, что может повысить эффективность стабилизации ремиссии зависимости от опиоидов в стационарных и амбулаторных наркологических учреждениях, специализирующихся на лечении и реабилитации данной категории больных. Практические рекомендации сформулированы четко и будут полезны в наркологической практике.

Анализ автореферата диссертации Е.А. Блохиной на тему: «Стабилизация ремиссии у больных с синдромом зависимости от опиоидов с помощью налтрексона в различных лекарственных формах» позволяет сделать вывод, что данное диссертационное исследование является законченной работой, выполненной по актуальной теме, в которой содержится решение проблемы недостаточной эффективности противорецидивной терапии СЗО.

На основании представленных в автореферате результатов, можно сделать заключение, что по своей актуальности, объему проведенного исследования, научной новизне, практической и теоретической значимости диссертационная работа Е.А. Блохиной отвечает требованиям пунктов 9 и 10 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации №842 от 24.09.2013 г. в редакции Постановления Правительства №355 от 21.04.2016 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора медицинских наук, а ее автор Е.А. Блохина заслуживает присуждения

ученой степени доктора медицинских наук по специальностям:
14.01.27 – наркология; 14.03.06 – фармакология, клиническая
фармакология.

Заведующий кафедрой фармакологии
ИКМ им. Н.В. Склифосовского
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет)
доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Владимир Петрович Фисенко

Настоящим разрешаю использование своих персональных данных

Владимир Петрович Фисенко



Уполномоченный
Коммерченна О.В.
08.02.2013

Федеральное государственное автономное образовательное
учреждение высшего образования Первый Московский
государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский
Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2
тел: +7(499) 248-05-53

Адрес электронной почты:
rektorat@sechenov.ru, expedition@mma.ru