

ОТЗЫВ

официального оппонента профессора Чепура Сергея Викторовича на диссертацию Лоладзе Александре Тариеловича «Особенности клинического течения и интенсивной терапии острого отравления метадоном», представленную к публичной защите в диссертационном совете 68.1.005.01 при ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России по специальностям 3.3.4. Токсикология и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Актуальность диссертационного исследования, *во-первых*, определена расширением спектра психотомиметических токсических субстанций, в т.ч. с наркотическими свойствами, ростом частоты отравлений ими лиц работоспособного возраста и обуславливающими смертельный исход интоксикаций осложнениями, риски возникновения которых также возросли. Среди спектра субстанций обоснованно выбран метадон, относительно доступный и легально применяемый как средство лечения наркотической зависимости в ряде стран. Для отравлений метадоном прослежены общие тенденции - по Санкт-Петербургу частота отравлений кратно возросла, значимо превысив показатели героиновых интоксикаций.

Вторым аргументом, определяющим актуальность следует считать прослеженную ранее для других опиатов неэффективность рекомендованной налоксоновой терапии. Многократно показано, что дело не в антагонизме налоксона и его слабой конкуренции с ядом за μ -опиоидные рецепторы, но в фармакокинетическом профиле относительно гидрофильного препарата с короткой продолжительностью действия. Важно заметить, что формируемый стандартами подход к опиатам, как к группе с однородными клиническими проявлениями отравлений, нельзя признать справедливым - каждый представитель этой группы токсикантов имеет свой спектр активности, определяемый не только воздействием на μ -рецепторы, как исключительную мишень действия налоксона. Следует также отметить, что «неспецифические поражения», относимые автором к гипоксическим, также в известной степени опосредованы влиянием опиатов на экстрацеребральные рецепторы и требуют подбора для их коррекции антагониста с иным нежели налоксон профилем фармакологической активности, однако эти подходы не нашли отражения в диссертационном исследовании.

Эти обстоятельства послужили аргументами для проведения диссертационного исследования с **целью** исследования особенностей

клинического течения, метаболических расстройств и повышения эффективности интенсивной терапии острого тяжелого отравления метадонем. Задачи исследования сформулированы корректно, а их решение обеспечивает достижение поставленной цели.

Новизна работы определена следующими критериями. *Во-первых*, определены особенности клинического течения изолированных отравлений метадонем, без его применения в качестве заместительного средства терапии наркоманий. Сравнение характеристик (преобладание нарушений кислородтранспортной системы) проведено по отношению к героину, имеющему более направленный спектр μ -опиоидной активности. *Во-вторых*, прослежены особенности антагонизма налоксона при острых тяжелых отравлениях метадонем. Автор не рискнул предположить, что введение чистого μ -антагониста (согласно определениям к μ -рецепторам относят те, которые ингибирует налоксон) способствует экранированию мишени и определяет перераспределение активности метадона при тяжелых отравлениях в сторону иных механизмов его действия, хотя это во многом следует из полученных им материалов. Тогда как значению свойств цитофлавина, применение которого весьма условно гармонизирует терапевтические стандарты с реальными наблюдениями, уделено избыточное внимание. Сарказм оппонента основан на данных большого количества исследований особенностей проявления антагонизма различных лигандов опиоидных рецепторов, но имеет один изъян – доступность быстрой аналитической верификации ядов в биосредах, при её отсутствии подходы к применению антиоксидантов и антигипоксантов обоснованы патогенетическими принципами и направлены на купирование вторичных проявлений.

Теоретическая и практическая значимость работы состоит в выявлении закономерностей ухудшения налоксоном кислородтранспортных процессов у пациентов с острым тяжелым отравлением метадонем и предложению цитофлавина для их коррекции, что несомненно составляет теоретическую ценность работы. Сформированные диагностические алгоритмы обследования отравленных с выявлением показаний для коррекции терапии внедрены в практику клинической работы токсикологического стационара.

Методология и методы исследования. Для достижения поставленной цели использованы результаты лечения 137 пациентов в коматозном

состоянии с острыми отравлениями героином (диацетилморфином, 15 пациентов) и метадоном (122 пациента, распределенных в соответствии с задачами на три группы сравнения 75, 16 и 31 пациентов) в Центре лечения острых отравлений СПБНИИ СП им. И.И. Джанелидзе, включенных в исследование согласно сформированным критериям (кома, ОДН, миоз, подтверждение этиологии отравления, возраст 18-63 года). Идентификацию метаболитов героина и метадона проводили в моче с применением газожидкостной хроматографии в сочетании с масс-спектрометрией низкого разрешения (ГХ/МС). Для анализа использованы основные клинико-биохимические показатели, состояние кислородтранспортной системы. Сравнение характеристик проводили с 20 здоровыми добровольцами.

На третьи и пятые сутки проводили общеклиническое исследование крови и контроль биохимических показателей, оценивали газовый состав артериальной и венозной крови. Из инструментальных методов контроля состояния применяли ЭКГ, УЗИ органов брюшной полости и спиральную компьютерную томографию. Результаты измерений подвергнуты адекватной статистической обработке с применением с учетом размеров выборок непараметрических методов анализа.

Положения, выносимые на защиту, доказательства которых составляет суть диссертационной работы сформулированы корректно, обладают несомненной новизной и в виде обоснованных в работе постулатов отражают квинтэссенцию достигнутых результатов научного поиска.

Содержание диссертации целиком **соответствует паспортам специальностей 3.3.4 Токсикология и 3.1.12 Анестезиология и реаниматология**, по которым она представлена к защите.

Структура диссертации. Работа имеет классическую структуру и изложена в виде специально подготовленной рукописи на 136 листах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Диссертация иллюстрирована 27 таблицами. Список литературы содержит 209 актуальных источников отечественных и зарубежных авторов.

Во введении представлены необходимые обоснования актуальности и научной новизны работы, сформулированы целевые установки и приведены положения, выносимые на защиту, определены категории научной и практической значимости работы, приведены данные по её апробации.

В первой главе описаны современных представления о токсическом действии героина (диацетилморфина) и метадона, а также данные о патофизиологии формируемых нарушениях и подходах к их коррекции.

Во второй главе изложены материалы и методы исследования.

В третьей главе описаны результаты сравнительного анализа течения острых отравлений героином и метадоном, общие и отличительные характеристики действия этих опиатов. Отмечено, что при сходных временных интервалах состояние пациентов, поступивших с отравлением метадоном, было более тяжелым и потребовало достоверно более длительного лечения в условиях ОРИТ, более длительных сроков госпитализации, сопровождалось более высокой летальностью. Для метадона прослежено явление ренаркотизации (24 %) с повторным угнетением дыхания (время наступления не прослежено и в материалах диссертации и автореферата не приведено) и последствий позиционного сдавления с системным рабдомиолизом. У отравленных метадоном прослеживали более выраженный лактат-ацидоз и признаки респираторной гипоксии вследствие ОДН.

В четвертой главе проанализированы результаты применения средств антидотной терапии при остром отравлении метадоном на догоспитальном этапе (16 пациентов, 14 мужчин и 2 женщины). Показана возможность нарушения кислородтранспортных процессов при введении опиатоликтика налоксона (0,4 мг в/в) при тяжелых отравлениях метадоном. Автор не приводит собственных результатов применения налоксона при отравлениях героином, но, опираясь на опубликованный зарубежный опыт, констатирует, что применение налоксона при отравлениях героином дает возможность даже избежать госпитализации отравленных. При сравнении состояния пациентов, получавших и не получавших налоксон, показано, что в группе с применением опиатоликтика пятикратно возрастала продолжительность комы, возрастала потребность в ИВЛ и её длительность, возрастали риски отека головного мозга и аспирации.

Применение налоксона двукратно увеличивало частоту ренаркотизации, на третьи и пятые сутки отмечены более высокие значения фракции выдыхаемого кислорода, что на фоне снижения показателей альвеолярной вентиляции и легочного шунтирования на третьи сутки косвенно свидетельствовало о риске ОРДС, присутствовала более выраженная тканевая гипоксия (снижены индексы утилизации кислорода в тканях и артериовенозной разницы по кислороду).

В пятой главе изложены результаты применения антигипоксанта цитофлавина при острых тяжелых отравлениях метадоном (31 наблюдение) и его роль в коррекции гипоксических состояний, вызванных нарушением кислородтранспортных систем при отравлении метадоном. Цитофлавин – комбинированный препарат (янтарная кислота, инозин, никотинамид, рибофлавин, меглюмин, гидроксид натрия), включающий антигипоксанты, энергизирующие ингибиторы АДФ-рибозилирования, корректоры кислотности и органические ПАВы, препятствующие микроэмболиям при массивных повреждениях. Его введение способствовало снижению риска отека головного мозга и ОРДС, нормализации показателей газообмена, в особенности за счет показателей тканевых процессов.

По результатам проведенного исследования сформулированы заключение, выводы и практические рекомендации, которые вытекают из результатов сравнения полученных данных, однако не структурированы и носят половинчатый характер.

Прочтение диссертации выявляет неразрешенные противоречия в дизайне исследования.

Во-первых, несомненно доказанным автором фактом следует признать отрицательное влияние налоксона на протекание интоксикации метадоном, тогда как его эффекты при передозировке героина автором не проверялись, а результаты зарубежных исследований свидетельствуют о положительном влиянии опиоидолитика. Таким образом, напрашивающийся вывод об ограничении показаний к введению налоксона при отравлении метадоном требует токсикохимической идентификации этиологии отравления! Группа больных, сформированная автором, получала налоксон на догоспитальном этапе, когда провести адекватную верификацию токсиканта не возможно. В этой связи с учетом организационных факторов и сроков доставки пациентов в токсикологический стационар автор мог бы сформировать рекомендации:

- либо по отсроченному (30-60 мин) введению опиоидолитика при героиновой интоксикации после проведения первичной токсикохимической экспертизы мочи (при необходимости получить пункцией мочевого пузыря) в условиях приемного покоя. Такая эмпирическая тактика была опробована ранее, причем введение антидота осуществляли не ранее чем через 30 мин после отравления в больших дозах.

- либо определить необходимость замены налоксона в перспективе на препарат с более широким спектром фармакологической активности и

продолжительностью действия, исключаяющей μ -рецептор опосредованные реинтоксикации. Вывод о нецелесообразности введения налоксона диссертант сделал только применительно к тяжелым отравлениям метадоном.

Во-вторых, ещё одним важным аргументом следует признать неадекватность оценки тяжести интоксикации при сравнении состояния нелеченых пациентов и отравленных, получавших налоксон, тяжесть отравления которых, определяемая дозой яда, могла быть изначально выше, тогда как примененные методические подходы этого не учитывали.

В-третьих, при оценке эффективности цитофлавина сравнение осуществляли между второй и четвертой группами, тогда как согласно описанным эффектам логичнее было применить цитофлавин у лиц после введения налоксона и скорректировать в стационаре последствия введения опиоидов на догоспитальном этапе. Эти терапевтические решения напрашиваются, однако такие группы сравнения не сформированы.

Эти аспекты следует затронуть в научной дискуссии по работе и учесть при планировании дальнейших исследований.

Степень достоверности работы основана на использовании репрезентативных выборок, сформированных по результатам комплексного обследования пациентов при их лечении в условиях реанимационного отделения (137 отравленных метадоном и героином, 20 пациентов контрольной группы), применением аппаратных методов контроля метаболических показателей, исключаяющих ошибки индивидуального подхода, достаточными сроками исследования и использованием адекватных статистических методов для сравнения данных.

Апробация результатов проведена на региональных и всероссийских научных форумах. Результаты исследования оформлены в виде 4 статей в рецензируемых научных журналах, входящих в базы данных Scopus и Pubmed, и рекомендованных ВАК, и 11 публикаций в сборниках материалов конференций. Материалы исследования внедрены в учебный процесс СЗМУ им. И.И. Мечникова и использованы для составления национальных клинических рекомендаций.

Личное участие автора в проведении исследования не вызывает сомнения. Больные, включенные в исследование, ежедневно осматривались автором. Им осуществлено накопление данных для анализа и проведено сравнение результатов, подготовлено описание результатов исследования и

публикации результатов работы. Выводы о основные положения исследования обсуждены с научными руководителями работы.

Содержание автореферата соответствует содержанию диссертации. Работы написана корректным языком, исключая двойное толкование результатов.

Несмотря на выявленные противоречия следует дать высокую оценку изученного материала за его научную честность и добротность в получении данных, детальное описание позволяет всемерно использовать выявленные факты в последующем научном поиске, а клиническое применение результатов на настоящем этапе обеспечивает повышение эффективности лечения больных, что позволяет признать цель исследования достигнутой.

В ходе прочтения диссертации и автореферата возникли **замечания**, не имеющие принципиального характера и не снижающие впечатление о качестве исследований (применение средств терапии, а не терапии; приведение критериального значения достоверности $p < 0,05$ и последующие уточнения достоверности с порядком, которые при снижении ниже выбранного значения не имеют существенного смысла и в сравнении не фигурируют; мелкие стилистические ошибки и т.д.). Приведенные замечания не требуют комментариев.

При прочтении диссертации возник ряд **вопросов**, требующих уточнения в ходе диссертационной дискуссии и подчеркивающих интерес к проведенному исследованию:

1. Известно, что помимо μ -опиоидной активности метадон относят и к антагонистам NMDA-рецепторов. В какой мере эти свойства, наравне с воздействием на экстрацеребральные опиоидные системы определяют выявленные нарушения метаболизма?

2. Согласно кинетическому профилю метадона концентрации в плазме в зависимости от формы приёма достигают пиковых значений через 1-7,5 ч, а период полувыведения варьирует от 8 до 59 ч (в среднем 55 ч у лиц однократно принявших препарат и 24 ч у лиц с толерантностью к опиоидам). Аналогичные характеристики налоксона после внутривенного введения составляют: пиковые концентрации - через 0,5-1 мин (эффект через 1-3 мин), время полувыведения до 3-4 ч. Возможно ли согласно описанной симптоматики объяснить кинетические механизмы формирования реинтоксикаций при применении налоксона? Следует ли из этих сравнений, что изначальная доза

опиата у таких пациентов была выше, чем у лиц со сходной симптоматикой без введения налоксона?

Заключение: диссертационное исследование Лоладзе Александре Тариеловича «Особенности клинического течения и интенсивной терапии острого отравления метадонном», представленное к публичной защите по специальностям 3.3.4. Токсикология и 3.1.12. Анестезиология и реаниматология и выполненное под руководством докторов медицинских наук доцентов А.Н. Лодягина и Б.В. Батоцыренова, представляет собой законченное, самостоятельное научное исследование, которое с применением современных научных методик и статистического анализа результатов решает задачу повышения эффективности терапии отравлений метадонном и формирования системы исходных данных для совершенствования оказания скорой и неотложной помощи отравленным опиоидами. По совокупности полученных результатов, качеству проведенных исследований, их актуальности и новизне, личному вкладу диссертанта исследование А.Т. Лоладзе полностью соответствует требованиям п. 9, 13 и 14 Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденном постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 г., предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, а её автор – сформировавшийся врач-специалист, проявивший способность к анализу полученных данных и совершенствованию на их основе тактики терапии отравлений, безусловно достоин присуждения искомой степени.

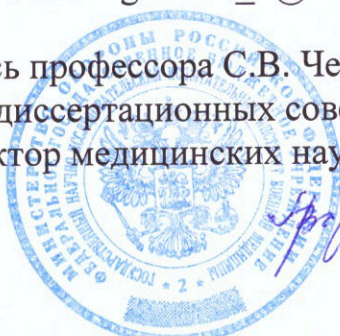
Официальный оппонент - начальник ФГБУ
«Государственный научно-исследовательский
испытательный институт военной медицины»
Министерства обороны Российской Федерации
доктор медицинских наук профессор (3.3.4. Токсикология)

С.В. Чепур

«20» мая 2024 г.

195043, Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая, д. 4
тел./факс (812)775-02-41, e-mail: gniiivm_2@mil.ru

Подпись профессора С.В. Чепура заверяю
Ученый секретарь диссертационных советов ГНИИИ ВМ МО РФ
доктор медицинских наук доцент



А.В. Степанов

«20» мая 2024 г.