

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук

Болотиной Ларисы Владимировны на диссертационную работу
Румянцева Алексея Александровича «Оланзапин в профилактике и лечении
тошноты и рвоты у пациентов, получающих высокоэметогенную терапию»,
представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по
специальности 14.01.12 — онкология

Актуальность темы

Тошнота и рвота относятся к одним из наиболее частых осложнений химиотерапии злокачественных новообразований. Целью современной антиэметогенной терапии должно быть не только достижение полного контроля рвоты, но и купирование чувства тошноты. В то же время, по данным крупномасштабных клинических исследований широко используемые режимы профилактики тошноты и рвоты на основе антагонистов NK₁-рецепторов не обеспечивают достаточного контроля тошноты и большинство пациентов по-прежнему испытывают данное нежелательное явление во время лечения. Достижение полного контроля тошноты в процессе химиотерапии остается нерешенной проблемой онкологии.

Атипичный антипсихотический агент оланзапин представляется перспективным кандидатом для разработки новых режимов профилактики и лечения тошноты и рвоты, в то же время его применение в стандартных дозах ассоциировано с повышением риска развития нежелательной седации, которая может ограничивать его применение. Имеющиеся данные указывают на перспективность дальнейшего изучения оланзапина в качестве противорвотного препарата.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

На репрезентативной выборке, основанной на лечении 93 пациентов,

проведен детальный анализ результатов применения нового режима профилактики и лечения тошноты и рвоты. Полученные результаты доказывают эффективность и безопасность разработанного режима антиэметогенной терапии на фоне применения высокоэметогенных режимов лечения.

Достоверность полученных результатов обусловлена тем, что представленные в работе теоритические положения, выводы и методологические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке значительного объема материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам. Представленный объем клинических наблюдений и качество обработки данных являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, а также сформулированных автором выводов.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Полученные диссертантом результаты имеют большое научное и практическое значение. Диссертантом проведена обширная работа по анализу реальной ситуации с проведением антиэметогенной терапии в России. Выявлен дефицит снабжения учреждений здравоохранения современными противорвотными препаратами. Одновременно с этим предложено адекватное решение данной проблемы путем замены апрепитанта оланзапином.

На адекватном цели и задачам исследования клиническом материале проведено рандомизированное исследование II фазы, в рамках которого разработан новый режим профилактики тошноты и рвоты. На современном методическом уровне проанализированы различные аспекты применения разработанного режима профилактики тошноты и рвоты.

Полученные результаты и выводы могут быть рекомендованы к практическому применению всем специалистам, занимающихся лекарственной терапией злокачественных новообразований.

Содержание и завершенность диссертации

Диссертация состоит из введения, семи глав, выводов, клинических рекомендаций и списка литературы, включающего 107 источников, из которых 9 - работы отечественных авторов. Работа изложена на 110 страницах машинописного текста, иллюстрирована 11 таблицами и 8 рисунками, представлено 2 приложения.

В разделе «Введение» автором в краткой форме обоснованы актуальность проблемы, сформулированы цель и задачи исследования, представлены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, а также положения, выносимые на защиту.

Глава 1, «Обзор литературы», в полной мере отражены современные представления об этиологии и патогенезе развития тошноты и рвоты на фоне цитотоксической химиотерапии, отражены ключевые исторические аспекты развития противорвотной терапии, отражена информация об основных классах антиэметогенных препаратов и современные данные об их эффективности. Каждой группе препаратов посвящена отдельная подглава. Подробно проанализированы имеющиеся данные об эффективности и безопасности применения оланзапина. В разделе автор акцентирует внимание на основных дискуссионных и недостаточно изученных вопросах, касающихся его применения в онкологической практике. Материал главы изложен хорошим литературным языком. Замечаний к главе нет.

Глава 2, «Материалы и методы», автором подробно изложена концепция проводимого исследования, критерии включения и исключения пациентов из исследования, подробно указаны критерии оценки эффективности противорвотной терапии, для которой были использованы опросные листы на основе визуально-аналоговых шкал, которые приводятся автором в разделе «Приложения». Перед проведением исследования автором были выбраны ключевая первичная и вторичные конечные точки, сформулирована статистическая гипотеза, которая была использована для расчета необходимого количества пациентов для проведения данного исследования. Спорным моментом работы является отнесение режимов FOLFOXIRI/FOLXIRINOX к

высокоэметогенным режимам лечения, однако в обзоре литературы автор приводит убедительные аргументы корректности данного подхода. Других замечаний нет.

Глава 3, «Использование апрепитанта в реальной клинической практике в России», посвящена изучению проблемы обеспеченности российских онкологических пациентов препаратами апрепитанта. Как отмечает автор, клинические рекомендации единогласно признают применение трехкомпонентных режимов профилактики тошноты и рвоты стандартом профилактической противорвотной терапии для всех пациентов, получающих высокоэметогенные режимы лечения, однако реальная ситуация с обеспеченностью российских онкологических пациентов препаратами апрепитанта оставалась неизвестной. Автором была разработана оригинальная методология для проведения данной части исследования: путем анализа открытых источников данных о государственных закупках лекарственных препаратов было оценено снабжение государственных онкологических учреждений здравоохранения препаратами апрепитанта и фосапрепитанта. Для оценки потребности пациентов в противорвотной терапии автор выбрал только один лекарственный препарат, который однозначно классифицируется как высокоэметогенный – цисплатин. По результатам проведенного анализа автором было выявлено, что исходя из объемов государственных закупок апрепитанта не более 1/3 онкологических пациентов, получающих цисплатин, могло бы быть обеспечено апрепитантом. При этом многие другие пациенты также получают высокоэметогенные режимы лечения, а часть пациентов испытывают тошноту и рвоты даже на фоне проведения умеренноэметогенных режимов лечения. Эти данные указывают на абсолютно недостаточное снабжение онкологических пациентов препаратами апрепитанта и необходимость разработки новых высокоэффективных, но более экономически доступных режимов для профилактики тошноты и рвоты.

Глава 4, «Результаты применения нового режима противорвотной терапии», посвящена результатам разработки нового режима профилактики тошноты и

рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии. В проспективную часть диссертационной работы вошло 93 пациентки, которые при помощи процедуры рандомизации были разделены на группу оланзапина и апрепитанта; сформированные в результате случайного распределения группы были сбалансированы по основным демографическим характеристикам. Обращает на себя внимание, что практически все пациенты, включенные в исследование, были женщины, что может ограничивать возможность экстраполяции полученных данных.

Результаты исследования продемонстрировали статистически значимое увеличение частоты полного контроля тошноты, который был достигнут у 44,2% пациентов в группе оланзапина по сравнению с 24,0% в группе апрепитанта. Таким образом, первичная конечная точка исследования была достигнута. При проведении подгруппового анализа было выявлено отсутствие гетерогенности полученных результатов, в то же время автором было показано, что наибольшее преимущество от применения оланзапин-содержащего режима профилактики тошноты и рвоты получают пациентки, которые получали режимы химиотерапии с карбоплатином, а эффективность оланзапина и апрепитанта при применении других схем лечения была сопоставимой. Данные результаты следует интерпретировать с осторожностью вследствие ограничений, присущих подгрупповым анализам. Автор убедительно демонстрирует целесообразность применения оланзапин-содержащего режима профилактики тошноты и рвоты. Данная глава представляется логичным продолжением предыдущей: автором была выявлена проблема неадекватного снабжения онкологических пациентов препаратами апрепитанта и предложено её эффективное решение.

В разделе «Заключение» представлен анализ собственных результатов в параллели с мировыми данными, который полностью отражает себя суть выполненной работы. Проводится взвешенный анализ проблем, освещенных в диссертации, что логично подводит читателя к полученным выводам.

Выводы в количестве 5 соответствуют поставленным задачам и полностью отражают полученные результаты диссертационного исследования. Важность

полученных результатов и практическая значимость работы не вызывают сомнений.

Принципиальных замечаний к работе нет.

Оценка содержания и оформлении диссертации

Оценивая в целом диссертационное исследование Румянцева Алексея Александровича «Оланзапин в профилактике и лечении тошноты и рвоты у пациентов, получающих высокоэметогенную терапию» следует еще раз подчеркнуть, что оно имеет большое не только научное значение, но и непосредственное практическое применение. Не вызывает сомнений, что внедрение её результатов в практическую деятельность окажет позитивное влияние на результаты противорвотной терапии.

Заключение

Диссертация Румянцева Алексея Александровича «Оланзапин в профилактике и лечении тошноты и рвоты у пациентов, получающих высокоэметогенную терапию» является самостоятельной, законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании проведенных автором исследований сформулированы научные положения, совокупность которых может быть квалифицирована как крупный вклад в клиническую онкологию в области проведения сопроводительной терапии онкологическим пациентам. Автором проведена оценка проблемы обеспечения онкологических пациентов в России современной противорвотной терапией и предложен возможный вариант решения этой проблемы. Кроме того, определены факторы, позволяющие разработать индивидуальный подход к проведению антиэметогенной терапии.

В целом по своей актуальности, научной новизне и практической значимости результатов, полученных на современном методологическом уровне, диссертация Румянцева А.А. соответствует всем требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 (в редакции постановлений Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года N

335 и от 02 августа 2016 года № 748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора кандидата наук, а сам автор заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – «онкология».

Официальный оппонент:

Заведующая отделением химиотерапии отдела лекарственного лечения опухолей Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения

д. м. н.

Болотина Л.В.

14.11.2019

Подпись д.м.н. Болотиной Л.В. «заверяю»:

Ученый секретарь
МНИОИ им. А.П. Герцена – филиал
ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России



Жарова Е.П.

Адрес: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, д.3

e-mail: lbolotina@yandex.ru

тел.: +7(495) 945-75-51