

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, доцента Титова Константина Сергеевича 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

Цитостатическая химиотерапия злокачественных опухолей часто вызывает эметогенные эффекты, которые снижают качество жизни и ухудшают переносимость проведения системной терапии, а развитие рвоты в течение многих лет было одним из основных страхов пациентов при проведении противоопухолевого лечения. В связи с чем обеспечение пациентов наиболее эффективными средствами профилактики тошноты и рвоты является актуальной задачей клинической онкологии, а идеальной целью противорвотной терапии должен являться полный контроль данного нежелательного явления.

Изучаемый в работе оланзапин, относится к классу атипичных антипсихотических агентов. Он долго применялся в качестве средства для лечения различных расстройств психики, однако в последнее время различные исследователи указали на перспективность его применения в качестве средства профилактики тошноты и рвоты при цитотоксической химиотерапии. Как показали доклинические исследования, противорвотный эффект оланзапина реализуется благодаря его мощной ингибирующей активности в отношении ряда рецепторов ЦНС, включая различные подтипы серотониновых рецепторов, но в то же время, выявленные седативные эффекты, существенно ограничивают его применение в клинической практике, не умаляя, однако, перспективность его дальнейшего изучения в онкологической практике.

Поэтому, актуальность и своевременность выполненной автором диссертационной работы не вызывает сомнений.

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

Исследований, посвященных проведению антиэметогенной терапии и доступности современных антиэметиков российским онкологическим пациентам ранее не проводилось. Впервые в России автором было выявлено и обосновано наличие выраженного дисбаланса между потребностью пациентов в современных антиэметогенных препаратах и обеспеченностью ими онкологических учреждений. Достоверность и репрезентативность этой части исследований основана на инклюзивном анализе закупок лекарственных препаратов и на методологически точных расчетах потребности в них на примере цисплатина – препарата, характеризующегося наиболее ярко выраженным эметогенным потенциалом, в соответствии с современными классификациями цисплатин относится к классу высокоэметогенных лекарственных препаратов вне зависимости от режима дозирования. В ходе проспективной части данной диссертационной работы автором было проведено рандомизированное исследование II фазы, чей дизайн представляется тщательно методологически выверенным и соответствующим современным подходам к проведению клинических исследований. Благодаря использованию процедур рандомизации и стратификации было сформировано две сопоставимых по демографическим характеристикам группы пациентов, репрезентативных в отношении генеральной совокупности. В исследование было включено 93 пациента. Результаты исследования подтвердили исходную гипотезу – на фоне применения оланзапина было отмечено практически двухкратное повышение вероятности достижения полного контроля тошноты на фоне лечения. Также было зафиксировано улучшение частоты полного контроля рвоты в группе оланзапина. Вместе с тем, стоит отметить, что оценка эффективности антиэметогенной терапии производилась только после первого курса лечения, а влияние проведения последующих курсов химиотерапии на эффективность противорвотной терапии не изучалась. Данное замечание не носит принципиальный характер и не относится к недостаткам проведенного исследования. Концепция исследования и

сделанные автором выводы основаны на глубоком и скрупулёзном анализе данных большого количества литературы и научных исследований, сборе значительного количества собственных клинических наблюдений и тщательной проработке материала с использованием статистических методов, отвечающих современным требованиям доказательной медицины. Все это обеспечивают достоверность результатов исследования, а также сформулированных выводов.

Научная и практическая значимость полученных результатов

Полученные диссертантом результаты имеют большое научное и практическое значение. На современном методологическом уровне автором проведено одноцентровое рандомизированное клиническое исследование II фазы, в рамках которого была оценена эффективность нового режима противорвотной терапии у пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Оланзапин при применении в низких дозах показал высокую эффективность в качестве средства профилактики тошноты и рвоты.

Результаты диссертационной работы и основные выводы, сделанные в ходе проведения исследования, могут быть рекомендованы к изучению и внедрению в клиническую практику всем специалистам, которые занимаются проведением лекарственной терапии пациентам со злокачественными новообразованиями.

Содержание и завершенность диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, семи глав, выводов, клинических рекомендаций и списка литературы, который включает в себя 107 источников, из которых 9 являются работами российскими. Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста и иллюстрирована 8 рисунками, 11 таблицами, также автором включено 2 приложения, в которых находятся опросные листы, которые были использованы при проведении диссертационной работы. В разделе «Введение» автором кратко описаны основные данные об актуальности изучаемой проблемы, возможных путях её решения, а также сформулированы цель, задачи исследования, обозначены теоретическая и практическая значимость выполненной диссертационной работы, представлены положения, выносимые на защиту.

В 1 главе «Обзор литературы», изложены актуальные представления об истории развития антиэметогенной терапии. Подробно описаны современные принципы классификации тошноты и рвоты, ассоциированной с проведением химиотерапии, дано подробное описание основных классов противорвотных препаратов и их роли в профилактике и лечении тошноты и рвоты. Проведен сравнительный анализ эффективности различных современных режимов профилактики тошноты и рвоты с использованием апрепитанта и других антагонистов рецепторов нейрокина-1. Отдельное внимание уделено данным об эффективности и безопасности применения. Замечаний к данной главе нет.

В 2 главе «Материалы и методы» автором подробно описаны основные аспекты дизайна клинического исследования, а именно: критерии включения и не включения пациентов с подробным описанием характеристик пациентов, подходящих для участия в исследовании; описаны принципы рандомизации и стратификации пациентов; указаны критерии, по которым проводилась оценка эффективности проводимой противорвотной терапии. Перечислены все основные оцениваемые показатели исследования. Замечаний к главе нет.

В главе 3 «Использование апрепитанта в реальной клинической практике в России», проведено изучение проблемы обеспеченности онкологических пациентов в России современной антиэметогенной терапией на основе препаратов апрепитанта. Для проведения этой части исследовательской работы автором был проведен подробный анализ базы данных государственных закупок лекарственных препаратов для медицинского применения и оценены закупки антагонистов NK1-рецепторов, представленных на российском фармацевтическом рынке – апрепитанта и фосапрепитанта. Автором была проведена скрупулезная оценка проведенных тендеров на закупку этих препаратов и оценено их общее количество, поступившее в государственные учреждения здравоохранения. Это количество было соотнесено с закупками цисплатина. Было выявлено, что не более 32% пациентов, получающих цисплатин-содержащие режимы химиотерапии, могли бы быть обеспечены препаратами апрепитанта, что указывает на неудовлетворительную доступность

современных антиэметиков для пациентов. Более того, в некоторых регионах показатели доступности препаратов апрепитанта (Приволжский федеральный округ, Южный и Северо-Кавказский федеральные округа) данные показатели находились на уровне 10%, что свидетельствует о фактической недоступности современной антиэметогенной терапии для пациентов. Принципиальных замечаний к главе нет, однако хотелось бы порекомендовать автору продолжить исследования в этом направлении для получения более полной картины.

4 глава «Результаты применения нового режима противорвотной терапии», посвящена собственным результатам изучения разработанного оланзапин-содержащего режима профилактики тошноты и рвоты. Включались пациенты, которым проводилась высокоэметогенная химиотерапия, суммарно было включено 93 пациентки, что в соответствии со статистической гипотезой исследования было достаточным для выявления значимых различий в эффективности противорвотной терапии между группами исследования.

По результатам исследования первичная конечная точка была достигнута: было выявлено значительное улучшение результатов контроля тошноты и рвоты на фоне применения оланзапина, различия были клинически и статистически значимыми. Полный контроль тошноты, который определялся как полное отсутствие тошноты и потребности в использовании дополнительных антиэметиков, был достигнут у 44,2% пациентов в группе оланзапина по сравнению с всего 24,0% пациентов в группе стандартной терапии апрепитантом. В то же время, обращает на себя внимание то, что итоговые цифры полного контроля тошноты оказались значительно ниже, чем предполагалось в гипотезе исследования.

Заключение представлено в виде краткого обсуждения материалов диссертации и сопоставления их с данными литературы. **Выводы** соответствуют поставленным задачам и отражают результаты исследования. Принципиальных замечаний по содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Автореферат достаточно полно отражает содержание диссертации.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Румянцева Алексея Александровича «Оланзапин в профилактике и лечении тошноты и рвоты у пациентов, получающих высокоэметогенную терапию» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненного исследования осуществлено решение актуальной научной и практической задачи современной онкологии. По актуальности проблемы, достаточному объему исследования, современному методологическому уровню, новизне результатов и их высокой научно-практической значимости работа соответствует п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней» №842 от 24 сентября 2013 года (в редакции постановления Правительства Российской Федерации от 21 апреля 2016 года №335 и от 2 августа 2016 года №748), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор заслуживает присуждения искомой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.12 – онкология.

Официальный оппонент:

Заведующий онкохирургическим отделением

опухолей кожи и мягких тканей

ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ

д. м. н., доцент



Титов К.С.

19.11.2019

Подпись д.м.н., доцента Титова К.С. «заверяю»:

Ученый секретарь

ГБУЗ МКНЦ им. А.С. Логинова ДЗМ,

к.м.н.



Косачева Т.А.

г. Москва, ул. Шоссе Энтузиастов, д. 86.

e-mail: ks-titov@mail.ru тел.: +7(495) 304-30-39