

ОТЗЫВ

официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Зырянова Сергея Кенсариновича на диссертацию Капланова Камиля Данияловича «Сравнительный клинико-фармакологический анализ и оптимизация фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина» представленной к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.3.6 - Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.28 - Гематология и переливание крови.

Актуальность темы диссертации

Успехи терапии лимфопролиферативных заболеваний прежде всего связаны с прогрессом в правильной диагностике заболеваний этой группы и совершенствованием комбинированной цитостатической фармакотерапии. В группе неходжкинских лимфом более 80% всех нозологических форм представлены опухолями В-клеточного происхождения. Среди агрессивных форм заболеваний у лиц взрослого возраста преобладает диффузная В-крупноклеточная лимфома и лимфома Ходжкина, показатели ежегодной заболеваемости которыми составляют соответственно 4-5 и 2,2 случая на 100 000 населения. Другие варианты агрессивных В-клеточных лимфом характеризуются меньшей частотой заболеваемости, но также представляют определенные проблемы при выборе фармакотерапии первой линии и крайне негативный прогноз при рефрактерности к лечению и рецидивировании. Показатели ежегодной заболеваемости для таких форм, как мантийноклеточная лимфома (МКЛ), первичная медиастинальная В-крупноклеточная (ПМВКЛ) и лимфома Беркитта, составляют соответственно 0,64, 0,04 и 0,3 на 100 000 населения.

Важно отметить, что адекватная цитостатическая фармакотерапия может привести к полному излечению таких заболеваний, как ДВККЛ, лимфома Ходжкина, ПМВКЛ и лимфома Беркитта. Однако в случае рефрактерности и рецидивирования выбор возможных опций крайне небольшой, а частота достижения ремиссий и их длительность уменьшаются с каждым эпизодом прогрессирования. Так, иммунохимиотерапия R-CHOP-21 (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон) остается эффективным и малотоксичным методом терапии при ДВККЛ, но не позволяет излечить более 30% впервые выявленных случаев, прогноз которых после констатации рефрактерности очень неблагоприятный – медиана общей выживаемости составляет около 5-6 месяцев. Определенной попыткой преодоления молекулярно-биологических факторов, лежащих в основе устойчивости опухолевых клеток к цитостатическому воздействию и иммунотерапии, является интенсификация

цитостатического воздействия, применение резервных препаратов без перекрестной резистентности с назначаемыми в первой линии и закрепление достигнутой ремиссии аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток.

При лимфоме Ходжкина возможность высокой частоты излечения была продемонстрирована в самом начале эры комбинированной цитостатической фармакотерапии – метода, постепенно вытеснившего самостоятельное значение лучевой терапии и снизившего ее роль. Однако даже на современном этапе до 20% пациентов с лимфомой Ходжкина демонстрируют рефрактерность/ рецидивирование к терапии первой линии, что требует в последующем назначения резервных цитостатиков и препаратов из групп конъюгированных моноклональных антител и ингибиторов контрольных иммунных точек.

Для заболеваний принципиально неизлечимых на современном этапе, таких как мантийноклеточная лимфома, адекватная фармакотерапия может обеспечить длительный безрецидивный период, хорошее качество жизни и быть своего рода «мостом» к назначению новых, постепенно внедряемым классов препаратов.

Оптимизация фармакотерапии лимфопролиферативных заболеваний является необходимым условием снижения риска рефрактерного/ рецидивирующего течения, продления безрецидивной и общей выживаемости. Бесспорным стандартом тестирования сравнительной эффективности лечебных опций являются рандомизированные клинические исследования (РКИ), однако критерии включения выступают существенным механизмом селекции пациентов и, как следствие, отличия результатов терапии в исследовании и в реальной клинической практике. Целая категория пациентов не включается в РКИ по причине возрастных и коморбидных характеристик. Вместе с этим, источником информации о результатах реальной клинической практики могут выступать данные популяционных регистров, позволяющие получить сведения о токсических осложнениях, частоте достижения ремиссий и показателях выживаемости во всех группах больных. Это может помочь выделить актуальные факторы риска, характеристики и численность групп пациентов, наиболее нуждающихся в новых препаратах и методах мониторинга эффективности терапии.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне.

Разработаны и предложены несколько новых программ фармакотерапии для пациентов с агрессивными лимфомами.

Выделена группа пожилых пациентов с лимфомой Ходжкина, традиционно

не включающаяся в РКИ, помощь которой может быть ограничена в реальной практике паллиативной монокимиотерапией. Для этих пациентов автором разработана эффективная и безопасная комбинация, включающая идарубицин, винбластин, дакарбазин и гемцитабин. При минимальном риске кардиологических и пульмонологических токсических осложнений данная комбинация может обеспечить персонализированный подход в выборе лечения для пожилых пациентов.

Для группы пациентов с мантийноклеточной лимфомой предложена модификация одного из высокодозных и высокотоксичных режимов, включающая высокие дозы цитарабина, но исключающая высокие дозы метотрексата. Данный подход позволил достичь оптимального сочетания приемлемой гематологической и экстрамедуллярной токсичности и длительной беспрогрессивной выживаемости.

Проанализирована сравнительная эффективность комбинированной фармакотерапии BEACOPP-14, включающей прокарбазин, и этой же программы, но с дакарбазином. Доказана одинаковая эффективность обоих методов в частоте достижения ремиссий и длительности общей выживаемости.

Среди причин снижения дозоинтенсивности цитостатических препаратов и развития гематологической токсичности автором рассмотрена роль аллельных полиморфизмов генов, кодирующих ферменты биотрансформации доксорубина, этопозида и циклофосамида (CYP1A1, ацетилтрансфераза 2, глутатион-S-трансфераза).

Материал исследования позволил пересмотреть значение некоторых факторов риска, входящих в Международные прогностические шкалы для диффузной В-крупноклеточной лимфомы и лимфомы Ходжкина.

Эффективность и безопасность фармакотерапии проанализированы с использованием современных статистических методик, рекомендации по стратификации групп риска пересмотрены и адаптированы к условиям реальной практики. Использованные статистические методы рекомендованы для исследовательских целей в рамках научной работы. Предложенные и подробно описанные автором дизайны проведенных проспективных исследований соответствуют сформулированным гипотезам. Полученные выводы и рекомендации обоснованы результатами качественного статистического анализа. Достоверность результатов представлена также в графических и табличных материалах.

Формулировки целей и задач логично следуют из большого объема проработанного литературного материала.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, обоснованы, достоверны и подтверждаются полученными экспериментальными данными.

Оценка достоверности и новизны результатов исследования

Выполненное автором фармакоэпидемиологическое исследование представило структуру и частоту назначения цитостатических препаратов и их комбинаций в популяциях пациентов с агрессивными лимфомами и лимфомой Ходжкина. Были определены эффективность и токсический профиль комбинированной фармакотерапии. Выделены группы с наиболее и наименее длительными периодами общей выживаемости.

Отмечены группы больных, для которых повышение дозоинтенсивности цитостатических препаратов ассоциировано с достоверным удлинением продолжительности выживаемости – лимфома Ходжкина и первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома. В первом случае результатом назначения режимов с увеличенной в 1,5-2 раза дозоинтенсивностью циклофосфида, этопозида и доксорубина является достижение 10-летней общей выживаемости, равной 81%.

Автором отмечена независимость глубины и длительности токсических осложнений фармакотерапии и, как следствие, удлинения межкурсовых интервалов от аллельных полиморфизмов генов, кодирующих ферменты биотрансформации циклофосфида, этопозида и доксорубина: мутации гена цитохрома P450 CYP1A1 – полиморфизм Ile462Val; мутации ацетилтрансферазы II NAT 2 – полиморфизмы C481T, G590A, A803G, G857A; мутации глутатион-S-трансферазы GSTP1 – полиморфизмы Ile105Val, Ala114Val).

Автором доказано нивелирование интенсифицированной фармакотерапией ряда клинико-лабораторных факторов, ранее определенных как неблагоприятные. Не отмечено статистически значимого негативного влияния на общую и бессобытийную выживаемость при лимфоме Ходжкина таких факторов, как лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$ и лимфоцитопения менее 600 клеток в мкл. Для общей выживаемости не отмечено также негативного влияния IV стадии заболевания, а для бессобытийной – снижения концентрации гемоглобина $< 105 \text{ г/л}$.

В популяции пациентов с ДВККЛ среди исследованных автором иммуноморфологических маркеров отмечено негативное влияние экспрессии опухолевыми клетками ингибитора апоптоза белка bcl-2. При экспрессии bcl-2 в более чем 50% опухолевых клеток отмечено снижение общей 5-летней выживаемости до 61%, медиана составила 87,5 мес. В группе с экспрессией менее чем в 50% клеток – медианы общей и бессобытийной выживаемости не достигнуты при медиане наблюдения 10 лет ($p < 0,001$).

В группе больных лимфомой Ходжкина старше 60 лет и с наличием кардиопульмональной коморбидности разработанная автором программа комбинированной фармакотерапии, включающая идарубин, винбластин,

дакарбазин и гемцитабин (IVDG) показала сравнимую со стандартной комбинацией ABVD (доксорубин, блеомицетин, винбластин, дакарбазин) эффективность. Предложенную комбинацию отличало отсутствие риска развития блеомицетин-ассоциированного пневмофиброза и потенциально более низкая кардиотоксичность. Общая 5-летняя выживаемость на фоне IVDG составила 49%.

Интенсифицированные стратегии фармакотерапии лимфомы Ходжкина и мантийноклеточной лимфомы показали в том числе и фармакоэкономическое преимущество, что следует из выполненного автором фармакоэкономического анализа. Результаты Марковского моделирования позволили определить показатели «лет добавленной жизни» (LYG) и инкрементальный коэффициент «затраты – эффективность» (ICER) и доказать экономическую целесообразность интенсифицированной терапии.

Таким образом в исследовании:

- 1) Впервые в фармакоэпидемиологический анализ включены популяционные данные 15-летнего периода наблюдения за всеми пациентами Волгоградского региона, страдающими агрессивными лимфомами и лимфомой Ходжкина. Определена потребность в цитостатических агентах на три линии терапии, дозоинтенсивность назначения цитостатиков, эффективность и токсичность комбинированной фармакотерапии.
- 2) Впервые модифицирован Международный прогностический индекс для распространенной лимфомы Ходжкина, с учетом назначения в практике интенсифицированной фармакотерапии BEACO(D)PP.
- 3) Высокая эффективность интенсифицированной фармакотерапии продемонстрирована не только в группе распространенных, но и в группе промежуточных стадий лимфомы Ходжкина. Для данной стратегии впервые показана и фармакоэкономическая целесообразность.
- 4) В группе пациентов с мантийноклеточной лимфомой впервые доказана эффективность и более приемлемый профиль переносимости режима с высокими дозами цитарабина и фракционированным циклофосфамидом, но без высоких доз метотрексата. Данная стратегия продемонстрировала и фармакоэкономическую целесообразность.
- 5) Впервые разработана программа и доказана эффективность и безопасность комбинированной фармакотерапии пациентов с лимфомой Ходжкина старше 60 лет и имеющих кардиопульмональную коморбидную нагрузку.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

В группе пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями автором выделены группы пациентов, для которых увеличение дозоинтенсивности

цитостатической терапии имеет важное значение и может способствовать достоверному удлинению общей выживаемости.

Изменение в частоте и структуре фармакотерапии приводит к пересмотру значения ранее актуальных факторов риска и заставляет пересматривать значение устоявшихся прогностических моделей. Обработка данных популяционных регистров в этой связи может помочь выделить более значимые сочетания факторов риска, маркирующих группы неблагоприятного прогноза. Поэтому организация и ведение таких регистров является одним из важных выводов выполненной работы. Следует отметить необходимость учета максимального объема клинических, лабораторных, инструментальных, иммуноморфологических и молекулярных факторов, а также регистрацию дат достижения ответа на терапию, прогрессирования, констатации рефрактерности заболевания, причин и даты смерти или последней явки пациента. Выполнение анализа выживаемости и многофакторного анализа в этом случае будет возможно не только для групп больных гематологического профиля.

В результате проведенных автором сравнительных клинических исследований получены ценные для практической работы выводы. Замена прокарбазина на дакарбазин в интенсифицированной программе BEASO(D)PP-14 эффективна как при распространенных, так и при промежуточных стадиях лимфомы Ходжкина, фармакоэкономически приемлема и может способствовать уменьшению поздней экстрамедуллярной токсичности. Интенсифицированная фармакотерапия в целом при большей стоимости на начальном этапе приносит экономическую выгоду в дальнейшем, за счет снижения затрат на противорецидивные программы и дорогостоящие новые препараты резерва.

Для молодых пациентов с мантийноклеточной лимфомой и отсутствием коморбидной нагрузки терапия с включением фракционированного циклофосфида и высоких доз цитарабина представляется более эффективной опцией, нежели стандартная иммунохимиотерапия R-CHOP-21. Автором показана приемлемая токсичность и выполнимость интенсифицированного режима в условиях гематологического отделения и значительное удлинение периода до следующей линии терапии, в сравнении с R-CHOP-21.

Автором разработан персонализированный подход в лечении коморбидных пациентов пожилого возраста с лимфомой Ходжкина. Данная группа больных традиционно не включается в РКИ и выбор терапии в реальной практике ограничивается или паллиативной монохимиотерапией или попытками

обеспечения пациентов дорогостоящими современными конъюгированными антителами или блокаторами контрольных иммунных точек. В предложенной автором программе комбинированной фармакотерапии сочетается высокая эффективность и низкая кардиальная и легочная токсичность.

Научную ценность представляет проведенное автором фармакоэкономическое исследование, построенное на популяционном материале, исключающее явление селекции больных по определенным характеристикам, что принято в рандомизированных клинических исследованиях. Вероятности переходов между состояниями в Марковских моделях, предложенные автором, строго соответствовали эмпирическим данным и позволили правильно рассчитать функции рисков для последующих выводов.

Полученные автором результаты могут быть использованы для дальнейшего совершенствования персонализированной фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина, повышения безопасности терапии и снижения экономических затрат на лечение рецидивов и рефрактерности.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование «Сравнительный клинко-фармакологический анализ и оптимизация фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина» соответствует специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, по которой соискатель представляется к защите, подтверждается: п. 12 «Разработка методологии и проведение терапевтического лекарственного мониторинга препаратов с учетом клинической эффективности и возможности проявления нежелательных реакций лекарственных средств»; п.13 «Изучение клинической эффективности лекарственных средств у пациентов с различными заболеваниями в открытых, двойных слепых, рандомизированных, сравнительных и/или плацебо-контролируемых исследованиях»; п.18 «Фармакоэпидемиологические (ретроспективные и проспективные) исследования, включая изучение структуры назначения лекарственных средств при профилактике и лечении различных заболеваний»; п.19 «Фармакоэкономические исследования (анализ стоимости болезни, анализ «минимизации затрат», анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», анализ «затраты-выгода», моделирование, ABC-, VEN- и частотный анализы в здравоохранении) и другие виды исследований»; п. 20. «Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов с учетом индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности)»; и специальности 3.1.28. Гематология и

переливание крови п.6 «Изучение показаний, эффективности и механизмов терапии болезней системы крови; совершенствование тактики и стратегии терапии, в том числе с применением методов гравитационной хирургии, профилактики болезней системы крови, медико-социальной реабилитации больных; разработка новых лечебных препаратов с использованием методов клинической фармакологии, биоинженерии, клеточной терапии»; п.13 «Организация и оказание медицинской помощи, разработка новых организационных моделей и технологий при заболеваниях системы крови. Изучение качества оказания медицинской помощи при заболеваниях системы крови. Организация донорства крови и ее компонентов, костного мозга и гемопоэтических стволовых клеток, в том числе вопросы совершенствования службы крови. Статистическое наблюдение и эпидемиология болезней системы крови (популяционная гематология)».

Публикации

По результатам выполненной диссертационной работы опубликовано 32 печатных работы, в том числе 26 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикаций основных научных результатов диссертационных работ.

Основные положения работы и результаты исследований были представлены в виде докладов и обсуждены на XI, XII, XIII, XIV, XV Российской конференции с Международным участием «Злокачественные лимфомы» (Москва, 2014 – 2018), III Всероссийском гематологическом конгрессе с Международным участием (Москва, 2016), Международной конференции по лечению злокачественных лимфом ICML в Лугано (Швейцария, 2017), «Актуальные вопросы гематологии и клинической лабораторной диагностики» – (Москва, 2015 – 2019) ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь им. Н.Н. Бурденко. Материалы исследования включены в издание: «Национальное руководство. Гематология. Под редакцией проф. О.А. Рукавицына – 2015», «Рациональная фармакотерапия в гематологии. Под редакцией проф. О.А. Рукавицына – 2021 год», «Хронический лимфолейкоз. Современная диагностика и лечение. Руководство для клиницистов. Под редакцией проф. Е.А. Никитина – 2021 год», «Избранные вопросы онкогематологии. Хронический лимфолейкоз. Под редакцией акад. И.В. Поддубной /Издание в 2-х томах. Москва, 2017», «Руководство по лечению лимфомы Ходжкина. Под редакцией проф. Деминой Е.А. 2020 год», «Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под редакцией проф. И.В. Поддубной, проф. В.Г. Савченко. 2018 год», Лимфома Ходжкина. Клинические рекомендации, 2020 год.

Оценка структуры и содержания диссертации

Диссертационное исследование состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 4 глав собственного исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 279 источников. Работа содержит 38 таблиц, 34 графика, 15 рисунков и 4 диаграммы. Диссертация изложена на 235 страницах печатного текста.

Во введении изложена актуальность и степень разработанности темы диссертационной работы, описаны цели и задачи исследования, обозначены научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, описаны методология и методы исследования; сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

В фармакоэпидемиологическом исследовании определены перечень и количество назначаемых препаратов в популяциях пациентов, принципы назначения и структура комбинированной химиотерапии в группе всех впервые выявленных пациентов с агрессивными В-клеточными лимфомами и лимфомой Ходжкина, дозоинтенсивность цитостатических агентов, общие тенденции в показателях выживаемости и влиянии факторов риска на результаты лечения, а также определена частота гематологических осложнений при проведении интенсифицированной фармакотерапии. Для каждой из нозологических форм фармакотерапии первой и последующих линий. В клиническом сравнительном проспективном исследовании рассмотрена замена прокарбазина на дакарбазин в BEACOPP-14 (исследование сравнительной эффективности BEACODP-14 и BEACOPP-14), проведено сравнение интенсифицированных режимов терапии лимфомы Ходжкина с менее интенсивными (по влиянию на 10-летнюю выживаемость), изучены интенсификация фармакотерапии в группе пациентов с мантийноклеточной лимфомой и замена доксорубицина на новантрон (исследование сравнительной эффективности менее кардиотоксичного режима R-CNOR-21 и стандартного R-CHOP-21 в группе пожилых больных) при диффузной В-крупноклеточной лимфоме. В клиническом сравнительном рандомизированном исследовании изучена эффективность и безопасность оригинального режима IVDG в лечении лимфомы Ходжкина у пожилых лиц с сопутствующей кардиальной и/или легочной патологией.

В фармакоэкономическом исследовании изучена экономическая целесообразность различных вариантов фармакотерапии лимфомы Ходжкина и мантийноклеточной лимфомы по показателям LYG и ICER. Проведена сравнительная стоимость вариантов программы BEACOPP-14 с прокарбазином и

дакарбазином.

Первая глава представляет собой подробный обзор отечественной и зарубежной литературы, в рамках которого автором рассмотрены этиологические и патогенетические аспекты распространённости лимфопролиферативных заболеваний, особенности клинического течения агрессивных лимфом; рассмотрены возможности фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина. Подчёркнута важность получения точного иммуноморфологического диагноза и соблюдения современных рекомендаций определения распространенности для излечения лимфомы Ходжкина, диффузной В-крупноклеточной лимфомы, лимфомы Беркитта и некоторых других агрессивных неходжкинских лимфом, что является основной целью гематолога. На основе литературных данных проведена сравнительная характеристика различных режимов, используемых в терапии лимфомы Ходжкина и агрессивных неходжкинских В-клеточных лимфом в настоящее время. Освещены проблемы неудовлетворительной эффективности и безопасности имеющихся опций терапии при лечении распространённых стадий, при терапии пожилых пациентов с коморбидностью; что, в свою очередь, обосновывает актуальность проведения данной работы.

Во второй главе подробно описаны материалы и методы исследования. Описан дизайн исследования, перечислены четыре этапа: первый этап – ретроспективное аналитическое фармакоэпидемиологическое исследование с целью изучения структуры назначения, эффективности и безопасности фармакотерапии первой и второй линии на основании регионального популяционного регистра больных агрессивными лимфомами и лимфомой Ходжкина; второй этап – клиническое сравнительное проспективное исследование различных программ терапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина; третий этап – клиническое рандомизированное исследование эффективности терапии оригинального режима IVDG по сравнению со стандартным режимом ABVD при лечении лимфомы Ходжкина у пожилых пациентов с коморбидной нагрузкой; четвертый этап – фармакоэкономический анализ. Первый этап, фармакоэпидемиологическое исследование, проводился на основе популяционного регистра всех нозологических форм гемобластозов в Волгоградской области, начиная с 2003 года, и включающего все случаи впервые выявленных агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина, выявленные в Волгоградской области с 2004 по 2017 год. Среди включённых в исследование агрессивных лимфом преобладали потенциально излечимые заболевания, такие как диффузная-В-крупноклеточная лимфома, первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома, и неизлечимая в настоящее время мантийноклеточная лимфома. В качестве изучаемых показателей описаны частота и структура назначения фармакотерапии первой и второй линии; дозоинтенсивность и относительная дозоинтенсивность

цитостатических агентов в режимах фармакотерапии; эффективность базовых режимов фармакотерапии – бессобытийная и общая выживаемость; неудачи терапии первой линии; частота и структура факторов риска, влияние на эффективность терапии. Описана цель исследования – прогнозирование более высокого риска гематологической и экстрамедуллярной токсичности терапии среди больших групп больных. Принималось во внимание влияние токсичности терапии на соблюдение сроков введения цитостатических агентов и, как следствие, на снижение относительной дозоинтенсивности. С учётом представленных в программах терапии классов цитостатических агентов, обладающих наибольшей миелосупрессией, проанализировано значение механизмов биотрансформации препаратов – исследование аллельных полиморфизмов генов, кодирующих ферменты метаболизма указанных препаратов. Влияние аллельных полиморфизмов на частоту, глубину и длительность токсических осложнений проанализировано посредством частотного анализа и логистической регрессии. Указаны также первичные и вторичные точки в оценке эффективности терапии. В качестве вторичных конечных точек оценивались показатели бессобытийной и общей выживаемости, вычисляемые по методу множительной функции Каплан – Мейера. Метод Каплан-Мейера использовался для оценки эффективности терапевтической стратегии и для определения влияния потенциальных факторов риска на показатели выживаемости в однофакторном анализе. Далее, после отбора значимых факторов (предикторов), выполнялся многофакторный регрессионный анализ по Коксу. Результатом многофакторного анализа было выделение наиболее значимых факторов (предикторов), влияющих на риск наступления события.

В описании материалов и методов клинического сравнительного проспективного исследования различных программ терапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина указано, что в исследование включались все случаи лимфомы Ходжкина, мантийноклеточной и диффузной В-крупноклеточной лимфомы с 01.01.2004 по 31.12.2017 год, выявленные в Волгоградской области и получившие терапию в гематологическом отделении ГБУЗ «Волгоградский областной клинический онкологический диспансер». Перечислены регистрируемые характеристики пациентов. Приведены изучаемые показатели: различия в эффективности между программами, включающими дакарбазин или прокарбазин, при лимфоме Ходжкина; различия в эффективности между программами, включающими доксорубицин и менее кардиотоксические антрациклиновые противоопухолевые антибиотики – митоксантрон, при диффузной В-крупноклеточной лимфоме у лиц пожилого возраста; различия в эффективности терапии мантийноклеточной лимфомы интенсифицированной программой, включающей высокие дозы цитарабина, и стандартной иммунохимиотерапией; результаты изменения дозоинтенсивности базовых цитостатических агентов при диффузной В-крупноклеточной лимфоме среди

пациентов старше 65 лет; различия в частоте токсических осложнений между программами иммунохимиотерапии; различия в показателях свободной от неудач и общей выживаемости между группами больных. Приведены также дизайны трех блоков сравнительного проспективного исследования: сравнительной эффективности программ R-CHOP-21 и R-CNOP-21 в группе пациентов старше 65 лет; сравнительной эффективности программы с прокарбазином (BEACOPP-14) и с дакарбазином (BEACODP-14) при распространенных и промежуточных стадиях лимфомы Ходжкина; сравнительной эффективности программы с высокими дозами цитарабина и гиперфракционированным циклофосфамидом (R-hyper-CVAD – R-ND-AraC) и с терапией R-CHOP-21

В описании материалов и методов клинического рандомизированного исследования эффективности оригинального режима IVDG по сравнению со стандартным ABVD при лечении лимфомы Ходжкина у пожилых пациентов с коморбидной нагрузкой обоснована необходимость проведения исследования, обусловленная отсутствием в мировой практике каких-либо стандартов для лечения пожилых пациентов с серьезной коморбидностью, а также тем, что исследование планировалось в группе, характеристики которой являются строгими критериями исключения из проспективных рандомизированных исследований, проводившихся в мировой практике. Работа выполнена в дизайне проспективного контролируемого рандомизированного исследования в параллельных группах, с целью выявления эффективности «не хуже» оригинального режима IVDG в экспериментальной группе, в сравнении со стандартным ABVD. Описана процедура рандомизации, перечислены критерии включения и невключения. Описаны особенности профиля выбора возможных опций фармакотерапии в этой популяции пациентов. Режим терапии первой линии – программа ABVD или разработанная для этой популяции больных программа IVDG – определялся посредством рандомизации. Представлен дизайн исследования, перечислены лабораторно-инструментальные исследования, проводимые для контроля эффективности и токсичности терапии. Приведены критерии эффективности терапии – первичные конечные точки (частота достижения общего ответа, частота развития пульмонального фиброза по данным КТ органов грудной клетки; частота гематологической токсичности в группах; частота экстрамедуллярной токсичности в группах) и вторичные конечные точки (бессобытийная выживаемость, общая выживаемость, общий профиль безопасности).

Описаны также материалы и методы выполнения фармакоэкономического анализа, в котором сравнение стратегий фармакотерапии осуществлялось посредством разработанных оригинальных Марковских моделей, учитывающих вероятности переходов между состояниями не на основании литературных данных из результатов РКИ, а основанных на многолетних эмпирических популяционных данных.

Главы с третьей по шестую излагают полученные автором результаты.

На основе проведения фармакоэпидемиологического анализа выделены следующие проблемы: актуальность выбора более дозоинтенсивных режимов фармакотерапии для пациентов с лимфомой Ходжкина, особенно для групп с промежуточными и распространенными стадиями; вопрос о сравнительной эффективности и токсичности программ BEACOPP и BEACODP при распространенных и промежуточных стадиях ЛХ, с учётом реальной клинической практики; проблема разработки альтернативной комбинации цитостатических агентов для пожилых пациентов с коморбидной нагрузкой при лимфоме Ходжкина; вопрос об адекватности интенсифицированных вариантов терапии при мантийноклеточной и первичной медиастинальной лимфомах; выполнение адекватного реальной практике фармакоэкономического анализа при рецидивах и рефрактерности при лимфоме Ходжкина и диффузной В-крупноклеточной лимфоме. Доказано важное значение для улучшения показателей общей выживаемости увеличения дозоинтенсивности доксорубина, циклофосфида и этопозида в усиленном BEACO(D)PP и в BEACO(D)PP-14 – соответственно до 12,5 и 11,7 мг/м², 416,7 и 325 мг/м² и 200 и 150 мг/м² в неделю. Подчеркнуто отсутствие значимого различия в эффективности стандартных режимов ABVD и BEACODP, несмотря на большее количество цитостатических препаратов во второй программе (включение этопозида, циклофосфида, дакарбазина и преднизолона) и большую дозоинтенсивность доксорубина в ABVD (12,5 мг/м² против 8,3 мг/м² в неделю).

В четвертой главе освещены результаты клинического сравнительного проспективного исследования. В ходе исследования сравнительной эффективности BEACODP-14 и BEACOPP-14 (замена прокарбазина на дакарбазин в BEACOPP-14) доказана приемлемость замены прокарбазина («Натулан») на дакарбазин в программе BEACOPP-14, без снижения эффективности терапии и увеличения частоты и глубины токсических осложнений. При изучении интенсификации фармакотерапии в группе пациентов с мантийноклеточной лимфомой при сравнении терапии R-CHOP-21 с режимом, включавшим гиперфракционированный циклофосфид (hyperCVAD) и высокие дозы цитарабина (HD-AraC) в комбинации с ритуксимабом, выявлена значимо более продолжительная выживаемость до начала терапии второй линии при проведении более интенсивного режима R-hyperCVAD-R-HDAraC. При исследовании сравнительной эффективности менее кардиотоксичного режима R-CNOP-21 и стандартного R-CHOP-21 в группе пожилых больных при медиане наблюдения за группами более 5 лет анализ общей выживаемости показал отсутствие статистически значимых различий.

В пятой главе освещены результаты клинического сравнительного рандомизированного исследования, выполненного по принципу non-inferiority (не уступает по эффективности) – сравнение оригинального режима IVDG и ABVD у пожилых пациентов с коморбидной нагрузкой при лимфоме Ходжкина. Отмечено

улучшение общей 5-летней выживаемости при меньшей частоте развития пульмонального фиброза и снижения объема форсированного выдоха за первую секунду. Приведены описания клинических случаев.

В шестой главе изложены результаты фармакоэкономического исследования. При помощи марковского моделирования проведена оценка целесообразности затрат на сравниваемые стратегии, с учетом их эффективности, при лечении диффузной В-крупноклеточной и мантийноклеточной лимфомы, лимфомы Ходжкина. В группах с промежуточными и распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, несмотря на большие прямые затраты на фармакотерапию, интенсифицированная стратегия более выгодна, исходя из экономии последующих затрат на лечение рецидивов/рефрактерности. В случае первичной медиастиальной В-крупноклеточной лимфомы сделан вывод о большей эффективности более интенсивного, но и более токсичного режима R-CHOD-8-R-EDHAP, включающего в первой линии в том числе этопозид, цисплатин и высокие дозы цитарабина.

В работе сформулированы выводы и приведены практические рекомендации на основе полученных данных. Все цифровые данные обработаны с использованием методов современной статистики и достоверность полученных результатов не вызывает сомнений. Выводы и практические рекомендации соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Работа наглядно иллюстрирована таблицами и рисунками. Представленная работа производит хорошее впечатление и не имеет принципиальных замечаний.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Автореферат диссертации адекватно отражает основное содержание диссертационного исследования, полностью соответствует разделам, положениям и выводам диссертационной работы.

Замечания к диссертации

Принципиальных замечаний к содержанию диссертационной работы не имеется.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Капланова Камиля Данияловича «Сравнительный клинико-фармакологический анализ и оптимизация фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина», представленная к защите на соискание учёной степени доктора медицинских наук, является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании

выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно квалифицировать как решение важной научно-практической задачи – повышение эффективности и безопасности, реализация персонализированного подхода к фармакотерапии пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденным Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 N 842, предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор Капланов Камиль Даниялович заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 3.3.6 - Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.28 - Гематология и переливание крови.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»
Зырянов Сергей Кенсаринович
(117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
E-mail: information@rudn.ru, Тел.: +7 (499) 936-87-87

(шифр специальности 14.03.06 - Фармакология,
клиническая фармакология)

Дата 30.01.2023

Подпись д.м.н., профессора Зырянова С.К.
Ученый секретарь Ученого совета
Медицинского института РУДН
кандидат фармацевтических наук, доцент
Максимова Татьяна Владимировна



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов»
Адрес: г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6
E-mail: information@rudn.ru,
Тел.: +7 (499) 936-87-87

Председателю Диссертационного
совета 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО
ВолгГМУ Минздрава России
доктору медицинских наук, профессору
Петрову Владимиру Ивановичу

СОГЛАСИЕ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

Я, Зырянов Сергей Кенсаринович, доктор медицинских наук, специальность 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский университет дружбы народов», даю свое согласие быть официальным оппонентом при защите диссертации Капланова Камиля Данияловича «Сравнительный клинико-фармакологический анализ и оптимизация фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и 3.1.28. Гематология и переливание крови в Диссертационном совете 21.2.005.02 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Отзыв будет подготовлен в соответствии с требованием ВАК и направлен в Диссертационный совет 21.2.005.02. О месте и дате защиты информирован.

Заведующий кафедрой общей и
клинической фармакологии ФГАОУ ВО «РУДН»
доктор медицинских наук, профессор

С.К. Зырянов

Ученый секретарь Ученого совета
Медицинского института РУДН,
к. фарм. н., доцент

Т.В. Максимова

М.П.

17.11.2022



СВЕДЕНИЯ ОБ ОППОНЕНТЕ

по диссертации Капланова Камила Данияловича

«Сравнительный клинико-фармакологический анализ и оптимизация фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина»

на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

3.1.28. Гематология и переливание крови

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (с указанием организации, ее ведомственной принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасль науки	Основные работы (за последние 5 лет)
Зырянов Сергей Кенсаринович	1973 г., Россия	Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», кафедра общей и клинической фармакологии, заведующий кафедрой	Доктор медицинских наук по специальности 14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология	Профессор (14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология)	14.03.06 Фармакология, клиническая фармакология	<ol style="list-style-type: none"> 1. Экономическая целесообразность применения иммунобиологического препарата омализумаб у пациентов с тяжелой бронхиальной астмой в условиях здравоохранения Российской Федерации / Зырянов С.К., Белковский А.С., Дьяков И.Н. // Астма и аллергия. – 2019. – №1. – С. 28 – 37. 2. Современные подходы к выбору антибиотика для терапии внебольничной пневмонии у различных категорий пациентов / Зырянов С.К., Бутранова О.И. // Качественная клиническая практика. – 2019. - №1. – С. 89 – 105. 3. Фармакоэкономическая оценка применения лекарственного препарата цефтазидим + авибактам при лечении нозокомиальных пневмоний, вызванных карбапенеморезистентными энтеробактериями и осложненных бактериемией / Зырянов С.К., Дьяков И.Н. // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2020. - №2(40). – С. 50 – 58. 4. Фармакоэкономическая эффективность применения препарата атезолизумаб в сравнении с другими ингибиторами PD-1 у пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого после предшествующей химиотерапии / Зырянов С.К., Дьяков И.Н. //

								Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2020. – Т.13., №1. – С. 5 – 12. 5. Фармакоэкономическая целесообразность применения фиксированной комбинации будесонида/формотерола при лечении пациентов с бронхиальной астмой в условиях системы здравоохранения Российской Федерации / Зырянов С.К., Дьяков И.Н., Айсаров З.Р. // Терапевтический архив. – 2022. – Т.94. №7. – С. 850 – 858.
--	--	--	--	--	--	--	--	---

Заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии,
 Д.м.н., профессор

Ученый секретарь Ученого совета
 Медицинского института РУДН, к. фарм. н., доцент

17.11.2022



(Handwritten signature)

Зырянов Сергей Кенсаринович

Максимова Татьяна Владимировна