

ОТЗЫВ

официального оппонента доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Колбина Алексея Сергеевича 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 специальности(ям): 3.3.6 - Фармакология, клиническая фармакология, 3.1.28 - Гематология и переливание крови.

Актуальность темы диссертации

Фармакотерапия агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина продолжает оставаться серьезной клинической и медико-социальной проблемой, несмотря на успехи цитостатической терапии и появление новых классов противоопухолевых препаратов. Более 80% всех первичных случаев неходжкинских лимфом (НХЛ) имеют В-клеточное происхождение. В группе агрессивных лимфом среди пациентов взрослого возраста наиболее часто встречаются диффузная В-крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) и классическая лимфома Ходжкина (ЛХ). Доля ДВККЛ среди агрессивных лимфопролиферативных заболеваний взрослых составляет около 30-40% всех впервые выявленных случаев, средняя ежегодная заболеваемость – 4-5 на 100 000 населения, а медиана возраста заболевших – примерно 60 лет с приблизительно равномерным риском заболевания мужчин и женщин.

Для лимфомы Ходжкина характерен более молодой возраст дебюта заболевания, преимущественно в интервале 16-35 лет, преобладание в структуре заболевших женщин, а ежегодная заболеваемость в Российской Федерации составляет около 2,2 случая на 100 000 населения.

Другие варианты агрессивных лимфом – мантийноклеточную (МКЛ), первичную медиастинальную В-крупноклеточную (ПМВКЛ) и лимфому Беркитта – характеризуют более низкие показатели ежегодной заболеваемости, составляющие соответственно 0,64, 0,04 и 0,3 на 100 000 населения.

Комбинированная иммунохимиотерапия R-СНОР-21 (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубин, винкристин и преднизолон), сочетающая эффективность и относительно низкую токсичность, является стандартом выбора фармакотерапии первой линии ДВККЛ. Но не менее чем в 30% случаев наблюдается рефрактерное или рецидивирующее течение заболевания с неприемлемо низкой медианой общей выживаемости – около 5-6 месяцев.

Попытки достижения стойкой ремиссии в этой группе пациентов осуществляются как интенсификацией цитостатической терапии, в том числе с консолидацией полученной полной ремиссии аутологичной трансплантацией стволовых кроветворных клеток, так и применением препаратов из новых классов. Не менее сложна ситуация при мантийноклеточной лимфоме, поскольку речь идет о пока принципиально неизлечимом заболевании, а включение в первую линию интенсифицированной фармакотерапии может продлить безрецидивный период, но сопряжено с высокой частотой токсических осложнений.

Лимфому Ходжкина отличает высокая частота излечения при рациональном назначении в первой линии современных программ комбинированной фармакотерапии.

Тем не менее в 20% случаев наблюдается рефрактерное/рецидивирующее течение и необходимость назначения цитостатиков второй линии, ингибиторов контрольных иммунных точек и конъюгированных с цитостатическими молекулами антител.

Оптимизация фармакотерапии первой линии является одним из инструментов снижения риска рефрактерного/рецидивирующего течения лимфопролиферативных заболеваний. Эффективность новых методов лечения определяется посредством рандомизированных клинических исследований (РКИ), однако селекция пациентов при включении в исследования может приводить к определенным отличиям показателей эффективности уже в реальной практике. Следует отметить также большие группы пациентов пожилого возраста и с коморбидной нагрузкой, как правило не включающиеся в РКИ.

Популяционные регистры, включающие информацию о всех выявленных и получивших фармакотерапию пациентах, представляют большой практический интерес. Анализ данных регистров позволяет определить наиболее актуальные негативные факторы риска и выделить группы больных, нуждающихся в более интенсифицированных программах фармакотерапии, в новых классах противоопухолевых препаратов и повышенных экономических затратах на лечение.

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

Диссертационная работа выполнена на современном научно-методическом уровне. Автором проведено исследование, посвященное усовершенствованию фармакотерапии и персонализированного подхода к выбору программы лечения у пациентов с некоторыми лимфопролиферативными заболеваниями. Среди пациентов с распространенной лимфомой Ходжкина выделена группа,

нуждающаяся в эффективной и максимально безопасной терапии, учитывая тяжелый коморбидный статус. Для пациентов с мантийноклеточной лимфомой предложенный режим, включающий высокие дозы цитарабина и исключающий назначение метотрексата, продемонстрировал сравнительную эффективность, но значительно более низкую гематологическую токсичность, в сравнении с некоторыми оригинальными программами.

Эффективность и безопасность фармакотерапии проанализированы с использованием современных статистических методик, а адекватность предлагаемых клиническими рекомендациями шкал риска пересмотрена и адаптирована к условиям реальной практики. Все использованные статистические методы рекомендованы для данных целей в рамках научных исследований. Дизайны проведенных исследований подробно описаны автором в соответствующем разделе диссертации.

Соискателем предложена оригинальная комбинация, включающая идарубицин, винбластин, дакарбазин и гемцитабин для пациентов пожилого возраста с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина и кардиопульмональной коморбидностью. Выдвинута и проверена гипотеза замены прокарбазина на дакарбазин при лимфоме Ходжкина, без негативного влияния на показатели выживаемости.

В анализе причин снижения дозоинтенсивности базовых цитостатических препаратов рассмотрены коморбидная нагрузка пациентов и полиморфизмы генов ферментов, участвующих в метаболизме доксорубицина, этопозида и циклофосфида (CYP1A1, ацетилтрансфераза 2, глутатион-S-трансфераза).

Исследование включает достаточный для статистической обработки материал. Полученные выводы и практические рекомендации основаны на результатах нескольких блоков проспективных исследований.

Достоверность результатов представлена также в графических и табличных материалах.

Объем проработанного литературного материала, включающего отечественные и зарубежные источники, достаточен для формулирования гипотез и обсуждения полученных результатов.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, логично вытекают из полученных экспериментальных данных, обоснованы и достоверны.

Оценка достоверности и новизны результатов исследования

Автором выполнено фармакоэпидемиологическое исследование структуры назначения, эффективности и безопасности фармакотерапии в

популяциях пациентов с агрессивными лимфомами и лимфомой Ходжкина. Определены характеристики и размеры как групп пациентов с длительной общей выживаемостью, так и с наибольшей частотой неудач фармакотерапии первой линии.

Автором проанализированы факторы, влияющие на дозоинтенсивность назначения цитостатических препаратов, и определены нозологические формы, для которых повышение дозоинтенсивности принципиально влияет на продолжительность общей выживаемости. Так, повышение дозоинтенсивности циклофосфида, этопозиды и доксорубина в интенсифицированных режимах в сравнении со стандартными в 1,5-2 раза при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина обуславливает достижение 10-летней общей выживаемости 81%.

Автором доказано отсутствие взаимосвязи гематологических токсических осложнений цитостатической фармакотерапии с наличием аллельных полиморфизмов генов, контролирующих метаболизм препаратов (мутация гена цитохрома P450 CYP1A1 – полиморфизм Ile462Val; мутация ацетилтрансферазы II NAT 2 – полиморфизмы C481T, G590A, A803G, G857A; мутации глутатион-S-трансферазы GSTP1 – полиморфизмы Ile105Val, Ala114Val).

Наличие данных мутаций не влияло на снижение дозоинтенсивности фармакотерапии вследствие длительных и глубоких тромбоцитопений и нейтропений.

Автором доказано, что интенсифицированные режимы фармакотерапии при лимфоме Ходжкина позволяют нивелировать ряд факторов, негативная роль которых для выживаемости была показана в более ранних исследованиях, анализирующих результаты терапии по менее интенсивным программам. Так, для общей и бессобытийной выживаемости не отмечается негативного влияния таких факторов Международного прогностического индекса, как лейкоцитоз более $15 \times 10^9/\text{л}$ и лимфоцитопения менее 600 клеток в мкл. Для общей выживаемости также не отмечено значимого влияния фактора IV стадии заболевания, а для бессобытийной – снижения концентрации гемоглобина $<105 \text{ г/л}$.

Автором доказано негативное влияние экспрессии bcl-2 опухолевыми клетками у пациентов из популяции ДВККЛ: общая 5-летняя выживаемость в группе с экспрессией bcl-2 $> 50\%$ составила 61%, медиана 87,5 месяца, бессобытийная – 52%, медиана 62 месяца. Медианы общей и бессобытийной выживаемости в группе с экспрессией bcl-2 $<50\%$ не достигнуты при медиане наблюдения 10 лет ($p < 0,001$).

Для пациентов с лимфомой Ходжкина старше 60 лет и с наличием

кардиопульмональной коморбидности автором разработана программа комбинированной фармакотерапии, включающая идарубицин, винбластин, дакарбазин и гемцитабин (IVDG). Выполнено сравнительное рандомизированное исследование, в котором в экспериментальной группе пациенты получали IVDG, а в группе сравнения – стандартную программу ABVD (доксорубицин, блеомицетин, винбластин, дакарбазин). Предложенный режим продемонстрировал сравнимую со стандартной терапией эффективность, при отсутствии риска развития пульмонального фиброза. Общая 5-летняя выживаемость составила 49%.

Автором доказано фармакоэкономическое преимущество интенсифицированных режимов фармакотерапии при лимфоме Ходжкина и при мантийноклеточной лимфоме по показателям LYG и ICER.

Также показано отсутствие увеличения стоимости терапии при замене прокарбазина на дакарбазин в программе BEACOPP-14, без снижения эффективности терапии.

Таким образом, автором в исследовании:

- 1) Впервые выполнен фармакоэпидемиологический анализ во всей популяции первичных пациентов с агрессивными лимфомами и лимфомой Ходжкина за 15-летний период, с определением частоты назначения, дозоинтенсивности и относительной дозоинтенсивности цитостатических препаратов в различных линиях терапии
- 2) Впервые выполнена модификация прогностической шкалы для распространенных стадий лимфомы Ходжкина, с учетом внедрения в практику интенсифицированных вариантов фармакотерапии BEACO(D)PP.
- 3) Впервые показана высокая эффективность и фармакоэкономическое преимущество интенсифицированной фармакотерапии как распространенных, так и промежуточных стадий лимфомы Ходжкина.
- 4) Впервые показана высокая эффективность и приемлемая токсичность режима, включающего высокие дозы метотрексата, включающего фракционированный циклофосфамид и высокие дозы цитарабина. Показано фармакоэкономическое преимущество данной стратегии.
- 5) Предложена оригинальная программа комбинированной фармакотерапии пациентов пожилого возраста с лимфомой Ходжкина, имеющих кардиопульмональную коморбидную нагрузку.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

На основании обработки данных популяционных регистров автором выделены группы пациентов, эффективность терапии которых имеет

принципиальную зависимость от повышения дозоинтенсивности цитостатических агентов. Выполнен анализ факторов, потенциально негативно влияющих на соблюдение дозоинтенсивности терапии.

С учётом изменившихся принципов фармакотерапии некоторых нозологических форм автором пересмотрено влияние различных риск-факторов, негативно влияющих на показатели эффективности терапии, и предложены более адекватные для современной терапии шкалы определения групп риска. В этой связи работа автора показывает практическую ценность тотальной регистрации всех случаев гемобластозов, контроль лабораторных, молекулярных и инструментальных параметров, фиксации дат достижения эффекта терапии, эпизодов прогрессирования и смерти.

Этот подход представляет ценность не только для гематологии, но и для других разделов медицины и расширяет возможности в определении групп пациентов, нуждающихся в новых методах лечения.

Для отдельных групп пациентов автором предложены и проведены несколько блоков клинических исследований. Была показана безопасность, эффективность и фармакоэкономическая приемлемость замены прокарбазина на дакарбазин в интенсифицированной программе фармакотерапии BEASO(D)PP-14, что может иметь дальнейшее продолжение в снижении риска поздних нарушений фертильности у молодых пациентов. Менее затратные режимы фармакотерапии распространенных стадий лимфомы Ходжкина связаны с большей частотой неудач лечения, большей необходимостью последующего назначения дорогостоящих программ второй-третьей линий, что имеет важное практическое значение.

Пациенты с мантийноклеточной лимфомой могут иметь возрастные ограничения для назначения интенсивной фармакотерапии. Однако молодой возраст и отсутствие значимой коморбидности позволяют провести эффективную терапию, основанную на фракционированном циклофосфамиде и высоких дозах цитарабина. В работе подчеркивается выполнимость данного подхода в условиях гематологического отделения онкологического стационара, прогнозируемую и управляемую токсичность.

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 монокимиотерапией, 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.

Полученная автором клинико-экономическая оценка имеет существенную научную ценность, поскольку вероятности переходов между различными состояниями в Марковских моделях были рассчитаны на основе данных реальной практики, а не механически перенесены из РКИ, включающих селектированные по критериям включения группы.

Результаты исследования вносят вклад в совершенствование фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина и могут быть рассмотрены для дальнейшей разработки рекомендаций по персонализации лечения, снижению риска токсических осложнений и затрат на последующие дорогостоящие резервные препараты.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование «Сравнительный клинико-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 изложено на 235 страницах и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, четырех глав собственного исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 279 источников. Работа содержит 38 таблиц, 34 графика, 15 рисунков и 4 диаграммы.

В введении представлена актуальность темы диссертационной работы, описаны цели и задачи исследования, выделены научная новизна и практическая значимость работы, основные положения, выносимые на защиту.

Первая глава содержит подробный обзор отечественной и зарубежной литературы, в рамках которого автором всесторонне проанализированы молекулярно-патогенетические аспекты возникновения и прогрессирования лимфопролиферативных заболеваний, возможности фармакотерапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина. Изложены проблемы факторов риска и построенных на их основе различных прогностических моделей, позволяющих с определенной вероятностью определить группы пациентов с большей частотой резистентности к фармакотерапии и короткой выживаемостью. Автором обсуждаются попытки улучшения результатов фармакотерапии за счет интенсификации цитостатического воздействия, включения в базовые программы химиотерапии новых классов препаратов и поиска новых потенциальных молекулярно-биологических мишеней. Отмечены проблемы адекватности рутинных прогностических систем при изменениях стратегии терапии и появлении новых методов контроля за эффективностью цитостатического воздействия. Из обзора выделенных проблем логично вытекают предложения последующих этапов исследования.

Во второй главе «Материалы и методы» представлено описание этапов работы: ретроспективного аналитического фармакоэпидемиологического исследования, клинического сравнительного проспективного исследования различных программ терапии агрессивных лимфом и лимфомы Ходжкина, клинического рандомизированного исследования эффективности разработанного автором режима фармакотерапии для пожилых коморбидных пациентов с лимфомой Ходжкина и исследования фармакоэкономических аспектов

применения более интенсифицированной фармакотерапии.

В фармакоэпидемиологический анализ включены все случаи впервые выявленных агрессивных лимфом (диффузная В-крупноклеточная лимфома, мантийноклеточная и первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома) и лимфомы Ходжкина, выявленные в Волгоградской области с 2004 по 2017 год. Автором последовательно определен перечень и количество назначаемых препаратов в популяциях пациентов, принципы назначения и структура комбинированной химиотерапии в группе всех впервые выявленных случаев, дозоинтенсивность цитостатических агентов, общие тенденции в показателях выживаемости и влияние лабораторных, инструментальных и иммуноморфологических факторов риска на результаты лечения.

Статистическая обработка данных включала параметрические и непараметрические методы, анализ выживаемости с использованием функции Каплана—Мейера (с лог-ранговым критерием), многофакторной регрессии Кокса (модель пропорциональных рисков) и логистической регрессии. Для проверки статистических гипотез использовались статистические пакеты SPSS (версия 21) и R (версия 3.4.3).

Определение аллельных полиморфизмов генов CYP1A1, ацетилтрансферазы 2 и глутатион-S-трансферазы осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) и электрофоретической детекцией с аллель-специфичными праймерами, синтезированными в НПФ «Литех».

Популяция пациентов с ДВККЛ включала 492 случая, медиана возраста 61 год, лимфомы Ходжкина – 622 случая, медиана возраста 33 года, мантийноклеточной лимфомы – 84 случая, медиана возраста 61 год, первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомы – 71 случай, медиана возраста 35 лет.

В блоках сравнительных проспективных исследований проанализирована эффективность и токсичность замены прокарбазина на дакарбазин при распространенной лимфоме Ходжкина – режимы BEACOPP-14 и BEACODP-14 – включено соответственно 73 и 88 пациентов; эффективность включения высоких доз цитарабина в программу фармакотерапии первой линии мантийноклеточной лимфомы, без применения высоких доз метотрексата – режимы R-hyper-CVAD-R-HD-AraC и R-CHOP-21 – соответственно 15 и 23 пациентов; эффективность иммунохимиотерапии с менее кардиотоксичным антрациклиновым противоопухолевым антибиотиком митоксантроном при ДВККЛ в возрастной группе старше 65 лет – режимы R-CNOP и R-CHOP – соответственно 57 и 48 пациентов.

В клиническом сравнительном рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность фармакотерапии разработанным автором режимом

IVDG (идарубицин, винбластин, дакарбазин и гемцитабин) по сравнению со стандартным режимом ABVD (доксорубицин, блеомицетин, вибластин, дакарбазин) при лимфоме Ходжкина у пожилых пациентов с коморбидной нагрузкой. В экспериментальную группу включено 20, в группу сравнения – 17 пациентов старше 60 лет с различной кардиологической и легочной патологией.

В фармакоэкономическом исследовании определены прямые затраты на фармакотерапию, анализ «затраты-эффективность», инкрементальный анализ «затраты-эффективность», определен показатель «год добавленной жизни» и произведена оценка порога «готовность платить».

В анализе «затраты-эффективность» рассчитывался коэффициент CER для каждой из исследуемых стратегий, затем посредством расчета ICER (инкрементальный коэффициент «затраты – эффективность») определялись стоимости дополнительных единиц эффективности, представленные сравниваемыми стратегиями терапии. Эффективность фармакотерапии для каждой стратегии представлялась годами добавленной жизни (LYG).

Для каждой из анализируемых групп автором были предложены Марковские модели, наиболее точно описывающие движение каждого случая через число определенных состояний, в соответствии с рассчитанными на предыдущих этапах вероятностями переходов между состояниями.

Для пациентов с распространенными и промежуточными стадиями лимфомы Ходжкина рассчитывалась экономическая целесообразность более интенсивной фармакотерапии первой линии в сравнении с классическими базисными режимами.

Для пациентов с мантийноклеточной лимфомой – экономическая выгода от высокодозной терапии первой линии R-hyper-CVAD-R-HD-AraC, в сравнении со стандартной иммунохимиотерапией R-CHOP-21.

Главы с третьей по шестую содержат полученные автором результаты. Фармакоэпидемиологический анализ определил частоту назначения и потребность в препаратах на три линии терапии лимфомы Ходжкина, ДВККЛ, мантийноклеточной и первичной медиастинальной лимфомы.

Основной причиной снижения дозоинтенсивности терапии являлись нарушения в сроках начала очередного цикла фармакотерапии. Данное явление было связано с гематологической токсичностью предыдущего цикла цитостатической терапии (нейтропении III-IV и тромбоцитопении II-III степени по ВОЗ) и не было ассоциировано с полиморфизмами генов метаболизма цитостатических агентов и с коморбидной нагрузкой пациентов, рассчитанной по шкале Чарльсон.

Показатель отношения шансов (ОШ) по результатам многофакторной

логистической регрессии для факта предшествующей гематологической токсичности – 3,6 (95% ДИ 1,4 – 9,4), $p=0,009$.

В популяции пациентов с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина ($n=137$) фармакотерапия интенсифицированными вариантами режима BEASO(D)PP характеризовалась значительно лучшими показателями общей выживаемости в сравнении с объединенной группой, получившей неинтенсивную терапию режимами ABVD и стандартным (базовым) BEASO(D)PP ($n=190$): общая 5- и 10- летняя выживаемость составили 88% и 81% против 68% и 55% ($p = 0,012$). Автором отмечается важное значение увеличения дозоинтенсивности доксорубина, циклофосфида и этопозиды в усиленном BEASO(D)PP и в BEASO(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. Стандартные ABVD и BEASODP, несмотря на большее количество цитостатических препаратов во второй программе (включение этопозиды, циклофосфида, дакарбина и преднизолона) и большую дозоинтенсивность доксорубина в ABVD (12,5 мг/м² против 8,3 мг/м² в неделю), демонстрируют одинаковую эффективность. Автор отмечает утрату негативного влияния некоторых факторов Международного прогностического индекса для ЛХ, если терапия первой линии проводится интенсифицированным режимом. Для общей выживаемости из семи факторов риска сохраняется значение параметров: мужской пол, возраст 45 лет и старше, снижение концентрации альбуминов ниже 40 г/л и гемоглобина ниже 105 г/л. В группе с 1-2 баллами по модифицированной шкале общая 5- и 10-летняя выживаемость составила 87% и 75%, с 3-4 баллами – 71% и 54% соответственно ($p < 0,001$).

В популяции пациентов ДВККЛ автором проанализировано влияние на эффективность фармакотерапии каждого фактора Международного прогностического индекса и иммуноморфологических маркеров – экспрессии белков bcl-2 и c-myc (ИГХ-стейнер «Autostainer 480 S Lab Vision Thermo Scientific»). Фактор экстранодального вовлечения при ДВККЛ показал свое прогностическое значение в однофакторной модели (0-1 очаг против > 1 экстранодального вовлечения), но с пограничной статистической значимостью ($p=0,05$), поэтому в последующем не включался в многофакторный анализ. Статистически значимых различий на фоне R-CHOP-21 между группами с 1, 2 или 3 очагами экстранодального вовлечения не отмечено ($p > 0,05$). Но длительность общей выживаемости в группе без экстранодального вовлечения наибольшая (медиана не достигнута) и значимо отличается от групп с 1 и более очагов ($p < 0,05$).

Автором отмечены наихудшие результаты иммунохимиотерапии R-CHOP-

21 при наличии 3-4 факторов риска из перечня: возраст старше 60 лет, III-IV стадии заболевания, повышение концентрации ЛДГ в сыворотке крови выше нормы и статус по ECOG 2-4 балла – медиана ОВ 46 месяцев. В группах без факторов риска или с 1-2 – медианы ОВ не достигнуты и статистически очевидна выгода от добавления ритуксимаба к СНОР-21 в сравнении с группой исторического контроля.

В четвертой главе изложены результаты сравнительных клинических исследований. Автором доказана сопоставимая и высокая эффективность при промежуточных и распространенных стадиях лимфомы Ходжкина интенсифицированных режимов BEACOPP-14 и BEACODP-14, отличающихся включением прокарбазина в первом и дакарбазина во втором случае. При промежуточных стадиях общая 5- и 10-летняя выживаемость на фоне режима с дакарбазином составила 100% и 86%, в группе с включением прокарбазина – 100% ($p = 0,8$). При распространенных стадиях: 5- и 10-летняя общая выживаемость в группе с включением дакарбазина и прокарбазина – 84% и 89% соответственно ($p = 0,39$). Интенсификация фармакотерапии при мантийноклеточной лимфоме за счет применения в первой линии фракционированного циклофосфида и высоких доз цитарабина (R-hyper-CVAD-R-HD-AraC) у пациентов моложе 65 лет значительно удлиняет время до начала следующей линии терапии, в сравнении со стандартной иммунохимиотерапией R-CHOP-21: медианы времени 26 против 6 месяцев соответственно ($p = 0,018$).

В пятой главе автором представлены результаты сравнительного контролируемого рандомизированного исследования эффективности комбинированной фармакотерапии IVDG у пациентов старше 60 лет с исходной кардиальной или легочной патологией. Исследование выполнено с формулированием гипотезы о сравнимой эффективности оригинального режима и стандартного ABVD («не хуже»), но с меньшим риском развития пульмонального блеомицетин-ассоциированного фиброза и антрациклиновой кардиопатией. В соответствии с принятыми стандартами рассчитан размер экспериментальной и группы сравнения. В предложенном режиме (идарубицин, винбластин, дакарбазин и гемцитабин) был исключен блеомицетин и включен менее кардиотоксичный в сравнении с доксорубицином идарубицин. Общая 5-летняя выживаемость в группе IVDG составила 49%, в группе ABVD – 22% ($p = 0,41$), при отсутствии случаев пульмонального фиброза в экспериментальной группе и развитии этого осложнения у 4 (24%) пациентов группы сравнения ($p=0,004$).

В шестой главе изложены результаты фармакоэкономического анализа.

Основной вывод из расчетов по предложенным Марковским моделям состоит в том, что исходные затраты на более интенсифицированную фармакотерапию при лимфоме Ходжкина, мантийноклеточной и первичной медиастинальной лимфоме экономически более выгодны, за счет более низких рисков перехода в последующем на вторую и третью линии терапии по причине прогрессирования заболевания. Принимая во внимание приемлемую и управляемую токсичность, высокую стоимость препаратов резерва, экономическая целесообразность является дополнительным аргументом в пользу более широкого назначения интенсифицированных стратегий.

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 проблемы – 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 клинической фармакологии и
доказательной медицины
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Минздрава России
Колбин Алексей Сергеевич
(197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: info@1spbgmu.ru, Тел.: +7 (812) 338-78-95

(шифр специальности 14.03.06 - Фармакология,
клиническая фармакология)

Дата 19.01.2023

Подпись д.м.н., профессора Колбина А.С. заверяю:
Ученый секретарь ФГБОУ ВО ПСПбГМУ
им. И.П. Павлова Минздрава России:
доктор медицинских наук, профессор
Беженарь Виталий Федорович



Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России)
Адрес: 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: info@1spbgmu.ru,
Тел.: +7 (812) 338-78-95

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 ведомственности, принадлежности, города), должность	Ученая степень (с указанием шифра специальности, по которой защищена диссертация)	Ученое звание (по специальности, кафедре)	Шифр специальности и отрасли науки	Основные работы (за последние 5 лет)
Колбин Алексей Сергеевич	1971 г., Россия	ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург), заведующий кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, 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. Фармакоэкономический анализ применения лекарственного препарата дексаметазон в виде импланта для интравитреального введения при лечении диабетического макулярного отека в России. / Колбин А.С., Галанкин Т.Л., Калеев А.И. // Качество клиническая практика. – 2018. – №1. – С. 41-52. 2. Клинико-экономический анализ применения лекарственного средства реслизумаб в лечении пациентов с тяжелой аллергической эозинофильной астмой. / Колбин А.С., Авдеев С.Н., Журавлева М.В., и соавт. // Терапевтический архив. - 2019. – Т.91. №12. — С.47-56. 3. Ранняя оценка эффективности лекарственных средств при лечении больных с COVID-19. / Колбин А.С. // Инфекция и иммунитет. – 2020. – Т.10. №2. – С. 277 – 286. 4. Фармакоэкономический анализ применения гилтергибида в лечении взрослых пациентов с рецидивами и рецидивным течением острых миелоидных лейкозов с мутацией гена FLT3. / Колбин А.С., Гомон Ю.М., Балыкина Ю.Е., Проскурин М.А. // Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. – 2022. - Т.15. №1. – С. 85 – 96. 5. Проблемы оценки экономической эффективности антимикробных препаратов: опыт Российской Федерации. / Гомон Ю.М., Колбин А.С. // Клиническая микробиоло-

