

На правах рукописи

РУМЯНЦЕВ АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

**ОЛАНЗАПИН В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ У
ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ВЫСОКОЭМЕТОГЕННУЮ ТЕРАПИЮ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Тюляндин Сергей Алексеевич

Официальные оппоненты:

Болотина Лариса Владимировна, доктор медицинских наук, 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 Российской Федерации;

Титов Константин Сергеевич, доктор медицинских наук, доцент, заведующий хирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Московский клинический научно-практический центр имени А.С. Логинова Департамента здравоохранения города Москвы».

Ведущая организация: федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.И. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет).

Защита состоится «5» декабря 2019 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2019 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень её проработанности

Тошнота и рвота (ТиР) – одно из частых осложнений лечения злокачественных новообразований. Развитие лекарственного метода лечения онкологических заболеваний привело к появлению в клинической практике большого числа эффективных противоопухолевых агентов и их комбинаций, обладающих выраженным эметогенным потенциалом (DeVita и соавт., 2008).

Наиболее ярким примером высоко эметогенного препарата является цисплатин: исторические данные свидетельствуют, что на фоне его назначения при отсутствии профилактического применения противорвотных средств более 90% пациентов испытывали ТиР (Hesketh и соавт., 1997). За последние 30 лет в клиническую практику вошло множество противорвотных препаратов, были разработаны эффективные режимы терапии для профилактики и лечения ТиР.

С развитием антиэметогенной терапии цели её проведения изменялись. В первых исследованиях противорвотных препаратов основной задачей терапии было только уменьшить число эпизодов рвоты (Gralla и соавт., 1983, Morgan и соавт., 1979). Внедрение в практику более эффективных противорвотных агентов позволило полностью предотвращать развитие рвоты у многих пациентов. Современные режимы профилактики и лечения ТиР при высокоэметогенной терапии позволяют достигать полного отсутствия рвоты у 70-90% пациентов (Hesketh и соавт. 2003, 2014). В то же время, результаты исследований показывают, что широко используемые режимы профилактики ТиР эффективнее в предотвращении рвоты, чем чувства тошноты, которое по-прежнему испытывают многие онкологические пациенты даже при достижении полного ответа на противорвотную терапию (Grunberg и соавт., 2014). Достижение полного контроля не только над рвотой, но и над тошнотой остается нерешенной проблемой онкологии.

В разработке новых режимов противорвотной терапии за последнее десятилетие наиболее перспективные результаты были получены при изучении антиэметогенной активности оланзапина. Оланзапин – атипичный антипсихотический агент, который обладает ингибирующей активностью в отношении ряда серотониновых (5-НТ_{2а}, 5-НТ_{2с}, 5-НТ₃, 5-НТ₆) рецепторов, дофаминовых рецепторов (D₁₋₄), H₁-гистаминовых рецепторов, а также рецепторов холинергической и адренергической систем путей передачи сигнала в центральной нервной системе (ЦНС). В то же время, рядом авторов было продемонстрировано, что данный препарат обладает выраженной противорвотной активностью. По данным мета-анализа, оланзапин демонстрирует равную эффективность с антагонистами NK₁-рецепторов с точки зрения контроля рвоты, но значительно превосходит препараты данного класса по показателям контроля тошноты (ОШ 3,18-3,45) (Zhang и соавт, 2018). Кроме того, антагонисты NK₁-рецепторов

относятся к относительно дорогостоящим препаратам, по этой причине они остаются недоступными для многих пациентов. Реальная ситуация по снабжению онкологических пациентов в России апрепитантом и его аналогами на данный момент неизвестна.

Одним из наиболее заметных побочных эффектов оланзапина при применении его в стандартной дозе 10 мг/сутки является нежелательная седация, которая может снижать приверженность пациентов к терапии и создавать неудобства при проведении лечения, особенно – в амбулаторном режиме и стационарах одного дня. По данным мета-анализа, при применении оланзапина в стандартных дозах около 35% пациентов испытывают нежелательную седацию или повышенную сонливость (Yoodee и соавт., 2017). По этой причине желательна разработка новых режимов дозирования препарата с меньшей выраженностью седативного эффекта, которые бы способствовали снижению риска развития нежелательных явлений на фоне применения оланзапина.

Имеющиеся данные указывают на перспективность дальнейшего изучения оланзапина в качестве противорвотного препарата. Исследования различных режимов использования этого препарата могут помочь преодолеть недостатки применения оланзапина, связанные с его седативными эффектами. Высокие показатели контроля тошноты, а также потенциальные фармакоэкономические преимущества, которые обеспечиваются за счёт низкой стоимости и истекшего срока патентной защиты препарата, делают оланзапин особенно привлекательным в условиях дефицита средств системы здравоохранения.

Цель исследования

Определить оптимальный режим профилактики ТиР у пациентов, которым проводится высокоэметогенная химиотерапия.

Задачи исследования

1. Проанализировать существующую в России клиническую практику применения трехкомпонентных режимов профилактики ТиР и оценить обеспеченность онкологических пациентов препаратами апрепитанта.
2. Оценить эффективность оланзапина в комбинации с короткодействующими 5-НТ₃ ингибиторами и дексаметазоном по сравнению с апрепитантом, 5-НТ₃ ингибиторами и дексаметазоном в качестве средства профилактики острой и отсроченной ТиР у пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию;
3. Оценить частоту развития нежелательной седации при добавлении оланзапина к стандартной профилактической терапии ингибиторами 5-НТ₃ рецепторов и дексаметазоном;
4. Разработать доступный и эффективный режим противорвотной терапии, который сможет быть рекомендован для внедрения в рутинную клиническую практику онкологических учреждений;

5. Выделить факторы, ассоциированные с недостаточным контролем тошноты и рвоты на фоне антиэметогенной терапии.

Методы и методология исследования

Диссертационное исследование включает в себя две основные части. В первой была произведена оценка доступности препаратов апрепитанта для российских онкологических пациентов. Для этого мы провели анализ Единой информационной системы в сфере государственных закупок Федерального казначейства Российской Федерации. Проводился поиск электронных аукционов по закупкам апрепитанта и фосапрепитанта (по международным непатентованным и торговым наименованиям), а также цисплатина за период с 01.01.2015 по 01.01.2018. Цисплатин был выбран для ориентировочной оценки количества пациентов, получающих высокоэметогенную терапию. На основании соотношения потребления цисплатина и препаратов апрепитанта анализировалась доступность для онкологических пациентов современной антиэметогенной терапии.

Проспективная часть исследования была посвящена разработке нового режима профилактики тошноты и рвоты с использованием оланзапина. В неё было включено 93 пациента, рандомизация осуществлялась в группу стандартной антиэметогенной терапии (апрепитант + ингибиторы 5-НТ₃ рецепторов и глюкокортикостероиды) или в экспериментальную группу (оланзапин + ингибиторы 5-НТ₃ рецепторов и глюкокортикостероиды). Для проведения исследования был разработан оригинальный режим дозирования оланзапина. При помощи использования процедуры рандомизации и стратификации было сформировано две сопоставимые группы пациенток. Основным критерием оценки эффективности были частота полного контроля тошноты. Вторичные конечные точки включали частоту полного ответа, выраженность седативного эффекта. Оценка эффективности антиэметогенной терапии осуществляется при помощи шкалы Международной Ассоциации по Поддерживающей Терапии в Онкологии (Multinational Association for Supportive Care in Cancer, (MASCC) [опросный лист на основе визуально-аналоговой шкалы, версия на русском языке]. Оценка выраженности седативного эффекта осуществлялась при помощи визуально-аналоговой шкалы. Сравнение частоты развития тошноты осуществлялся при помощи критерия χ^2 (Chi square). Заданным порогом статистической значимости было выбрано значение $p < 0,05$. Для сравнения выраженности седации был использован критерий Манн-Уитни. Однофакторный и многофакторный анализы результатов исследования были проведены при помощи метода логистической регрессии. Для проведения статистического анализа были использованы пакеты программного обеспечения STATISTICA ver. 12 (Stat Soft. Inc., Tulsa OK, USA), IBM SPSS Statistics for Windows, версия 20.0. (IBM Corp. Released 2011), Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corporation, 2010), GrapPad Prism версия 6.01 (GraphPad Software Inc., Released 2012).

Научная новизна

Впервые в России проведена оценка проблемы обеспеченности онкологических пациентов препаратами апрепитанта. Впервые в России было проведено проспективное исследование эффективности оланзапина в качестве антиэметогенного препарата и была доказана его высокая эффективность и безопасность. Впервые в мире в рамках проспективного исследования II фазы было подтверждено, что оланзапин превосходит по эффективности апрепитант с точки зрения контроля тошноты на фоне высокоэметогенной химиотерапии. Было показано, что использование уменьшенной дозы оланзапина может позволить уменьшить риск нежелательных явлений, что будет способствовать упрощению его назначения в рутинной клинической практике и повышению приверженности пациентов лечению.

Теоретическая и практическая значимость

По результатам проведенного исследования был разработан эффективный и доступный режим противорвотной терапии, который сможет улучшить результаты профилактики и лечения тошноты и рвоты у онкологических пациентов, получающих высокоэметогенную терапию. Данный режим может быть рекомендован для использования в рутинной клинической практике онкологических учреждений.

Личный вклад

Автор самостоятельно провел тщательный анализ научной литературы, изучил степень разработанности проблемы, на основании чего были сформулированы цель и задачи исследования. Разработал концепцию и дизайн исследования для решения поставленных вопросов. Исходя из имеющейся доказательной базы, соискатель самостоятельно выбрал наиболее валидные конечные точки исследования, разработал статистическую гипотезу и определил подходящие методы оценки эффективности терапии. Создание базы данных, обработка первичной медицинской документации и статистический анализ данных с оценкой результатов исследования и других данных, указанных в диссертации, проведены лично Румянцевым А.А. Соискателем подготовлены полученные результаты к публикации.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация, выполненная Румянцевым Алексеем Александровичем, соответствует паспорту специальности 14.01.12 – онкология («Медицинские науки») и области исследования п.6 «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов».

Положения, выносимые на защиту

– Оланзапин-содержащие режимы профилактики тошноты и рвоты могут превосходить по эффективности апрепитант-содержащие режимы терапии, которые являются текущим стандартом для всех пациентов, получающих высокоэметогенные режимы лечения.

Преимущество оланзапина обусловлено клинически и статистически значимым улучшением показателей контроля тошноты. Использование оланзапина позволяет значимо увеличить показатели полного контроля ТиР на фоне высокоэметогенной химиотерапии.

– Наилучшие результаты при использовании разработанного оланзапин-содержащего режима профилактики тошноты и рвоты были отмечены среди пациентов, получавших схемы химиотерапии на основе карбоплатина, в то время, как среди больных, получавших антрациклин- и/или цисплатин-содержащие режимы лечения, сравниваемые режимы профилактики ТиР характеризовались равной клинической эффективностью. Пациенты в возрасте <60 лет, а также пациентки, проходящие лечение по поводу рака молочной железы характеризовались наибольшим риском ТиР на фоне проведения лечения и могут нуждаться в превентивном назначении четырехкомпонентных схем профилактики ТиР.

– Применение низких доз оланзапина не способствует значимому повышению риска развития нежелательной седации – основного нежелательного явления, лимитирующего использование этого препарата в рутинной клинической практике.

– Режимы профилактики тошноты и рвоты с использованием апрепитанта недоступны для большинства онкологических пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Внедрение в клиническую практику онкологических учреждений режимов профилактики тошноты и рвоты на основе оланзапина будет способствовать улучшению качества лечения онкологических пациентов при одновременном снижении финансовой нагрузки на бюджет системы здравоохранения.

Внедрение результатов исследования

Разработанный в результате проведения режим профилактики тошноты и рвоты апробирован в реальной клинической практике отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и используется в ежедневной работе отделения.

Апробация

Апробация диссертации состоялась 5 февраля 2019 года на совместной научной конференции отделения клинической фармакологии и химиотерапии, отделения химиотерапии, отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), отделения химиотерапии №1 (клинических биотехнологий) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Основные положения научной работы представлены на научных конференциях в России и за рубежом. Результаты по эффективности и безопасности режима профилактики тошноты и

рвоты, разработанного в ходе данного исследования, были представлены в виде постерного доклада на XXI Российском онкологическом конгрессе (14-16 ноября 2018 г., Москва). Окончательные результаты были представлены в виде устного доклада на ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO Annual Meeting 2019) в 2019 году в г. Чикаго, США. Результаты данного исследования по доступности апрепитанта онкологическим пациентам были доложены в виде устного доклада на V российской конференции «Поддерживающая терапия в онкологии» в мае 2019 года в г. Санкт-Петербурге.

Публикации

Материалы диссертационных исследований изложены в полном объеме в 4 научных публикациях, из них 3 статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация написана в традиционном стиле, изложена на 111 страницах компьютерного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и одного приложения. Работа иллюстрирована 11 таблицами и 8 рисунками. Список литературы включает 9 отечественных и 98 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Данная диссертационная работа включает в себя две основные части. В первой части нами был проведен анализ назначения апрепитант-содержащих режимов химиотерапии и обеспеченности апрепитантом российских онкологических учреждений. Во второй части мы провели проспективный анализ результатов применения оригинального оланзапин-содержащего режима профилактики ТiP у 104 пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию по поводу различных солидных опухолей в отделении клинической фармакологии и химиотерапии.

Методология расчетов потребления апрепитанта и высокоэметогенных препаратов

Для проведения данной части исследования были проанализированы открытые данные о закупках лекарственных препаратов, осуществляемых государственными учреждениями здравоохранения, в рамках Федеральных Законов №44 («О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд») и №223 («О закупках товаров, работ, услуг отдельными видами юридических лиц»). В соответствии с действующим законодательством, государственные учреждения здравоохранения обязаны осуществлять закупки лекарственных препаратов путем проведения

открытых электронных аукционов, в ходе которых на конкурсной основе отбираются поставщики лекарственных препаратов, предложившие наименьшую цену.

Такой принцип проведения закупок лекарственных препаратов дает возможность оценить объемы закупок адрепитанта и фосадрепитанта государственными лечебными учреждениями для оценки их возможности назначать трехкомпонентные схемы профилактики Тир.

При помощи встроенной поисковой системы Единой Информационной Системы в Сфере Закупок Федерального Казначейства РФ (<http://zakupki.gov.ru>) были отобраны данные операторов электронных торгов, на площадках которых производится размещение информации о проведении государственных закупок:

- Система торгов Сбербанк-АСТ (<http://www.sberbank-ast.ru/>);
- Электронная площадка России (<https://www.rts-tender.ru/>);
- Федеральная электронная площадка ТЭК-Торг (<https://www.tektorg.ru/>);
- Единая электронная торговая площадка (<https://www.roseltorg.ru/>);
- Национальная электронная площадка (<http://etp-ets.ru/>);
- Электронная торговая площадка ГПБ (<https://etpgpb.ru/>);
- Общероссийская система электронной торговли (<http://etp.zakazrf.ru/>);
- Всероссийская универсальная площадка (<https://gz.lot-online.ru/>);
- Автоматизированная система торгов государственного оборонного заказа (<http://www.astgoz.ru/page/index>).

Методология изучения нового режима профилактики тошноты и рвоты

Отбор пациентов в проспективную часть исследования осуществлялся в соответствии со следующими критериями включения: 1) планируемое проведение высокоэметогенной химиотерапии с использованием цисплатина (в дозе ≥ 70 мг/м²) или доксорубина (в дозе ≥ 60 мг/м²), режима химиотерапии по схеме FOLFIRINOX/FOLFOXIRI/FLOT или карбоплатин-содержащих режимов химиотерапии (в дозе $AUC \geq 4$); 2) планируемое введение высокоэметогенных противоопухолевых препаратов только в 1 день цикла химиотерапии; 3) отсутствие в анамнезе ранее проведенной химиотерапии и/или лучевой терапии (за исключением применения низкоэметогенных химиотерапевтических препаратов, например, еженедельной терапии паклитакселом); 4) отсутствие необходимости в одновременном назначении антибактериальных препаратов; 5) общий статус по шкале ECOG ≤ 2 баллов; 6) отсутствие тошноты и рвоты в течение 24 ч до включения пациента в исследование; 7) удовлетворительные биохимические показатели функции печени и почек: активность «печеночных» трансаминаз ≤ 3 ВГН, клиренс креатинина ≥ 50 мл/мин; 8) отсутствие доказанного

метастатического поражения головного мозга, неконтролируемого сахарного диабета, анамнеза хронического алкоголизма.

Основными критериями исключения из исследования были: 1) ранее проведенная химиотерапия и/или лучевая терапия (за исключением условий, описанных выше); 2) использование низко- и умеренно- эметогенных режимов химиотерапии; 3) планируемое многодневное введение высокоэметогенных препаратов в течение курса лечения (например, режимы с многодневным применением цисплатина); 4) общий статус по шкале ECOG >2 баллов; 5) метастатическое поражение головного мозга, симптомы непроходимости желудочно-кишечного тракта; 6) тошнота и рвота любой этиологии за 24 ч до включения пациента в исследование; 7) неконтролируемый сахарный диабет и/или другие метаболические расстройства; 8) состояния, препятствующие пероральному приему лекарственных препаратов; 9) одновременная терапия оланзапином другими психотропными препаратами, наличие психических расстройств; 10) одновременное применение фторхинолонов; 11) наличие противопоказаний к применению оланзапина; 12) планируемое внутривенное введение высокоэметогенных цитостатических препаратов (например, проведение внутрибрюшинной химиотерапии); 13) наличие других состояний, которые по мнению исследователя могли бы помешать участию пациентов в исследовании; 14) выраженное нарушение функции печени (активность «печеночных» трансаминаз >3 ВГН) и/или почек (клиренс креатинина <50 мл/мин).

До начала данного исследования было получено одобрение Ученого Совета ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и локального этического комитета того же учреждения. Проводимое исследование было зарегистрировано в реестре клинических исследований Национальной Медицинской Библиотеки США (портал <http://clinicaltrials.gov>), идентификационный номер исследования NCT03478605.

В исследование включались пациенты, соответствующие вышеуказанным критериям включения и исключения. После подписания формы информированного согласия осуществлялась рандомизация пациентов в равном соотношении (1:1) в следующие группы:

- Оланзапин 5 мг/сутки внутрь день 0-4 + ондансетрон 16 мг в/в день 1 + дексаметазон 8 мг (в/в, в/м или внутрь) день 1-3;
- Апрепитант 125 мг внутрь день 1, 80 мг день 2,3 + ондансетрон 16 мг в/в день 1 + дексаметазон 12 мг в/в кап день 1 + дексаметазон 8 мг (в/в, в/м или внутрь) день 2-3.

Оланзапин назначался в указанной дозе вечером перед сном, начиная за 1 день до начала 1 курса химиотерапии (т.е., с вечера дня, предшествующего проведению лечения), прием препарата продолжается до вечера 4-ого дня курса химиотерапии включительно. Апрепитант назначался в дозе 125 мг внутрь за 1 час до введения химиотерапии, препарат также назначался

в дозе 80 мг во 2 и 3 дни курса химиотерапии. Допускалось применение только оригинальных лекарственных препаратов оланзапина и апрепитанта.

Ондансетрон назначался внутривенно капельно за 30 минут до начала химиотерапии в дозе 16 мг. При отсутствии «прорывной» ТiP препарат применялся однократно за курс химиотерапии, его замена на другие препараты того же класса не допускалась.

Дексаметазон 8-12 мг назначался с 1 дня внутривенно за 30 мин. до начала химиотерапии, применение препарата продолжалось до 3 дня курса включительно. Суточная доза глюкокортикостероидов могла превышать указанную, если требовалось проведение премедикации для снижения риска развития реакций гиперчувствительности или отечного синдрома. Применение ингибиторов протонной помпы (например, пантопразол, омепразол и другие препараты) и/или блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов (например, ранитидин, фамотидин и другие) допускалось на усмотрение лечащего врача.

Рандомизация осуществлялась централизованно врачом-исследователем с использованием специально созданной для целей исследования рандомизационной таблицы. Стратификация осуществлялась в соответствии со следующими факторами: режим химиотерапии (цисплатин-содержащие vs AC vs остальные режимы химиотерапии); пол пациента (мужчины vs женщины); возраст пациентов (≤ 60 лет или >60 лет).

Оценка эффективности антиэметогенной терапии осуществляется при помощи шкалы MASCC. Указанная шкала была подвергнута минимальной модификации с целью отображения в ней информации об использованных пациентами противорвотных препаратов, а также для регистрации нежелательной седации. Оценка выраженности седативного эффекта осуществляется при помощи визуально-аналоговой шкалы.

До начала лечения пациенткам выдавалась персонифицированная анкета участника с инструкцией по заполнению опросного листа, а также подробно разъяснялись правила их заполнения. В соответствующих графах опросных листов указывались дата и время, отражающие, когда пациент должен был заполнять соответствующие части опросного листа. Для оценки влияния проводимой терапии на повседневную активность пациентов использовалась шкала MDASI. Её заполнение осуществлялось в конце пятых суток с момента проведения химиотерапии.

После завершения вышеуказанных процедур включенным пациентам проводилась высокоэметогенная химиотерапия в соответствии с утвержденным планом лечения. Антиэметогенная терапия назначалась в соответствии с группой исследования, выбранной в результате рандомизации. Через 24 ч после проведения химиотерапии пациенты должны были заполнять информацию на странице 2 опросного листа (“Острая тошнота и рвота – первые

сутки после лечения”), через 120 ч – информацию на 3 листе (“Отсроченная тошнота и рвота – до 5 дней после лечения”).

Информация о седативных эффектах лечения заполнялась через 24 и 120 ч после начала лечения. На протяжении периода лечения в случае недостаточного эффекта профилактической антиэметогенной терапии допускалось использование других стандартных противорвотных препаратов, однако в случае возникновения необходимости их использования пациенты были проинструктированы занести эту информацию в опросные листы и указать введенный препарат, дозу и дату его применения.

Первичной конечной точкой исследования была частота достижения полного контроля тошноты в общем периоде терапии (отсутствие тошноты и необходимости в применении дополнительных противорвотных препаратов в период 0-120 ч после проведения противоопухолевой терапии). Дизайн исследования предусматривал оценку эффективности антиэметогенной терапии после первого курса противоопухолевой терапии. Вторичные конечные точки исследования включали: 1) частоту полного контроля тошноты в остром периоде терапии (0-24 ч с момента проведения лечения); 2) частоту полного ответа на антиэметогенную терапию в остром периоде (0-24 ч); 3) частоту полного контроля тошноты в отсроченном периоде (25-120 ч); 4) частота полного ответа на антиэметогенную терапию в отсроченном периоде (25-120 ч); 5) частота полного ответа в остром и отсроченном периодах (0-120 ч); 6) выраженность седативного эффекта в течение курса терапии оланзапином и апрепитантом;

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В ходе отбора необходимой информации мы выделили данные об электронных аукционах, проведенных на вышеуказанных электронных площадках за три прошедших полных календарных года – период с 01 января 2015 года по 01 января 2018 года. Был проведен поиск по международным непатентованным названиям лекарств (апрепитант и фосапрепитант), а также по торговым названиям препаратов (Эменд). Были исключены данные о незавершенных, отмененных и несостоявшихся аукционах, а также включенные в выборку запросы котировок в электронном виде, предполагающие только намерение провести аукцион, а не саму закупку лекарственных препаратов.

Из проанализированных заявок выделялись данные о лечебном учреждении, осуществлявшем закупку и регионе его местонахождения, количестве флаконов или упаковок закупленного лекарственного препарата, начальной максимальной цене контракта и результатах аукциона в виде итоговой стоимости закупки препарата, а также данные о заключении и исполнении контракта.

При проведении этой части анализа мы предположили, что все больные, получающие высокоэметогенную терапию, обеспечиваются профилактической противорвотной терапией глюкокортикостероидами и 5-НТ₃-ингибиторами, так как монотерапия ингибиторами NK₁-рецепторов является клинически неэффективной для предотвращения ТиР на фоне химиотерапии. По этой причине отдельная оценка применения различных препаратов данных классов не проводилась.

Вторым этапом данной части исследования мы решили предпринять попытку оценить количество пациентов в России, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Для проведения этой части работы мы оценили количество цисплатина, которое было закуплено государственными лечебными учреждениями за тот же период времени. Данный препарат был выбран в связи с наиболее выраженным эметогенным потенциалом, кроме того, современные рекомендации относят его к высокоэметогенным препаратам вне зависимости от режима дозирования. Анализ государственных закупок цисплатина был проведен в соответствии с принципами, аналогичным использованным при оценке закупок препаратов апрепитанта. Единственным отличием стало то, что не проводился поиск по отдельным торговым наименованиям препаратов цисплатина.

Путем проведения анализа базы данных государственных закупок мы идентифицировали 278 электронных аукционов, проведенных в период с 01 января 2015 по 01 января 2018 года. В ходе их проведения было закуплено 77045 упаковок апрепитанта и фосапрепитанта, в т. ч. 58118 упаковок апрепитанта и 18927 флаконов фосапрепитанта. Данного количества лекарственных препаратов достаточно для проведения 77045 курсов высокоэметогенной химиотерапии.

На Рисунке 1 представлена информация по динамике закупок фосапрепитанта и апрепитанта в изученных периодах времени. В связи с тем, что указанные препараты характеризуются равной клинической эффективностью, далее они будут анализироваться вместе с использованием термина «апрепитант» для упрощения изложения информации.

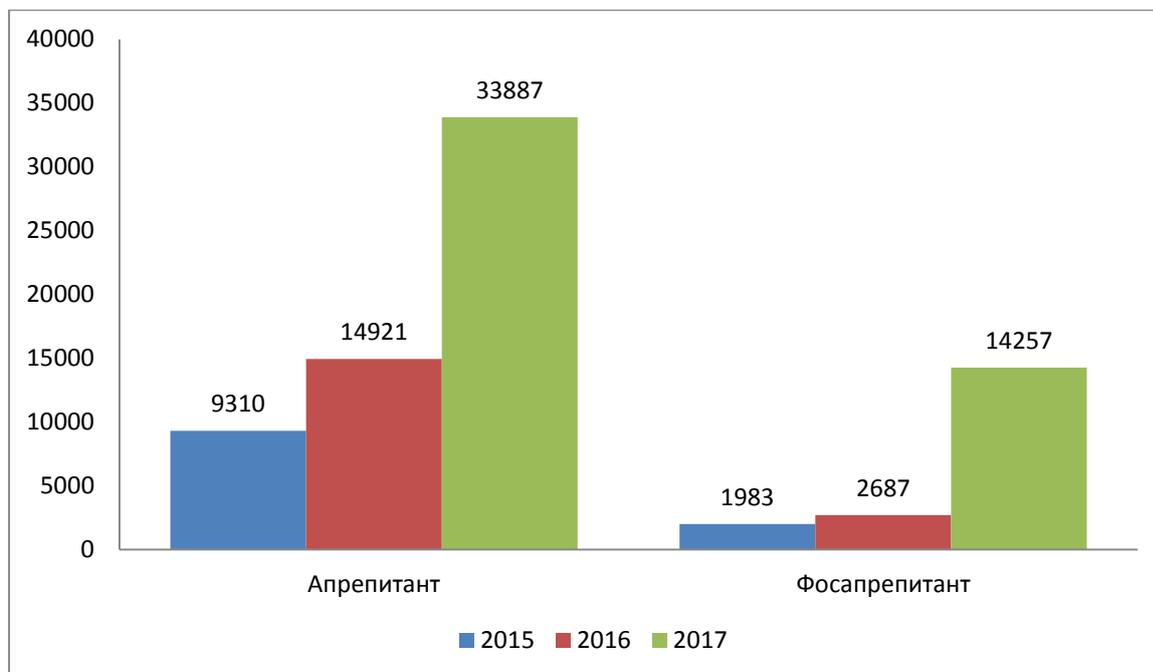


Рисунок 1 — Динамика потребления апрепитанта и фосапрепитанта в России в период 2015-2017 гг.

Как видно из данных, представленных на Рисунке 1, отмечается постепенное возрастание потребления препаратов апрепитанта за изученный период времени - в первую очередь, в течение 2017 года, что свидетельствует об улучшении снабжения российских онкологических учреждений данными препаратами.

Следующим шагом нашей работы мы решили оценить достаточно ли закупаемого количества препаратов апрепитанта для обеспечения потребности онкологических пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию – хотя бы для тех пациентов, которым были назначены режимы лечения с использованием цисплатина. Для получения ответа на этот вопрос нами была проанализирована база данных о проведенных государственных закупках и оценено потребление цисплатина государственными учреждениями здравоохранения за аналогичный период времени.

Всего было идентифицировано 402 электронных аукциона на закупку цисплатина, проведенных в период с 01 января 2015 по 01 января 2018 гг. Суммарно в ходе их проведения было закуплено 32474890 мг цисплатина. С учетом средней курсовой дозы цисплатина 75 мг/м^2 и средней площади поверхности тела пациента $1,8 \text{ м}^2$ закупленное количество цисплатина эквивалентно проведению **240555** курсов высокоэметогенной химиотерапии. Соответственно, исходя из вышеприведенных данных о количестве препаратов апрепитанта, поступающего в государственные учреждения здравоохранения, потребность в адекватной и современной противорвотной терапии могла быть обеспечена не более чем у 32% пациентов, получающих цисплатин-содержащие режимы лечения.

Для оценки снабжения препаратами апрепитанта различных регионов Российской Федерации мы дополнительно проанализировали закупки в различных регионах нашей страны. При более подробном анализе данных было выявлено, что 39378 упаковок апрепитанта/фосапрепитанта (51,1%) – более половины закупаемых объемов препаратов – приходится на онкологические клиники, расположенные на территории Москвы/Московской Области (11,6% [8980 упаковок]) и Санкт-Петербурга/Ленинградской области (39,5% [30398]). На долю всей остальной территории нашей страны остается меньшая часть препарата, что свидетельствует о выраженной неравномерности обеспечения пациентов препаратами апрепитанта. Результаты анализа обеспеченности различных федеральных округов России суммированы в Таблице 1.

Таблица 1 — Соотношение закупок препаратов апрепитанта и цисплатина в различных федеральных округах

Федеральный округ	Апрепитант	Цисплатин	Максимальная обеспеченность (%)
Центральный	18647	77875	23,9%
в т.ч. Москва и МО	8980	35439	25,3%
остальной регион	9667	42436	22,7%
СЗФО	35546	35884	99,1%
в т.ч. СПб и область	30398	19359	157,0%
остальной регион	5148	16225	31,7%
Сибирский	7650	14030	54,5%
Южный и СКФО	5505	47624	11,6%
Уральский	4843	22260	21,8%
Приволжский	3390	38390	8,8%
Дальневосточный	1464	4493	32,6%
Всего	77045	240555	32%

МО – Московская Область, СПб – Санкт-Петербург, СЗФО – Северо-Западный Федеральный округ, СКФО – Северо-Кавказский Федеральный Округ

Как видно из Таблицы 1, наилучшая обеспеченность препаратами апрепитанта отмечается в СЗФО и Сибирском федеральном округе, но, как отмечалось выше, в первом случае практически весь объем закупок препаратов апрепитанта приходится на Санкт-Петербург и Ленинградскую область. В то же время, показатель обеспеченности препаратами апрепитанта в Приволжском федеральном округе мог составить максимум 8,8%, а в Южном федеральном округе и СКФО – не более 11,6%, что указывает на выраженный дефицит НК₁-

ингибиторов во входящих в состав этих федеральных округов регионах и низкую доступность эффективной антиэметогенной терапии.

Доступность препаратов апрепитанта в Москве и МО была ниже, чем в среднем по стране. Кроме того 2335 (26%) упаковок апрепитанта в Москве было закуплено учреждениями, специализирующихся на детской онкологии. Во «взрослые» городские учреждения здравоохранения поступило 6445 упаковок препарата, таким образом, показатель обеспеченности взрослого населения Москвы составил всего 18,3%. На Рисунке 2 представлены графические данные по обеспеченности различных регионов препаратами апрепитанта.



Рисунок 2 — Обеспеченность различных регионов Российской Федерации препаратами апрепитанта (соотношение количества закупаемых препаратов апрепитанта и цисплатина)

Вышеприведенные данные указывают на недостаточное обеспечение онкологических пациентов эффективными противорвотными препаратами – препараты апрепитанта недоступны для большинства онкологических пациентов в России. Это подчеркивает важность разработки и внедрения в практику более доступных методов профилактики ТиР.

Вторая часть настоящей работы была посвящена разработке и изучению эффективности нового режима противорвотной терапии на основе низких доз оланзапина и его сравнению со стандартным апрепитант-содержащим режимом профилактики ТиР в рамках рандомизированного исследования.

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, получали лечение в условиях отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ Клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Скрининг для участия в исследовании прошло 108 пациентов. По

результатам скрининга 5 пациентов было исключено из исследования. Суммарно в проспективную часть исследования было включено 103 пациента.

В соответствии с дизайном, больные были рандомизированы в соотношении 1:1 в группу оланзапина ($n = 50$) и в группу апрепитанта ($n = 53$). Из них 5 и 2 пациента соответственно не получили назначенное лечение. В период наблюдения были потеряны данные по 3 пациентам. Эффективность и токсичность терапии были проанализированы у 93 пациентов. На Рисунке 3 представлены данные диаграммы CONSORT по количеству включенных пациентов и причинам исключения больных из анализа.

Основные характеристики больных проанализированы в Таблице 3. Медиана возраста больных составила 49 (26-78) лет, практически все (95,6%) пациенты были женского пола, что объясняется рутинной практикой назначения высокоэметогенной химиотерапии и использования других режимов лечения в отделении, где проводилось настоящее исследование. Большинство пациентов проходило лечение по поводу РМЖ (65,6%), остальные пациенты – по поводу рака яичников (18,2%), или опухолей желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (16,1%). Сформированные группы были хорошо сбалансированы по основным демографическим характеристикам.

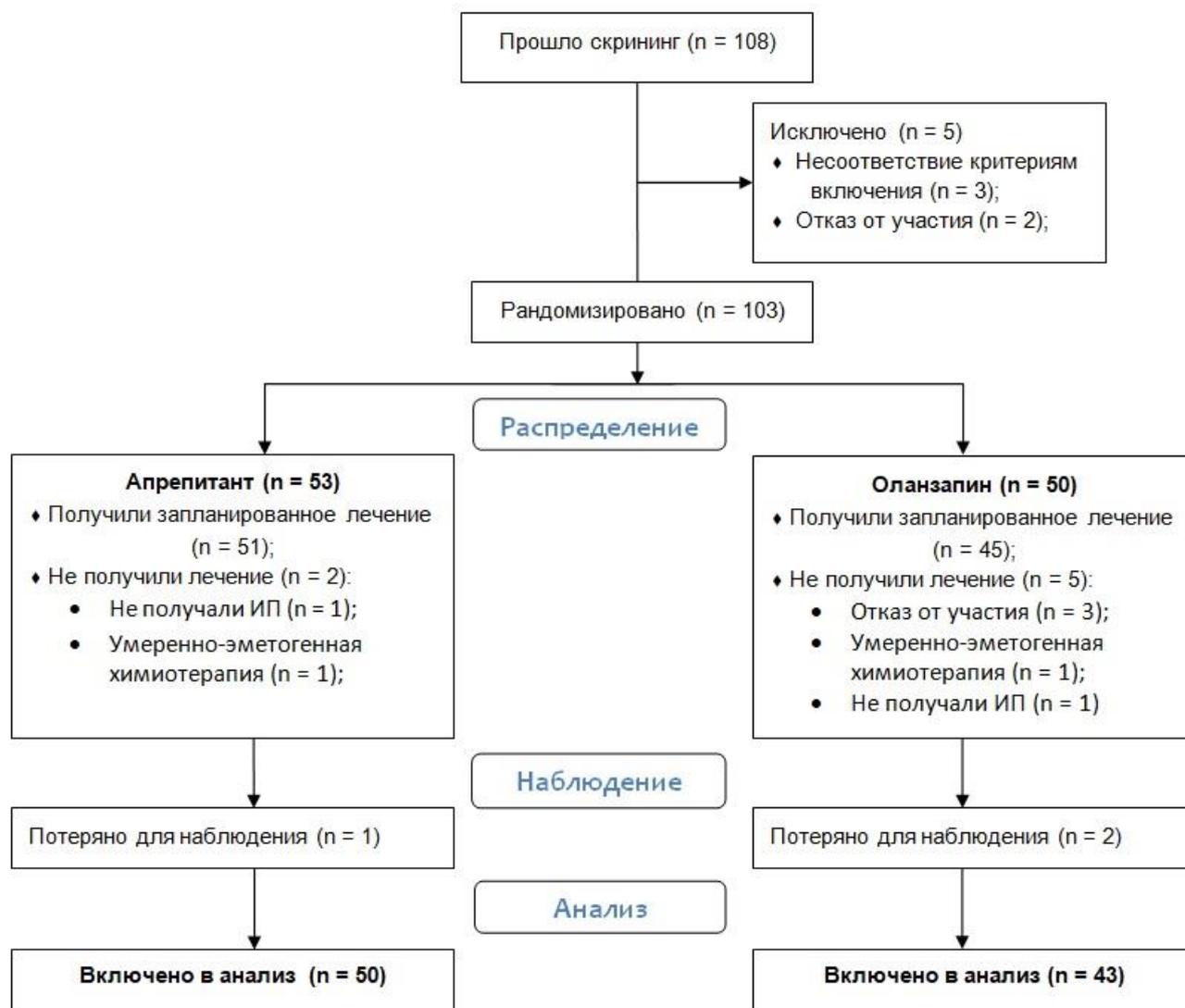


Рисунок 3 — Диаграмма CONSORT – включенные пациенты и причины исключения больных из анализа

Таблица 3 — Демографические характеристики больных

	Апрепитант	Оланзапин	Всего
N	50 (100%)	43 (100%)	93 (100%)
Возраст (медиана)	49 лет (27-78)	49 лет (26-74)	49 (26-78) лет
Возраст <60 лет	40 (80%)	34 (79%)	74 (79,5%)
Пол – женский	48 (96%)	41 (95,3%)	89 (95,6%)
Пол – мужской	2 (4%)	2 (4,7%)	4 (4,4%)
Диагноз:			
РМЖ	32 (64%)	29 (67,4%)	62 (65,6%)
Рак яичников	9 (18,0%)	8 (18,6%)	17 (18,2%)
Другие опухоли	9 (18,0%)	6 (14,0%)	15 (16,1%)

Химиотерапия¹:			
Цисплатин	13 (28%)	14 (30%)	27 (29%)
АС	20 (40%)	18 (41,8%)	38 (40,8%)
Доксорубицин	17 (58%)	18 (40%)	35 (38%)
Паклитаксел	21 (42,0%)	22 (51,2%)	43 (46,2%)
Карбоплатин	10 (20%)	9 (20,9%)	19 (20,4%)
Другие режимы	7 (14%)	5 (11,6%)	12 (12,9%)

¹сумма составляет больше 100% в связи с тем, что включенные пациенты могли получать больше 1 из перечисленных препаратов одновременно, например, комбинацию доксорубицина, цисплатина и паклитаксела, паклитаксела и карбоплатина;

Наиболее часто применяемым режимом химиотерапии, назначавшемся в данном исследовании, был режим АС (доксорубицин 60 мг/м² + циклофосфамид 600 мг/м²), который получали 38 (40,8%) пациенток. Цисплатин-содержащие режимы получило несколько меньшее количество пациенток (27 [29%]). Карбоплатин-содержащие режимы химиотерапии (AUC5-6) получили 19 (20,4%) пациенток, а режимы FOLFIRINOX/FOLFOXIRI и FLOT – 12 (12,9%) пациенток. Данные о частоте назначения различных режимов химиотерапии представлены в Таблице 8. Отметим, что среди пациенток, получавших цисплатин-содержащие режимы лечения, 20 (21,5%) пациенток получали одновременную терапию доксорубицином, который также относится к высокоэметогенным препаратам. Одновременную терапию таксанами получало 43 (46,2%) пациентки.

Таким образом, благодаря использованию процедур рандомизации и стратификации пациентов, было сформировано две сопоставимых группы пациентов. Группы были сбалансированы по основным клиническим факторам, определяющим риск развития ТиР на фоне лечения: возрасту, полу, а также применяемым режимам химиотерапии. Вследствие этого мы сочли возможным проведение прямого сравнения эффективности применения оланзапина и апрепитанта с точки зрения контроля различных параметров ТиР. Дизайн исследования, данные о проводимой терапии, процедурах отбора пациентов и их рандомизации подробно описаны в разделе «Материалы и методы».

Эффективность терапии была проанализирована у 93 пациентов (группа апрепитанта – 50 пациентов, группа оланзапина – 43 пациента). Причины некоторого несоответствия размеров групп исследования и исключения пациентов из анализа подробно представлены на Рисунке 3 (диаграмма CONSORT).

Напомним, что первичной конечной точкой исследования была частота полного контроля тошноты. Данный показатель определялся как полное отсутствие тошноты на фоне

лечения, а также потребности в дополнительном применении антиэметогенных препаратов в течение 0-120 ч после проведения химиотерапии.

По результатам исследования полный контроль тошноты в соответствии с указанным определением был достигнут у 44,2% пациентов в группе оланзапина по сравнению с 24,0% в группе апрепитанта (ОШ 2,507 [95% ДИ 1,035-6,075]; $p = 0,039$), показатели контроля тошноты в остром и отсроченном периоде составили 62,8% и 40,0% ($p = 0,028$) и 51,2% и 44,0% ($p = 0,49$), соответственно. На Рисунке 4 представлены данные о результатах контроля тошноты в остром (0-24 ч), отсроченном (15-120 ч) и общем периодах терапии (0-120 ч). Различия достигли статистической значимости, по всей видимости, вследствие улучшения результатов контроля тошноты на фоне применения оланзапина в остром периоде терапии.

Полученные результаты позволяют сделать вывод о том, что использование низких доз оланзапина в сочетании с короткодействующими 5-НТЗ ингибиторами и глюкокортикостероидами позволяет значительно повысить частоту достижения полного контроля тошноты по сравнению с использованием апрепитанта с аналогичной комбинацией препаратов. Первичная конечная точка исследования достигнута, оланзапин продемонстрировал клинически и статистически значимое улучшение результатов контроля тошноты на фоне проведения противоопухолевой терапии.

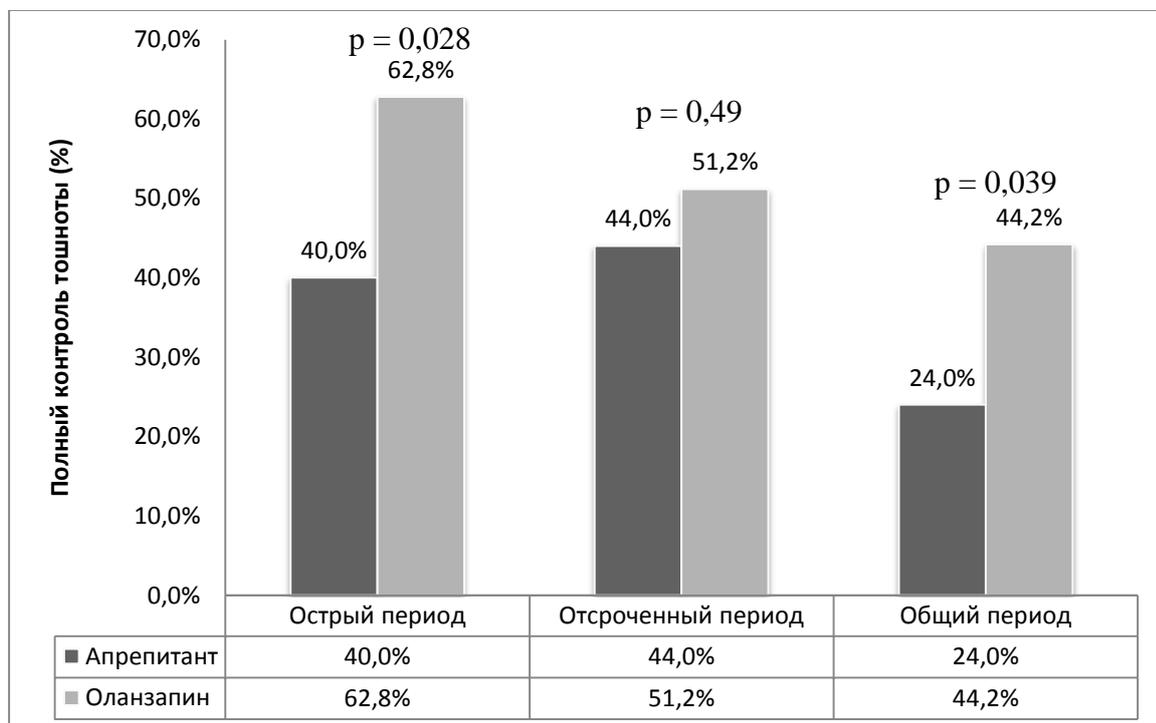


Рисунок 4 — Полный контроль тошноты в остром (0-24 ч), отсроченном (24-120 ч) и общем (0-120 ч) периодах терапии на фоне применения оланзапин- и апрепитант- содержащих режимов антиэметогенной терапии

Наиболее важной вторичной конечной точкой исследования была частота достижения полного ответа на противорвотную терапию в общем периоде – в течение 0-120 ч после

проведения курса химиотерапии. Данная конечная точка определялась как отсутствие рвоты и потребности в дополнительном применении антиэметогенных препаратов.

По результатам исследования показатель полного ответа составил 74,4% в группе оланзапина по сравнению с 54% в группе апрепитанта (ОШ 2,478 [95% ДИ 1,025-5,989]; $p = 0,041$). В остром периоде данный показатель составил 86,0% и 64,0% ($p = 0,015$), в отсроченном периоде – 79,1% и 68,0% ($p = 0,229$) соответственно. На Рисунке 5 представлены данные о частоте достижения полного ответа в различные периоды терапии.

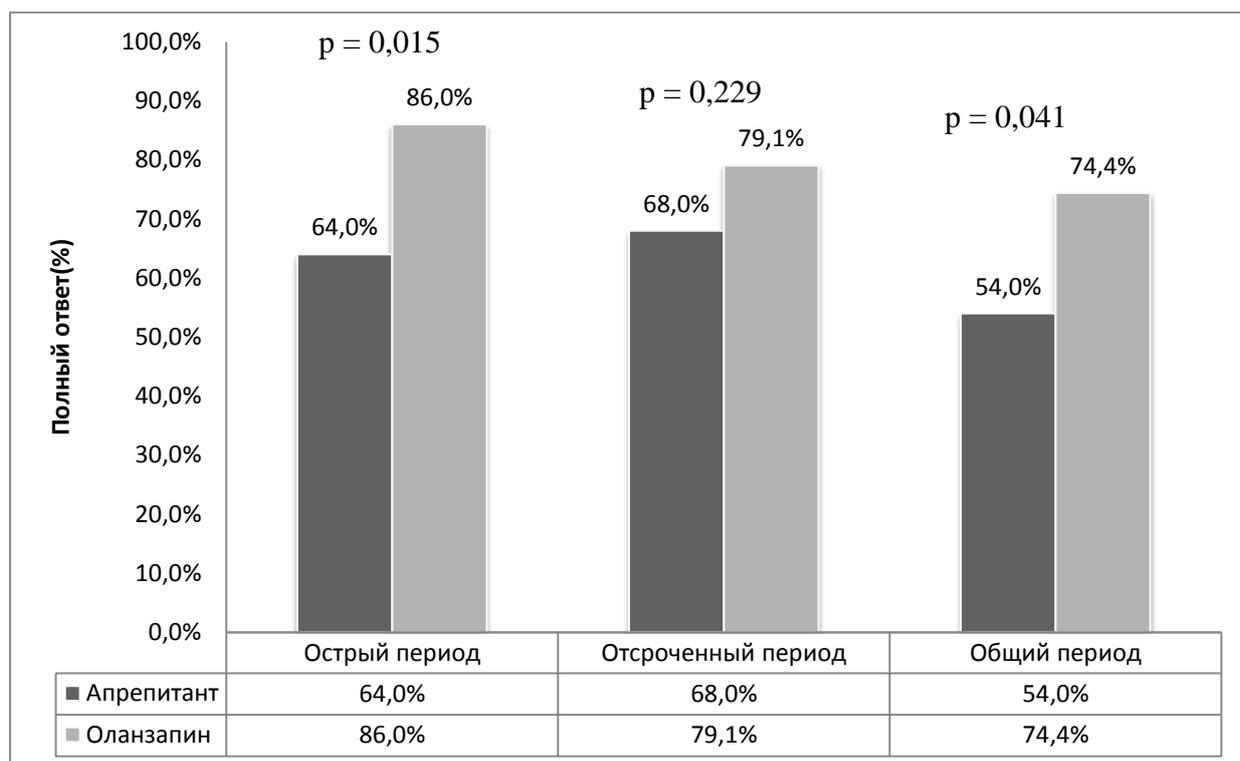


Рисунок 5 — Частота достижения полного ответа в остром (0-24 ч), отсроченном (24-120 ч) и общем (0-120 ч) периодах терапии на фоне применения оланзапин- и апрепитант-содержащих режимов антиэметогенной терапии

Профиль безопасности оланзапина ранее был хорошо изучен в крупных проспективных клинических исследованиях, по этой причине мы решили остановиться на оценке частоты развития только отдельных нежелательных явлений. Оценка выраженности нежелательной седации проводилась при помощи визуально-аналоговой шкалы (от 0 до 10 баллов; 0 баллов – отсутствие седации; 10 баллов – её максимальная выраженности), которая заполнялась пациентами через 24 и 120 ч после начала лечения. По результатам оценки средняя выраженность нежелательной седации в 1 день курса в группе оланзапина и апрепитанта составила 4,00 и 3,00 балла ($p = 0,666$), а при оценке выраженности седации к 5 дню курса – 5,00 и 4,00 соответственно ($p = 0,507$).

Мы сочли целесообразным проведением дополнительного подгруппового анализа для оценки эффективности оланзапина и апрепитанта в профилактике ТиР в зависимости от

индивидуальных факторов риска, а также от используемых режимов химиотерапии. Результаты проведенного анализа суммированы на Рисунке 6. Оланзапин продемонстрировал наилучшие результаты контроля ТиР среди пациенток, получавших карбоплатин-содержащие режимы химиотерапии (паклитаксел/карбоплатин, доцетаксел/карбоплатин) – ОШ 3,25 (95% ДИ 1,43-7,35; $p = 0,008$), а также среди пациенток не получавших цисплатин – ОШ 1,21 (95% ДИ 1,21-10,13; $p = 0,018$).

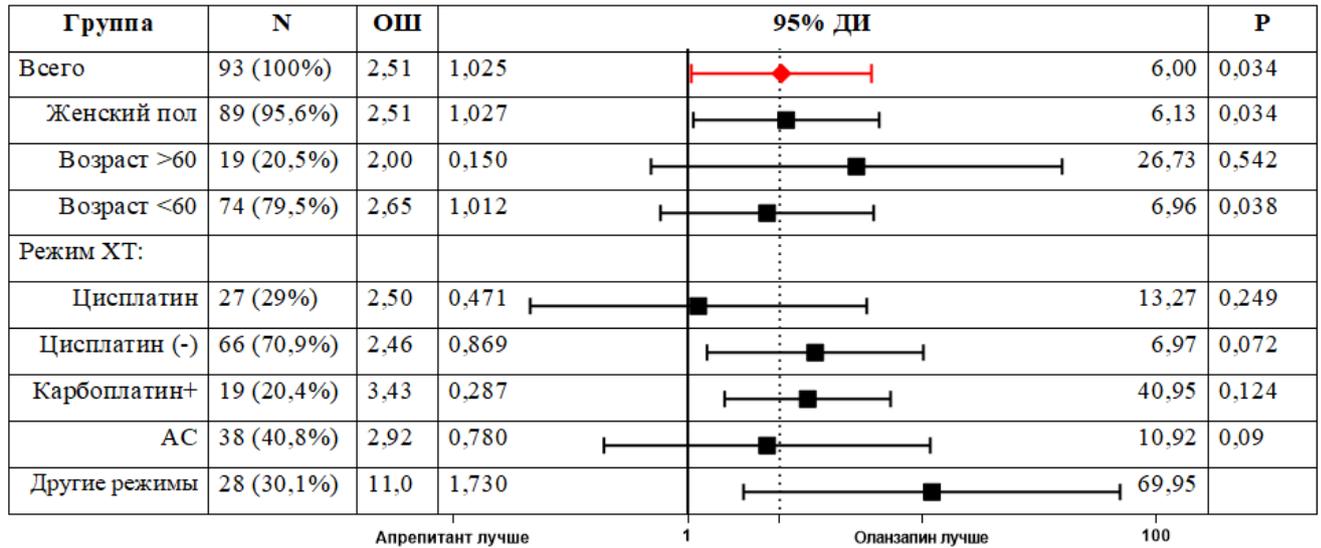


Рисунок 6 — Подгрупповой анализ эффективности терапии оланзапином и апрепитантом с точки зрения полного контроля тошноты

Дополнительно был проведен многофакторный анализ признаков, влияющих на эффективность антиэметогенной терапии с точки зрения достижения полного контроля тошноты (Таблица 4). Применение олазапина и назначение карбоплатин-содержащих режимов химиотерапии было достоверно связано с полным контролем тошноты. Значимость остальных изученных клинических факторов подтверждена не была.

Таблица 4 — Результаты проведения многофакторного и однофакторного анализов эффективности терапии (полный контроль тошноты)

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ ¹	95% ДИ	p	ОШ ¹	95% ДИ	p
Оланзапин	2,507	1,035-2,507	0,033	3,017	1,111-8,197	0,030
Возраст ≥ 60 лет	3,73	1,305-10,56	0,013	1,021	0,255-4,091	0,977
Пол – женский	0,483	0,065-3,605	0,407	-	-	-
Цисплатин ²	0,787	0,299-2,074	0,409	-	-	-
Карбоплатин ²	6,74	2,236-20,32	0,001	2,482	1,151-20,10	0,031
Режим АС ²	0,371	0,144-0,956	0,030	1,505	0,432-5,327	0,521

РМЖ ³	0,326	0,132-0,806	0,013	2,482	0,734-8,388	0,144
------------------	-------	-------------	-------	-------	-------------	-------

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; РМЖ – рак молочной железы; vs – versus (в сравнении);¹ОШ >1 соответствует повышению вероятности достижения полного контроля тошноты на фоне наличия изучаемого фактора; ^{2,3}по сравнению с другими режимами химиотерапии/диагнозами

ВЫВОДЫ

1) Апрепитант-содержащие режимы в рутинной клинической практике недоступны для большинства онкологических пациентов. Внедрение в клиническую практику режимов профилактики ТиР на основе оланзапина будет способствовать улучшению качества лечения онкологических пациентов при одновременном снижении финансовой нагрузки на бюджет системы здравоохранения.

2) Частота полного контроля тошноты у пациентов, получающих высокоэметогенную терапию, на фоне использования оланзапин- и апрепитант-содержащих режимов профилактики ТиР составляет 44,2% и 24,0% соответственно ($p = 0,039$).

3) Средняя выраженность нежелательной седации при применении оланзапина и апрепитанта в 1 день курса составила 4,00 и 3,00 балла ($p = 0,666$), к 5 дню – 5,00 и 4,00 баллов соответственно. Применение оланзапина в разработанном режиме дозирования (5 мг/сутки день 0-4) не приводит к значимому увеличению риска развития нежелательной седации – причины, ограничивающей применение этого препарата в клинической практике.

4) Разработанный режим противорвотной терапии с использованием дозы оланзапина 5 мг/сутки день 0-4 позволяет обеспечить лучший контроль тошноты и рвоты по сравнению со стандартными апрепитант-содержащими режимами терапии.

5) Наибольшее преимущество от применения оланзапина имеют пациенты, получающие карбоплатин-содержащие режимы химиотерапии (ОШ 3,25; $p = 0,08$). Среди больных, получающих антрациклины (ОШ 2,18; $p = 0,286$) и цисплатин (ОШ 1,11; $p = 0,615$), оланзапин- и апрепитант-содержащие схемы профилактики тошноты и рвоты характеризуются равной эффективностью. Пациенты в возрасте <60 лет, а также пациентки, проходящие лечение по поводу рака молочной железы характеризовались наибольшим риском ТиР на фоне проведения терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Румянцев, А.А. Оланзапин в профилактике и лечении тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией / А.А. Румянцев, И.А. Покатаев., М.Ю. Федянин, А.С. Тюляндина, А.А. Трякин, С.А. Тюляндин // Злокачественные опухоли – 2018. – №3 – С. 21-30.
2. Румянцев, А.А. Оланзапин и апрепитант в профилактике тошноты и рвоты: первые результаты рандомизированного исследования II фазы. А.А. Румянцев, Е.В. Глазкова, Р.Ю. Насырова, Е.О. Игнатова, Л.В. Чития и др. // Практическая онкология – 2018. – Т. 19 – №4 – С. 419-427.
3. Румянцев, А.А. Современные аспекты лечения BRCA-ассоциированного рака яичников / А.А. Румянцев // Медицинский Совет – 2018. – №14 – С. 30-38.
4. Rumyantsev, A. Olanzapine (OLN) versus aprepitant (APR) in patients receiving high-emetogenic chemotherapy: Final results of randomized phase II trial // A. Rumyantsev, E. Glazkova, R. Nasyrova, E. Ignatova, L. Chitia et al. // J Clin. Oncol. – 2019. – 37. – Suppl; abstr 11504.