

**Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Блохина»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**РУМЯНЦЕВ АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ**

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

14.01.12 – онкология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**  
доктор медицинских наук, профессор  
**Тюляндин Сергей Алексеевич**

**МОСКВА – 2019**

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1. Введение.....	12
1.2. Оценка эффективности антиэметогенной терапии и патофизиология ТиР на фоне химиотерапии.....	13
1.3. Подходы к определению эметогенного потенциала отдельных препаратов и режимов химиотерапии .....	16
1.4. Индивидуальные факторы риска развития тошноты и рвоты.....	19
1.5. Обзор основных классов противорвотных препаратов и различные аспекты их применения .....	21
1.5.1. Антагонисты допаминовых рецепторов .....	21
1.5.2. Глюкокортикостероиды.....	22
1.5.3. Ингибиторы 5-НТЗ рецепторов .....	26
1.5.4. Антагонисты NK1-рецепторов .....	31
1.6. Профилактика тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии.....	33
1.6.1. Стандартные режимы профилактики.....	33
1.6.2. Роль оланзапина в профилактике тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии .....	37
1.7 Оланзапин в лечении «прорывной» тошноты и рвоты .....	41
1.8. Рекомендованные режимы применения оланзапина.....	44
1.9. Краткие данные о профиле безопасности оланзапина .....	46
1.10 Перспективные направления в развитии антиэметогенной терапии.....	47
1.11 Проблемы практического использования оланзапина в России .....	48
1.12. Заключение .....	49
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ .....	51
2.1. Критерии включения в исследование .....	51
2.2. Критерии исключения.....	52
2.3. Сведения об этической экспертизе проведения исследования и регистрация исследования.....	53
2.4. Дизайн исследования.....	54

2.5. Конечные точки и оцениваемые показатели .....	56
2.5.1. Первичная конечная точка .....	56
2.5.2. Вторичные конечные точки .....	57
2.5.3. Статистическая гипотеза и расчет размера выборки.....	57
ГЛАВА 3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АПРЕПИТАНТА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИИ.....	59
3.1. Методология расчетов потребления апрепитанта и высокоэметогенных препаратов.....	59
3.2. Снабжение препаратами апрепитанта государственных учреждений здравоохранения.....	61
3.3. Расчет снабжения государственных учреждений здравоохранения цисплатином .....	63
3.4. Снабжение препаратами апрепитанта отдельных регионов Российской Федерации .....	64
ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО РЕЖИМА ПРОТИВОРВОТНОЙ ТЕРАПИИ .....	67
4.1. Демографические характеристики больных .....	67
4.2. Эффективность лечения .....	70
4.2.1. Первичная конечная точка .....	70
4.2.2. Вторичные конечные точки .....	72
4.3 Безопасность оланзапина.....	74
4.4. Факторы, ассоциированные с эффективностью антиэметогенной терапии на фоне применения апрепитанта и оланзапина.....	76
ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ.....	79
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	87
ВЫВОДЫ .....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	104
ПРИЛОЖЕНИЯ .....	106

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы 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 [26].

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 [47]. Цисплатин получил одобрение FDA в 1978 г. [64]. С этого момента использование высокоэметогенных режимов лечения стало получать все большее распространение, что послужило толчком к активному развитию противорвотной терапии.

За последние 30 лет в клиническую практику вошло множество противорвотных препаратов, были разработаны эффективные режимы терапии для профилактики и лечения ТиР. Среди наиболее значимых событий в развитии антиэметогенной терапии можно выделить выявление противорвотной активности глюкокортикостероидов (1981) [11], одобрение ондансетрона, первого ингибитора 5-гидрокситриптофановых-3 (5-HT<sub>3</sub>) рецепторов (1991), а также появление ингибиторов рецепторов нейрокина-1 (NK<sub>1</sub>) (2003) [68].

С развитием антиэметогенной терапии цели её проведения изменялись. В первых исследованиях противорвотных препаратов основной задачей терапии было только уменьшить число эпизодов рвоты [35; 36; 65]. 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 [45; 48]. Это нашло своё отражение в клинических исследованиях. В настоящее время в большинстве случаев в качестве первичной конечной точки используется показатель «полного

ответа (compete response)» на противорвотную терапию. В соответствии с рекомендациями, полный ответ определяется как отсутствие рвоты и потребности в дополнительных противорвотных препаратах [31].

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 [71]. Это чувство является во многом субъективным и, зачастую, недооцениваемым врачами и медицинским персоналом, особенно – в период, когда пациенты находятся вне стен лечебного учреждения [40]. Достижение полного контроля не только над рвотой, но и над тошнотой остается нерешенной проблемой онкологии.

Среди основных направлений развития противорвотной терапии в настоящее время можно выделить следующие:

- Разработка наиболее активных режимов противорвотной терапии с включением новых препаратов;
- Индивидуализация противорвотной терапии на основе различных факторов, предсказывающих развитие ТиР на фоне химиотерапии;
- Рационализация режимов профилактики ТиР с уменьшением применения препаратов, не увеличивающих общую эффективность антиэметогенной терапии.

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<sub>2a</sub>, 5-НТ<sub>2c</sub>, 5-НТ<sub>3</sub>, 5-НТ<sub>6</sub>) рецепторов, дофаминовых рецепторов (D<sub>1-4</sub>), H<sub>1</sub>-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 NK<sub>1</sub>-рецепторов с точки зрения контроля рвоты, но значительно превосходит препараты данного класса по показателям контроля тошноты (ОШ 3,18-3,45) [107]. Кроме того, антагонисты NK<sub>1</sub>-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 [104]. 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-НТ<sub>3</sub> ингибиторами и дексаметазоном по сравнению с апрепитантом, 5-НТ<sub>3</sub> 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-НТ<sub>3</sub> 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;

### **Научная новизна**

В ряде исследований была показана эффективность добавления оланзапина к комбинации 5-НТ<sub>3</sub> ингибиторов и глюкокортикостероидов, а также к комбинациям с использованием этих препаратов и апрепитанта. В большинстве проведенных работ оланзапин применялся в дозе 10 мг/сутки, и эта доза является действующим «стандартом» для оланзапин-содержащих режимов профилактики ТиР. 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.

Кроме того, в проведенных рандомизированных исследованиях оланзапин, главным образом, применялся в комбинации с палонсетроном – длительнодействующим и дорогостоящим ингибитором 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов.

Эффективность и безопасность оланзапина в комбинации с короткодействующими 5-НТЗ ингибиторами неизвестна. В то же время, так как оланзапин обладает собственной ингибирующей активностью в отношении этих рецепторов, отказ от палоносетрона в пользу более короткодействующих 5-НТЗ-ингибиторов может иметь благоприятный фармакоэкономический эффект без риска снижения эффективности терапии. Кроме того, исследования эффективности оланзапина в качестве антиэметогенного средства в российской популяции пациентов не проводились.

### **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.

### **Методология и методы диссертационного исследования**

Диссертационное исследование включает в себя две основные части. В первой была произведена оценка доступности препаратов апрепитанта для российских онкологических пациентов. Для её проведения был произведен 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. Пациентки рандомизировались в группу стандартной антиэметогенной терапии (апрепитант + ингибиторы 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов и глюкокортикостероиды) или в экспериментальную группу (оланзапин + ингибиторы 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов и глюкокортикостероиды). Для проведения исследования был выбран 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. Ключевые вторичные конечные точки включали частоту достижения полного ответа на антиэметогенную терапию, а также выраженность седативного эффекта терапии. Оценка эффективности антиэметогенной терапии осуществляется при помощи шкалы MASCC (опросный лист на основе визуально-аналоговой шкалы, версия на русском языке [Приложение 1]). Дополнительно в ней отображалась информация об использованных пациентами противорвотных препаратах. Оценка выраженности седативного эффекта осуществляется при помощи визуально-аналоговой шкалы, а также шкалы MDASI (Приложение 2). Сравнение частоты развития тошноты осуществлялся при помощи критерия  $\chi^2$  (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), GraphPad Prism версия 6.01 (GraphPad Software Inc., Released 2012).

### **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.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Число больных, включенных в исследование, использование современных методов оценки непосредственной эффективности антиэметогенной терапии, углубленный анализ результатов лечения, а также использование современных методов статистической обработки данных делают полученные результаты

достоверными.

По теме диссертации опубликовано 3 научные работы в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России. Основные положения научной работы представлены на научных конференциях в России и за рубежом. Первые результаты по эффективности и безопасности режима профилактики тошноты и рвоты, разработанного в ходе данного исследования, были представлены в ходе 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 июне 2019 года в г. Чикаго, США. Результаты данного исследования по доступности адекватной онкологической помощи пациентам были доложены в виде устного доклада на V российской конференции «Поддерживающая терапия в онкологии» в мае 2019 года в г. Санкт-Петербурге.

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.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Введение

Тошнота и рвота (ТиР), индуцированная химиотерапией, может оказывать значительное негативное влияние на качество жизни онкологических пациентов, снижать их приверженность к лечению. Более того, выраженная ТиР может приводить к нарушению питания и водно-электролитного баланса, что оказывает непосредственную угрозу жизни пациентов. Результаты проведенных исследований показывают, что ТиР остаются одними из наиболее «грозных» осложнений химиотерапии с точки зрения пациентов – развитие ТиР оказывает негативное влияние практически на все аспекты повседневной деятельности пациентов, что подчеркивает актуальность проведения исследований в области профилактики этих осложнений противоопухолевого лечения [37; 74].

До появления современных режимов противорвотной терапии развитие ТиР отмечалось у большинства онкологических пациентов – более 90% пациентов, получавших высокоэметогенную химиотерапию, испытывали развитие рвоты на фоне проведения лечения [39]. С момента разработки и внедрения в рутинную клиническую практику ингибиторов 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов результаты профилактики и лечения ТиР значительно улучшились. Используемые в настоящее время многокомпонентные режимы противорвотной терапии позволили еще больше уменьшить риск данных осложнений.

Тем не менее, эта проблема остается до конца не решенной. Адекватная и своевременная профилактика ТиР должна сохранять качество жизни пациентов в процессе лечения и минимизировать риск появления так называемой «рвоты ожидания», вызванной предшествующим негативным опытом получения химиотерапии. В данной работе мы провели анализ современных подходов к проведению оптимальной профилактики ТиР, связанной с химиотерапией и проанализировали перспективные направления для проведения исследований в этой области.

## 1.2. Оценка эффективности антиэметогенной терапии и патофизиология ТиР на фоне химиотерапии

Выраженность ТиР во многом является субъективным ощущением пациента. Унифицированные критерии эффективности антиэметогенной терапии важны для изучения потенциала новых лекарственных препаратов и создания эффективных комбинаций противорвотных агентов. Выбор понятных и клинически значимых критериев позволяет корректно оценить эффективность противорвотной и сравнить её с другими схемами и сделать выводы о клинической ценности полученных данных. В настоящее время выделяют четыре основных вида ТиР, связанных с химиотерапией [4; 73]:

- Острая ТиР, развивающаяся в течение 0-24 часов с момента проведения химиотерапии;
- Отсроченная ТиР, которая развивается в течение >24-120 часов с момента проведения химиотерапии;
- «Прорывная» (breakthrough) ТиР, возникающая вследствие недостаточного эффекта на фоне стандартной адекватно проведенной антиэметогенной терапии;
- ТиР ожидания (антисипаторная), представляющая собой условно-рефлекторный патофизиологический процесс, связанный с предшествующим недостаточным контролем ТиР и негативным опытом пациента на фоне проведения химиотерапии.

Существующая практика предусматривает отдельную оценку эффективности противорвотной терапии в острый (0-24 ч), отсроченный (24-120 ч) и в общий (0-120 ч) периоды лечения. Острая ТиР характеризуется наибольшей выраженностью и развивается в течение нескольких часов с момента проведения химиотерапии. Отсроченная ТиР отличается меньшей интенсивностью, но может продолжаться в течение длительного времени [82]. Например, у пациентов, получающих цисплатин-содержащую химиотерапию, отсроченная ТиР достигает пика в период 24-72 часов с момента проведения химиотерапии, постепенно ослабевая с течением времени [60]. Отметим, что такое разделение

представляется наиболее актуальным для внутривенных противоопухолевых агентов, в то время как при использовании пероральных препаратов, а также при проведении многодневной химиотерапии данная граница выражена очень нечетко [39].

Механизм развития ТиР представляет собой сложный и потому до конца не изученный в настоящее время процесс. В соответствии с данными современных исследований, процесс рвоты запускается вследствие афферентной импульсации от различных рецепторных триггерных зон, расположенных в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), гортани и коре головного мозга к рвотному центру, находящемуся в *area postrema* продолговатого мозга (*medulla*). В свою очередь, рвотный центр отвечает за генерацию эфферентных эметогенных сигналов, непосредственно вызывающих акт рвоты [22; 68].

Выделяют периферический и центральный пути развития ТиР, которые, в свою очередь, преимущественно отвечают за острую и отсроченную фазы ТиР, соответственно. В этих процессах задействовано множество различных нейромедиаторов. Хотя точные механизмы развития ТиР на фоне химиотерапии неизвестны, предполагается, что наиболее важную роль в патогенезе острой фазы ТиР играют 5-НТ<sub>3</sub> рецепторы, которые находятся в энтерохромафинных клетках ЖКТ. Их стимуляция приводит к повышению секреции серотонина, который стимулирует 5-НТ<sub>3</sub> рецепторы афферентных волокон блуждающего нерва, передающих сигналы в рвотный центр в ЦНС, непосредственно индуцирующие акт рвоты. Помимо этого, имеются данные, показывающие, что серотонин может напрямую вызвать активацию 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов *area postrema* [78]. По этой причине наиболее эффективными препаратами для профилактики острой ТиР являются антагонисты 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов. Результаты исследований показывают, что препараты этого класса вносят наибольший «вклад» в предотвращение ТиР в первые 24 ч после проведения химиотерапии.

Центральный путь играет главную роль в патогенезе отсроченной ТиР, хотя он также может быть активен и в острую фазу [44]. Его основным нейромедиатором является субстанция Р, активирующая рецепторы нейрокина-

1 (NK<sub>1</sub>) в ЦНС, которые вызывают эфферентные сигналы, индуцирующие развитие ТиР. По всей видимости, 5-НТ<sub>3</sub> рецепторы не играют важной роли в отсроченной фазе ТиР. Несмотря на то, что было описано существование перекрестных механизмов активации 5-НТ<sub>3</sub> и NK<sub>1</sub>-рецепторов, точные механизмы и клиническое значение данного явления остаются неизвестными [83].

Понятная цель профилактического назначения противорвотных препаратов – контроль ТиР. Наиболее часто в клинических исследованиях используется показатель «полного ответа» (complete response) на терапию, который определяется как отсутствие эпизодов рвоты и потребности в дополнительном использовании противорвотных средств. Также используются такие показатели, как полный контроль тошноты и тотальный контроль (total control: отсутствие рвоты, потребности в дополнительных противорвотных средствах, а также отсутствие или только минимальная тошнота). Использование перечисленных конечных точек поддерживается рекомендациями Европейского Медицинского Агентства (European Medical Agency, EMA) [31]. Именно их достижение учитывается при рассмотрении регистрационных досье для принятия решения о допуске какого-либо антиэметогенного препарата на фармацевтический рынок.

Для объективизации выраженности ТиР используются визуально-аналоговые шкалы, которые предлагают пациенту самостоятельно оценить, насколько сильно его беспокоило то или иное нежелательное явление в баллах, начиная от 0 («тошноты не было вообще») до 10 баллов («максимально сильная тошнота, насколько можно себе представить»). На основании таких шкал разрабатываются специальные опросники, данные которых используются для оценки эффективности проводимого лечения.

В качестве примера можно привести MASCC Antiemesis Tool, разработанный Международной Ассоциацией по Поддерживающей Терапии в Онкологии (Multinational Association for Supportive Care in Cancer), а также шкалу MDASI (M.D. Anderson Symptom Inventory). Оба опросника были валидированы для использования в клинической практике [54; 63].

### 1.3. Подходы к определению эметогенного потенциала отдельных препаратов и режимов химиотерапии

В соответствии с современными рекомендациями, выбор режима противорвотной терапии должен основываться на эметогенном потенциале планируемого лечения. В зависимости от риска развития ТиР на фоне лечения противоопухолевые препараты разделяются на 4 класса: высоко-, умеренно-, низко- и минимально эметогенные [39; 47; 73]. Риск рвоты при использовании препаратов данных классов в отсутствии адекватной профилактической терапии составляет >90%, 30-90%, 10-30% и <10% соответственно. Такое разделение было впервые предложено Hesketh и соавторами в 1997 году, эта классификация широко используется в настоящее время и постепенно расширяется по мере появления новых противоопухолевых препаратов [47].

В настоящее время к высокоэметогенным относят режимы, содержащие цисплатин, карбоплатин (в дозе  $AUC \geq 4$ ), доксорубицин ( $\geq 60$  мг/м<sup>2</sup>), эпирубицин ( $\geq 90$  мг/м<sup>2</sup>), циклофосфамид ( $>1500$  мг/м<sup>2</sup>), ифосфамид ( $\geq 2$  г/м<sup>2</sup> за 1 введение), кармустин ( $>250$  мг/м<sup>2</sup>), дакарбазин, мехлорэтамин и стрептозоцин. К высокоэметогенным также относится режим химиотерапии AC (антрациклины + циклофосфамид). Современные рекомендации единогласно требуют применения многокомпонентных схем профилактики ТиР с включением антагонистов NK<sub>1</sub> и 5-HT<sub>3</sub> рецепторов, а также глюкокортикостероидов для всех пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию. При этом применение глюкокортикостероидов обязательно в течение нескольких дней после проведения химиотерапии для всех пациентов, за исключением случаев назначения палоносетрона [4; 73].

Отметим, что приведенная выше классификация не включает многокомпонентных режимов химиотерапии, за исключением режима AC. В тоже время, Hesketh предложил алгоритм оценки эметогенности неклассифицированных режимов полихимиотерапии. Для расчета риска ТиР используются данные об эметогенном потенциале каждого из компонентов режима химиотерапии. Применяются следующие правила [47]:



- наличие в составе режима химиотерапии хотя бы одного высокоэметогенного препарата предполагает высокую эметогенность всего режима лечения;
- Каждый умеренно эметогенный препарат (30-90% риска развития ТиР), входящий в состав режима, увеличивает его общую эметогенность на 1 уровень;
- наличие  $\geq 1$  низкоэметогенного препарата (10-30%) в составе режима лечения повышает его эметогенность суммарно на 1 уровень (например, один или три низкоэметогенных препарата повышают общую эметогенность режима на 1 уровень);
- Препараты с минимальным эметогенным потенциалом (<10% риска развития ТиР в отсутствие профилактики) не учитываются при расчете общей эметогенности режима химиотерапии.

В качестве примера применения вышеуказанной методики расчета можно привести схемы химиотерапии FOLFIRINOX/FOLFOXIRI, применяемые для лечения рака поджелудочной железы и колоректального рака. В состав данных режимов входят:

- фторурацил (низкий эметогенный потенциал, 10-30% риск развития ТиР);
- кальция фолинат (не обладает эметогенным потенциалом);
- оксалиплатин (умеренный эметогенный потенциал, 30-90% риск развития ТиР);
- иринотекан (умеренный эметогенный потенциал, 30-90% риск развития ТиР).

В соответствии с классификацией, наличие в составе этого режима химиотерапии двух умеренноэметогенных препаратов и одного низкоэметогенного позволяет оценить общую эметогенность режима как высокую. Соответственно, пациенты, получающие режимы FOLFIRINOX/FOLFOXIRI нуждаются в назначении трехкомпонентных режимов профилактики ТиР.

В соответствии с вышеприведенной схемой, к высокоэметогенным можно отнести также следующие режимы полихимиотерапии, используемые для лечения различных солидных опухолей:

- FLOT (фторурацил, лейковорин, оксалиплатин, доцетаксел);
- IROX (иринотекан, оксалиплатин);
- EOX (эпирубицин, оксалиплатин, фторурацил);
- ЕМА/СО (этопозид, метотрексат, дактиномицин/циклофосфамид, винкристин);
- GemOx (гемцитабин, оксалиплатин).

Результаты оценки данных литературы по частоте развития ТiР на фоне применения различных вышеуказанных режимов подтверждают корректность их отнесения к классу высокоэметогенных (Таблица 1). В верхней части таблицы размещены различные доксорубицин-содержащие режимы химиотерапии, которые общепризнано относятся к высокоэметогенным. Общая частота развития тяжелой (степени 3 и выше по классификации СТСАЕ) тошноты на фоне их применения составляет 3,9-10%; тяжелой рвоты – 2,0-6,3%. В то же время, соответствующие показатели для режимов FOLFIRINOX/FOLFOXIRI составляют 6% и 5-15% соответственно. Частота развития рвоты 1-2 степени также оказывается сопоставимой между «признанными» высокоэметогенными схемами химиотерапии и обсуждаемыми режимами. Кроме того, показатели эметогенности на фоне применения режимов FOLFOXIRI/FOLFIRINOX превосходят показатели, отмечаемые в работах по изучению высокоэметогенных карбоплатин-содержащих режимов. Отметим, что большинство перечисленных в таблице работ были проведены уже после появления современных противорвотных препаратов, таких как антагонисты 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов (ондансетрон, палонсетрон) и NK<sub>1</sub>-рецепторов (апрепитант и другие препараты). Тем не менее, большое количество пациентов испытывало развития ТiР.

**Таблица 1.** — Частота развития тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенных режимов лечения

	Тошнота		Рвота	
	G1-2	G3-4	G1-2	G3-4
Режим химиотерапии	G1-2	G3-4	G1-2	G3-4
АС [55]	75%	7%	37%	5%
АС>Т [29]	нет данных	3.9%	нет данных	5.2%
ТАС [29]	нет данных	4.4%	нет данных	4.1%
FEC [28]	78%	4%	33%	2%
FEC [25]	72%	10%	41.7%	6.3%
ECF [23]	нет данных	6,4%	Нет данных	5,6%
FOLFIRINOX [20]	нет данных		Нет данных	15%
FOLFIRINOX [21]	нет данных		41%	5%
FOLFOXIRI [32]	68%	6%	45%	7%
TCH-P [88]	44.7% (все степени)		34.2%	5.3%
Паклитаксел/карбоплатин* [17]	66.4%	3.2%	34.6%	4.3%
Паклитаксел/карбоплатин* [27]	49%	3.0%	26.0%	2%
FLOT [12]	нет данных	7%	нет данных	2%

G – grade (степень); \*карбоплатин применялся в дозе АUC5-6, что соответствует высокоэметогенным режимам лечения

#### **1.4. Индивидуальные факторы риска развития тошноты и рвоты**

Используемый режим химиотерапии – важный, но далеко не единственный фактор риска развития ТиР на фоне проведения противоопухолевого лечения. Помимо него выделен ряд факторов риска, связанных с индивидуальными особенностями пациентов и ассоциированных с повышением вероятности возникновения ТиР на фоне проведения химиотерапии (Таблица 2) [42; 46; 99].

**Таблица 2.** — Индивидуальные факторы риска развития ТиР на фоне химиотерапии

Исследование	Режим терапии	Режим ХТ	Фактор риска	ОР
Tsuji D et al, 2018 (n = 412) [99]	АПР/ПАЛО /ДЕКС	Цисплатин	Женский пол	2,6; p < 0,001
			Возраст <60	1,5; p = 0,03
Hesketh et al, 1996 (n = 206) [42]	ОНД/ДЕКС	Цисплатин	Женский пол	2,06; p = 0,001
			Возраст <65	0,98; p = 0,07
			Лица, не употребляющие алкоголь	1,5; p = 0,001
Hesketh et al, 2010 (n = 520) [46]	АПР/ОНД/ДЕКС	Цисплатин	Женский пол	1,04; p = 0,54
			Возраст <65	1,19; p = 0,006
			Лица, не употребляющие алкоголь	1,2; p = 0,017
	ОНД/ДЕКС	Цисплатин	Женский пол	1,3; p = 0,005
			Возраст <65	1,19; p = 0,07
			Лица, не употребляющие алкоголь	1,33; p = 0,016

АПР – апрепитант, ПАЛО – палоносетрон, ДЕКС – дексаметазон, ОНД – ондансетрон; ОР – отношение рисков

Как видно из Таблицы 2, к наиболее изученным индивидуальным факторам риска относятся пол и возраст пациентов, а также наличие анамнеза употребления алкоголя. Риск развития ТиР повышается у пациентов молодого возраста (<60-65 лет), у женщин, а также у лиц, не употребляющих алкоголь. Отметим, что в одной из работ [46] было продемонстрировано, что использование апрепитанта позволяет нивелировать половые различия в эффективности противорвотной терапии. В то же время, среди больных, не получавших антагонисты NK<sub>1</sub>-

рецепторов, риск развития ТиР у женщин был значительно выше, чем у мужчин. Причины таких различий остаются неизвестными.

## **1.5. Обзор основных классов противорвотных препаратов и различные аспекты их применения**

### **1.5.1. Антагонисты допаминовых рецепторов**

До конца 1970-х годов представители данного класса лекарственных препаратов, метоклопрамид, галоперидол и прохлорперазин составляли основу профилактики ТиР у онкологических пациентов. Механизм их действия связан с наличием в *area postrema* большого количества дофаминовых-2 ( $D_2$ )-рецепторов, которые играют некоторую роль в развитии ТиР на фоне химиотерапии. Кроме того, было показано, что метоклопрамид обладает аффинностью в отношении 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов [86]. При этом после появления в клинической практике цисплатина стало понятно, что стандартные дозы метоклопрамида (0,15-0,30 мг/кг массы тела) обладают крайне низкой терапевтической активностью, сопоставимой с плацебо [68].

Позднее были проведены исследования, продемонстрировавшие, что высокие дозы метоклопрамида (1-3 мг/кг массы тела), позволяют резко снизить риск ТиР по сравнению с плацебо. Gralla и соавт. в 1981 году показали, что метоклопрамид в дозе 2 мг/кг позволяет снизить медиану частоты развития рвоты в остром периоде до 1 эпизода с 10,5 эпизодов в группе плацебо ( $p = 0,001$ ) [35]. При этом использование высоких доз метоклопрамида и других антагонистов  $D_2$  рецепторов было ассоциировано с резким повышением частоты экстрапирамидных явлений и нежелательной седации, которые являются дозолимитирующим видом токсичности для этого препарата. Усиление противорвотной активности метоклопрамида при использовании высоких доз может быть связано с его активностью в отношении 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов. [35; 36; 51].

До одобрения в 1991 году ондансетрона, который стал первым представителем класса ингибиторов 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов, антагонисты

допаминовых рецепторов и комбинации с их включением являлись основой противорвотной терапии. В настоящее время, в связи с высокой частотой развития нежелательных явлений и наличием более эффективным препаратов, данная группа антиэметиков играет только вспомогательную роль и практически не применяется в целях рутинной профилактики ТиР [4; 73]. При этом метоклопрамид может быть использован для усиления антиэметогенного эффекта дексаметазона в отсроченном периоде терапии при недоступности более эффективных препаратов, однако необходимо отметить, что исследование было проведено до появления трехкомпонентных режимов профилактики ТиР [59].

### 1.5.2. Глюкокортикостероиды

Точный механизм антиэметогенного эффекта глюкокортикостероидов (ГКС) в настоящее время неизвестен. Доклинические исследования продемонстрировали, что ГКС уменьшают проницаемость гематоэнцефалического барьера, стабилизируют клеточные мембраны и могут снижать чувствительность клеток ЦНС к различным эметогенным субстанциям [72]. В 1981 году Аарго и соавт. доказали наличие выраженной противорвотной активности дексаметазона. По настоящее время данный препарат остается одним из наиболее широко применяемых агентов для профилактики и лечения ТиР на фоне химиотерапии [4; 11].

Ioannidis и соавт. провели мета-анализ 32 рандомизированных исследований ( $n = 5613$ ). Его результаты продемонстрировали, что дексаметазон значительно превосходит по эффективности плацебо с точки зрения профилактики развития острой (отношение шансов [ОШ] 2,22; 95% ДИ 1,89-2,60) и отсроченной (ОШ 2,04; 95% ДИ 1,63-2,56) ТиР. Отметим, что в проанализированных работах применяемые дозы дексаметазона варьировали в диапазоне 8-100 мг/сутки для профилактики острой ТиР и 8-76 мг/сутки для профилактики отсроченной ТиР. Авторами мета-анализа не было выявлено достоверных различий в эффективности дексаметазона в зависимости от применяемой дозы препарата [52].

С целью выяснения оптимального режима дозирования дексаметазона было проведено несколько рандомизированных исследований. Итальянская Группа по Изучению Противорвотных Препаратов (The Italian Group for Antiemetic Research [TIGA]) провела рандомизированное двойное слепое исследование III фазы ( $n = 585$ ), в рамках которого изучалась эффективность ондансетрона в сочетании с различными дозами дексаметазона при проведении химиотерапии по схеме AC или использовании карбоплатин-содержащих режимов терапии. Проводилась терапия ондансетроном 8 мг/сутки в сочетании с дексаметазоном в дозе 4 мг x 4 раза в сутки, 24 мг x 1 раз в сутки или 8 мг x 1 раз в сутки. Всем пациентам назначался дексаметазон в дозе 4 мг x 2 раза в день со 2 по 5 дни курса терапии. Достоверных различий в частоте развития острой и отсроченной ТиР между группами исследования выявлено не было [98]. Отметим, что во время проведения этой работы карбоплатин-содержащие режимы и AC считались умеренноэметогенными схемами химиотерапии, но относятся к высокоэметогенным по современным классификациям [73].

Той же группой было проведено другое рандомизированное двойное слепое исследование III фазы ( $n = 531$ ), посвященное изучению оптимальной дозы дексаметазона у пациентов, получающих цисплатин-содержащую химиотерапию. Все пациентки получали ондансетрон 8 мг в/в капельно в 1 день курса. Рандомизация осуществлялась в группу дексаметазона 4, 8, 12 или 20 мг в/в капельно в 1 день курса. По результатам исследования отсутствие рвоты в остром периоде было достигнуто у 69,2%, 69,1%, 78,5% и 83,2% пациенток соответственно. Различия между группой 12 мг, а также 20 мг дексаметазона и остальными группами были статистически значимыми ( $p < 0,02$ ). В то же время, достоверных различий с точки зрения профилактики острой тошноты, а также отсроченной ТиР между группами 12 и 20 мг выявлено не было [96].

Позднее было также продемонстрировано, что дексаметазон является одним из наиболее эффективных препаратов для купирования и профилактики ТиР в отсроченной фазе. В 2000 г. TIGA представила результаты исследования III фазы ( $n = 708$ ), посвященного изучению оптимального подхода к профилактике

отсроченной тошноты у пациенток, получающих умеренно- или высоко-эметогенную терапию (антрациклины, циклофосфамид, карбоплатин или цисплатин). Включенные пациенты получали стандартную профилактику острой ТиР дексаметазоном и ондансетроном, после 1 дня курса химиотерапии в зависимости от эффективности противорвотной терапии в остром периоде распределялись в 2 группы [95]:

- Группа низкого риска ( $n = 618$ ): отсутствие острой ТиР в первые 24 ч после лечения – рандомизация в группу плацебо, дексаметазона 4 мг х 2 раза в день или ондансетрона 8 мг х 2 раза в сутки и дексаметазона 4 мг х 2 раза в сутки.
- Группа высокого риска ( $n = 87$ ): острая ТиР в первые 24 ч после лечения – рандомизация в группу дексаметазона 4 мг х 2 раза в день или ондансетрона 8 мг х 2 раза в сутки и дексаметазона 4 мг х 2 раза в сутки.

Основным оцениваемым показателем исследования была полная защита от ТиР (определялась как отсутствие рвоты и тошноты  $>1$  степени). По результатам исследования было выявлено, что в группе низкого риска применение дексаметазона и ондансетрона/дексаметазона обеспечивает сопоставимую частоту достижения полной защиты от отсроченной ТиР. Данный показатель составил 87,4% и 91,8% соответственно, что достоверно превосходило результаты в группе плацебо (76,8%;  $p = 0,001$ ). Различий между группами дексаметазона и ондансетрона/дексаметазона выявлено не было. В то же время, в группе высокого риска добавление ондансетрона к дексаметазона увеличивало частоту полного контроля ТиР с 23,3% до 40,9%. Различия не достигли статистической значимости ( $p = 0,11$ ), вероятно, из-за малого количества пациентов. Результаты систематического обзора также не подтвердили превосходства назначения ондансетрона перед дексаметазоном в качестве средства профилактики отсроченной ТиР [33].

Результаты вышеприведенных исследований свидетельствуют, что дексаметазон является эффективным средством для предотвращения отсроченной ТиР. В то же время, применение любых глюкокортикостероидов сопряжено со



значительным риском нежелательных эффектов, вызванных их негативным влиянием на метаболические процессы и слизистую оболочку ЖКТ, в связи с чем предпринимаются попытки разработки режимов с использованием сниженных доз этого препарата.

Также отметим, что в настоящее время в стандарты лечения внедряются схемы, предусматривающие совместное назначение химиотерапии или иммунотерапии, например, с использованием ингибиторов рецепторов сигнального пути программируемой клеточной гибели (Programmed Cell Death Pathway, PD-1) или его лигандов (PD-L1). Такие режимы лечения уже начали применяться для лечения немелкоклеточного рака легкого – в 2018 году были опубликованы результаты исследований, продемонстрировавших увеличение ОВ пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) на фоне добавления пембролизумаба или атезолизумаба к химиотерапии таксанами и карбоплатином [76; 91].

Совместное применение глюкокортикостероидов и иммунотерапевтических агентов может быть нежелательным. Имеются данные, указывающие на снижение ОВ пациентов с НМРЛ при совместном применении глюкокортикостероидов и ингибиторов сигнального пути PD-1/PD-L1. В связи с этим становится крайне актуальной разработка режимов противорвотной терапии, содержащих минимальные дозы глюкокортикостероидов или вообще не включающих препараты данного класса [15].

Работа в этом направлении уже ведется. Результаты небольшого нерандомизированного исследования ( $n = 55$ ), впервые представленного в 2018 году, показали, что оланзапин потенциально может заменить дексаметазон в профилактике ТиР на фоне умеренно эметогенной химиотерапии. Требуется подтверждение эффективности и безопасности такой опции в рандомизированных исследованиях, а также изучение активности данного режима профилактики ТиР на фоне высокоэметогенной химиотерапии [58].

Кроме того, среди шагов, предпринимаемых в направлении разработки «без стероидных» режимов лечения, стоит отметить результаты недавнего

рандомизированного исследования III фазы ( $n = 396$ ). Его авторы продемонстрировали, что на фоне длительной блокады 5-HT<sub>3</sub> рецепторов палонсетроном отказ от назначения дексаметазона во 2 и 3 дни курса лечения не приводит к ухудшению контроля тошноты/рвоты на фоне лечения [53]. Тем не менее, в настоящее время дексаметазон остается обязательной составной частью всех режимов противорвотной терапии для пациентов, получающих высоко- и умеренно- эметогенную химиотерапию. Применение дексаметазона в течение 3 дней обязательно для всех пациентов, не получающих длительно действующие ингибиторы 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов.

Результаты вышеприведенных исследований свидетельствуют, что дексаметазон является одним из важнейших препаратов для профилактики острой и отсроченной ТиР, так как позволяет обеспечить высокий процент защиты в течение всего периода терапии. В соответствии с современными рекомендациями, оптимальная доза дексаметазона при высокоэметогенной химиотерапии составляет 12 мг внутрь или внутривенно в 1 день курса лечения, 8 мг 1 раз в сутки на 2 и 3 дни курса терапии [4; 73]. Отметим, что исследования, посвященные подбору оптимальной дозы дексаметазона, были проведены до начала широкого использования трехкомпонентных режимов профилактики ТиР. Более современные данные показывают, что возможен отказ от применения дексаметазона во 2-3 дни курса химиотерапии, например, при лечении пациентов, получающих длительно действующие антагонисты 5-HT<sub>3</sub> рецепторов. Оптимальная длительность и режим дозирования глюкокортикостероидов у пациентов, получающих современные режимы профилактики ТиР, в настоящее время остаются неизвестными.

### **1.5.3. Ингибиторы 5-HT<sub>3</sub> рецепторов**

Как упоминалось выше, 5-HT<sub>3</sub>-рецепторы играют главенствующую роль в патогенезе ТиР в острую фазу развития. В 1991 г. первый препарат класса ингибиторов 5-HT<sub>3</sub> рецепторов, ондансетрон, получил одобрение FDA, что стало одним из наиболее значимых событий в истории развития антиэметогенной терапии. В настоящее время в клинической практике применяются различные

препараты данного класса, которые подразделяются на первое (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон) и второе поколения (палонсетрон) [68].

Эффективность препаратов класса ингибиторов 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов была впервые продемонстрирована в 1990 г. Marty и соавт. опубликовали результаты рандомизированного исследования (n = 97), посвященного сравнению эффективности монотерапии ондансетроном (8 мг в/в болюсно + инфузия 1 мг/ч) и высоких доз метоклопрамида (3 мг/кг в/в болюсно и инфузия 0,5 мг/кг/ч). В исследование включались пациенты, получающие химиотерапию с использованием цисплатина. Его результаты продемонстрировали выраженное преимущество ондансетрона перед метоклопрамидом. Контроль над рвотой и тошнотой был достигнут у 46% и 16% пациентов соответственно (p < 0,001). В силу явного превосходства исследуемого препарата исследование было досрочно завершено по этическим причинам [62].

В 1992 г. были опубликованы результаты более крупного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования III фазы (n = 289), посвященного изучению эффективности ондансетрона в сочетании с дексаметазоном по сравнению со «стандартной» для периода проведения исследования противорвотной терапией метоклопрамидом, дифенгидрамином и дексаметазоном в 1 день курса терапии. Во 2-4 дни всем пациентам проводилась терапия метоклопрамидом и дексаметазоном. Включались пациенты, которым планировалось проведение цисплатин-содержащей химиотерапии ( $\geq 50$  мг/м<sup>2</sup>) [97].

Первичной конечной точкой исследования была частота «полной защиты от рвоты», которая определялась как отсутствие эпизодов рвоты. По результатам исследования у 78,7% в группе ондансетрона/дексаметазона по сравнению с 59,5% в группе метоклопрамида/дифенгидрамина/дексаметазона было отмечено отсутствие рвоты (p < 0,002). В то же время, терапия исследуемым препаратом значительно лучше переносилась пациентами – в первую очередь, за счет отсутствия экстрапирамидных расстройств, а также развития нежелательной седации [97].

Еще 2 препарата класса первого поколения 5-НТ<sub>3</sub> ингибиторов, гранисетрон и доласетрон, получили одобрение FDA в 1997 году. В рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы (n = 987) сравнивалась эффективность применения гранисетрона (в дозе 10 мкг/кг или 40 мкг/кг) и ондансетрона (доза 0,15 мг/кг) при лечении пациентов, получавших цисплатин-содержащую химиотерапию. Первичной конечной точкой исследования был полный ответ на антиэметогенную терапию (в соответствии с современным определением). По результатам исследования значимых различий в эффективности терапии выявлено не было, показатель полного ответа в группе гранисетрона в дозе 10 мкг/кг, 40 мкг/кг и в группе ондансетрона составил 47%, 48%, 51% соответственно (p > 0,05) [46]. Доласетрон является еще одним представителем первого поколения ингибиторов 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов; препарат характеризуется равной эффективностью по сравнению с другими препаратами этого же поколения, но уступает палонсетрону [30].

В 2007 году были опубликованы результаты мета-анализа 44 рандомизированных исследований (n = 12343), посвященного изучению эффективности различных ингибиторов 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов первого поколения (ондансетрон, гранисетрон, доласетрон, трописетрон) [56]. Его результаты дали ответ сразу на несколько значимых вопросов:

- Сравнительная эффективность препаратов: была продемонстрирована равная эффективность гранисетрона и ондансетрона (ОР 1,03; 95% ДИ 0,93-1,14); более высокая эффективность гранисетрона по сравнению с трописетроном (ОР 1,46; 95% ДИ 1,06-2,00) [56].
- Оптимальный режим дозирования препаратов: отсутствие достоверных различий между дозой ондансетрона 24-32 мг и 8 мг (p = 0,19); равная эффективность гранисетрона в дозе 3 мг и ондансетрона в дозе 8 мг (ОР 0,87; 95% ДИ 0,699-1,102); равная эффективность гранисетрона в дозе 1 и 3 мг (ОР 0,95; 95% ДИ 0,75-1,21) [56].

Отметим, что современные рекомендации по проведению противорвотной терапии в качестве оптимальной разовой дозы ондансетрона указывают 16 мг в 1

день курса терапии [4; 73]. Более того, в настоящее время использование более высоких разовых доз данного препарата запрещено FDA и действующей на территории России инструкцией по применению – ингибиторы 5-HT<sub>3</sub> рецепторов могут вызывать удлинение интервала QT, что повышает риск развития жизнеугрожающих аритмий по типу «torsade de pointes» [16].

Единственным представителем второго поколения 5-HT<sub>3</sub> ингибиторов в настоящее время является палоносетрон, который стал входить в клиническую практику в 2003 году. Данный препарат отличается от представителей первого поколения 5-HT<sub>3</sub> ингибиторов значительно более длительным периодом полувыведения ( $T_{1/2}$  ондансетрона, гранисетрона и палоносетрона – 4,8 ч, 7,9 ч и 48 ч соответственно [16]), более высокой аффинностью к рецепторам. Кроме того, некоторые авторы продемонстрировали способность палоносетрона вызывать интернализацию 5-HT<sub>3</sub> рецепторов, что приводит к подавлению перекрестной активации 5-HT<sub>3</sub> и NK1 рецепторов. Это может повышать эффективность терапии препаратом [68; 83; 84].

Эффективность палоносетрона в сочетании с дексаметазоном была продемонстрирована в 2 исследованиях III фазы. В первом ( $n = 667$ ) сравнивалась эффективность палоносетрона 0,25 мг, 0,75 мг, и ондансетрона 32 мг в 1 день курса химиотерапии в лечении пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Достоверных различий в эффективности терапии в остром (59,2%, 65,5%, 57%), отсроченном (45,3%, 48,0%, 38,9%) и общем периодах (40,8%, 42,2%, 33,0%) выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Отметим, что в соответствии с дизайном исследования применение дексаметазона оставалось на усмотрение лечащего врача, что было отнесено к факторам стратификации. В подгруппе больных, получавших дексаметазон ( $n = 447$ ; 67%), эффективность палоносетрона была значимо выше. В группах палоносетрона 0,75 мг, 0,25 мг и ондансетрона 32 мг показатель полного ответа составил: в острую фазу – 64,7%, 62,7% и 55,8%; в отсроченную фазу – 42,0%, 41,3% и 28,6%; в общий период – 40,7%, 35,3% и 25,2% соответственно ( $p < 0,05$ ) [10].

В другом исследовании III фазы ( $n = 1143$ ) сравнивалась эффективность палоносетрона в дозе 0,75 мг и гранисетрона 40 мкг/кг при лечении пациентов, получающих высокоэметогенную терапию. Всем пациентам проводилась терапия дексаметазоном 16 мг в 1 день курса, 4-8 мг во 2 и 3 дни. Показатель полного ответа на терапию в острую фазу составил 75,3% и 73,3% соответственно ( $p > 0,05$ ); в отсроченную фазу – 56,8% и 44,5% ( $p < 0,0001$ ); в общем периоде – 47,9% и 38,1% соответственно ( $p = 0,0007$ ) [85].

Таким образом, появление в клинической практике лекарственных препаратов класса ингибиторов 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов позволило значительно улучшить результаты контроля ТиР у пациентов, получающих высокоэметогенную терапию. Наиболее эффективным представителем данного класса лекарств на момент написания данного обзора является палоносетрон (рекомендуемая в настоящее время доза – 0,25 мг/сутки однократно за курс химиотерапии), хотя выраженность различий между различными ингибиторами 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов невелика (Таблица 3). Кроме того, в исследованиях с использованием антагонистов NK<sub>1</sub>-рецепторов различия в эффективности 5-НТ<sub>3</sub> ингибиторов нивелировались (обсуждено ниже).

**Таблица 3.** — Эффективность режимов антиэметогенной терапии с использованием различных антагонистов 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов

Исследование	Препараты	Полный контроль в фазы:		
		Острая	Отсроченная	Всего
Navari R et al (n = 987) [цисплатин] [66]	ГРАНИ/ДЕКС	47%	<b>нет данных</b>	
	ОНД/ДЕКС	51%		
Aapro MS et al (n = 667) [10]	ПАЛО/ДЕКС	59,2%	45,3%	40,8%
	ОНД/ДЕКС	57,0%	38,9%	33,0%
Saito M et al (n = 1143) [85]	ПАЛО/ДЕКС	75,3%	56,8%*	51,5%*
	ГРАНИ/ДЕКС	73,3%	44,5%	40,4%
Eisenberg et al (n = 569) [30]	ПАЛО/ДЕКС	63,0%	54,0%*	46,0%*
	ДОЛА/ДЕКС	52,9%	38,7%	34,0%

ОНД – ондансетрон, ГРАНИ – гранисетрон, ПАЛО – палоносетрон, ДОЛА - доласетрон

\*различия статистически значимы

#### 1.5.4. Антагонисты NK1-рецепторов

Как было отмечено выше, данный вид рецепторов играет главенствующую роль в патогенезе отсроченной ТиР. Первым препаратом класса ингибиторов NK<sub>1</sub>-рецепторов стал апрепитант, одобренный FDA в 2003 г [68]. Данный препарат блокирует взаимодействие субстанции P и её мишеней – NK<sub>1</sub>-рецепторов. В двух крупных исследованиях III фазы (n = 520 и n = 523) было показано, что добавление препарата к стандартной антиэметогенной терапии позволяет увеличить показатель полного ответа на антиэметогенную терапию в общем периоде терапии с 43-52% до 63-73% (подробнее результаты этих работ обсуждены ниже в разделе «Стандартные режимы профилактики ТиР») [48; 77].

Апрепитант обладает рядом особенностей применения: препарат является субстратом и индуктором изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), кроме того, препарат индуцирует активность цитохрома CYP2C9 [90]. Это повышает риск межлекарственных взаимодействий на фоне применения этого препарата,

причем данный эффект может быть более выражен при пероральном применении препаратов. Апрепитант может взаимодействовать с рядом химиотерапевтических агентов (таксаны, этопозид, иринотекан, ифосфамид, винорелбин и др.), а также нехимиотерапевтических препаратов (дексаметазон, варфарин) [73]. Кроме того, результаты анализа 3 рандомизированных исследований продемонстрировали, что применение апрепитанта может повышать риск развития тяжелых инфекций у онкологических пациентов – частота их развития составила 6% в группе апрепитанта по сравнению с 2% среди пациентов, не получавших данный препарат;  $p < 0,001$  [87].

В настоящее время апрепитант является единственным анти-NK<sub>1</sub> препаратом, доступным на российском фармацевтическом рынке [6]. Разработано несколько лекарственных форм этого препарата: «традиционная» пероральная форма, предусматривающая прием препарата в течение 3 дней, пролонгированная внутривенная форма (фосапрепитант), кроме того, недавно была разработана еще одна парентеральная лекарственная форма апрепитанта – эмульсия для внутривенного введения [73]. Последняя отличается от фосапрепитанта отсутствием в составе полисорбата 80 и других сурфактантов, что снижает риск нежелательных явлений на фоне терапии. В исследовании I фазы ( $n = 100$ ), проведенном у здоровых добровольцев, была показана биоэквивалентность апрепитанта в форме эмульсии и фосапрепитанта при значимом снижении риска нежелательных явлений (1% по сравнению с 20%) [75]. Отметим, что данная лекарственная форма апрепитанта не доступна на территории Российской Федерации на момент написания этого обзора.

Разработано еще несколько представителей класса ингибиторов NK<sub>1</sub>-рецепторов, включая нетупитант и ролапитант, которые отличаются от апрепитанта более длительным  $T_{1/2}$  [73]. Ниже подробнее обсуждены данные клинических исследований по эффективности применения этих препаратов.



## 1.6. Профилактика тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии

### 1.6.1. Стандартные режимы профилактики

Современные рекомендации указывают на необходимость трехкомпонентной профилактики ТиР при проведении высокоэметогенной терапии [4; 73]. Наиболее часто применяются режимы с использованием антагонистов NK<sub>1</sub>-рецепторов (апрепитант, фосапрепитант, ролапитант, нетупитант), блокаторов 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов (ондансетрон, гранисетрон, палонсетрон, доласетрон, трописетрон) и глюкокортикостероидов. Данные об эффективности таких режимов антиэметогенной терапии суммированы в Таблице 4.

**Таблица 4.** — Эффективность режимов антиэметогенной терапии с использованием антагонистов NK<sub>1</sub>-рецепторов

Исследование [химиотерапия]	Препараты	Полный контроль в фазы:		
		Острая	Отсроченная	Всего
Hesketh et al, 2003 (n = 520) [цис-Pt] [48]	АПР + ОНД/ДЕКС	<b>89%*</b>	<b>75%*</b>	<b>73%*</b>
	ОНД/ДЕКС	78%	56%	52%
Poli-Bigelli et al, 2003 (n = 523) [цис-Pt] [77]	АПР + ОНД/ДЕКС	<b>83%*</b>	<b>68%*</b>	<b>63%*</b>
	ОНД/ДЕКС	68%	47%	43%
Warr et al*, 2005 (n=857) [АС] [101]	АПР + ОНД/ДЕКС	<b>76%*</b>	<b>55%*</b>	<b>51%*</b>
	ОНД/ДЕКС	69%	49%	43%
Grunberg et al, 2011 (n = 2322) [цис-Pt] [38]	АПР + ОНД/ДЕКС	89%	74%	72%
	ФАПР+ ОНД/ДЕКС	88%	72%	72%

Hesketh et al, 2014	НЕРА + ДЕКС	99%	90%	90%
(n = 694) [цис-Pt] [45]	АПР + ПАЛО/ДЕКС	90%	80%	77%
Rapoport et al, 2015	РОЛ+ ГРАН/ДЕКС	<b>84%*</b>	<b>71%*</b>	<b>69%*</b>
(n = 1110) [цис-Pt] [79]	ГРАН/ДЕКС	77%	60%	59%
Suzuki K, et al, 2016	ПАЛ + АПР/ДЕКС	91,8%	<b>67,2%*</b>	65,7%
(n = 827) [цис-Pt] [93]	ГРАН + АПР/ДЕКС	91,8%	59,1%	59,1%
Zhang L et al, 2018 (n = 828) [АС, цис-Pt] [105]	НЕРА + ДЕКС	84,5%	77,9%	73,8%
	АПР + ПАЛО/ДЕКС	87,0%	74,3%	72,4%

ОНД – ондансетрон, ГРАН – гранисетрон, ПАЛО – палоносетрон, АПР – апрепитант, ФАПР – фосапрепитант, РОЛ – ролапитант, НЕРА – нетупитант/палоносетрон; АС – доксорубицин и циклофосфамид; \*различия статистически значимы

Во всех проведенных исследованиях было отмечено статистически значимое улучшение контроля ТиР на фоне добавления антагонистов NK<sub>1</sub>-рецепторов к стандартной профилактической противорвотной терапии. Частота полного ответа на антиэметогенную терапию в период 0-120 ч составляла от 51 до 90%. Возможные различия могут быть связаны с разной методологией оценок, демографическими характеристиками пациентов и режимами химиотерапии.

Обращает на себя внимание сопоставимая эффективность трехкомпонентных режимов противорвотной терапии вне зависимости от применяемых ингибиторов 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов. Режим с использованием перорального препарата НЕРА, который представляет собой комбинированную лекарственную форму пролонгированного антагониста NK<sub>1</sub>-рецепторов нетупитанта и ингибитора 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов палоносетрона в одной из работ продемонстрировал тенденцию к большей эффективности по сравнению с апрепитантом [45]. В рандомизированном исследовании III фазы (n = 649) которое было проведено среди пациентов, получавших цисплатин-содержащую

химиотерапию, было продемонстрировано, что применение препарата превосходит апрепитант-содержащий режим профилактики ТиР (90% и 77% полного контроля ТиР в общем периоде терапии). Отметим, что дизайн этого исследования не обладал достаточной мощностью для прямого сравнения эффективности терапии между данными группами, по этой причине статистический анализ различий не проводился [45].

Zhang и соавт. в 2018 году представили результаты крупного рандомизированного исследования III фазы ( $n = 828$ ), в которое включались пациенты, получавшие высокоэметогенную химиотерапию (по схеме АС или цисплатин-содержащие режимы лечения). Целью исследования было доказать, что NEPA в сочетании с дексаметазоном не уступает по эффективности режиму апрепитант + гранисетрон + дексаметазон (дизайн «non-inferiority»). Первичная конечная точка исследования была достигнута: частота полного ответа на терапию в общем периоде составила 73,8% в группе NEPA по сравнению с 72,4% в группе апрепитанта (95% ДИ -4.5%, 7.5% при допустимом пороговом значении до -10%). Это свидетельствует о равной эффективности NEPA/дексаметазона и апрепитанта в сочетании с гранисетроном и дексаметазоном [105].

Таким образом, результаты сравнительных исследований имеющихся на фармацевтическом рынке антагонистов NK<sub>1</sub>-рецепторов свидетельствуют о равной эффективности препаратов этого класса, хотя использование длительно действующих препаратов может быть более удобно для пациентов. Клиническая значимость длительной блокады NK<sub>1</sub>-рецепторов и применения длительнодействующих остается неизвестной. Например, Roila и соавт. в 2015 г. представили результаты рандомизированного исследования III фазы ( $n = 303$ ), посвященного сравнению эффективности продолжения терапия апрепитантом во 2 и 3 дни курса химиотерапии и его замены на метоклопрамид. Включались пациенты, получающие цисплатин-содержащую химиотерапию. В 1 день курса все пациенты получали стандартную антиэметогенную терапию с использованием палонсетрона 0,25 мг, дексаметазона 12 мг и апрепитанта 125 мг. Рандомизация осуществлялась в группу апрепитанта 80 мг день 2-3 в сочетании с

дексаметазоном 8 мг 1 раз в сутки во 2-3 дни или в группу дексаметазона 8 мг 2 раза в сутки во 2-3 дни и метоклопрамида 20 мг 4 раза в сутки во 2-4 дни курса [81].

Доза дексаметазона в группе апрепитанта была уменьшена по причине замедления метаболизма глюкокортикостероидов на фоне подавления активности изофермента CYP3A4. Основным оцениваемым показателем исследования была частота полного ответа на антиэметогенную терапию в отсроченном периоде. Показатель полного ответа в группе апрепитанта и метоклопрамида составил 80,3% и 82,5% соответственно ( $p = 0,38$ ), в остром периоде – 94,0% и 94,9% соответственно ( $p = 1,00$ ). Достоверных различий в профиле безопасности терапии выявлено не было [81]. То есть, применение апрепитанта только в первые сутки курса химиотерапии было достаточным для адекватного контроля ТиР на фоне лечения.

Та же группа авторов провела рандомизированное исследование ( $n = 551$ ), посвященное сравнению монотерапии апрепитантом 80 мг во 2 и 3 дни курса химиотерапии и дексаметазоном 4 мг 2 раза в день в качестве средства профилактики отсроченной ТиР, у пациенток, получающих АС. В 1 день курса всем больным проводилась стандартная профилактика ТиР апрепитантом 125 мг, палonosетроном 0,25 мг и дексаметазоном 12 мг. Показатель полного ответа остром периоде составил 87,6% в группе дексаметазона и 84,9% в группе апрепитанта ( $p = 0,39$ ) и 79,5% в обеих группах в отсроченном периоде ( $p = 1,00$ ) [80].

Таким образом, результаты проведенных исследований показывают, что добавление антагонистов NK<sub>1</sub>-рецепторов к противорвотной терапии с использованием 5-HT<sub>3</sub> ингибиторов и дексаметазона позволяет значительно улучшить результаты антиэметогенной терапии. В силу отсутствия данных о превосходстве какого-либо препарата данного класса, выбор конкретного препарата должен основываться на фармакоэкономических аспектах и индивидуальных особенностях пациента (сопутствующая терапия, возможность перорального приема препаратов и т.д.).

### 1.6.2. Роль оланзапина в профилактике тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии

Оланзапин – атипичный антипсихотический агент, обладающий ингибирующей активностью в отношении 5-НТ<sub>2а</sub>, 5-НТ<sub>2с</sub>, 5-НТ<sub>3</sub>, 5-НТ<sub>6</sub> рецепторов, дофаминовых рецепторов (D<sub>1-4</sub>), H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, а также холинергической и адренергической систем путей передачи сигнала в центральной нервной системе. На территории Российской Федерации оланзапин зарегистрирован по ряду психиатрических показаний: для лечения и поддерживающей терапии шизофрении, маниакальных эпизодов умеренной и средней степени тяжести, а также для предотвращения рецидивов биполярного психоза [8]. В связи с тем, что срок патентной защиты на препарат истек, в настоящее время на фармацевтическом рынке присутствует множество воспроизведенных аналогов этого препарата, в т.ч. – российского производства.

Спектр активности оланзапина и благоприятный профиль безопасности (за исключением опасений о его метаболических эффектах при долговременной терапии) послужили началом клинических исследований данного препарата в качестве средства профилактики и лечения ТиР, возникающей на фоне высокоэметогенной химиотерапии. Первоначально активность оланзапина в профилактике ТиР была оценена в ряде небольших клинических исследований I-II фазы. [18]. В настоящее время эффективность этого препарата была продемонстрирована во множестве рандомизированных исследований (Таблица 5).

**Таблица 5.** — Эффективность режимов антиэметогенной терапии с использованием оланзапина

Исследование [химиотерапия]	Препараты	Полный контроль в фазы		
		0-24 ч	24-120 ч	0-120 ч
Navari et al, 2011 (n = 241) [дис-Pt, AC] [69]	ОЛН + ПАЛО/ДЕКС	97%	77%	77%
	АПР + ПАЛО/ДЕКС	87%	73%	73%

Navari et al, 2016 (n = 120) [цис-Pt <sup>1</sup> ] [67]	ОЛН + ПАЛО/ДЕКС	88%	76%	76%
	ФАПР + ПАЛО/ДЕКС	84%	74%	74%
Navari et al, 2016 (n = 380) [цис-Pt, АС] [71]	ОЛН+АПР/ПАЛО/ДЕКС	<b>86%*</b>	<b>67%*</b>	<b>64%*</b>
	АПР + ПАЛО/ДЕКС	65%	52%	41%
Yanai et al, 2017 (n = 153) [цис-Pt] [103]	ОЛН <sup>2</sup> +АПР/ПАЛО/ДЕКС	99%	78%	76%
	ОЛН <sup>2</sup> +АПР/ПАЛО/ДЕКС	99%	83%	83%

ОЛН – оланзапин, ОНД – ондансетрон, АПР – апрепитант, ФАПР – фосапрепитант, ПАЛО – палонсетрон; \*различия статистически значимы;<sup>1</sup>в сочетании с лучевой терапией, <sup>2</sup>не рандомизированное исследование, оценивалась эффективность оланзапина в дозе 5 и 10 мг по сравнению с группой исторического контроля

Основополагающую роль в применении оланзапина в профилактике ТиР на фоне высокоэметогенной химиотерапии сыграли результаты рандомизированного исследования III фазы, опубликованного Navari и соавторами в 2011 году [69]. Данная работа была посвящена изучению эффективности оланзапина в сравнении со стандартной терапией апрепитантом. В исследование включались пациенты, которым была назначена высокоэметогенная химиотерапия (с включением цисплатина в дозе  $\geq 70$  мг/м<sup>2</sup> или доксорубин/циклофосфамид в дозах  $\geq 50/500$  мг/м<sup>2</sup> соответственно). Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 в следующие группы:

- Оланзапин 10 мг/сутки день 1-4 внутрь + палонсетрон 0,25 мг день 1 в/в капельно + дексаметазон 20 мг в/в капельно. Препараты назначались за 30-60 мин до начала химиотерапии;
- Апрепитант 125 мг внутрь день 1, 80 мг внутрь во 2 и 3 дни + палонсетрон 0,25 мг в/в капельно день 1 + дексаметазон 12 мг в/в капельно день 1, дексаметазон 4 мг 2 раза в день внутрь во 2-4 дни курса лечения.

Первичной конечной точкой исследования был полный ответ на антиэметогенную терапию (отсутствие рвоты и потребности в использовании дополнительных противорвотных средств) в остром и отсроченном периодах лечения (в течение 0-120 ч после проведения химиотерапии). Авторы оценивали эффективность противорвотной терапии после 1 курса лечения, для оценки была использована шкала MDASI [19]. Вторичные конечные точки включали профиль безопасности проводимой терапии, а также частоту достижения полного контроля над тошнотой. Целью исследования было доказать превосходство оланзапина над апрепитантом с точки зрения полного ответа на терапию (дизайн «superiority»). Отметим, что проводимая терапия допускала некоторый дисбаланс с точки зрения дозы дексаметазона в группе апрепитанта – оланзапин-содержащая терапия не предполагала применения дексаметазона во 2 и 3 дни курса лечения.

Всего в исследование был включен 241 пациент. Результаты исследования показали отсутствие различий в эффективности терапии между группами. Полный ответ был достигнут у 77% пациентов в группе оланзапина по сравнению с 73% в группе апрепитанта ( $p > 0,05$ ). Оланзапин превосходил апрепитант в контроле над тошнотой в общем периоде терапии (69% и 38%,  $p < 0,05$ ), в первую очередь это было обусловлено лучшим контролем в отсроченном периоде. Авторы не выявили достоверных различий в частоте развития нежелательной седации между группами исследования [69].

В соответствии с исходной статистической гипотезой это исследование стоит признать негативным – его цель не была достигнута, оланзапин не смог продемонстрировать преимущество перед апрепитантом. Тем не менее, равные показатели полного ответа на фоне сравниваемых режимов лечения, а также выраженное улучшение результатов лечения с точки зрения контроля тошноты послужили росту интереса к оланзапину в качестве противорвотного препарата.

Несколько позднее тем же автором были опубликованы результаты рандомизированного исследования II фазы ( $n = 120$ ), посвященного сравнению эффективности оланзапина и фосапрепитанта у пациентов, получающих химиолучевую терапию с использованием цисплатина и фторурацила. Как и в

предыдущем исследовании, пациенты в группе оланзапина не получали дексаметазон после 1 дня лечения. Частота полного ответа составила 76% в группе оланзапина по сравнению с 74% в группе апрепитанта ( $p > 0,05$ ), а частота полного контроля тошноты – 71% и 41% соответственно, различия были статистически значимыми ( $p < 0,01$ ) [67].

В 2016 году Navari и соавторы опубликовали результаты двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования III фазы ( $n = 380$ ), посвященного изучению эффективности добавления оланзапина к стандартной трехкомпонентной противорвотной терапии. Включались больные, ранее не получавшие химиотерапию, и которым планировалось проведение лечения по схеме AC (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) или цисплатин-содержащая терапия (в дозе  $\geq 70$  мг/м<sup>2</sup>) [71].

Всем пациентам проводилась терапия ингибиторами 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов (по выбору лечащего врача – палоносетрон, гранисетрон или ондансетрон) и дексаметазоном в сочетании с апрепитантом/фосапрепитантом. Рандомизация осуществлялась в группу оланзапина в дозе 10 мг день 1-4 или соответствующего ему плацебо, стратификация – в соответствии с полом, режимом химиотерапии и используемым антагонистом 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов. В качестве первичной конечной точки был контроль тошноты в период 0-120 ч с момента проведения лечения, вторичные конечные точки включали частоту полного контроля и профиль безопасности терапии. Отметим, что в 76% случаев пациенты в этом исследовании получали палоносетрон [71].

Показатель контроля тошноты в группе оланзапина и апрепитанта в остром, отсроченном и общем периодах составил 73,8%, 42,2% и 37,3% по сравнению с 45,3%, 25,4% и 21,9% в контрольной группе ( $p \leq 0,002$  для всех сравнений). Показатель полного ответа в течение 0-120 ч также был значительно выше в группе оланзапина – 61% в группе исследуемого препарата по сравнению с 41% в группе апрепитанта ( $p < 0,001$ ). При этом применение оланзапина приводило к увеличению частоты нежелательной седации – тяжелая седация была отмечена у 5% пациентов, а также повышению аппетита. Седативный эффект терапии был



наиболее выражен на 2 день терапии, к 3 и последующим дням различия между группами оланзапина и плацебо нивелировались [71].

В 2018 году Zhang и соавторы опубликовали результаты мета-анализа 43 исследований ( $n = 16609$ ), в которые включались пациенты, получавшие высокоэметогенную химиотерапию. Целью проведенной работы было сравнение эффективности трехкомпонентных режимов профилактики ТиР, содержащих оланзапин и антагонисты  $\text{NK}_1$ -рецепторов (апрепитант, касопитант, ролапитант или нетупитант). Результаты мета-анализа показали, что применение оланзапина позволяет значительно повысить контроль тошноты по сравнению с апрепитантом (отношение шансов [ОШ] для общего и отсроченного периодов 3,18 и 3,00, соответственно), касопитантом (ОШ 3,78 и 4,12) и ролапитантом (ОШ 3,45 и 3,20). Была отмечена равная эффективность режимов с оланзапином и антагонистами  $\text{NK}_1$ -рецепторов с точки зрения частоты достижения полного ответа на терапию [107].

На основании совокупности вышеуказанных данных NCCN включило оланзапин-содержащие режимы в свои рекомендации по профилактике ТиР у пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Четырехкомпонентные режимы с использованием оланзапина, апрепитанта, ингибиторов 5-НТЗ рецепторов и дексаметазона позволяют добиться наилучших результатов контроля ТиР на фоне высокоэметогенной химиотерапии [73]. Оланзапин включен в российские клинические рекомендации по профилактике и лечению ТиР, однако его применение допускается только у тех пациентов, у которых ранее была отмечена «прорывная» ТиР на фоне химиотерапии. Дано указание на возможность использования режима оланзапин + палоносетрон + дексаметазон в этой категории пациентов [4].

### **1.7 Оланзапин в лечении «прорывной» тошноты и рвоты**

Под данным термином понимается ТиР, которая развивается на фоне адекватно проведенной профилактической антиэметогенной терапии и требует дополнительного назначения противорвотных препаратов. В соответствии с современными рекомендациями по антиэметогенной терапии для лечения

«прорывной» ТиР могут использоваться бензодиазепины, метоклопрамид, дексаметазон, блокаторы 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов, а также оланзапин [4; 73].

Несмотря на то, что данные рандомизированных исследований немногочисленны, оланзапин может быть одним из наиболее эффективных препаратов для купирования «прорывной» ТиР. Navari и соавторы в 2013 году опубликовали результаты двойного слепого исследования III фазы (n = 276), посвященного изучению эффективности оланзапина в качестве средства лечения «прорывной» ТиР [70]. Включались пациенты, получавшие высокоэметогенную химиотерапию (цисплатин или АС), у которых на фоне профилактической трехкомпонентной антиэметогенной терапии (фосапрепитант, палonosетрон, дексаметазон) было отмечено появление «прорывной» ТиР. Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 в группу оланзапина 10 мг/сутки в течение 3 дней или метоклопрамида 10 мг x 3 раза в сутки. Включение пациентов в исследование и процедуры рандомизации осуществлялись до начала проведения химиотерапии.

В исследование было включено 276 пациентов, «прорывная» ТиР развилась у 108 из них. Показатель полного ответа составил 70% в группе оланзапина по сравнению с 31% в группе метоклопрамида (p < 0,01), контроль тошноты был достигнут у 68% и 23% пациентов соответственно (p < 0,01). Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что оланзапин может быть предпочтительным препаратом в сравнении с метоклопрамидом при лечении ТиР, развившейся на фоне стандартной профилактической антиэметогенной терапии [70].

Другие эффективные стратегии для купирования «прорывной» ТиР могут включать замену ингибитора 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов на другой препарат того же класса, входящего в состав антиэметогенной терапии, например, ондансетрона на гранисетрон [94]. Несмотря на то, что рандомизированные исследования продемонстрировали сопоставимую эффективность различных препаратов данного класса с точки зрения профилактики ТиР, существуют данные, которые

показывают отсутствие перекрестной резистентности между разными 5-HT<sub>3</sub> ингибиторами.

de Wit R. и соавт. опубликовали результаты небольшого рандомизированного исследования (n = 40), в которое включались пациенты с развитием «прорывной» ТиР после применения ондансетрона и дексаметазона. Рандомизация осуществлялась в группе гранисетрона/дексаметазона или в группу продолжения терапии ондансетроном/дексаметазоном. У 47% и 5% пациентов был достигнут полный ответ на терапию (p < 0,05) [102]. С учетом отсутствия различий в непосредственной эффективности гранисетрона и ондансетрона полученные результаты могут объясняться особенностями метаболизма ингибиторов 5-HT<sub>3</sub> рецепторов в организме. Вследствие этого пациенты со сверхбыстрым метаболизмом некоторых препаратов класса 5-HT<sub>3</sub>-ингибиторов могут получать преимущество от их замены на альтернативный агент из той же фармакотерапевтической группы.

Тем не менее, приходится констатировать, что лечение «прорывной» ТиР в настоящее время остается нерешенной проблемой онкологии. Современные рекомендации выделяют следующие основные принципы профилактики и лечения «прорывной» ТиР [4; 73; 94]:

- Назначение наиболее эффективной и адекватной противорвотной терапии с самого первого курса лечения;
- Усиление профилактической антиэметогенной терапии в случае, если первоначально проведенная профилактика ТиР оказалась недостаточно эффективной;
- При планируемом многодневном использовании противорвотных препаратов назначать их «по часам», а не только в случае появления тошноты или рвоты;
- Использование парентерального или ректального путей введения антиэметиков при невозможности их перорального назначения при наличии продолжающейся рвоты;

- Коррекция возникающих водных и электролитных нарушений при развитии тяжелой рвоты;
- Необходимо исключить оценить наличие других причин, которые могут вызывать ТиР: использование опиоидных анальгетиков, метастазы в центральной нервной системе, нарушение проходимости желудочно-кишечного тракта, гиперкальциемия.

### **1.8. Рекомендованные режимы применения оланзапина**

Так как в проведенных исследованиях изучались различные варианты применения оланзапина, оптимальный режим дозирования препарата до конца не изучен (Таблица 6). Напомним, что рекомендованный в настоящее время режим дозирования – 10 мг 1 раз в сутки внутрь в 1-4 дни курса химиотерапии, при этом есть данные, что редуцированные дозы препарата могут обладать не меньшей эффективностью при более благоприятном профиле безопасности. В 2017 году Yanai и соавторы опубликовали результаты рандомизированного несравнительного двойного слепого исследования II фазы, посвященного сравнению эффективности дозы оланзапина 5 мг и 10 мг в сочетании со стандартной терапией апрепитантом, палонсетроном и дексаметазоном [103]. Оланзапин назначался в 1-4 дни курса, остальные препараты – в стандартных терапевтических дозах. Включались пациенты, получающие цисплатин-содержащую химиотерапию ( $\geq 50$  мг/м<sup>2</sup>). Была отмечена равная эффективность сравниваемых режимов лечения – частота полного ответа на терапию составила 76-83%.

Частота нежелательной седации была ниже в группе оланзапина в дозе 5 мг (53,3% в группе 10 мг и 45,5% в группе 5 мг). Исследование не обладало достаточной мощностью для проведения прямого сравнения эффективности терапии, но его результаты могут служить основанием для проведения будущих работ в данной области. Это может снижать выраженность нежелательной седации по сравнению со стандартным режимом дозирования препарата. В настоящее время рекомендации NCCN предлагают использовать редуцированную

дозу оланзапина при лечении пациентов, которые неудовлетворительно переносят препарат в стандартной дозе 10 мг/сутки [73].

**Таблица 6.** — Режимы антиэметогенной терапии с использованием оланзапина

Исследование	Режим терапии
Navari et al, 2011 (n = 241) [69]	ОЛН 10 мг день 1-4 + ПАЛ 0,25 мг день 1 + ДЕКС 20 мг день 1
Navari et al, 2016 (n = 380) [71]	ОЛН 10 мг день 1-4 + АПР 125 мг день 1, 80 мг день 2,3 + ПАЛ* 0.25 мг + ДЕКС 12 мг день 1, 8 мг день 2,3
Yanai et al, 2017 (n = 153) [103]	ОЛН 5 мг день 1-4 + АПР 125 мг день 1, 80 мг день 2,3 + ПАЛ 0,75 мг день 1 + ДЕКС 12 мг день 1, 8 мг день 2,3

ОЛН – оланзапин, АПР – апрепитант, ПАЛО – палоносетрон, ДЕКС – дексаметазон;

\*возможно использование других 5-НТ<sub>3</sub>-ингибиторов

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что оланзапин является эффективным препаратом для контроля ТиР, связанной с химиотерапией. Можно предположить, что данный препарат по своей эффективности не уступает апрепитанту по показателю полного ответа на терапию, и превосходит его с точки зрения профилактики тошноты, что важно для поддержания высокого качества жизни пациентов.

Оланзапин обладает рядом фармакоэкономических преимуществ перед NK<sub>1</sub>-антагонистами. На момент написания настоящего обзора стоимость 1 упаковки оланзапина (28 таблеток), которой достаточно для проведения 7 курсов химиотерапии, составляет 300-2500 Р. Соответственно, стоимость данного препарата для проведения 1 курса химиотерапии составляет 43-360 Р. В то же время, стоимость курсовой дозы апрепитанта или фосапрепитанта составляет 4000-4500 Р. Низкая цена оланзапина в сочетании с высокой эффективностью и безопасностью делают этот препарат особенно привлекательным для стран с низким и умеренным уровнем доходов.

### 1.9. Краткие данные о профиле безопасности оланзапина

Одним из наиболее заметных нежелательных эффектов оланзапина является нежелательная седация, которая может снижать приверженность пациентов к терапии и создавать неудобства при проведении лечения, особенно – в амбулаторном режиме. По данным мета-анализа, около 35% пациентов при применении оланзапина испытывают седацию/повышенную сонливость [104]. Navari сообщил о развитии тяжелой седации у 5% пациентов, получающих этот препарат. Это нежелательное явление достигает максимальной выраженности ко 2 дню применения препарата, а затем постепенно ослабевает, несмотря на продолжающееся применение оланзапина [71].

Оланзапин, как и другие антипсихотические препараты, повышает риск возникновения экстрапирамидных симптомов (ЭПС), включая паркинсонизм, дистонию и тремор. Частота ЭПС возрастает по мере увеличения дозы оланзапина, к факторам риска относится молодой и пожилой возраст пациентов, женский пол, а также предрасполагающий паркинсонизм и/или болезнь Паркинсона. Совместное применение оланзапина и метоклопрамида повышает риск ЭПС, применять данную комбинацию следует с осторожностью. Наиболее эффективными средствами для купирования ЭПС являются антипаркинсонические препараты, а также дифенгидрамин (25-50 мг в/м). Эффективность последнего объясняется его выраженной антихолинергической активностью [34]. В связи с широкой доступностью в онкологических учреждениях дифенгидрамин может рассматриваться как предпочтительный препарат для купирования ЭПС на фоне применения оланзапина.

Оланзапин также может оказывать влияние на метаболические процессы в организме. Это повышает риск развития и усугубления течения гиперлипидемии и сахарного диабета [49; 106]. Описаны также случаи электролитных нарушений на фоне применения препарата [14]. Помимо этого, применение оланзапина может способствовать увеличению массы тела пациентов. Отметим, что метаболические эффекты оланзапина, в основном, проявляются при длительном применении препарата. Их развитие при использовании

оланзапина в течение короткого периода времени менее вероятно. Кроме того, этот «нежелательный эффект» терапии может приносить пользу отдельным категориям онкологических пациентов, так как многие злокачественные новообразования могут вызывать снижение массы тела.

Применение оланзапина связано с риском развития ряда межлекарственных взаимодействий, в частности – при одновременном применении с пероральными и парентеральными формами агонистов бензодиазепиновых рецепторов. В частности, описан случай центральной нейротоксичности с угнетением сознания, функции дыхания и гипотензией после одновременного применения лоразепама и оланзапина с быстрой регрессией симптоматики после применения флумазенила – специфического антидота бензодиазепинов [50].

Риск межлекарственных взаимодействий подчеркивает важность тщательного сбора фармакологического анамнеза у пациентов перед назначением оланзапина.

### **1.10 Перспективные направления в развитии антиэметогенной терапии**

Как было упомянуто выше, до конца нерешенным вопросом является оптимальный режим дозирования оланзапина: рекомендованная в настоящий момент доза препарата 10 мг обладает высокой эффективностью, но ассоциирована с повышением риска нежелательной седации, что ограничивает использование этого препарата в широкой клинической практике. Имеющиеся данные показывают, что использование сниженной дозы оланзапина может обладать аналогичной эффективностью при более благоприятном профиле безопасности. По этой причине наиболее подходящей для дальнейших исследований представляется доза 5 мг/сутки.

Результаты доклинических исследований показали, что оланзапин обладает выраженной аффинностью в отношении 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов, причем показатель константы диссоциации (pK<sub>a</sub>) оланзапина примерно в 1,5 раза ниже, чем у ингибиторов 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов первого поколения (ондансетрон, гранисетрон), а также второго поколения (палонсетрон) [24; 57]. Это говорит о более тесном

связывании оланзапина с 5-НТ<sub>3</sub> рецепторами по сравнению с их «традиционными» антагонистами.

В исследованиях, посвященных сравнению эффективности апрепитанта и оланзапина, данные препараты назначались вместе с палонсетроном, основным преимуществом которого по сравнению с более «старыми» аналогами является длительный период полувыведения. В контексте фармакодинамических характеристик оланзапина роль длительной блокады 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов путем назначения палонсетрона неясна, а применение короткодействующих препаратов может быть не менее эффективным. Более того, современные схемы профилактики ТиР на фоне высокоэметогенной химиотерапии предполагают возможность отказа от использования дексаметазона в течение 3-4 дней после химиотерапии [53]. Возможно, то же справедливо и при применении оланзапина?

Кроме того, остается неизвестной роль четырехкомпонентных режимов противорвотной терапии. В соответствии с проведенными исследованиями, такие режимы могут являться наиболее эффективными, однако критерии отбора пациентов для их назначения отсутствуют. Navari и соавт. продемонстрировали выраженное улучшение контроля ТиР на фоне добавления оланзапина к апрепитант-содержащим режимам антиэметогенной терапии, однако низкие показатели полного контроля ТиР, отмеченные в этой работе, делают невозможным сравнение результатов с другими исследованиями. На наш взгляд, представляется целесообразным разработку моделей, позволяющих выделять пациентов с очень высоким риском ТиР на фоне химиотерапии на основании индивидуальных факторов пациента и данных об эметогенности проводимой химиотерапии. Необходимо также проведение исследований по изучению эффективности эскалации противорвотной терапии у тех пациентов, у которых не было отмечено полного ответа на фоне стандартной трехкомпонентной профилактики ТиР.

### **1.11 Проблемы практического использования оланзапина в России**

Несмотря на вышеперечисленные преимущества оланзапина, препарат до сих пор не нашел широкого применения в качестве антиэметогенного средства в



России. В действующих версиях рекомендаций Российского Общества Клинической Онкологии (RUSSCO) [5], а также Ассоциации Онкологов России (АОР) [1] указания на возможность применения оланзапина в качестве средства профилактики ТиР на фоне химиотерапии отсутствуют. Авторы рекомендаций RUSSCO ограничились внесением оланзапина только в качестве средства лечения «прорывной» ТиР, а в рекомендациях АОР препарат не упоминается вовсе.

Клинических исследований препарата в качестве антиэметогенного агента в России не проводилось. Существующие инструкции по применению оланзапина, действующие на территории России [5] и других стран мира, также не предполагают возможности использования препарата для профилактики и лечения ТиР. Это приводит к неурегулированности правовых отношений при использовании оланзапина в качестве антиэметогенного средства. Очевидно, что отсутствие профилактики ТиР как в инструкции по применению, так и в клинических рекомендациях, резко ограничивает возможность использования препарата в рутинной практике. Отметим, что несмотря на отсутствие регистрации оланзапина в США как средства профилактики и лечения ТиР, ASCO и NCCN включили его в свои клинические рекомендации по антиэметогенной терапии [43; 73]. Возможно, аналогичный шаг со стороны российских профессиональных сообществ способствовал бы процессам внедрения данного препарата в клиническую практику.

### **1.12. Заключение**

Современные режимы профилактики ТиР, индуцированной химиотерапией, позволили значительно улучшить качество жизни пациентов и снизить риск развития этого осложнения. Многие пациенты сохраняют способность работать и сохранять привычный образ жизни даже на фоне проведения высокоэметогенной терапии – по данным современных публикаций показатель полного контроля ТиР может достигать 80-90%.

Тем не менее, наиболее эффективные комбинации препаратов не всегда доступны для использования в клинической практике. Это указывает на необходимость разработки безопасных и эффективных режимов противорвотной

терапии – как с клинической, так и с экономической точки зрения. Оланзапин может стать основой для разработки таких режимов профилактики ТiP.

С учетом вышеперечисленных аспектов нами было инициировано рандомизированное клиническое исследование II фазы, посвященное сравнению эффективности оланзапина и апрепитанта в качестве средства профилактики тошноты и рвоты у пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию.

## Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Диссертационная работа была выполнена в отделении клинической фармакологии и химиотерапии (руководитель отделения – проф. Тюляндин С.А.) НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России.

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 ТиР у 104 пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию по поводу различных солидных опухолей в отделении клинической фармакологии и химиотерапии.

### 2.1. Критерии включения в исследование

Критериями включения в данное исследование были:

1. Планируемое проведение высокоэметогенной химиотерапии с использованием цисплатина (в дозе  $\geq 70$  мг/м<sup>2</sup>) или доксорубицина (в дозе  $\geq 60$  мг/м<sup>2</sup>), режима химиотерапии по схеме FOLFIRINOX/FOLFOXIRI/FLOT или карбоплатин-содержащих режимов химиотерапии (в дозе  $AUC \geq 4$ ). Включение пациентов, получающих меньшие дозы цисплатина и доксорубицина, допускалось при одновременном назначении других высокоэметогенных препаратов (например, комбинация цисплатина и доксорубицина);
2. Планируемое введение высокоэметогенных противоопухолевых препаратов только в 1 день цикла химиотерапии. Допускалось участие пациентов получавших многодневные введения низкоэметогенных препаратов (например, 24 или 48-часовая инфузия фторурацила, дозоинтенсивные режима с паклитакселом, многодневное применение этопозида);
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  $\leq 2$  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  $\leq 3$  ВГН, клиренс креатинина  $\geq 50$  мл/мин;

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

Вышеуказанные режимы химиотерапии были выбраны исходя из следующих соображений. В соответствии с современными клиническими рекомендациями (RUSSCO, NCCN), антрациклин- (AC) и цисплатин-содержащие режимы химиотерапии, а также схемы с использованием карбоплатина в дозе  $AUC \geq 4$  относятся к высокоэметогенными. Режимы FOLFIRINOX/FOLFOXIRI не включены в классификации, однако, в соответствии с данными литературы частота ТiР на фоне их применения соответствует другим высокоэметогенным режимам (более подробная информация – раздел «Определение эметогенности режимов лечения» в обзоре литературы). В соответствии со шкалой, разработанной Hesketh в 1999, данные режимы химиотерапии также следует рассматривать как высокоэметогенные.

## 2.2. Критерии исключения

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).

### **2.3. Сведения об этической экспертизе проведения исследования и регистрация исследования**

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.

#### 2.4. Дизайн исследования

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 (Зипрекса, Eli Lilly Company, США) 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 (Эменд, MSD Pharmaceuticals, США) 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 условии отсутствия «прорывной» Тир препарат применялся однократно за курс химиотерапии, его замена на другие препараты того же класса (гранисетрон или трописетрон) не допускалась.

Дексаметазон 8-12 мг (или другой глюкокортикостероид в эквивалентной дозе) назначался с 1 дня внутривенно за 30 мин. до начала химиотерапии, применение препарата продолжалось до 3 дня курса включительно. Разрешалось использование альтернативных путей введения глюкокортикостероидов (в/м или перорально). В случае, если проводилась химиотерапия с использованием

таксанов, суточная доза глюкокортикостероидов могла превышать указанную в 1 день курса (до 20 мг, например, в случае, когда требовалось проведение премедикации для снижения риска развития реакций гиперчувствительности или отека синдрома).

Применение ингибиторов протонной помпы (например, пантопразол, омепразол и другие препараты) и/или блокаторов H<sub>2</sub>-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 ( $\leq 60$  лет или  $> 60$  лет).

Оценка эффективности антиэметогенной терапии осуществляется при помощи шкалы MASCC (опросный лист на основе визуально-аналоговой шкалы, версия на русском языке [Приложение 1]). 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, а также шкалы MDASI [Приложение 2].

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.

## **2.5. Конечные точки и оцениваемые показатели**

### **2.5.1. Первичная конечная точка**

Первичной конечной точкой исследования была частота достижения полного контроля тошноты в общем периоде терапии. Данная конечная точка определялась как отсутствие тошноты и необходимости в применении дополнительных противорвотных препаратов в период 0-120 ч после проведения противоопухолевой терапии. Этот показатель был выбран в связи с высокой важностью полного устранения негативного влияния эметогенного эффекта противоопухолевых препаратов на повседневную жизнь пациентов. Дизайн исследования предусматривал оценку эффективности антиэметогенной терапии после первого курса противоопухолевой терапии.



### 2.5.2. Вторичные конечные точки

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). Полный ответ определялся как отсутствие эпизодов рвоты и потребности в дополнительном применении противорвотных препаратов;
3. Частота 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;
7. Влияние терапии с использованием апрепитанта и оланзапина на повседневную активность пациентов в соответствии со шкалой MDASI.

### 2.5.3. Статистическая гипотеза и расчет размера выборки

Предположительная частота достижения полного контроля тошноты на фоне применения трехкомпонентных режимов антиэметогенной терапии с использованием апрепитанта составляет  $\approx 40\%$ . Для увеличения данного показателя до  $70\%$  в каждую группу исследования необходимо было включить 47 пациентов при  $\alpha = 0,05$ ;  $\beta = 0,80$  и вероятной потере данных по  $10\%$  пациентов (p two-sided). Таким образом, для получения статистически значимых результатов суммарный объем выборки проспективной части исследования должен был составить 94 пациента.

Для сравнения частоты развития тошноты в сформированных группах исследования был использован критерий  $\chi^2$  (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 нами были использованы следующие 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).

### **ГЛАВА 3. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АПРЕПИТАНТА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ В РОССИИ**

Как было отмечено ранее, действующие отечественные и зарубежные клинические рекомендации единогласно предписывают назначение трехкомпонентных режимов антиэметогенной терапии для всех пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Это оправдано с точки зрения принципов эффективной фармакотерапии и доказательной медицины – в многочисленных рандомизированных клинических исследованиях было продемонстрировано явное преимущество таких схем лечения над двухкомпонентными режимами, включающими ингибиторы 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов и глюкокортикостероиды.

С сожалением приходится констатировать, что стоимость апрепитанта и фосапрепитанта – единственных препаратов для проведения трехкомпонентных режимов профилактики ТиР, одобренных Министерством Здравоохранения Российской Федерации и отечественными клиническими рекомендациями, может значительно превышать стоимость химиотерапевтических агентов. В условиях дефицита средств системы здравоохранения это может сделать недоступным апрепитант/фосапрепитант для многих онкологических пациентов, что будет оказывать неизбежное негативное влияние на их качество жизни и безопасность в процессе проведения противоопухолевой терапии.

Анализа использования рекомендуемых режимов профилактики ТиР в России проведено не было. Данная глава посвящена обзору реальной клинической практики применения трехкомпонентных режимов профилактики ТиР в государственных учреждениях здравоохранения.

#### **3.1. 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 аперпитанта и фосаперпитанта 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 следующих 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>).

### **3.2. Снабжение препаратами апрепитанта государственных учреждений здравоохранения**

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.

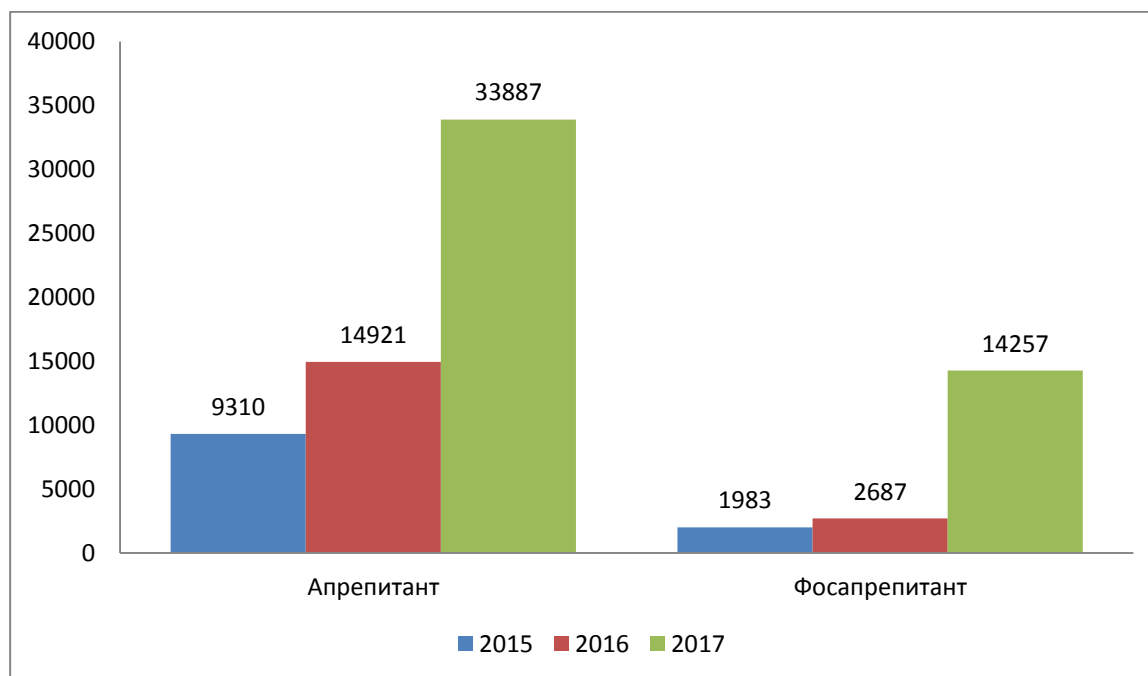
При проведении этой части анализа мы предположили, что все больные, получающие высокоэметогенную терапию, обеспечиваются профилактической противорвотной терапией глюкокортикостероидами и 5-НТ<sub>3</sub>-ингибиторами, так как монотерапия ингибиторами NK<sub>1</sub>-рецепторов является клинически неэффективной 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. Затраты на приобретение апрепитанта государственными учреждениями здравоохранения в 2015, 2016 и 2017 годах составили 53080440 Р, 85817718 Р и 237474347 Р соответственно; суммарные затраты на закупку препаратов апрепитанта составили 376372504 Р. Средняя закупочная цена упаковки апрепитанта составляет 4485 Р.

### **3.3. Расчет снабжения государственных учреждений здравоохранения цисплатином**

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  $75 \text{ мг/м}^2$  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.

Напомним, что в настоящее время помимо цисплатина к высокоэмметогенным препаратам также относят доксорубицин, эпирубицин, ифосфамид и циклофосфамид в высоких дозах, дакарбазин и карбоплатин в дозе  $AUC \geq 4$ . Указанные препараты не были включены в анализ по причинам, подробно описанным в разделе «Обсуждение».

### 3.4. Снабжение препаратами апрепитанта отдельных регионов Российской Федерации

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 7.

**Таблица 7.** — 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%



<i>Продолжение таблицы 7</i>			
• 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 7, 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 NK<sub>1</sub>-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.

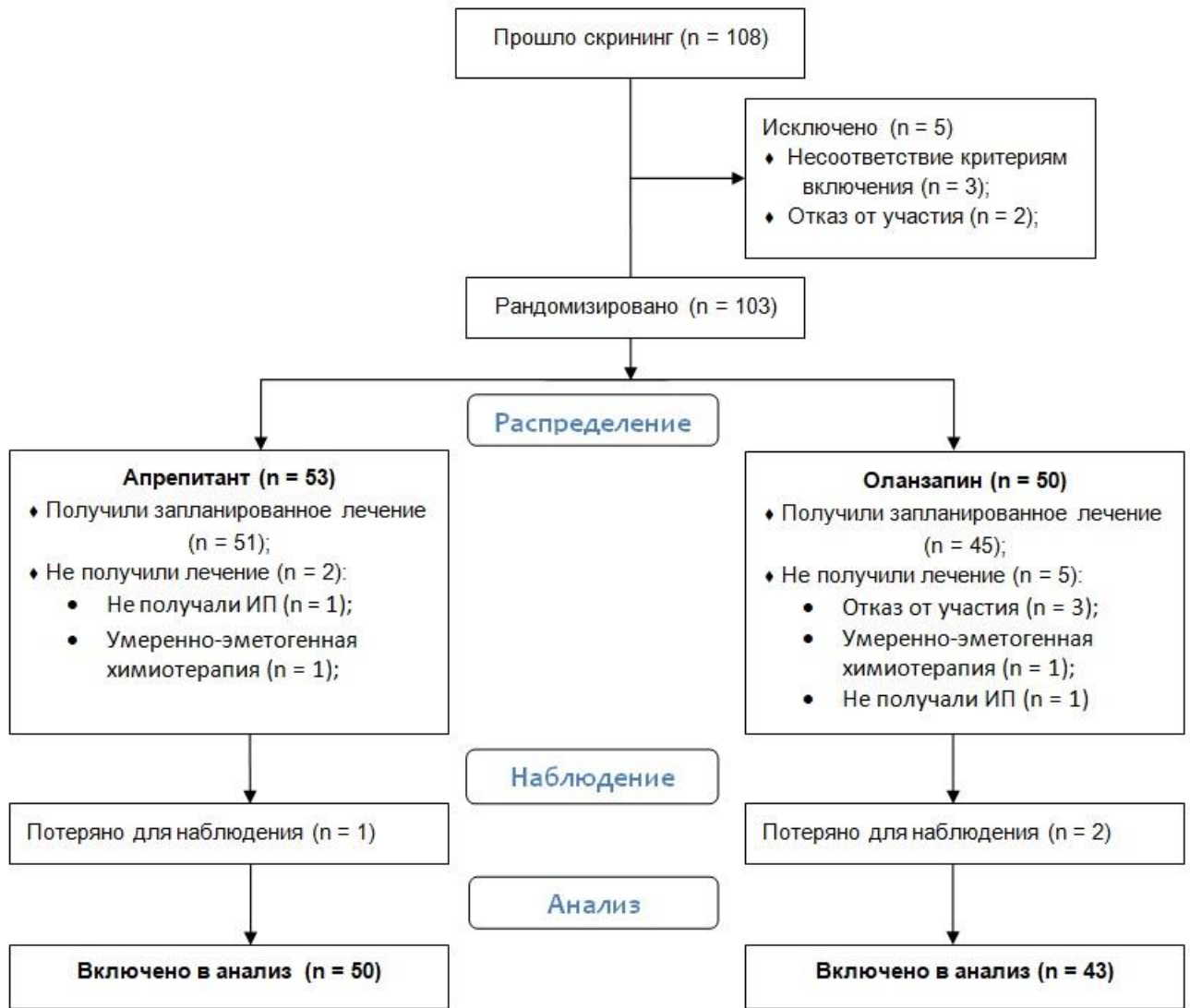
## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ НОВОГО РЕЖИМА ПРОТИВОРВОТНОЙ ТЕРАПИИ

### 4.1. Демографические характеристики больных

Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, получали лечение в условиях отделения клинической фармакологии и химиотерапии НИИ Клинической Онкологии им. Академика Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». 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 8. 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 8.** — Демографические характеристики больных

	<b>Апрепитант</b>	<b>Оланзапин</b>	<b>Всего</b>
<b>N</b>	<b>50 (100%)</b>	<b>43 (100%)</b>	<b>93 (100%)</b>
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%)

<b>Диагноз:</b>			
• 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%)
<b>Химиотерапия<sup>1</sup>:</b>			
• 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%)

<sup>1</sup>сумма 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/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>), 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».

## **4.2. Эффективность лечения**

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).

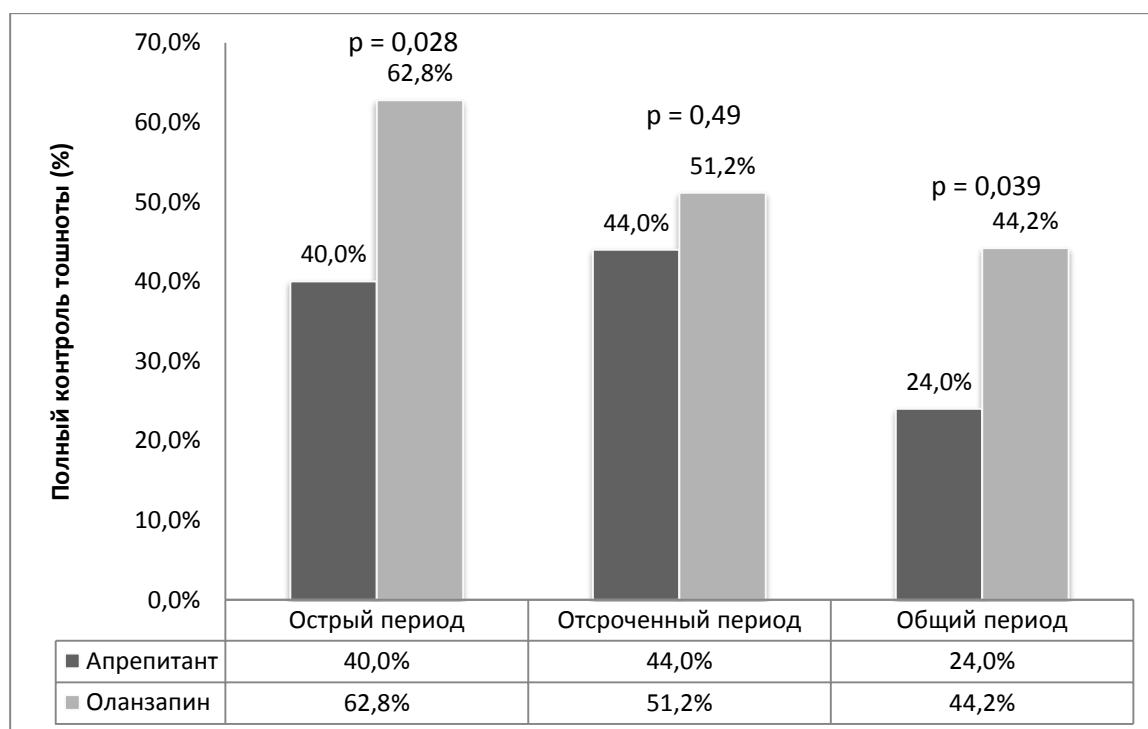
### **4.2.1. Первичная конечная точка**

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.

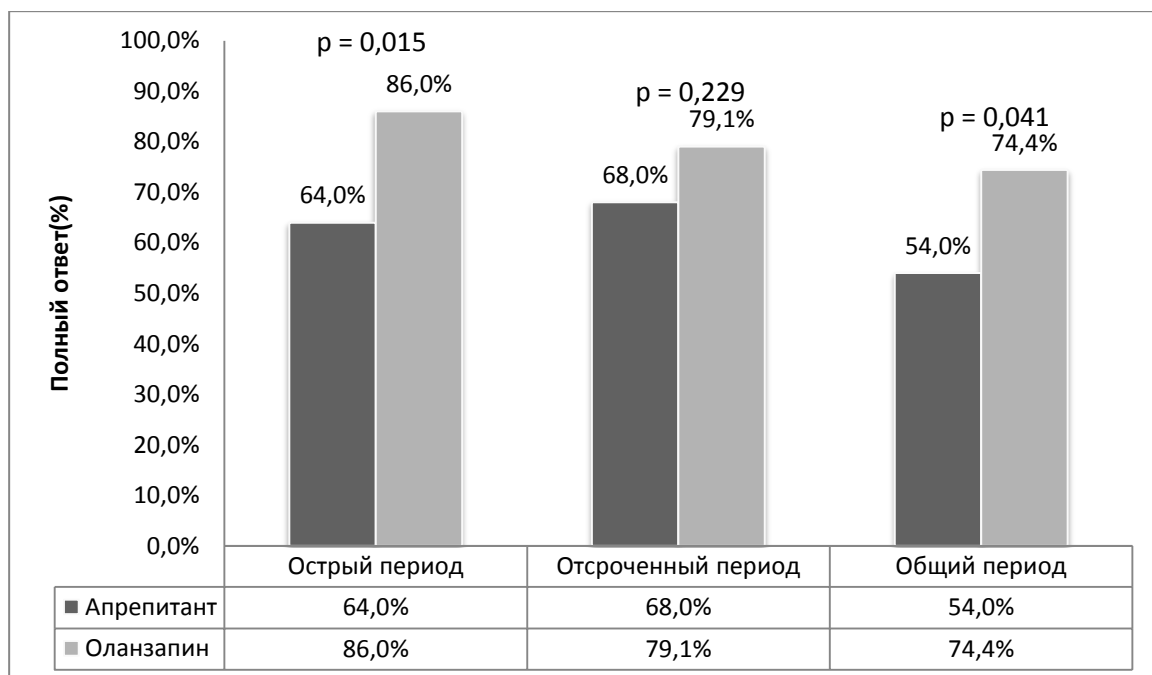


**Рисунок 4.**— Полный контроль тошноты в остром (0-24 ч), отсроченном (24-120 ч) и общем (0-120 ч) периодах терапии на фоне применения оланзапин- и апрепитант- содержащих режимов антиэметогенной терапии

#### 4.2.2. Вторичные конечные точки

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

Дополнительно нами был проведен анализ выраженности ТиР на фоне лечения. Для этого были использованы данные визуально-аналоговых шкал, которые заполнялись самими пациентами, где указывалась выраженность тошноты по шкале от 0 до 10 баллов, а также данные о количестве эпизодов



рвоты (Приложение 1). Анализ был проведен только среди тех пациентов, у которых не был отмечен полный контроль тошноты или рвоты на фоне лечения. Данные представлены в Таблице 9.

**Таблица 9** — Выраженность тошноты и рвоты на фоне терапии оланзапином и апрепитантом (средние значения в баллах)

	<b>Оланзапин</b>	<b>Апрепитант</b>	
Тошнота 0-24 ч	1,86 (n = 16)	2,35 (n = 29)	p = 0,1
Рвота 0-24 ч	4 (n = 2)	2,75 (n = 4)	-
Тошнота 24-120 ч	4,85 (n = 21)	4,48 (n = 27)	p = 0,84
Рвота 24-120 ч	2,8 (n = 5)	3 (n = 6)	-

Как видно из Таблицы 9, вместе с высокими показателями контроля тошноты и рвоты, у тех пациентов, которые все-таки испытывали развитие ТиР на фоне лечения, применение оланзапина и апрепитанта позволяло добиться сопоставимых показателей выраженности ТиР. При этом может создаваться впечатление о некотором увеличении количества эпизодов рвоты в остром периоде у пациенток, которые получали терапию оланзапином. Вероятно, эти различия были получены случайно вследствие низкого количества пациентов, у которых было отмечено развитие острой рвоты. Расчет статистической значимости не проводился в связи с крайне небольшим числом пациентов.

При помощи шкалы MDASI (визуально-аналоговая шкала от 0 до 10 баллов; Приложение 2) мы оценили влияние проводимой химиотерапии на основные показатели повседневной жизни пациентов: аппетит, общую активность, работоспособность, социальную активность, настроение и сон. Результаты проведенного анализа представлены в Таблице 10. На фоне применения оланзапина пациентки отмечали значительно менее выраженные явления анорексии (снижения аппетита) по сравнению с больными, которые принимали апрепитант. В группе оланзапина было выявлено статистически значимое

снижение негативного влияния химиотерапии на настроение и способность радоваться жизни, а также тенденция к улучшению общей активности пациентов.

**Таблица 10.** — Влияние проводимого лечения на основные показатели самочувствия пациентов по шкале MDASI (указаны баллы, среднее значение)

	<b>Апрепитант (n = 32)</b>	<b>Оланзапин (n = 25)</b>	
Снижение аппетита	4,78	2,60	p = 0,036
Сонливость	4,28	4,04	p = 0,697
Общая активность	5,87	4,48	p = 0,088
Настроение	5,18	3,04	p = 0,006
Работоспособность	5,93	4,44	p = 0,086
Социальная активность	2,75	1,72	p = 0,184
Способность радоваться жизни	4,06	2,23	p = 0,034

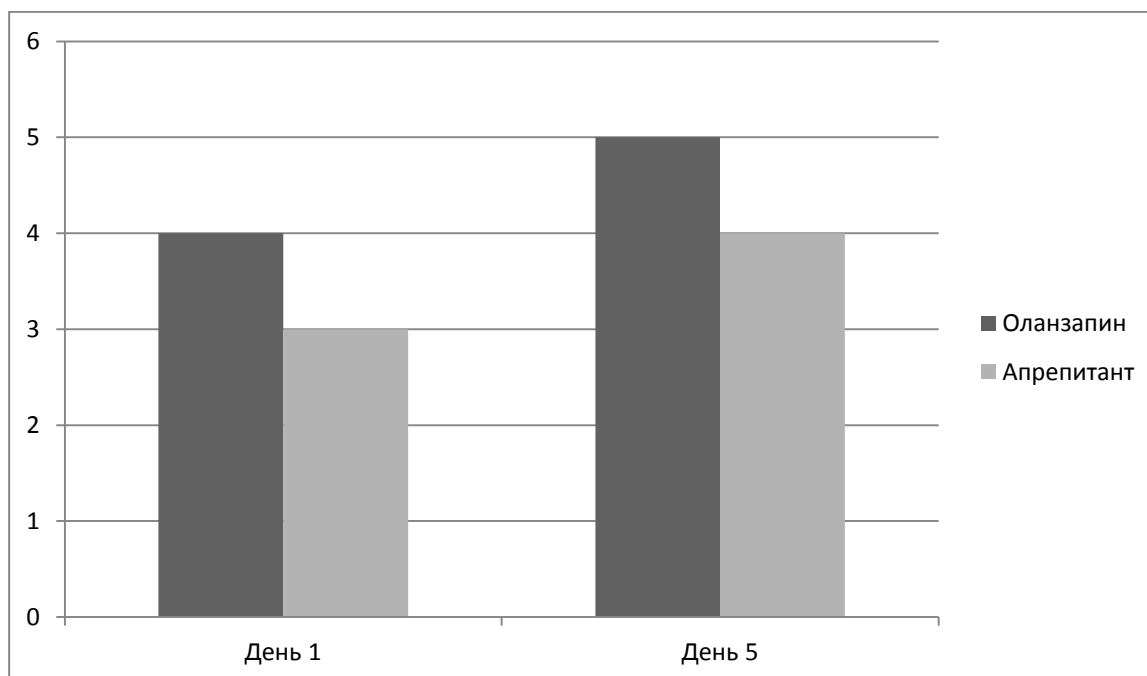
Таким образом, на фоне применения оланзапина было выявлено количественное улучшение показателей полного контроля тошноты, а также частоты достижения полного ответа на терапию по сравнению с апрепитант-содержащими режимами профилактики ТиР. Применение оланзапина позволяет достигнуть клинически и статистически значимого улучшения результатов противорвотной терапии у пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию.

### **4.3 Безопасность оланзапина**

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 частоты развития нежелательной седации и её выраженности проводилась при помощи визуально-аналоговой шкалы, которую предлагалось заполнить пациентам через 24 и 120 ч после начала лечения (Приложение 1). Пациентам предлагалось оценить выраженность седативного эффекта (сонливости) по шкале от 0 до 10 баллов, где 0 баллов соответствовало отсутствию нежелательной седации на фоне лечения, а 10 баллов – максимально выраженному седативному эффекту.

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 ( $p = 0,507$ ). Отметим, что в 5 день пациенты заносили в опросный лист данные за период прошедших четырех суток. Эти данные свидетельствуют об отсутствии статистически значимых различий между группами с точки зрения частоты развития нежелательной седации. На Рисунке 6 представлены данные о выраженности седативного эффекта на фоне применения оланзапина и апрепитанта.

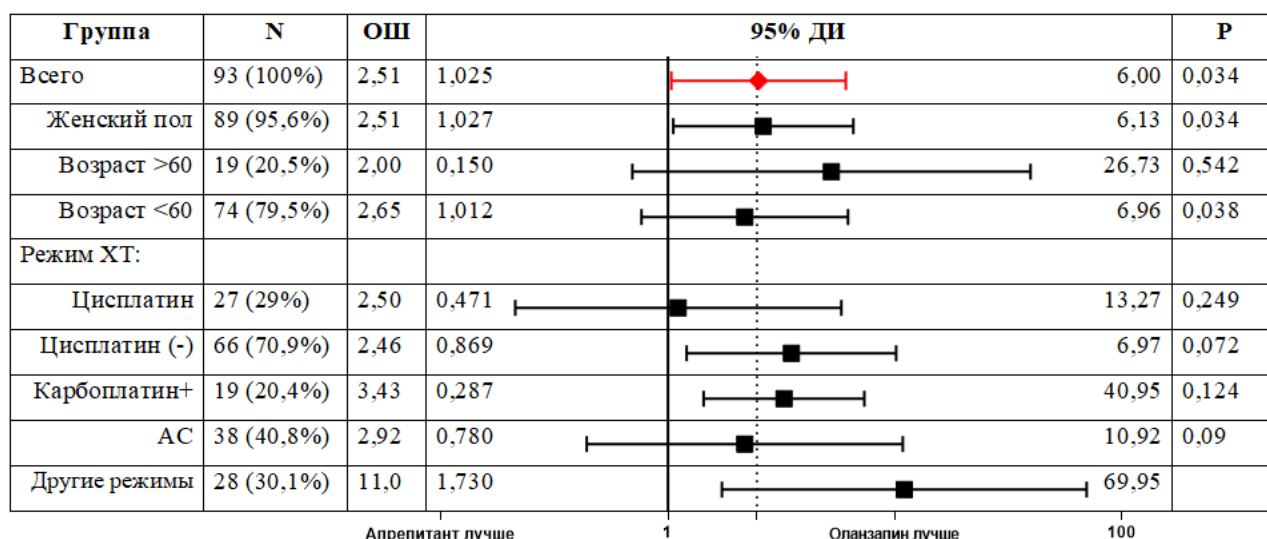


**Рисунок 6.** — Выраженность седативного эффекта терапии на фоне применения оланзапина и апрепитанта. Указаны выраженность седации в баллах.

#### 4.4. Факторы, ассоциированные с эффективностью антиэметогенной терапии на фоне применения апрепитанта и оланзапина

Как упоминалось в разделе «Индивидуальные факторы риска развития ТиР», вероятность возникновения ТиР в процессе противоопухолевой терапии может изменяться в зависимости от ряда клинических и демографических факторов. 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 7.

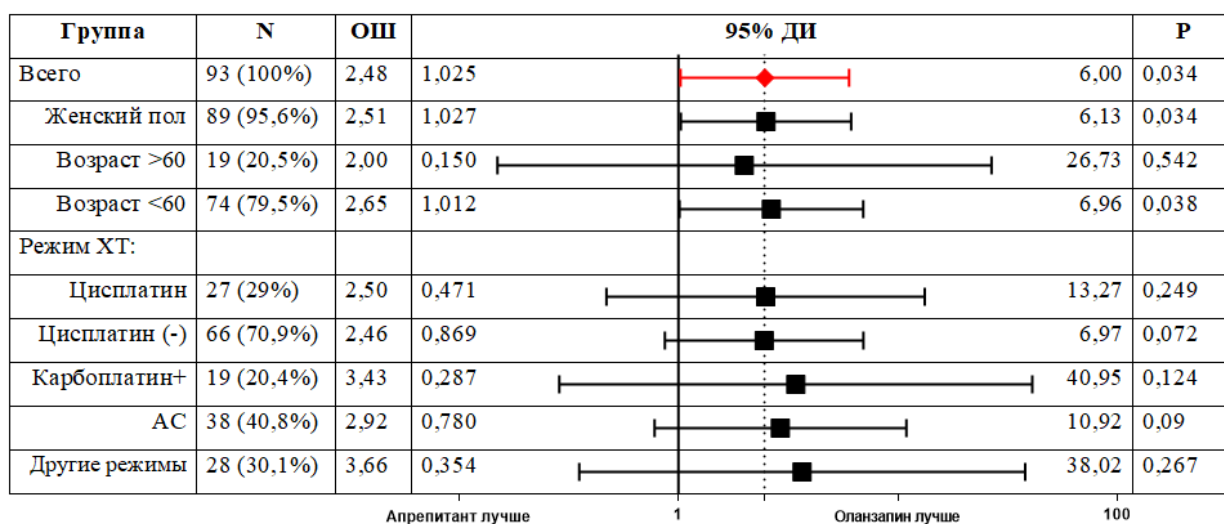
Результаты проведенного анализа показали, что оланзапин продемонстрировал наилучшие результаты контроля ТиР среди пациенток, получавших карбоплатин-содержащие режимы химиотерапии (паклитаксел/карбоплатин, доцетаксел/карбоплатин) – ОШ 3,25 (95% ДИ 1,43-7,35;  $p = 0,008$ ), а также среди пациенток не получавших цисплатин – ОШ 1,21 (95% ДИ 1,21-10,13;  $p = 0,018$ ). Среди больных, получавших цисплатин-содержащие схемы химиотерапии, а также АС режимы с оланзапином и апрепитантом характеризовались равной клинической эффективностью.



**Рисунок 7** — Подгрупповой анализ эффективности терапии оланзапином и апрепитантом с точки зрения полного контроля тошноты

Женский пол является известным фактором риска развития ТиР на фоне химиотерапии, однако только 7% пациентов в нашем исследовании было мужского пола, что делает невозможным достоверную оценку влияния пола пациентов на эффективность противорвотной терапии. Различий в эффективности терапии в зависимости от возраста пациенток выявлено не было.

Нами также был проведен подгрупповой анализ эффективности антиэметогенной терапии с точки зрения полного ответа. Было проанализировано влияние на эффективность терапии и вероятность его достижения пола, возраста пациентов, а также применяемых режимов противоопухолевой терапии. Результаты анализа суммированы на Рисунке 8.



**Рисунок 8** — Подгрупповой анализ эффективности оланзапина и апрепитанта (полный ответ на терапию); ОШ – отношение шансов

Результаты проведенного анализа продемонстрировали тенденцию к повышению эффективности антиэметогенной терапии на фоне применения оланзапина во всех изученных подгруппах пациентов, в первую очередь – среди больных, получавших режим АС ( $p = 0,09$ ), а также у пациентов, не получавших цисплатин ( $p = 0,072$ ). Кроме того, было выявлено статистически значимое повышение частоты полного ответа у пациентов младше 60 лет на фоне применения оланзапина (ОШ 2,65; 95% ДИ 1,012-6,96;  $p = 0,038$ ).

Также был проведен многофакторный анализ признаков, влияющих на эффективность антиэметогенной терапии с точки зрения достижения полного

контроля тошноты (Таблица 11). В многофакторный анализ были включены только те факторы, которые показали значимость в результате однофакторного анализа ( $p < 0,05$ ). В результате в многофакторный анализ вошли такие признаки, как проводимая противорвотная терапия (оланзапин или апрепитант), возраст пациентов ( $\geq 60$  лет или  $< 60$  лет), диагноз основного заболевания (РМЖ или остальные), а также режимы химиотерапии, которые были исходно отнесены к факторам стратификации: АС, карбоплатин или цисплатин (vs остальные режимы лечения).

**Таблица 11.** — Результаты проведения многофакторного и однофакторного анализов эффективности терапии с точки зрения контроля тошноты на фоне лечения

Фактор	Однофакторный анализ			Многофакторный анализ		
	ОШ <sup>1</sup>	95% ДИ	p	ОШ <sup>1</sup>	95% ДИ	p
Оланзапин	2,507	1,035-2,507	0,033	3,017	1,111-8,197	0,030
Возраст $\geq 60$ 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 <sup>2</sup>	0,787	0,299-2,074	0,409	-	-	-
Карбоплатин <sup>2</sup>	6,74	2,236-20,32	0,001	2,482	1,151-20,10	0,031
Режим АС <sup>2</sup>	0,371	0,144-0,956	0,030	1,505	0,432-5,327	0,521
РМЖ <sup>3</sup>	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); <sup>1</sup>ОШ  $> 1$  соответствует повышению вероятности достижения полного контроля тошноты на фоне наличия изучаемого фактора; <sup>2,3</sup>по сравнению с другими режимами химиотерапии/диагнозами

Результаты многофакторного анализа выявили значимость всего двух включенных в него факторов: применение олазапина и назначение карбоплатин-содержащих режимов химиотерапии было достоверно связано с достижением полного контроля тошноты. Значимость остальных изученных клинических факторов подтверждена не была.

## ГЛАВА 5. ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические рекомендации всех профессиональных сообществ единодушно указывают на то, что применение апрепитанта (или других препаратов класса ингибиторов  $NK_1$ -рецепторов) является обязательным при лечении всех пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Это может создавать впечатление, что все или, по крайней мере, большинство пациентов, которым назначаются препараты с высоким эметогенным потенциалом, получают трехкомпонентные схемы профилактики ТиР. В своем исследовании мы впервые в России проанализировали реальную ситуацию с обеспечением онкологических пациентов препаратами апрепитанта.

Для оценки числа пациентов, нуждающихся в трехкомпонентной антиэметогенной терапии, был выбран цисплатин – препарат, обладающий наиболее ярко выраженными эметогенными свойствами. Он широко используется в клинической практике и составляет основу лекарственной терапии для большинства злокачественных новообразований. Кроме того, этот препарат относится к высокоэметогенным вне зависимости от применяемой дозировки, в отличие от таких противоопухолевых агентов, как циклофосфамид, ифосфамид, доксорубицин, эпирубицин и карбоплатин. Перечисленные препараты могут применяться в сочетании с другими высокоэметогенными препаратами, что также затрудняет корректную оценку общего количества пациентов, которые получают терапию.

Результаты проведенного анализа продемонстрировали, что не более 32% пациентов в России, получающих цисплатин-содержащие режимы химиотерапии, могут быть обеспечены апрепитантом исходя из количества препаратов апрепитанта, закупаемого государственными учреждениями здравоохранения. То есть, по меньшей мере, 68% пациентов получает профилактическую двухкомпонентную антиэметогенную терапию, которая характеризуется значительно меньшей эффективностью по сравнению с режимами, включающие антагонисты  $NK_1$ -рецепторов.

Была отмечена значительная межрегиональная вариабельность в обеспеченности онкологических клиник препаратами апрепитанта. Наилучшие показатели обеспеченности были зарегистрированы в СЗФО (99,1%), однако при более подробной оценке распределения препарата было выявлено, что данный показатель достигается исключительно за счет хорошего снабжения препаратами апрепитанта Санкт-Петербурга, в то время как на остальной территории региона показатель соответствует среднему по стране (31,7%). Показатель обеспеченность препаратами апрепитанта в Москве был несколько ниже, чем в среднем по России, особенно – после вычета учреждений, оказывающих помощь по профилю «детская онкология».

В то же время, результаты нашего исследования показали, что пациенты, проживающие в Южном федеральном округе и СКФО, Приволжском федеральном округе, практически не имеют доступа к эффективной антиэметогенной терапии – обеспеченность этих территорий препаратами апрепитанта составила всего 8,8-11,6%. Только каждый десятый онкологический пациент, проживающий в этих регионах, имеет доступ к препаратам апрепитанта. Напомним, что по данным Федеральной Службы Государственной Статистики на территории указанных федеральных округов проживает более 55 млн. человек – около 38% населения Российской Федерации [7].

Естественно, использованная методология проведения расчетов не позволяет оценить 100% закупок препаратов апрепитанта и цисплатина государственными учреждениями – статья 99 44-ФЗ допускает исключения для закупок, чья сумма не превышает 100 тыс. рублей, таким образом, небольшое количество препаратов может поступать в учреждения здравоохранения, минуя аукционную систему государственных закупок. Тем не менее, сумма таких закупок не может превышать 5% от совокупного объема годовых закупок. Следовательно, не приходится ожидать, что препараты, которые могут закупаться на основе внеконкурсных закупок, способны оказать значительное влияние на снабжение учреждений здравоохранения лекарственными средствами [9].



Причины этого, вероятнее всего, кроются в недостаточном финансировании здравоохранения. Отметим, что в соответствии с данными ФФОМС, около 30% и 20% онкологических пациентов, получающих медицинскую помощь в условиях круглосуточного и дневного стационаров, получают её в рамках 146 и 54 групп КСГ. В 2018 году тарифы на оказания медицинской помощи для этих групп КСГ составляли 4765,80-19032,32 и 2782-7694,24 рублей. В свою очередь, наиболее популярными режимами химиотерапии в составе указанных групп КСГ являются [2; 3]:

- цисплатин-содержащие режимы (этопозид + цисплатин, фторурацил + доксорубин + циклофосфамид, цисплатин + фторурацил);
- доксорубин- и карбоплатин-содержащие режимы (АС, этопозид + карбоплатин, карбоплатин, паклитаксел + карбоплатин);
- другие режимы химиотерапии.

Полученные результаты свидетельствуют о неудовлетворительном качестве проведения профилактической антиэметогенной терапии в рутинной клинической практике, что подчеркивает важность разработки и внедрения в практику новых режимов профилактики ТиР.

В ходе проведения проспективной части данного исследования нами был разработан оригинальный режим противорвотной терапии, основанный на применении широкодоступных лекарственных препаратов. Результаты исследования показали статистически и клинически значимое увеличение частоты достижения полного контроля тошноты у пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию – с 24,0% в группе апрепитанта до 44,2% в группе оланзапина (ОШ 2,507 [95% ДИ 1,035-6,075];  $p = 0,039$ ). Это соответствует двукратному риску снижения вероятности возникновения тошноты на фоне применения оланзапина. Оланзапин продемонстрировал наибольшее преимущество в остром периоде терапии.

Достигнутые показатели полного контроля тошноты в обеих группах исследования оказались значительно меньше, чем было заложено в изначальной статистической гипотезе исследования. Причины этого окончательно не ясны,

однако можно привести следующее возможное объяснение: для расчета статистической гипотезы были использованы данные, представленные Navari и соавт. в 2011 году. Показатели полного контроля тошноты в группе апрепитанта и оланзапина в этом исследовании составили 38% и 69% соответственно ( $p < 0,01$ ) [69]. В то же время, в нем приняло участие значительно большее число пациентов мужского пола (32%), чем в нашем исследовании (4,4%). Женский пол является известным фактором риска ТиР на фоне химиотерапии. В других исследованиях с оланзапином частота полного ответа на антиэметогенную терапию составляла 62-71% [67; 103].

Grunberg и соавт. сообщили об отсутствии значимой тошноты ( $<5$  мм по визуально-аналоговой шкале от 0 до 100 мм) у 53% пациентов, получавших апрепитант/фосапрепитант, однако 63% пациентов в данном исследовании было мужского пола, а 58% пациентов было старше 55 лет [38]. В исследовании Herrstedt и соавт. значимая тошнота в соответствии с тем же определением отсутствовала у 60,9% пациентов, в то же время полное отсутствие тошноты было отмечено всего у 33% пациентов после первого курса химиотерапии. К сожалению, авторы не приводят подробных данных по демографическим характеристикам пациентов в этом исследовании [41]. Roila и соавт. сообщили у полном контроле тошноты у 32,6% пациенток, получавших химиотерапию по схеме AC [80]. В исследовании Suzuki полный контроль тошноты был отмечен у 40,7% пациентов, получавших комбинацию апрепитанта, гранисетрона и дексаметазона; 75% пациентов в данном исследовании было мужского пола, 70% - старше 60 лет [93].

Кроме того, 20 (21,5%) пациенток в нашем исследовании получало одновременную терапию доксорубицином и цисплатином – единовременное применение нескольких высокоэметогенных препаратов может повышать риск ТиР на фоне лечения [13]. Данный факт так же мог оказать влияние на различия между ожидаемой и наблюдаемой частотой полного контроля тошноты. Таким образом, более низкие показатели полного контроля тошноты, отмеченные в нашем исследовании в группах апрепитанта и оланзапина, с высокой

вероятностью могут быть объяснены демографическими характеристиками пациентов.

Результаты дальнейшего подгруппового анализа выявили, что превосходство оланзапина было в первую очередь связано со значительно более высокой эффективностью в подгруппе больных, получавших карбоплатин-содержащую химиотерапию (ОШ 3,25; 95% ДИ 1,43-7,35;  $p = 0,008$ ). В то же время, среди пациентов, получавших химиотерапию по схеме АС (ОШ 2,18;  $p = 0,286$ ) и цисплатин (ОШ 1,11;  $p = 0,615$ ) была отмечена сопоставимая эффективность проводимой терапии с точки зрения полного контроля тошноты. Отметим, что на фоне назначения оланзапина была отмечена тенденция к улучшению результатов антиэметогенной терапии среди больных, получавших режим АС, но различия не достигли статистической значимости.

Полный ответ на антиэметогенную терапию было отмечен у 74,4% пациентов в группе оланзапина по сравнению с 54,0% пациенток в группе апрепитанта ( $p = 0,041$ ), что свидетельствует о статистически и клинически значимом улучшении результатов лечения на фоне применения оланзапина. В то же время, изначально предполагалось, что терапия оланзапином и апрепитантом будет равно эффективна с точки зрения полного ответа на терапию. Это предположение было основано на результатах ранее проведенных рандомизированных исследований, в которых частота полного ответа у пациентов, получавших указанные препараты, достоверно не различалась и составляла 73-77% [45; 69]. Таким образом, показатель полного ответа на антиэметогенную терапию в группе оланзапина соответствовал данным других исследований.

Отметим, что в настоящем исследовании, в отличие от ранее проведенных исследований Navari и соавт., предполагалось применение дексаметазона во 2 и 3 дни курса химиотерапии в группе оланзапина, что могло положительно сказаться на частоте достижения полного ответа в группе исследуемого препарата и повышении его эффективности относительно группы апрепитанта [45; 69].

Данные различных авторов о частоте достижения полного ответа на фоне применения апрепитант-содержащих режимов терапии разнятся. Hesketh и соавт. сообщали о полном ответе на антиэметогенную терапию у 73-77% пациентов, получавшие апрепитант-содержащие режимы профилактики ТиР. Опять же, в данных исследованиях принимало участие значительно меньшее число женщин (37-44%), чем в нашем исследовании [41; 45]. В то же время, в исследовании Warr и соавт., которое было проведено среди пациенток, получавших химиотерапию по схеме АС, показатель полного ответа на терапию составил 51%, что соответствует результатам, полученным в нашем исследовании [101].

Суммируя вышеизложенное, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности разработанного режима профилактики ТиР, однако необходимо отметить, что наше исследование обладает рядом ограничений. Дизайн исследования не предполагал использования процедуры «ослепления» и применения плацебо – на момент начала исследования по техническим причинам, связанным с различной дозировкой капсул апрепитанта, обеспечение пациентов плацебо-апрепитантом было невозможно. Отказ от использования плацебо и процедур «заслепления» может повышать риск непреднамеренного искажения результатов исследования [89].

В данной работе мы не проводили оценку выраженности ТиР по общепринятым критериям СТСАЕ (Common Terminological Criteria for Adverse Events), вместо этого было выбрано использование пациент-ориентированной модели оценки (patient-reported outcomes, PRO). Такое решение было принято в связи с наличием большого количества литературных данных о гиподиагностике ТиР лечащими врачами, в первую очередь – в отсроченном периоде, когда пациент находится за пределами клиники [40; 61; 100]. С этой точки зрения использование PRO позволяет получить более точную оценку выраженности ТиР на фоне противоопухолевого лечения. Это также снижает риск непреднамеренного искажения результатов со стороны исследователей.

Отметим, что в задачи исследования не входила сравнительная оценка эффективности разных режимов дозирования оланзапина, а также результатов его

применения при многократных курсах химиотерапии. Мы выбрали дозу оланзапина 5 мг/сутки как наиболее подходящую для дальнейшего изучения в связи с потенциалом для снижения риска нежелательной седации, с аналогичной целью было предложено назначение препарата в вечернее или ночное время с приемом первой дозы препарата вечером накануне перед химиотерапией. Мы выдвинули гипотезу, что такой режим дозирования оланзапина будет иметь ряд преимуществ: снижение риска развития нежелательных явлений; пик седативного эффекта – в ночное время; снижение уровня тревоги, испытываемой многими пациентами перед химиотерапией. Это потенциально могло повысить эффективность терапии в острую фазу ТиР. Кроме того, целесообразность изучения эффективности низких доз оланзапина была подчеркнута в мета-анализе, проведенном под эгидой международной группы Cochrane Collaboration [92]. Ограничением исследования является то, что практически все участвовавшие пациенты были женского пола; исследование включало крайне незначительное количество мужчин.

Имеющиеся данные указывают на ухудшение контроля ТиР по мере увеличения числа курсов химиотерапии, проведенных пациенту. Например, Herrstedt и соавт. сравнили эффективность апрепитант-содержащего режима противорвотной терапии и двухкомпонентных режимов профилактики ТиР в течение 4 курсов химиотерапии. В группе апрепитанта показатель полного ответа на антиэметогенную терапию снизился с 50,8% при первом курсе лечения до 34,5% при проведении 4 курса. Тем не менее, эти показатели были значимо выше на протяжении всех курсов лечения, чем в группе двухкомпонентной профилактики ТиР – 42,5% и 23,9% соответственно ( $p = 0,017$  для количества пациентов, не испытывавших развитие рвоты на протяжении всего периода лечения) [41].

Эффективность оланзапина при многократных курсах химиотерапии остается неизвестной. Данный вопрос не изучался ни в одной из проведенных клинических исследований. Тем не менее, оценка эффективности антиэметиков после 1 курса химиотерапии остается общепринятым подходом, который

применялся в большинстве исследований современных противорвотных препаратов [10; 48; 101; 105]. Оценка эффективности оланзапина после многократных курсов химиотерапии должна стать задачей будущих работ, посвященных разработке новых режимов профилактики ТiP у онкологических пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный режим противорвотной терапии с включением низкой дозы оланзапина, короткодействующего ингибитора 5-НТЗ-рецепторов ондансетрона и глюкокортикостероидов продемонстрировал высокую эффективность в профилактике ТиР у онкологических пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Результаты исследования показали превосходство оланзапина перед стандартной терапией апрепитантом с точки зрения контроля тошноты на фоне лечения при отсутствии значимого усиления седативного эффекта.

Результаты нашего исследования продемонстрировали выраженное улучшение контроля ТиР на фоне высокоэметогенной химиотерапии при применении оланзапина, однако реальная клиническая практика такова, что в повседневной жизни пациенты и онкологи будут оказываться не перед выбором «апрепитант или оланзапин», а «оланзапин или ничего». Полученные результаты особенно важны в контексте того, что более трети населения Российской Федерации фактически не имеют доступа к современным антиэметикам – препаратам для поддерживающей терапии, которые уже много лет входят в стандарты лечения.

Разработанный нами режим профилактики ТиР открывает новые возможности для эффективного предотвращения ТиР – при многократно меньшей стоимости лечения, оланзапин-содержащий режим терапии превзошел по эффективности апрепитант по ряду показателей. Его внедрение в клиническую практику позволит повысить эффективность антиэметогенной терапии, приверженность пациентов лечению и их качество жизни.

Результаты проведенной работы позволяют сделать вывод, что 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.

## 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 ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Абрамов, М. Ассоциация Онкологов России. Клинические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у больных, получающих химио- и лучевую противоопухолевую терапию. 2014 год. / М. Абрамов, Л. Болотина, И. Булавина и др. [Электронный ресурс]. Доступно: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/49.pdf>.
2. Авксентьева, М. Новые подходы к формированию клинико-статистических групп, объединяющих случаи госпитализации для лекарственного лечения злокачественных новообразований / М. Авксентьева, В. Омеляновский, А. Петровский и др. // Медицинские технологии. – 2018. – Vol. 32. – № 2. – Р. 8-23.
3. Авксентьева, М. Проблемы и перспективы оплаты онкологической помощи по клинико-статистическим группам. 2018 год. / Выступление. М. Авксентьева. [Электронный ресурс]. Доступно: [http://www.oncology-association.ru/files/lectures/ksg\\_onco\\_2018\\_11\\_07\\_DVFO.pdf](http://www.oncology-association.ru/files/lectures/ksg_onco_2018_11_07_DVFO.pdf).
4. Владимирова, Л.Ю. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных / Л.Ю. Владимирова, О.А. Гладков, Л.М. Когония и др. // Злокачественные опухоли – 2018. – Vol. #3s2 (специальный выпуск) – Р. 502-511.
5. Государственный Реестр Лекарственных Средств. Государственный Реестр Предельных Отпускных Цен. Бевацизумаб (дата регистрации цены 09.11.2012 (274/20-12). Последний доступ: 10.11.2018. [Электронный ресурс].
6. Государственный реестр лекарственных средств. Регистрационное удостоверение препарата апрепитант (Эменд) от 09 июня 2010. [Электронный ресурс]. Последний доступ 19 декабря 2018. Доступно: [http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0000004062/%D0%9B%D0%A1-00587-090610\[2010\]\\_1.pdf](http://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/0000004062/%D0%9B%D0%A1-00587-090610[2010]_1.pdf).
7. Егоренко, С. Регионы России. Основные характеристики субъектов Российской Федерации. Регионы России / С. Егоренко. – Москва: Федеральная Служба Государственной Статистики, 2017. – 751 р.

8. Румянцев, А.А. Оланзапин в профилактике и лечении тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией / А.А. Румянцев, И. Покатаев, М.Ю. Федянин и др. // Злокачественные опухоли. – 2018. – Vol. 8. – № 3. – P. 21-30.

9. Федеральный закон «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» от 05.04.2013 N 44-ФЗ [Действующая редакция].

10. Aapro, M. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy / M. Aapro // Annals of Oncology. – 2006. – Vol. 17. – № 9. – P. 1441-1449.

11. Aapro, M. High-dose dexamethasone for prevention of cis-platin-induced vomiting. / M. Aapro, D. Alberts // Cancer Chemother Pharmacol. – 1981. – Vol. 7. – № 1. – P. 11-4.

12. Al-Batran, S.-E. Docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) as perioperative treatment of resectable gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma: The multicenter, randomized phase 3 FLOT4 trial (German Gastric Group at AIO) / S.-E. Al-Batran, C. Pauligk, N. Homann et al. // Annals of Oncology. – 2017. – Vol. 28. – № suppl\_3. LBA-008.

13. Alderson, D. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomized phase 3 trial / D. Alderson, D. Cunningham, M. Nankivell et al. // The Lancet Oncology. – 2017. – Vol. 18. – № 9. – P. 1249-1260.

14. Anil, S. A case report of rapid-onset hyponatremia induced by low-dose olanzapine / S. Anil, B. Ratnakaran, N. Suresh // Journal of Family Medicine and Primary Care. – 2017. – Vol. 6. – № 4. – P. 878.

15. Arbour, K.C. Impact of Baseline Steroids on Efficacy of Programmed Cell Death-1 and Programmed Death-Ligand 1 Blockade in Patients With Non-Small-Cell

Lung Cancer / K.C. Arbour, L. Mezquita, N. Long et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol 36. – № 28. – P. 2872-2878.

16. Brygger, L. 5-Hydroxytryptamine<sub>3</sub> receptor antagonists and cardiac side effects / L. Brygger, J. Herrstedt, Academy of Geriatric Cancer Research (AgeCare) // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2014. – Vol. 13. – № 10. – P. 1407-1422.

17. Chan, J.K. Weekly vs. Every-3-Week Paclitaxel and Carboplatin for Ovarian Cancer / J.K. Chan, M.F. Brady, R.T. Penson et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 374. – № 8. – P. 738-748.

18. Chow, R. Efficacy and safety of olanzapine for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) as reported in phase I and II studies: a systematic review / R. Chow, L. Chiu, R. Navari et al. // *Supportive Care in Cancer*. – 2016. – Vol. 24. – № 2. – P. 1001-1008.

19. Cleeland, C.S. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory / C.S. Cleeland, T.R. Mendoza, X.S. Wang et al. // *Cancer*. – 2000. – Vol. 89. – № 7. – P. 1634-1646.

20. Conroy, T. FOLFIRINOX versus Gemcitabine for Metastatic Pancreatic Cancer / T. Conroy, F. Desseigne, M. Ychou et al. // *The New England Journal of Medicine*. – 2011. – Vol. 364. – № 19. – P. 1817-1825.

21. Conroy, T. Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. / T. Conroy, P. Hammel, M. Hebbar et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36. – № 18\_suppl. – LBA4001-LBA4001.

22. Craig, J.B. Review: The Management of Nausea and Vomiting in Clinical Oncology / J.B. Craig, B.L. Powell // *The American Journal of the Medical Sciences*. – 1987. – Vol. 293. – № 1. – P. 34-44.

23. Cunningham, D. Perioperative Chemotherapy versus Surgery Alone for Resectable Gastroesophageal Cancer / D. Cunningham // *New England Journal of Medicine*. – 2006. – Vol. 355. – №1. – P. 11-20.

24. Del Cadia, M. Exploring a potential palonosetron allosteric binding site in the 5-HT<sub>3</sub> receptor / M. Del Cadia, F. De Rienzo, D.A. Weston et al. // *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. – 2013. – Vol. 21. – № 23. – P. 7523-7528.

25. Delbaldo, C. A phase III adjuvant randomized trial of 6 cycles of 5-fluorouracil–epirubicin–cyclophosphamide (FEC100) versus 4 FEC 100 followed by 4 Taxol (FEC-T) in node positive breast cancer patients (Trial B2000) / C. Delbaldo, D. Serin, M. Mousseau et al. // *European Journal of Cancer*. – 2014. – Vol. 50. – № 1. – P. 23-30.

26. DeVita, V.T. A History of Cancer Chemotherapy / V.T. DeVita, E. Chu // *Cancer Research*. – 2008. – Vol. 68. – № 21. – P. 8643-8653.

27. du Bois, A. Standard first-line chemotherapy with or without nintedanib for advanced ovarian cancer (AGO-OVAR 12): a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial / A. du Bois, G. Kristensen, I. Ray-Coquard et al. // *The Lancet Oncology*. – 2016. – Vol. 17. – № 1. – P. 78-89.

28. Earl, H.M. Efficacy of neoadjuvant bevacizumab added to docetaxel followed by fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide, for women with HER2-negative early breast cancer (ARTEMIS): an open-label, randomized, phase 3 trial / H.M. Earl, L. Hiller, J.A. Dunn et al. // *The Lancet Oncology*. – 2015. – Vol. 16. – № 6. – P. 656-666.

29. Eiermann, W. Phase III Study of Doxorubicin/Cyclophosphamide With Concomitant Versus Sequential Docetaxel As Adjuvant Treatment in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Normal, Node-Positive Breast Cancer: BCIRG-005 Trial / W. Eiermann, T. Pienkowski, J. Crown et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 29. – P. 3877-3884.

30. Eisenberg, P. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist: Results of a Phase III, single-dose trial versus dolasetron / P. Eisenberg, J. Figueroa-Vadillo, R. Zamora et al. // *Cancer*. – 2003. – Vol. 98. – № 11. – P. 2473-2482.

31. EMA Guideline On Non-Clinical And Clinical Development Of Medicinal Products For The Treatment Of Nausea And Vomiting Associated With Cancer Chemotherapy. // EMA guidelines for industry [Электронный ресурс]. – 2006. Доступно: [https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-medicinal-products-treatment-nausea-vomiting-associated\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-medicinal-products-treatment-nausea-vomiting-associated_en.pdf).

32. Falcone, A. Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest / A. Falcone, S. Ricci, I. Brunetti et al. // Journal of Clinical Oncology. – 2007. – Vol. 25. – № 13. – P. 1670-1676.

33. Geling, O. Should 5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists Be Administered Beyond 24 Hours After Chemotherapy to Prevent Delayed Emesis? Systematic Re-Evaluation of Clinical Evidence and Drug Cost Implications / O. Geling, H.-G. Eichler // Journal of Clinical Oncology. – 2005. – Vol. 23. – № 6. – P. 1289-1294.

34. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics / eds. L.S. Goodman et al. – 12<sup>th</sup> ed. – New York: McGraw-Hill, 2011. – 2084 p.

35. Gralla, R.J. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting / R.J. Gralla, L. Itri, S. Pisko et al. // New England Journal of Medicine. – 1981. – Vol. 305. – № 16. – P. 905-909.

36. Gralla, R.J. Metoclopramide: A Review of Antiemetic Trials / R.J. Gralla // Drugs. – 1983. – Vol. 25. – № Supplement 1. – P. 63-73.

37. Griffin, A.M. On the receiving end V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993 / A.M. Griffin, P.N. Butow, A.S. Coates et al. // Annals of Oncology. – 1996. – Vol. 7. – № 2. – P. 189-195.

38. Grunberg, S. Single-Dose Fosaprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With Cisplatin Therapy:

Randomized, Double-Blind Study Protocol—EASE / S. Grunberg, D. Chua, A. Maru et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29. – № 11. – P. 1495-1501.

39. Grunberg, S.M. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity—state of the art / S.M. Grunberg, D. Warr, R.J. Gralla et al. // *Supportive Care in Cancer*. – 2011. – Vol. 19. – № S1. – P. 43-47.

40. Grunberg, S.M. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics: Perception versus reality / S.M. Grunberg, R.R. Deuson, P. Mavros et al. // *Cancer*. – 2004. – Vol. 100. – № 10. – P. 2261-2668.

41. Herrstedt, J. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy / J. Herrstedt, H.B. Muss, D.G. Warr et al. // *Cancer*. – 2005. – Vol. 104. – № 7. – P. 1548-1555.

42. Hesketh, P. Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. Dolasetron Comparative Chemotherapy-induced Emesis Prevention Group. / P. Hesketh, R. Navari, T. Grote et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 1996. – Vol. 14. – № 8. – P. 2242-2249.

43. Hesketh, P.J. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update / P.J. Hesketh, M.G. Kris, E. Basch et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – Vol. 35. – № 28. – P. 3240-3261.

44. Hesketh, P.J. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting / P.J. Hesketh // *New England Journal of Medicine*. – 2008. – Vol. 358 – №23 – P. 2482-2494.

45. Hesketh, P.J. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study / P.J. Hesketh, G. Rossi, G. Rizzi et al. // *Annals of Oncology*. – 2014. – Vol. 25. – № 7. – P. 1340-1346.

46. Hesketh, P.J. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of

aprepitant in patients receiving cisplatin-based chemotherapy / P.J. Hesketh, M. Aapro, J.C. Street et al. // *Supportive Care in Cancer*. – 2010. – Vol. 18. – № 9. – P. 1171-1177.

47. Hesketh, P.J. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. / P.J. Hesketh, M.G. Kris, S.M. Grunberg et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 1997. – Vol. 15. – № 1. – P. 103-109.

48. Hesketh, P.J. The Oral Neurokinin-1 Antagonist Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Multinational, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial in Patients Receiving High-Dose Cisplatin—The Aprepitant Protocol 052 Study Group / P.J. Hesketh, S.M. Grunberg, R.J. Gralla et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2003. – Vol. 21. – № 22. – P. 4112-4119.

49. Hirsch, L. Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies / L. Hirsch, J. Yang, L. Bresee et al. // *Drug Safety*. – 2017. – Vol. 40. – № 9. – P. 771-781.

50. Hoffmann, M. Acute benzodiazepine toxicity exacerbated by concomitant oral olanzapine in a patient with pancreatic cancer / M. Hoffmann, M. Overman, J. Nates // *The Journal of Community and Supportive Oncology*. – 2016. – Vol. 14. – № 4. – P. 178-179.

51. Ibrahim, E.M. Antiemetic efficacy of high-dose dexamethasone: randomized, double-blind, crossover study with high-dose metoclopramide in patients receiving cancer chemotherapy / E.M. Ibrahim, H.Y. Al-Idrissi, A. Ibrahim et al. // *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*. – 1986. – Vol. 22. – № 3. – P. 283-288.

52. Ioannidis, J.P.A. Contribution of Dexamethasone to Control of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Meta-Analysis of Randomized Evidence / J.P.A. Ioannidis, P.J. Hesketh, J. Lau // *Journal of Clinical Oncology*. – 2000. – Vol. 18. – № 19. – P. 3409-3422.

53. Ito, Y. Placebo-Controlled, Double-Blinded Phase III Study Comparing Dexamethasone on Day 1 With Dexamethasone on Days 1 to 3 With Combined Neurokinin-1 Receptor Antagonist and Palonosetron in High-Emetogenic

Chemotherapy / Y. Ito, T. Tsuda, H. Minatogawa et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 36. – № 10. – P. 1000-1006.

54. Jones, D. The Validity and Utility of the MD Anderson Symptom Inventory in Patients With Prostate Cancer: Evidence From the Symptom Outcomes and Practice Patterns (SOAPP) Data From the Eastern Cooperative Oncology Group / D. Jones, F. Zhao, M.J. Fisch et al. // *Clinical Genitourinary Cancer*. – 2014. – Vol. 12. – № 1. – P. 41-49.

55. Jones, S.E. Phase III Trial Comparing Doxorubicin Plus Cyclophosphamide With Docetaxel Plus Cyclophosphamide As Adjuvant Therapy for Operable Breast Cancer / S.E. Jones, M.A. Savin, F.A. Holmes et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2006. – Vol. 24. – № 34. – P. 5381-5387.

56. Jordan, K. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis / K. Jordan, A. Hinke, A. Grothey et al. // *Supportive Care in Cancer*. – 2007. – Vol. 15. – № 9. – P. 1023-1033.

57. Kast, R.E. Cancer chemotherapy and cachexia: mirtazapine and olanzapine are 5-HT<sub>3</sub> antagonists with good antinausea effects / R.E. Kast, K.F. Foley // *European Journal of Cancer Care*. – 2007. – Vol. 16. – № 4. – P. 351-354.

58. Kim, H. Olanzapine and palonosetron without dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: A proof-of-concept trial. / H. Kim, J. Ha, E. Oh et al. – 2018. – Vol. 36. – № 15. – e22204.

59. Kris, M.G. Controlling delayed vomiting: double-blind, randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone, and metoclopramide plus dexamethasone in patients receiving cisplatin. / M.G. Kris, R.J. Gralla, L.B. Tyson et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 1989. – Vol. 7. – № 1. – P. 108-114.

60. Kris, M.G. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. / M.G. Kris, R.J. Gralla, R.A. Clark et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 1985. – Vol. 3. – № 10. – P. 1379-1384.

61. Majem, M. Perception of healthcare providers versus patient reported incidence of chemotherapy-induced nausea and vomiting after the addition of NK-1



receptor antagonists / M. Majem, M.E. Moreno, N. Calvo et al. // Supportive Care in Cancer. – 2011. – Vol. 19. – № 12. – P. 1983-1990.

62. Marty, M. Comparison of the 5-Hydroxytryptamine<sub>3</sub> (Serotonin) Antagonist Ondansetron (Gr 38032F) with High-Dose Metoclopramide in the Control of Cisplatin-Induced Emesis / M. Marty, P. Pouillart, S. Scholl et al. // New England Journal of Medicine. – 1990. – Vol. 322. – № 12. – P. 816-821.

63. Molassiotis, A. Validation and Psychometric Assessment of a Short Clinical Scale to Measure Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: The MASCC Antiemesis Tool / A. Molassiotis, P.A. Coventry, C.T. Stricker et al. // Journal of Pain and Symptom Management. – 2007. – Vol. 34. – № 2. – P. 148-159.

64. Monneret, C. Platinum anticancer drugs. From serendipity to rational design / C. Monneret // Annales Pharmaceutiques Françaises. – 2011. – Vol. 69. – № 6. – P. 286-295.

65. Morran, C. Incidence of nausea and vomiting with cytotoxic chemotherapy: a prospective randomized trial of antiemetics / C. Morran, D. Smith, D. Anderson et al. // British Medical Journal. – 1979. – Vol. 1. – P. 1323-1324.

66. Navari, R.M. Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. The Granisetron Study Group. / R.M. Navari, D. Gandara, P. Hesketh et al. // Journal of Clinical Oncology. – 1995. – Vol. 13. – № 5. – P. 1242-1248.

67. Navari, R.M. Olanzapine versus fosaprepitant for the prevention of concurrent chemotherapy radiotherapy-induced nausea and vomiting / R.M. Navari, C. Nagy, J. Le-Rademacher et al. // The Journal of Community and Supportive Oncology. – 2016. – Vol. 14. – № 4. – P. 141-147.

68. Navari, R.M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting / R.M. Navari, M. Aapro // New England Journal of Medicine. – 2016. – Vol. 374. – № 14. – P. 1356-1367.

69. Navari, R.M. Olanzapine Versus Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Randomized Phase III Trial / R.M.

Navari, S.E. Gray, A.C. Kerr // *The Journal of Supportive Oncology*. – 2011. – Vol. 9. – № 5. – P. 188-195.

70. Navari, R.M. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy / R.M. Navari, C.K. Nagy, S.E. Gray // *Supportive Care in Cancer*. – 2013. – Vol. 21. – № 6. – P. 1655-1663.

71. Navari, R.M. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting / R.M. Navari, R. Qin, K.J. Ruddy et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375. – № 2. – P. 134-142.

72. Naylor, R.J. Mechanisms of Chemotherapy/Radiotherapy-Induced Emesis in Animal Models / R.J. Naylor, J.A. Rudd // *Oncology*. – 1996. – Vol. 53. – № 1. – P. 8-17.

73. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. – National Comprehensive Cancer Network, v. 01, 2018 [Электронный ресурс]. Доступно: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf).

74. O'Brien, B.J. Impact of chemotherapy-associated nausea and vomiting on patients' functional status and on costs: survey of five Canadian centres / B.J. O'Brien, J. Rusthoven, S. Fine et al. // *Canadian Medical Association Journal*. – 1993. – Vol. 149 – №3. – P. 296-302.

75. Ottoboni, T. Bioequivalence of HTX-019 (aprepitant IV) and fosaprepitant in healthy subjects: a Phase I, open-label, randomized, two-way crossover evaluation / T. Ottoboni, M.R. Keller, M. Cravets et al. // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2018. – Vol. Volume 12. – P. 429-435.

76. Paz-Ares, L. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer / L. Paz-Ares, A. Luft, D. Vicente et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 379. – № 21. – P. 2040-2051.

77. Poli-Bigelli, S. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin

America / S. Poli-Bigelli, J. Rodrigues-Pereira, A.D. Carides et al. // *Cancer*. – 2003. – Vol. 97. – № 12. – P. 3090-3098.

78. Rapoport, B.L. Delayed Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Pathogenesis, Incidence, and Current Management / B.L. Rapoport // *Frontiers in Pharmacology*. – 2017. – Vol. 08. – eCollection 2017.

79. Rapoport, B.L. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomized, active-controlled, double-blind, phase 3 trials / B.L. Rapoport, M.R. Chasen, C. Gridelli et al. // *The Lancet Oncology*. – 2015. – Vol. 16. – № 9. – P. 1079-1089.

80. Roila, F. Aprepitant Versus Dexamethasone for Preventing Chemotherapy-Induced Delayed Emesis in Patients With Breast Cancer: A Randomized Double-Blind Study / F. Roila, B. Ruggeri, E. Ballatori et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2014. – Vol. 32. – № 2. – P. 101-106.

81. Roila, F. Aprepitant versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, for the prevention of cisplatin-induced delayed emesis: a randomized, double-blind study / F. Roila, B. Ruggeri, E. Ballatori et al. // *Annals of Oncology*. – 2015. – Vol. 26. – № 6. – P. 1248-1253.

82. Roila, F. Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment / F. Roila, D. Donati, S. Tamberi et al. // *Supportive Care in Cancer*. – 2002. – Vol. 10. – № 2. – P. 88-95.

83. Rojas, C. Molecular mechanisms of 5-HT<sub>3</sub> and NK1 receptor antagonists in prevention of emesis / C. Rojas, M. Raje, T. Tsukamoto et al. // *European Journal of Pharmacology*. – 2014. – Vol. 722. – P. 26-37.

84. Rojas, C. Palonosetron Exhibits Unique Molecular Interactions with the 5-HT<sub>3</sub> Receptor: / C. Rojas, M. Stathis, A.G. Thomas et al. // *Anesthesia & Analgesia*. – 2008. – Vol. 107. – № 2. – P. 469-478.

85. Saito, M. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-

blind, double-dummy, 100 randomized, comparative phase III trial / M. Saito, K. Aogi, I. Sekine et al. // *The Lancet Oncology*. – 2009. – Vol. 10. – № 2. – P. 115-124.

86. Sanger, G.J. Metoclopramide: A Template for Drug Discovery / G.J. Sanger. // *J Drug Discovery*. – 2017. – Vol. 4. – №1. – P. 1031.

87. Santos, L.V. dos. Neurokinin-1 Receptor Antagonists for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Systematic Review / L.V. dos Santos, F.H. Souza, A.T. Brunetto et al. // *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. – 2012. – Vol. 104. – № 17. – P. 1280-1292.

88. Schneeweiss, A. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA) / A. Schneeweiss, S. Chia, T. Hickish et al. // *Annals of Oncology*. – 2013. – Vol. 24. – № 9. – P. 2278-2284.

89. Sedgwick, P. What is an open label trial? / P. Sedgwick // *British Medical Journal*. – 2014. – Vol. 348. – №1. – P. g3434-g3434.

90. Shadle, C.R. Evaluation of Potential Inductive Effects of Aprepitant on Cytochrome P450 3A4 and 2C9 Activity / C.R. Shadle, Y. Lee, A.K. Majumdar et al. // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 2004. – Vol. 44. – № 3. – P. 215-223.

91. Socinski, M.A. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC / M.A. Socinski, R.M. Jotte, F. Cappuzzo et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 378. – № 24. – P. 2288-2301.

92. Sutherland, A. Olanzapine for the prevention and treatment of cancer-related nausea and vomiting in adults / A. Sutherland, K. Naessens, E. Plugge et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2018. – Vol. 9. – №21.

93. Suzuki, K. Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPLE study / K. Suzuki, T. Yamanaka, H. Hashimoto et al. // *Annals of Oncology*. – 2016. – Vol. 27. – № 8. – P. 1601-1606.

94. The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference / The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) // *Annals of Oncology*. – 2005. – Vol. 17. – № 1. – P. 20-28.

95. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone Alone or in Combination with Ondansetron for the Prevention of Delayed Nausea and Vomiting Induced by Chemotherapy / The Italian Group for Antiemetic Research // *New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 342. – № 21. – P. 1554-1559.

96. The Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. Italian Group for Antiemetic Research. / The Italian Group for Antiemetic Research // *Journal of Clinical Oncology*. – 1998. – Vol. 16. – № 9. – P. 2937-2942.

97. The Italian Group for Antiemetic Research. Ondansetron + dexamethasone vs metoclopramide + dexamethasone + diphenhydramine in prevention of cisplatin-induced emesis / The Italian Group for Antiemetic Research // *The Lancet*. – 1992. – Vol. 340. – № 8811. – P. 96-99.

98. The Italian Group for Antiemetic Research. Randomized, Double-Blind, Dose-Finding Study of Dexamethasone in Preventing Acute Emesis Induced by Anthracyclines, Carboplatin, or Cyclophosphamide: / The Italian Group for Antiemetic Research // *Journal of Clinical Oncology*. – 2004. – Vol. 22. – № 4. – P. 725-729.

99. Tsuji, D. Risk factors associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting in the triplet antiemetic regimen including palonosetron or granisetron for cisplatin-based chemotherapy: analysis of a randomized, double-blind controlled trial / D. Tsuji, K. Suzuki, Y. Kawasaki et al. // *Supportive Care in Cancer*. – 2018. [Электронная публикация].

100. Vidall, C. Impact and management of chemotherapy/radiotherapy-induced nausea and vomiting and the perceptual gap between oncologists/oncology nurses and patients: a cross-sectional multinational survey / C. Vidall, P. Fernández-Ortega, D.

Cortinovis et al. // *Supportive Care in Cancer*. – 2015. – Vol. 23. – № 11. – P. 3297-3305.

101. Warr, D.G. Efficacy and Tolerability of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Breast Cancer After Moderately Emetogenic Chemotherapy / D.G. Warr, P.J. Hesketh, R.J. Gralla et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. – Vol. 23. – № 12. – P. 2822-2830.

102. Wit, R. de. Effective cross-over to granisetron after failure to ondansetron, a randomized double blind study in patients failing ondansetron plus dexamethasone during the first 24 hours following highly emetogenic chemotherapy / R. de Wit, A.C. de Boer, G.H.M. vd Linden et al. // *British Journal of Cancer*. – 2001. – Vol. 85. – № 8. – P. 1099-1101.

103. Yanai, T. A double-blind randomized phase II dose-finding study of olanzapine 10 mg or 5 mg for the prophylaxis of emesis induced by highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy / T. Yanai, S. Iwasa, H. Hashimoto et al. // *International Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 23. – № 2. – P. 382-388.

104. Yoodee, J. Efficacy and safety of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis / J. Yoodee, U. Permsuwan, M. Nimworapan // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. – 2017. – Vol. 112. – P. 113-125.

105. Zhang, L. A randomized phase III study evaluating the efficacy of single-dose NEPA, a fixed antiemetic combination of netupitant and palonosetron, versus an aprepitant regimen for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC) / L. Zhang, S. Lu, J. Feng et al. // *Annals of Oncology*. – 2018. – Vol. 29. – № 2. – P. 452-458.

106. Zhang, Y. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: a network meta-analysis / Y. Zhang, Y. Liu, Y. Su et al. // *BMC Psychiatry*. – 2017. – Vol. 17. – № 1.

107. Zhang, Z. Olanzapine-Based Triple Regimens Versus Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Triple Regimens in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated with Highly Emetogenic Chemotherapy: A Network

Meta-Analysis / Z. Zhang, Y. Zhang, G. Chen et al. // The Oncologist. – 2018. – Vol. 23. – № 5. – P. 603-616.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

AC	режим химиотерапии с включением антрациклинов (доксорубицин) и циклофосфамида;
AC>T	режим химиотерапии, предусматривающий последовательное назначение схемы AC с последующим переходом на таксаны (паклитаксел или доцетаксел);
CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)	диаграмма с указанием количества пациентов, процессов их распределения между группами и причин исключения из исследования;
EMA	European Medicines Agency (Европейское Медицинское Агентство)
FDA	Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за безопасностью и качеством пищевых продуктов и медикаментов)
FOLFIRINOX/FOLFOX1	режим полихимиотерапии с включением
RI	фторурацила, лейковорина, оксалиплатина, иринотекана
G	grade (степень)
NCCN	Национальная Сеть Специализированных Онкологических Центров США
RUSSCO	Российское Общество Клинической Онкологии;
TCH	режим химиотерапии с включением трастузумаба, карбоплатина и трастузумаба;
TCH-P	режим химиотерапии с включением трастузумаба, карбоплатина, трастузумаба и пертузумаба;
vs	versus (в сравнении)
АПР	апрепитант;
ВГН	верхняя граница нормы;



ДЕКС	дексаметазон;
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт;
НГН	нижняя граница нормы;
ОНД	ондансетрон;
ОР	отношение рисков;
ОШ	отношение шансов;
ПАЛО	палонсетрон;
РМЖ	рак молочной железы;
СЗФО	Северо-Западный Федеральный округ;
СКФО	Северо-Кавказский Федеральный Округ;
ТиР	тошнота и рвота
ФАПР	фосапрепитант;
ЭПС	экстрапирамидные симптомы

## ПРИЛОЖЕНИЯ

### Приложение 1. MASCC Antiemesis Tool

**Ваше имя и фамилия:**

**Дата проведения  
химиотерапии:**

День:

Месяц:

День недели:

**Ваш лечащий врач:**

**Номер телефона:**

### Краткая информация об этой форме:

Опросник MASCC (MAT) – это способ помочь Вашим врачам убедиться в том, что Вы получаете лучшую профилактику по предотвращению тошноты и рвоты на фоне химиотерапии. Заполнив эту форму, Вы поможете нам убедиться в том, что мы обеспечиваем Вам наилучший контроль этих возможных побочных эффектов.

В форме используются следующие определения:

**Рвота:** извержение содержимого желудка через рот

**Тошнота:** ощущение, что у Вас может быть рвота

Пожалуйста ответьте на все вопросы. Не существует правильных или неправильных ответов, значение имеет только Ваше впечатление (ощущение). Если у Вас есть какие-либо вопросы о том, как или когда заполнить эту форму, пожалуйста, спросите!

Пожалуйста, обратите внимание, что вопросы 4 и 8 отличаются по стилю. Они представлены в форме шкалы. Чтобы ответить на них, просто обведите в кружок то число от 0 до 10, которое лучше всего отражает Ваш ощущение тошноты и рвоты, а также напишите это число в ячейке справа.

Ниже представлен пример такого типа вопросов (он оценивает вашу способность запарковать автомобиль). Вы можете спокойно практиковаться на этом примере или попросить одного из нас разъяснить Вам.

Насколько трудно Вам было припарковать автомобиль сегодня?

(Напишите число здесь)

**Нравится ли вам погода сегодня?**

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Отвратительно!

Очень нравится!

**Пожалуйста, верните форму вскоре после её заполнения, как было  
обсуждено с нами ранее. Спасибо!**

## MASCC Antiemesis Tool

Пожалуйста заполните эту секцию на следующий день после химиотерапии:

День:

Месяц:

День недели:

### *Развитие тошноты и рвоты в течение 24 ч после химиотерапии*

(Эта страница относится к первым 24 часам после химиотерапии):

1) В течение первых 24 часов после лечения, была ли у Вас рвота?

Да

Нет

2) Если у Вас была рвота в первые 24 часа после химиотерапии, **сколько** эпизодов рвоты у Вас было? (укажите число)

3) В течение первых 24 часов после химиотерапии, была ли у Вас тошнота?

Да

Нет

4) Если у Вас была тошнота, пожалуйста обведите в кружок или напишите число, которое больше всего соответствует этому ощущению.

(Укажите число)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Не было

Очень сильная тошнота

Насколько была выражена тошнота в течение 24 после химиотерапии?

**Какие лекарства вы использовали для лечения тошноты или рвоты?**

---



---



---



---

Беспокоила ли вас излишняя сонливость?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Абсолютно нет, все  
целый день как обычно

Спал(а)

## MASCC Antiemesis Tool

Пожалуйста заполните эту секцию через 4 дня после химиотерапии:

День:

Месяц:

День недели:

### *Развитие тошноты и рвоты после первых суток (24 ч) химиотерапии*

(Эта страница относится о периоде, наступающем **спустя 24 ч после химиотерапии и длящемся в течение 5 дней**):

4) Была ли у Вас **рвота** 24 часа спустя **или более** после окончания химиотерапии?

Да  Нет

5) Если у Вас была **рвота** 24 часа спустя **или более** после химиотерапии, **сколько** эпизодов рвоты у Вас было? (укажите число)

6) Была ли у Вас тошнота 24 часа спустя или более после окончания химиотерапии?

Да  Нет

7) Если у Вас была тошнота, пожалуйста обведите в кружок или напишите число, которое больше всего соответствует этому ощущению.

(Укажите число)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Не было

Очень сильная тошнота

Насколько была выражена тошнота спустя 24 ч после химиотерапии? (в течение последних 4 дней)

**Какие лекарства вы использовали для лечения тошноты или рвоты?**

---



---



---

Беспокоила ли вас излишняя сонливость за последние несколько дней?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Абсолютно нет

Спал(а) постоянно

## MASCC Antiemesis Tool

Пожалуйста, укажите, какие лекарства для лечения (купирования) и/или профилактики тошноты и рвоты Вы использовали после этого курса химиотерапии (оланзапин, апрепитант (Эменд), церукал, ондансетрон, другие препараты).

---

---

---

---

---

Поставьте галочку, если утверждение верно:

Я применял(-а) дексаметазон в течение 3 или более дней после курса химиотерапии;

Я применял(-а) оланзапин (апрепитант) в течение 5 или более дней после курса химиотерапии;

После завершения химиотерапии я не применял(-а) никаких противорвотных препаратов



