

На правах рукописи

Рабаева Лилия Леонидовна

**ПРОФИЛАКТИКА ТОШНОТЫ И РВОТЫ, ИНДУЦИРОВАННЫХ
ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИЕЙ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ**

3.1.6 Онкология, лучевая терапия

3.1.21 Педиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук
кандидат медицинских наук

Жуков Николай Владимирович
Литвинов Дмитрий Витальевич

Официальные оппоненты:

Федянин Михаил Юрьевич – доктор медицинских наук, руководитель службы химиотерапевтического лечения государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московского многопрофильного клинического центра «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы.

Белогурова Маргарита Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением химиотерапии (противоопухолевой лекарственной терапии) и комбинированного лечения опухолей у детей государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологической) имени Н.П. Напалкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии имени Р.М. Горбачевой Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2023 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета 21.1.025.01 при ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (117997, Москва, ул. Саморы Машела, д. 1) и на сайте www.fnkc.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

Николай Владимирович Жуков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Тошнота и рвота (ТИР) являются одним из наиболее частых осложнений противоопухолевой терапии и, хотя чаще всего и не несут непосредственной угрозы для жизни, снижают ее качество, зачастую усугубляют течение других осложнений и состояний. За последние десятилетия в области профилактики и лечения ТИР достигнут большой прогресс, однако проблема контроля ТИР в педиатрической практике далека от своего решения. Стандартная антиэметическая терапия, содержащая антагонист 5-НТ₃-рецептора, апрепитант и дексаметазон, не позволяет добиться полного контроля ТИР и у 50% детей, получающих высокоэметогенную химиотерапию [Hyoung J.K., 2015; Sameer B., 2015], что является малоудовлетворительным само по себе, но особенно на фоне того, что формально аналогичные режимы противорвотной профилактики во взрослой практике гораздо более эффективны по данным исследований (полный контроль у 70–80% пациентов) [Hesketh P.J., 2008; Poli-Bigelli S., 2003]. К сожалению, проблеме профилактики ТИР в педиатрии уделяется недостаточное внимание и «прорывные» подходы, позволяющие рассчитывать на улучшение результатов лечения, внедряются с большим запозданием. Так, например, несмотря на то, что уже достаточно давно появились данные о том, что профилактика отсроченной ТИР и включение в режим профилактики высоких доз оланзапина может увеличивать контроль ТИР и в детской практике [Ramavath D.N., 2020], эти данные пока не инкорпорированы в педиатрические рекомендации. Более того, во взрослой практике показано, что и меньшие дозы оланзапина могут иметь сопоставимый эффект при существенно лучшей переносимости, а также использование данного препарата может сократить потребность в использовании антиэметиков других групп [Hashimoto H., 2020].

Таким образом, в педиатрии имеется острая необходимость в проведении дополнительных исследований, направленных на изучение существующих проблем в области профилактики и лечения ТИР, а также в разработке, изучении и внедрении новых алгоритмов и подходов, позволяющих увеличить эффективность и безопасность профилактики и лечения ТИР.

Цель исследования

Оптимизация профилактики и лечения ТИР, индуцированных цитостатической терапией в педиатрической практике.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность и безопасность стандартной профилактики ТИР, принятой в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, на основе анализа ретроспективных данных.

2. Сравнить эффективность оценки ТИР в рутинной клинической практике и при использовании специализированных шкал и опросников.
3. Оценить эффективность лечения прорывной и рефрактерной рвоты, возникающей на фоне стандартной профилактики ТИР.
4. Разработать новый режим профилактики ТИР на фоне высокоэметогенной химиотерапии, включающий рутинную профилактику отсроченной ТИР и малые дозы оланзапина.
5. Оценить эффективность и безопасность разработанного режима в рамках проспективного рандомизированного исследования.

Научная новизна исследования

Впервые в Российской Федерации изучена эффективность существующей стандартной профилактики и лечения ТИР с использованием валидированных методов оценки и проведено их сравнение с методами оценки ТИР, применяемыми в рутинной клинической практике. Впервые в Российской Федерации в результате проспективного исследования выявлены факторы риска развития ТИР у детей и подростков, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Впервые в мире проведено рандомизированное проспективное исследование, оценивающее эффективность и безопасность нового режима профилактики ТИР в педиатрической популяции, предусматривающее рутинную профилактику отсроченной ТИР и использование малых доз оланзапина.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Выделены основные факторы, увеличивающие риск развития ТИР на фоне высокоэметогенной химиотерапии у детей, которые могут быть использованы для стратификации пациентов в исследованиях в области профилактики и лечения ТИР.

Определены инструменты для объективной оценки ТИР у детей, получающих высокоэметогенную химиотерапию, которые могут быть использованы для повышения эффективности оценки данных осложнений в рутинной клинической практике и клинических исследованиях.

Разработан и оценен в рамках рандомизированного исследования новый четырехкомпонентный режим профилактики ТИР, предусматривающий профилактику отсроченной ТИР и использование малых доз оланзапина у детей, который по результатам проведенного исследования может быть рекомендован для внедрения в широкую практическую деятельность детских учреждений онкологического и онкогематологического профиля.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на базе клинических подразделений ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и

иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации (генеральный директор – д.м.н., профессор Новичкова Г.А.).

Для решения поставленных задач за период с февраля 2020 года по сентябрь 2022 года осуществлен набор трех групп пациентов:

1. Ретроспективная группа, сформированная для изучения эффективности и точности рутинной оценки развития ТИР у больных, получающих стандартную профилактику в рамках реальной клинической практики.

2. Проспективная группа, сформированная для изучения эффективности и точности оценки специализированных шкал и опросников для оценки развития ТИР у больных, получающих стандартную профилактику в рамках реальной клинической практики.

3. Группа пациентов, участвующих в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании, оценивающем эффективность и безопасность добавления оланзапина к стандартной профилактике ТИР.

Обработка результатов исследования проведена при помощи методов математической статистики. Полученные результаты систематизированы, изложены в шести основных подглавах исследования, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Стандартный трехкомпонентный режим профилактики ТИР, включающий глюкокортикостероид, ингибитор 5-НТ₃-рецептора, антагонист NK₁-рецептора и применяемый в дни введения препаратов химиотерапии, недостаточно эффективен, так как позволяет достигнуть полного контроля ТИР на фоне высокоэметогенной химиотерапии лишь в 43% случаев, полного контроля рвоты - в 56% случаев.

2. По сравнению с методами рутинной клинической практики специализированные опросники и шкалы статистически и клинически значимо эффективнее выявляют развитие ТИР у детей, получающих высокоэметогенную химиотерапию, что позволяет более адекватно оценивать клиническую ситуацию и понимать потребность в новых методах профилактики ТИР.

3. Основными факторами, ассоциированными с развитием ТИР, являются наличие ранее полученных блоков химиотерапии, отсутствие контроля ТИР на предыдущем цикле химиотерапии и наличие в режиме химиотерапии высоких доз карбоплатина или высоких доз цисплатина.

4. По сравнению со стандартным трехкомпонентным (глюкокортикостероид, ингибитор 5-НТ₃-рецептора, антагонист NK₁-рецептора) режимом профилактики ТИР, принятым в педиатрии, четырехкомпонентный режим, дополнительно включающий оланзапин, позволяет статистически значимо увеличить частоту достижения полного контроля ТИР с 50% до 79% ($p < 0,001$), полного контроля рвоты с 59% до 85% ($p < 0,001$), полного контроля тошноты

с 50% до 79% ($p < 0,001$). Статистически значимое преимущество ($p < 0,001$) оланзапин-содержащей профилактики отмечается как в отношении острой, так и в отношении отсроченной ТИР.

5. Добавление оланзапина к стандартной профилактике ТИР хорошо переносится и не вызывает выраженной дополнительной токсичности: нежелательные явления ≥ 3 степени согласно общим терминологическим критериям нежелательных явлений Национального института рака (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 – NCI CTCAE v. 5.0), которые по мнению исследователей ассоциированы с применением оланзапина в режиме профилактики ТИР, не выявлены. Основными нежелательными реакциями оланзапина являются повышенная сонливость/седация и повышение массы тела 1-2 степени выраженности.

6. За счет высокой эффективности и хорошей переносимости при оценке показателей, репортируемых пациентами, четырехкомпонентный режим профилактики ТИР предпочитается для дальнейшего использования подавляющим большинством больных, получивших оба варианта профилактики (95%).

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством исследованных групп, а также использованием современных методов исследования, соответствующих цели и задачам, подтвержденными статистически достоверными результатами (при $p < 0,05$). Выводы, а также разработанные на их основании практические рекомендации, логично следуют из результатов диссертационного исследования и соответствуют положениям, выносимым на защиту.

Материалы диссертационной работы обсуждались в ходе II объединенного Конгресса Национального общества детских онкологов и гематологов (НОДГО) и Российского общества детских онкологов (РОДО) «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2021» (г. Москва, 2021).

Результаты диссертационной работы доложены в ходе III объединенного Конгресса НОДГО и РОДО «Актуальные проблемы и перспективы развития детской онкологии и гематологии в Российской Федерации – 2022» (г. Москва, 2022).

Материалы диссертационной опубликованы в виде тезисов в рамках VIII Петербургского Международного Онкологического форума «Белые ночи 2022» (г. Санкт-Петербург, 2022).

Основные результаты работы, составившие содержание диссертации, доложены и обсуждены на научно-клиническом совете Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии,

онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства Здравоохранения Российской Федерации 27.09.2022 г.

Соответствие исследования паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует шифрам специальностей «3.1.6. – Онкология, лучевая терапия» и «3.1.21 – Педиатрия».

Проведенное исследование посвящено оптимизации профилактики и лечения ТИР, индуцированных цитостатической терапией в педиатрической практике, за счет оценки эффективности существующих стандартных методик, а также разработки, оценки эффективности и внедрения новых подходов к решению этой проблемы.

Личный вклад автора

Автором лично осуществлялись: поиск и анализ литературных источников по теме диссертации, консультация и лечение пациентов на этапе заполнения специализированного опросника и шкал, разработка протокола клинического исследования, формирование научной базы данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования используются в работе отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии (заведующий отделением – к.м.н. Литвинов Д.В.) и отделении клинической онкологии (заведующий отделением – д.м.н. Качанов Д.Ю.) Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделения онкологии Национального научного центра материнства и детства корпоративного фонда УМС Республики Казахстан (заместитель директора по онкологии – Нургалиев Д.Ж.).

Публикации

Автором опубликовано 4 работы в изданиях из перечня для публикации диссертационных исследований, рекомендуемого ВАК Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа написана на 144 страницах текста компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка использованной литературы, включающий 101 источник: 96 публикаций зарубежных авторов и 5 публикаций российских авторов. Работа содержит 15 рисунков и 37 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование состоит из трех основных последовательных частей. Каждая часть работы представляет собой полноценный этап исследования, под задачи которого сформированы группы пациентов.

Первая часть исследования носит ретроспективный характер. Ретроспективная группа пациентов сформирована для изучения эффективности и точности рутинной оценки ТИР у больных, получающих стандартную трехкомпонентную профилактику в рамках реальной клинической практики. Для этого мы провели анализ историй болезни 54 пациентов в возрасте от 5 до 18 лет, получавших лечение с февраля 2020 года по июль 2020 года. За охваченный период детям, включенным в ретроспективную группу, проведено 178 циклов химиотерапии. При анализе историй болезни оценивалась эффективность профилактики ТИР по интенсивности и длительности этих осложнений (наличие тошноты, количество эпизодов рвоты, количество дней с наличием тошноты и рвоты, необходимость в назначении терапии «спасения»), а также характеристики пациентов (пол) и режимов (длительность, содержание платиновых групп препаратов), ассоциированные с неэффективностью профилактики ТИР. На основании медицинской документации проведено сравнение дневниковых записей (выявление и указание в дневниках ТИР врачами) и листов назначений (наличие эпизодов рвоты и препараты «спасения»).

Вторая часть исследования носит проспективный характер. Проспективная группа пациентов сформирована для изучения эффективности и точности оценки ТИР у больных, получающих стандартную трехкомпонентную профилактику в рамках реальной клинической практики с помощью специализированных шкал и опросника. В данную часть исследования включено 88 пациентов в возрасте от 5 до 18 лет, получавших лечение с октября 2020 года по июнь 2021 года. За охваченный период детям, включенным в проспективную группу, проведено 456 циклов химиотерапии. Инструментами для оценки тошноты и рвоты стали адаптированный нами под детский возраст опросник Многонациональной ассоциации поддерживающей терапии при раке (Multinational Association of Supportive Care in Cancer – MASCC) Antiemesis Tool, визуально-аналоговая шкала Бакстера (Baxter Animated Retching Faces – BARF) и графическая шкала для оценки тошноты у детей (Pediatric Nausea Assessment Tool – PeNAT). В отличие от такового у взрослых, адаптированный под детский возраст опросник исключает вопросы, касающиеся самостоятельного приема антиэметиков во время и после химиотерапии.

Третья часть работы посвящена разработке и оценке нового режима профилактики ТИР с использованием оланзапина. В данную часть исследования включены пациенты, участвующие в

проспективном рандомизированном контролируемом исследовании, оценивающим эффективность и безопасность добавления оланзапина к стандартной профилактике ТИР. Исследование выполнено с учетом требований международных и российских законодательных актов о юридических и этических принципах медико-биологических исследований у человека, согласовано с локальным Этическим комитетом. В исследование включено 80 пациентов, получавших лечение с марта 2022 года по сентябрь 2022 года. Рандомизация и стратификация пациентов осуществлялась компьютерным методом, непосредственно в специально разработанной серверной программе для сбора данных REDCap (Research Electronic Data Capture).

Рандомизированное распределение пациентов выполнялось на две группы (группа А и группа В). В каждой рандомизированной группе автоматически проводилась стратификация по включению/не включению в режим химиотерапии высоких доз цисплатина (≥ 75 мг/м²) или высоких доз карбоплатина ($AUC \geq 8$) и получению/не получению ранее высокоэметогенной химиотерапии. Второй цикл высокоэметогенной химиотерапии в рамках исследования подразумевал перекрест используемых методик антиэметической профилактики для группы А и группы В. В рамках диссертационной работы проведено сравнение эффективности и безопасности добавления малых доз оланзапина к стандартному трехкомпонентному режиму профилактики ТИР в зависимости от получения или неполучения оланзапина (вне зависимости от того, получал ли пациент препарат изначально или после перекреста). Таким образом, анализу подвергнуто 160 циклов химиотерапии. Основными целями анализа стали оценка частоты полного контроля ТИР, предпочтение пациентов и безопасность. В рамках вторичных целей исследования проведен анализ эффективности профилактики тошноты и рвоты следующих показателей: контроль тошноты и рвоты в остром, отсроченном и общем периодах. Инструментами для оценки тошноты и рвоты стали адаптированный нами под детский возраст опросник MASCC Antiemesis Tool и визуально-аналоговая шкала PeNAT. Для оценки нежелательных явлений использовались критерии NCI CTCAE v. 5.0

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рутинная оценка эффективности и безопасности стандартной профилактики ТИР

Характеристика исследуемых пациентов

В исследование включено 54 пациента, получавших лечение с февраля 2020 года по июль 2020 года. Медиана возраста больных составила 14 [11–17] лет, соотношение мальчиков и девочек – 28/26. За период наблюдения больным в ретроспективной группе проведено 178 циклов – медиана количества циклов на 1 пациента составила 2 [1–4] химиотерапии.

Нозологические единицы и режимы химиотерапии

У большинства пациентов диагностированы солидные опухоли (72,2%), среди которых наиболее часто встречалась остеосаркома (25,9%), саркома Юинга (16,7%), другие виды сарком/мезенхимальные опухоли (16,7%), назофарингеальная/лимфоэпителиомоподобная карцинома (7,4%) и герминогенно-клеточные опухоли (5,5%), гемобластозы встречались у 15 (27,8%) больных.

Однодневные циклы химиотерапии 58 (32,6%) значительно уступали многодневным 120 (67,4%). Пятидневные циклы составили 39 (21,9%), трехдневные – 38 (21,3%), двухдневные – 21 (11,8%). Превалирующими вариантами химиотерапии в исследовании были режимы, содержащие ифосфамид и этопозид – 38 (21,3%), суммарная доза на пятидневный курс составила 9000 и 500 мг/м² соответственно; метотрексат – 37 (20,8%) в суммарной однодневной дозе 12000 мг/м²; доксорубицин и циклофосфамид – 21 (11,8%), суммарная двухдневная доза – 75 и 1200 мг/м² соответственно; доксорубицин и цисплатин 14 (7,9%), суммарная доза – 75 и 120 мг/м² соответственно. Среди 178 циклов химиотерапии платиносодержащие режимы составили 48 (26,9%), из них 5 (2,8%) – высокие дозы карбоплатина в кондиционировании и 28 (15,7%) – цисплатин-содержащие, средняя доза цисплатина на цикл составила 105,6 мг/м² (от 75 и до 120 мг/м²).

Контроль ТИР в остром, отсроченном и общем периодах

Согласно записям в историях болезни, служивших источником анализируемой информации в ретроспективной группе, ТИР отсутствовала у подавляющего большинства больных – полного контроля в остром, отсроченном и общем периодах удалось добиться в 82%, 86%, 82% циклов химиотерапии (Рисунок 1).

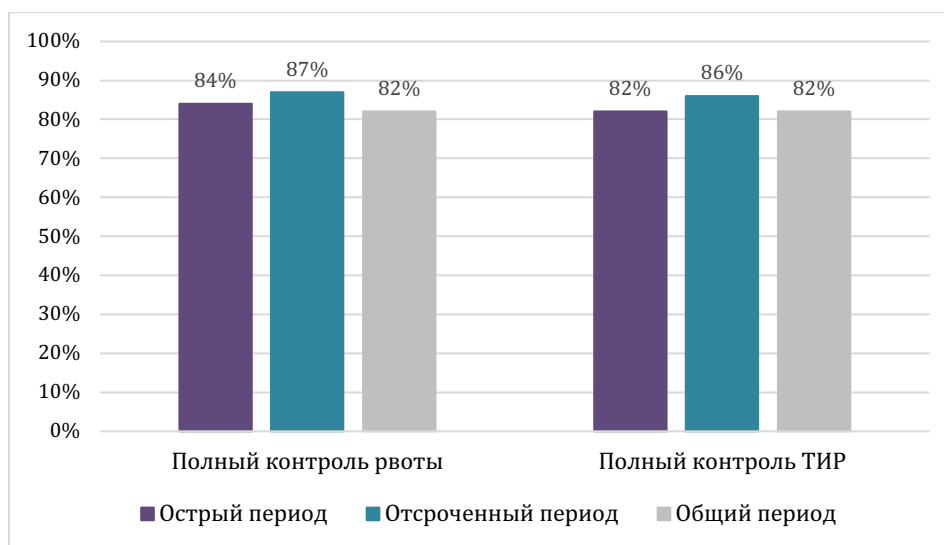


Рисунок 1 – Контроль рвоты и полный контроль ТИР в остром (0–24 ч), отсроченном (25–120 ч) и общем периодах (0–120 ч)

Так, при формальном наличии ТИР в остром периоде лишь в 18% циклов, назначение дополнительных лекарственных противорвотных средств требовалось в 39% циклов ($p < 0,001$). Аналогично, в отсроченном периоде необходимость в назначении препаратов «спасения» отмечена в 48% случаев, но при этом отсроченная ТИР, согласно дневниковым записям, выявлена лишь после 14% циклов химиотерапии ($p < 0,001$).

Факторы, ассоциированные с развитием ТИР в ретроспективной группе

Статистически значимо увеличивало частоту развития рвоты в остром и общем периодах и развитие ТИР в остром, отсроченном и общем периодах содержание в режиме высоких доз платины (разовая доза карбоплатин $AUC \geq 8$ или разовая доза цисплатина ≥ 75 мг/м²) ($p < 0,001$).

Оценка ТИР с использованием специализированного опросника и валидированных детских шкал

Характеристика пациентов

В исследование включено 88 пациентов, получавших лечение с октября 2020 года по июнь 2021 года. Медиана возраста больных составила 14 [12,5 – 16] лет, соотношение мальчиков и девочек – 53/47. За период наблюдения больным, включенным в исследование, проведено 456 циклов химиотерапии – медиана количества циклов на 1 пациента 5 [3–7].

Нозологические единицы и режимы химиотерапии

Большинство пациентов страдали солидными опухолями – 72 (81,8%), из них саркома Юинга встречалась в 22 случаях (25%), остеосаркома – 19 (21,6%), другие саркомы/мезенхимальные опухоли – 20 (22,7%), герминогенно-клеточные опухоли – 6 (6,8%), назофарингеальная карцинома – 5 (5,7%). Гемобластозами страдали 16 (18,2%) пациентов. Из 88 больных, включенных в исследование, 31 (35%) ребенок ранее получал химиотерапию. Согласно опросу лишь у 8 пациентов из 31 (25,8%) в период после ранее проведенной химиотерапии не было явлений тошноты и рвоты.

Многодневные циклы химиотерапии (355 – 77,8%) значимо превалировали над однодневными (101 – 22,2%). Пятидневные циклы составили 157 (34,4%), трехдневные – 95 (20,8%), двухдневные – 103 (22,6%). Превалирующими вариантами химиотерапии в исследовании были режимы, содержащие ифосфамид и этопозид – 89 (19,5%), суммарная доза на пятидневный курс составила 9000 и 500 мг/м² соответственно; метотрексат – 88 (19,3%) в суммарной однодневной дозе 12000 мг/м²; доксорубин и циклофосфамид – 55 (12%), суммарная двухдневная доза – 75 и 1200 мг/м² соответственно; доксорубин и цисплатин 42 (9,2%), суммарная доза – 75 и 120 мг/м² соответственно. Среди 456 циклов химиотерапии составили платиносодержащие режимы 93 (20,4%), из них 7 (1,5%) – высокие дозы карбоплатина в кондиционировании и 72 (15,8%) – цисплатин-содержащие, средняя доза цисплатина на цикл

составила 84,1 мг/м² (от 20 и до 120 мг/м²). Высокие дозы цисплатина (≥ 75 мг/м²) использовались в 63 циклах (13,8%).

Контроль ТИР в остром, отсроченном и общем периодах

При применении стандартной противорвотной профилактики, принятой в ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, контроля рвоты в остром, отсроченном и общем периодах удалось добиться в 361 (79%), 310 (67%) 256 (56%), а полного контроля ТИР – в 312 (68%), 239 (52%), и 198 (43%) циклах соответственно (Рисунок 2).

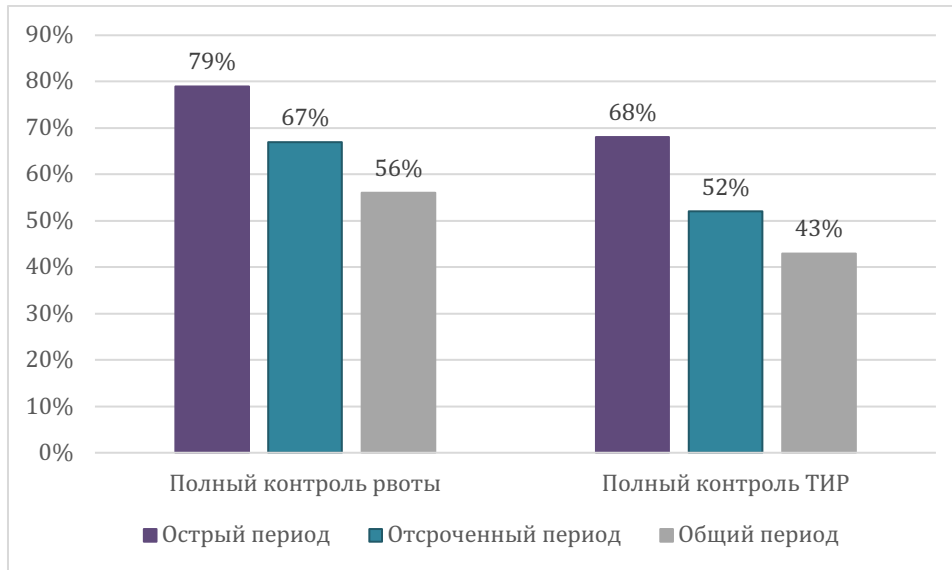


Рисунок 2 – Контроль рвоты и полный контроль ТИР в остром (0–24 ч), отсроченном (25–120 ч) и общем периодах (0–120 ч)

Таким образом, полного контроля ТИР не удалось достигнуть в 57% циклов, т.е. больше, чем половина пациентов продолжали страдать от этих осложнений цитостатической терапии, несмотря на применение стандартной профилактики. Также обращает на себя внимание более низкая эффективность контроля отсроченной (по сравнению с острой) ТИР, профилактика которой не предусмотрена детскими рекомендациями.

Факторы, ассоциированные с развитием ТИР в проспективной группе

Статистически значимо увеличивало частоту развития ТИР использование режимов, содержащих высокие дозы препаратов платины. Содержание в режиме высоких доз карбоплатина (разовая доза карбоплатина $AUC \geq 8$) статистически значимо увеличивало частоту развития острой, отсроченной и общей тошноты, а также острой рвоты. Наличие в режиме высоких доз цисплатина (разовая доза цисплатина ≥ 75 мг/м²) статистически значимо увеличивало частоту развития острой, отсроченной и общей тошноты, а также отсроченной и общей рвоты ($p < 0,001$).

Выраженное статистически значимо негативное влияние на возможность контроля ТИР на последующих циклах лечения оказывало развитие рвоты на фоне ранее проводившейся противоопухолевой терапии ($p < 0,001$).

Эффективность оценки результатов профилактики ТИР в рутинной клинической практике и при использовании специализированных инструментов (шкалы, опросники)

Для оценки адекватности профилактики ТИР с использованием рутинного подхода и применением специализированных опросников и шкал нами было проведено сопоставление результатов, полученных в ретроспективной и проспективной группах.

Характеристика исследуемых пациентов

Пациенты в анализируемых группах были сопоставимы по полу, возрасту и диагнозу (Таблица 1).

Таблица 1 – Характеристика исследуемых пациентов

	Ретроспективная группа (n=54)	Проспективная группа (n=88)	p
Пол (м/ж)	28/26	47/41	0,857
Возраст* (лет)	14 [11–17]	14 [12,5–16]	0,678
Солидные опухоли	39 (72,2%)	72 (81,8%)	0,181
Саркома Юинга	9 (16,7%)	22 (25%)	0,245
Остеосаркома	14 (25,9%)	19 (21,6%)	0,554
Другие саркомы/мезенхимальные опухоли	9 (16,7%)	20 (22,7%)	0,386
Назофарингеальная/лимфоэпителиомоподобная карцинома	4 (7,4%)	5 (5,7%)	0,683
Герминогенно-клеточные опухоли	3 (5,5%)	6 (6,8%)	0,765
Гемобластозы	14 (27,8%)	16 (18,2%)	0,181
Примечание: *возраст на момент начала первого оцениваемого цикла химиотерапии.			

Нозологические единицы и режимы химиотерапии

В обеих группах большинство пациентов страдали солидными опухолями (72,2% vs 81,8%), среди которых наиболее часто встречалась саркома Юинга (16,7% vs 25%), остеосаркома (25,9% vs 21,6%), другие виды сарком/мезенхимальные опухоли (16,7% vs 22,7%), назофарингеальная/лимфоэпителиомоподобная карцинома (7,4% vs 5,7%) и герминогенно-клеточные опухоли (5,5% vs 6,8%). Доля детей с гемобластозами в ретроспективной группе (27,8%) в числовом выражении оказалась несколько выше, чем в проспективной (18,2%), однако различие не достигло статистической значимости.

Однодневные циклы химиотерапии в обеих исследуемых группах значимо уступали многодневным, лидирующими из которых стали пятидневные и трехдневные. Доля пациентов, получавших платиносодержащие режимы химиотерапии, оказалась несколько выше в

ретроспективной группе (26,9% vs 20,4%), однако различия между группами не были статистически значимы (Таблица 2).

Таблица 2 – Характеристика режимов химиотерапии

	Ретроспективная группа (n=178)	Проспективная группа (n=456)	p
Однодневные	58 (32,6%)	101 (22,2%)	0,004
Многодневные	120 (67,4%)	355 (77,8%)	0,004
Двухдневные	21 (11,8%)	103 (22,6%)	0,002
Трехдневные	38 (21,3%)	95 (20,8%)	0,922
Четырехдневные	11 (6,2%)	–	0,000
Пятидневные	39 (21,9%)	157 (34,4%)	0,002
Семидневные	11 (6,2%)	–	0,000
Платиносодержащие режимы	48 (26,9%)	93 (20,4%)	0,3
Цисплатин-содержащие	31 (17,4%)	72 (15,8%)	0,53
Высокие дозы цисплатина (≥ 75 мг/м ²)	28 (15,7%)	63 (13,8%)	0,562
Высокие дозы карбоплатина (AUC ≥ 8)	5 (2,8%)	7 (1,5%)	0,297

Контроль ТИР в остром, отсроченном и общем периодах

Однако, несмотря на сопоставимость анализируемых групп по основным демографическим показателям, режимам химиотерапии и одинаковую антиэметическую профилактику, доля больных, у которых было зафиксировано развитие ТИР, значимо отличалась. Так, согласно записям в историях болезни, служивших источником анализируемой информации в ретроспективной группе, ТИР отсутствовала у подавляющего большинства больных – полного контроля в остром, отсроченном и общем периодах удалось добиться в 82%, 86%, 82% циклов химиотерапии. Напротив, в проспективной группе, где развитие ТИР оценивалось при помощи опросника и шкал, ТИР отмечалась у большинства больных, а полного контроля ТИР удалось добиться лишь в 68%, 52%, 43%, циклов в тех же оцениваемых периодах. За исключением контроля острой рвоты все различия между группами оказались высоко статистически значимыми – $p < 0,001$ (Таблица 3).

Таблица 3 – Контроль ТИР в проспективной и ретроспективной группах

	Ретроспективная группа (n=178)	Проспективная группа (n=456)	p
Контроль острой тошноты	146 (82%)	310 (68%)	<0,001
Контроль отсроченной тошноты	153 (86%)	237 (52%)	<0,001
Контроль общей тошноты	146 (82%)	198 (43%)	<0,001
Контроль острой рвоты	149 (84%)	356 (78%)	0,113

Продолжение таблицы 3

Контроль отсроченной рвоты	155 (87%)	306 (67%)	<0,001
Контроль общей рвоты	146 (82%)	254 (56%)	<0,001

Как было сказано выше, в ретроспективной группе при сопоставлении дневниковых записей, отражающих частоту фиксации факта развития ТИР у пациентов лечащими врачами, с листами назначений, отражающих потребность в дополнительной противорвотной терапии, имелось значимое несоответствие. При этом в проспективной группе доля циклов, в которых потребовалось назначение дополнительных антиэметических препаратов, была практически сопоставима с долей циклов, в которых отмечалось развитие ТИР в остром и отсроченном периодах (Таблица 4). При этом потребность в проведении терапии «спасения», оцениваемая по листам назначения, оказалась сопоставима в обеих группах (Таблица 5).

Таблица 4 – Сопоставление данных опросника и листов назначений в проспективной группе

Периоды оценки	Общая ТИР	Потребность в терапии «спасения»	р
Острый	145 (32%)	141 (31%)	0,139
Отсроченный	218 (48%)	206 (45%)	0,418

Таблица 5 – Потребность в терапии «спасения» в ретроспективной и проспективной группах

	Ретроспективная группа (n=178)	Проспективная группа (n=456)	р
Потребность в терапии «спасения» в остром периоде	69 (39%)	141 (31%)	0,852
Потребность в терапии «спасения» в отсроченном периоде	85 (48%)	206 (45%)	0,417

Таким образом, очевидно, что при сопоставимости характеристик пациентов, режимов химиотерапии и противорвотной профилактики, имеющиеся различия в частоте достижения полного контроля ТИР между группами, не являются истинными, а свидетельствуют о неадекватности рутинной оценки ТИР, приводящей к занижению данных о частоте развития этих осложнений.

Использование оланзапина для терапии прорывной и рефрактерной ТИР

В рамках подготовки к проведению рандомизированного исследования с использованием оланзапина в качестве профилактики развития ТИР и накопления собственного опыта использования препарата нами была оценена его эффективность и безопасность в качестве терапии «спасения» у пациентов с прорывной/рефрактерной ТИР у отдельных пациентов.

Оланзапин продемонстрировал высокую эффективность при лечении рефрактерной и прорывной ТИР у детей, уже получивших максимальную стандартную трехкомпонентную профилактику ТИР на фоне высокоэметогенной химиотерапии.

Разработка нового режима профилактики ТИР на фоне высокоэметогенной химиотерапии у детей

На данный момент действуют рекомендации по профилактике и лечению ТИР у детей, разработанные детской онкологической группой COG [Patel P., 2017]. В рамках вышеприведенных рекомендаций в основе профилактики на фоне цитостатического лечения, обладающей высокоэметогенным потенциалом, лежит трехкомпонентная терапия, включающая глюкокортикостероид (дексаметазон), антагонист 5-НТ₃-рецептора, апрепитант в дни введения препаратов химиотерапии.

К сожалению, трехкомпонентный режим, согласно литературным [Hashimoto H., 2020; Sameer B., 2015] и нашим собственным данным [Жуков Н.В., 2022; Рабаева Л.Л., 2022], не позволяет достичь полного контроля ТИР и у половины детей, получающих высокоэметогенную химиотерапию.

Основными отличиями профилактики ТИР на фоне высокоэметогенной химиотерапии у детей в отличие от взрослой практики, где отмечается более высокие цифры полного контроля ТИР, является отсутствие рутинной профилактики отсроченной ТИР, то есть противорвотные препараты вводятся только в дни проведения химиотерапии, а также отсутствие в режиме профилактики оланзапина. При этом эффективность использования высоких доз оланзапина в качестве компонента противорвотной профилактики у детей можно считать доказанной на основании рандомизированного исследования [Ramavath D.N., 2020]. Однако эффективность и безопасность малых доз оланзапина, продемонстрированная во взрослой практике [Navari R.M., 2016; Navari R.M., 2011; Zhang Z., 2018], в педиатрической практике до настоящего времени не изучалась. В связи с этим нами проведена модификация стандартного протокола профилактики ТИР у детей, получающих высокоэметогенную терапию заключающаяся в следующем:

- 1) включение рутинной профилактики отсроченной ТИР;
- 2) включение в профилактику развития ТИР малых доз оланзапина.

Помимо этого нами проведена модификация (уменьшение) дозы глюкокортикостероида до 5 мг/м²/сутки. Основные отличия модифицированного режима профилактики ТИР от действующих рекомендаций COG, касающиеся комбинации, дозы препаратов и длительности введения приведены в Таблицах 6 и 7.

Таблица 6 – Сравнение двух режимов профилактики высокоэметогенной химиотерапии по составу препаратов

Периоды профилактики	Группы препаратов	Режим профилактики COG	Модифицированный режим
Острый период	<i>Глюкокортикостероиды</i>	да	да
День (дни) химиотерапии	<i>Антагонисты 5-HT₃-рецепторов</i>	да	да
	<i>NK₁-антагонисты*</i>	да	да
	<i>Атипичные антипсихотики</i>	нет	да
Отсроченный период 3 дня после химиотерапии	<i>Глюкокортикостероиды</i>	нет	да
	<i>Антагонисты 5-HT₃-рецепторов</i>	нет	да
	<i>Атипичные антипсихотики</i>	нет	да
Примечание: * апрепитант в дозе 80 мг/сутки применяется еще в течение 2 дней вне зависимости от количества дней химиотерапии			

Таблица 7 – Сравнение двух режимов профилактики высокоэметогенной химиотерапии по дозам препаратов

Группы препаратов	Режим профилактики COG	Модифицированный режим
Глюкокортикостероиды	6 мг/м ² внутривенно/перорально каждые 6 часов. При одновременном применении с апрепитантом необходимо уменьшение дозы дексаметазона на 50%.	5 мг/м ² однократно в сутки
<i>Антагонисты 5HT₃-рецепторов</i>	0,15 мг/кг каждые 8 часов	0,15 мг/кг каждые 8 часов
<i>NK₁-антагонисты*</i>	1-й день: 3 мг/кг (максимум: 125 мг) 2-й и 3-й дни: 2 мг/кг (максимум: 80 мг)	1-й день: 3 мг/кг (максимум: 125 мг) 2-й и 3-й дни: 2 мг/кг (максимум: 80 мг)
<i>Атипичные антипсихотики</i>	—	оланзапин 0,07 мг/кг
Примечание: * апрепитант в дозе 80 мг/сутки применяется еще в течение 2 дней вне зависимости от количества дней химиотерапии		

Анализ данных, полученных в ходе проспективного рандомизированного исследования

Характеристика пациентов

Все пациенты, включенные в исследование, получали терапию в условиях отделения гематологии/онкологии старшего возраста и нейроонкологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. Первичный скрининг для участия в исследовании прошло 83 пациента, из исследования исключено 3 пациента (2 – несоответствие критериям включения, 1 – отказ от участия). В соответствии с дизайном исследования, пациенты рандомизированы в соотношении 1:1 в группу с оланзапином ($n=41$) и без оланзапина ($n=39$). Таким образом, эффективность и безопасность терапии проанализирована у 80 пациентов.

Нозологические единицы и режимы химиотерапии

Основные характеристики пациентов представлены в таблице 8. Медиана возраста пациентов составила 14 [13–16] лет, соотношение мальчиков и девочек 38/42. Большинство пациентов страдали остеосаркомой (23,75%), саркомой Юинга (22,5%), другими саркомами/мезенхимальными и эмбриональными опухолями (33,75%), меньшую часть составили пациенты с герминогенно-клеточными опухолями (11,25%) и назофарингеальной/лимфоэпителиомоподобной опухолью (8,75%) (Таблица 8).

Таблица 8 – Характеристика пациентов

	Группа для рандомизации ($n=80$)
Пол (м/ж)	38/42
Возраст* (лет)	14 [13–16]
Солидные опухоли	80 (100%)
Остеосаркома	19 (23,75%)
Саркома Юинга	18 (22,5%)
Другие саркомы/эмбриональные и мезенхимальные опухоли	27 (33,75%)
Герминогенно-клеточные опухоли	9 (11,25%)
Назофарингеальная/лимфоэпителиомоподобная карцинома	7 (8,75%)
Примечание: *на момент получения первого цикла химиотерапии.	

Многодневные режимы химиотерапии значительно превалировали над однодневными (Таблица 9).

Наиболее часто применяемыми комбинациями химиотерапии стали режимы: доксорубицин 75 мг/м² + цисплатин 120 мг/м² (17%) и винкристин 2 мг/м² + доксорубицин 75 мг/м² + циклофосфан 1200 мг/м² (16%), составы режимов химиотерапии представлены в Таблице 10.

Таблица 9 – Характеристика режимов химиотерапии

	Циклы химиотерапии (n=160)
Однодневные	18 (11,25%)
Многодневные	142 (88,75%)
Двухдневные	47 (30%)
Трехдневные	32 (51,2%)
Четырехдневные	2 (2,2%)
Пятидневные	24 (38,4%)
Восьмидневные	2 (2,2%)

Таблица 10 – Схемы режимов химиотерапии

Режим химиотерапии*	n=160
AP – доксорубицин 75 мг/м ² + цисплатин 120 мг/м ²	28 (17%)
VDC – винкристин 2 мг/м ² + доксорубицин 75 мг/м ² + циклофосфан 1200 мг/м ²	26 (16%)
IE – ифосфамид 9000 мг/м ² + этопозид 500 мг/м ²	20 (12%)
PEI – этопозид 300 мг/м ² + цисплатин 100 мг/м ² + ифосфамид 7500 мг/м ²	14 (9%)
CEV – винкристин 1,5 мг/м ² + карбоплатин 500 мг/м ² + эпирубицин 150 мг/м ²	12 (8%)
ChA – 5-фторурацил 5000 мг/м ² + цисплатин 400 мг/м ²	12 (8%)
HdCarbo/Eto – карбоплатин AUC24 + этопозид 1200 мг/м ²	12 (8%)
I2Vad – винкристин 1,5 мг/м ² + ифосфамид 6000 мг/м ² + доксорубицин 80 мг/м ²	8 (5%)
I3VE – винкристин 1,5 мг/м ² + ифосфамид 9000 мг/м ² + этопозид 450 мг/м ²	8 (5%)
Carbo/Eto – карбоплатин 600 мг/м ² + этопозид 600 мг/м ²	6 (4%)
HdM – метотрексат 12 г/м ²	6 (4%)
HdP – цисплатин 100 мг/м ²	2 (1%)
N6 – винкристин 3 мг/м ² + дакарбазин 1000 мг/м ² + ифосфамид 7500 мг/м ² + доксорубицин 60 мг/м ²	2 (1%)
Gem/P – цисплатин 100 мг/м ² + гемцитабин 1000 мг/м ²	2 (1%)
Susco/Dox – циклофосфан 1350 мг/м ² + доксорубицин 50 мг/м ²	2 (1%)
Примечание: * указаны суммарные дозы препаратов химиотерапии на курс	

Более половины детей, включенных в исследование, ранее получали системную химиотерапию (60%) и подобный режим цитостатического лечения (71% от числа больных, ранее получавших химиотерапию). При этом на предыдущих циклах лечения лишь менее чем у половины пациентов (42%) удалось достигнуть полного контроля ТИР (Таблица 11).

Таблица 11 – Предлеченность и наличие контроля ТИР до включения в исследование

Оцениваемые параметры	Группа для рандомизации (n=80)
Количество пациентов, ранее получавших химиотерапию	48 (60%)
Из них ранее получавших подобный режим химиотерапии	34/48 (71%)
Из них пациентов, у которых был полный контроль ТИР на предыдущем цикле химиотерапии	20/48 (42%)

Эффективность лечения

Эффективность терапии проанализирована у 80 пациентов (ветвь рандомизации для получения 1 цикла химиотерапии с оланзапином ($n=41$), без оланзапина ($n=39$), с последующим перекрестом для получения аналогичного цикла химиотерапии без оланзапина ($n=41$), с оланзапином ($n=39$). Распределение пациентов в группах исследования и причины исключения больных из анализа подробно представлены на Рисунке 3.

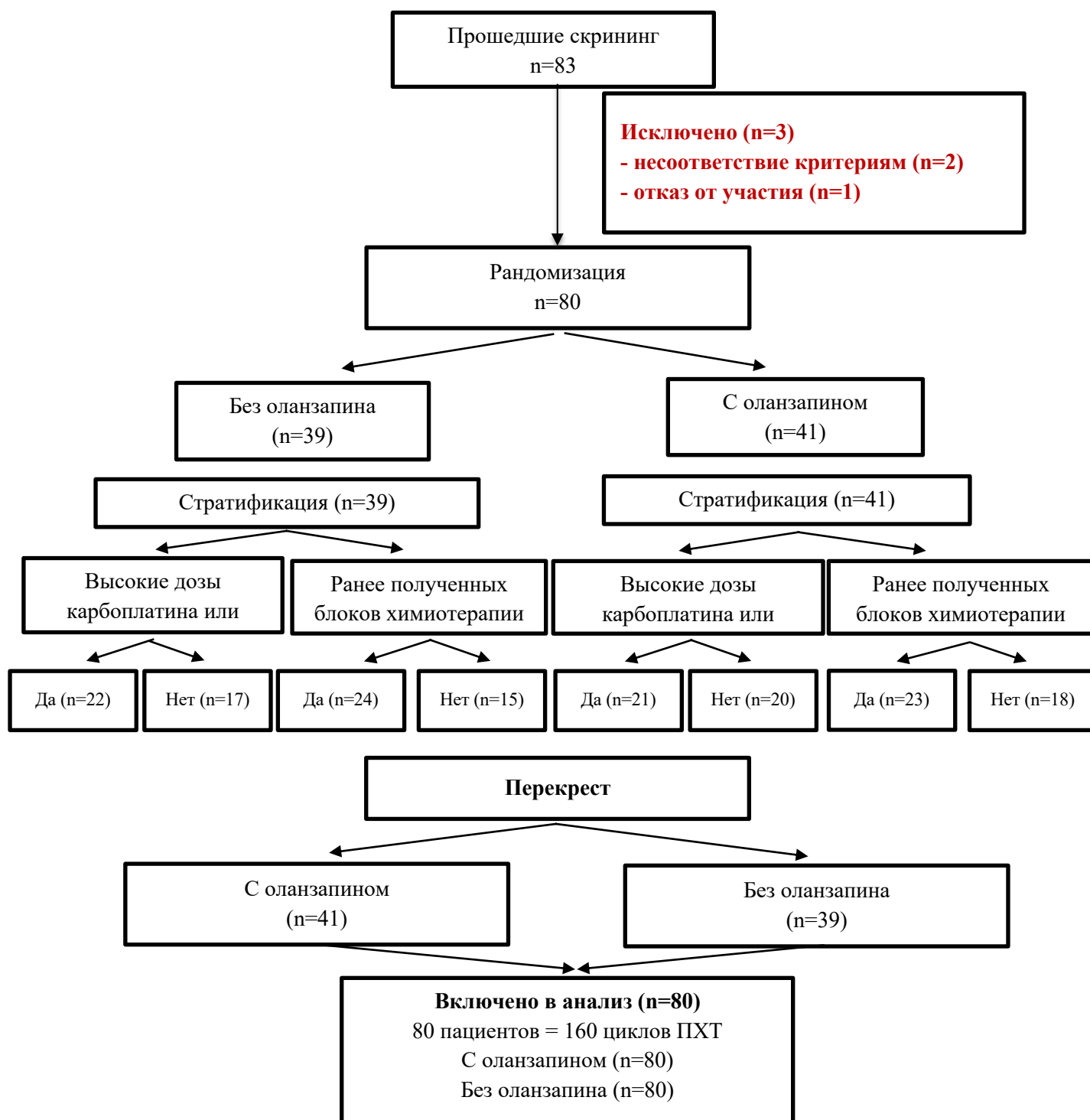


Рисунок 3 – Включенные пациенты и причины исключения больных из анализа

В рамках диссертационной работы проведено сравнение эффективности и безопасности добавления малых доз оланзапина к стандартному трехкомпонентному режиму профилактики ТИР в зависимости от получения или неполучения оланзапина (вне зависимости от того, получал ли пациент препарат изначально или после перекреста). Таким образом, сравнению подвергнуто 80 циклов (41 инициальных и 39 после перекреста) с включением оланзапина и 80 циклов (39 инициальных и 41 после перекреста) без включения препарата.

Основными целями анализа стали: оценка частоты полного контроля ТИР, предпочтение пациентов и безопасность.

Первый показатель определялся как отсутствие тошноты и/или эпизодов рвоты и/или использования дополнительных противорвотных препаратов в период проведения оцениваемого цикла химиотерапии (0–24 ч) и после его окончания (25–120 ч).

Полный контроль ТИР в соответствии с указанным определением достигнут в 79% циклах (63/80) в группе оланзапина по сравнению с 50% в группе профилактики ТИР без оланзапина (40/80) ($p < 0,001$). Показатели контроля ТИР в остром и отсроченном периодах с применением и без применения оланзапина составили 89% и 61% ($p < 0,001$), 80% и 56% ($p < 0,001$) соответственно (Таблица 12).

Таблица 12– Контроль ТИР в группе с оланзапином и в группе без оланзапина

Периоды \ Группа	Без оланзапина (n=80)	С оланзапином (n=80)	p
Острый	61%	89%	<0,001
Отсроченный	56%	80%	<0,001
Общий	50%	79%	<0,001

Таким образом, различия в показателях эффективности профилактики ТИР во всех трех оцениваемых периодах достигли как клинической, так и статистической значимости.

Первый показатель определялся как отсутствие тошноты и/или эпизодов рвоты и/или использования дополнительных противорвотных препаратов в период проведения оцениваемого цикла химиотерапии (0–24 ч) и после его окончания (25–120 ч).

В рамках вторичных целей эффективности профилактики тошноты и рвоты проведена оценка следующих показателей: контроль тошноты и рвоты в остром, отсроченном и общем периодах.

Контроль тошноты в остром, отсроченном и общем периодах между циклами с и без включения оланзапина различался статистически значимо – 89% и 61% ($p < 0,001$), 80% и 56% ($p < 0,001$), 79% и 50% ($p < 0,001$) соответственно (Таблица 13). Помимо этого, и показатели контроля рвоты в остром, отсроченном и общем периодах в циклах с применением и без

применения оланзапина составили 94% и 70% ($p < 0,001$), 85% и 60% ($p < 0,001$), 86% и 59% ($p < 0,001$) соответственно (Таблица 14).

Таблица 13 – Контроль тошноты в группе с оланзапином и в группе без оланзапина

Периоды \ Группа	Без оланзапина (n=80)	С оланзапином (n=80)	p
Острый	61%	89%	<0,001
Отсроченный	56%	80%	<0,001
Общий	50%	79%	<0,001

Таблица 14 – Контроль рвоты в группе с оланзапином и в группе без оланзапина

Периоды \ Группа	Без оланзапина (n=80)	С оланзапином (n=80)	p
Острый	70%	94%	<0,001
Отсроченный	60%	85%	<0,001
Общий	59%	85%	<0,001

Таким образом, различия в показателях эффективности профилактики как тошноты, так и рвоты во всех трех оцениваемых периодах, достигли как клинической, так и статистической значимости.

Вторым оцениваем критерием в рамках анализа стало предпочтение пациентов, то есть выбор самим пациентом режима, который он предпочел бы для дальнейшей профилактики ТИР, исходя из возможности сравнения субъективной переносимости лечения на цикл химиотерапии с и без включения оланзапина в профилактику ТИР. Из 80 детей, участвовавших в исследовании, 76 (95%), выбрали режим профилактики с оланзапином для получения последующих циклов химиотерапии. Лишь четыре пациента не отдали предпочтения ни одному из вариантов профилактики и продолжили получать дальнейшие циклы химиотерапии без использования оланзапина (Рисунок 4).

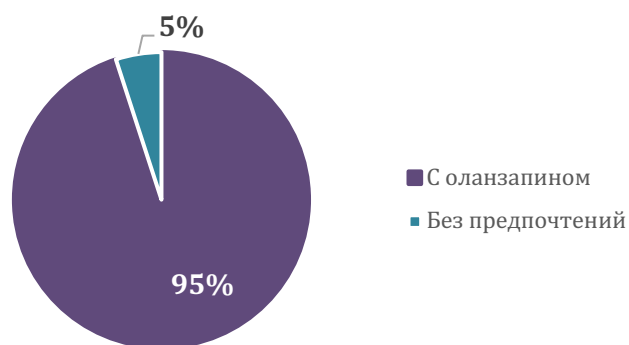


Рисунок 4 – Доля пациентов, после перекреста отдавших предпочтение режиму с оланзапином (n=80)

Оценка факторов риска развития ТИР в группе с оланзапином и в группе без оланзапина

Отдельно нами проанализирована эффективность профилактики ТИР в группах с наличием ранее выявленных факторов, влияющих на риск развития ТИР и определенных как стратифицирующие в рамках данного рандомизированного исследования:

- 1) включение/не включение в режим химиотерапии высоких доз цисплатина (≥ 75 мг/м²) или высоких доз карбоплатина ($AUC \geq 8$);
- 2) получение/не получение ранее высокоэметогенной химиотерапии.

С учетом стратифицирующих факторов, проведено сравнение эффективности и безопасности добавления малых доз оланзапина к стандартному трехкомпонентному режиму профилактики ТИР в зависимости от наличия в режиме химиотерапии высоких доз карбоплатина/цисплатина и наличия ранее проведенных курсов химиотерапии (предлеченности).

Таким образом, сравнению подвергнуто:

- 1) 43 цикла с высокими дозами платиновой группы препаратов, которые получили профилактику ТИР с включением оланзапина и 43 цикла с высокими дозами платиновой группы препаратов с профилактикой ТИР без оланзапина;
- 2) 47 циклов с наличием ранее проведенной химиотерапии в анамнезе, которые получили профилактику ТИР с включением оланзапина и 47 цикл с наличием ранее проведенной химиотерапии в анамнезе с профилактикой ТИР без оланзапина.

Результаты проведенного анализа продемонстрировали значимое преимущество оланзапин-содержащего режима профилактики ТИР в группе пациентов с наличием факторов риска развития ТИР. Так, показатели контроля ТИР в остром, отсроченном и общем периодах между циклами с и без включения оланзапина в режиме химиотерапии с наличием высоких доз цисплатина/карбоплатина составили 81% и 49% ($p < 0,001$), 65% и 35% ($p < 0,001$), 65% и 33% ($p < 0,001$) соответственно (Таблица 15). Помимо этого, и отдельные показатели (контроль тошноты и контроль рвоты) в группе с оланзапином во всех трех оцениваемых периодах также достигли статистически значимого различия (Таблицы 16–17).

Таблица 15 – Контроль ТИР при наличии в режиме химиотерапии высоких доз цисплатина/высоких доз карбоплатина

Группа	Без оланзапина (n=43)	С оланзапином (n=43)	p
Периоды			
Острый	49%	81%	<0,001
Отсроченный	35%	65%	<0,001
Общий	33%	65%	<0,001

Таблица 16 – Контроль тошноты при наличии в режиме химиотерапии высоких доз цисплатина/высоких доз карбоплатина

Периоды \ Группа	Без оланзапина (n=43)	С оланзапином (n=43)	p
Острый	49%	81%	<0,001
Отсроченный	35%	65%	<0,001
Общий	33%	65%	<0,001

Таблица 17 – Контроль рвоты при наличии в режиме химиотерапии высоких доз цисплатина/высоких доз карбоплатина

Периоды \ Группа	Без оланзапина (n=43)	С оланзапином (n=43)	p
Острый	53%	88%	<0,001
Отсроченный	40%	74%	<0,001
Общий	37%	74%	<0,001

Показатели контроля ТИР в остром, отсроченном и общем периодах между циклами с и без включения оланзапина с наличием ранней предпочтительности составили 98% и 64% ($p<0,001$), 89% и 64% ($p<0,001$), 89% и 53% ($p<0,001$) соответственно (Таблица 18). Контроль тошноты в остром, отсроченном и общем периодах между циклами с и без включения оланзапина различался статистически значимо – 98% против 64% ($p<0,001$), 89% против 64% ($p<0,001$) и 89% против 53% ($p<0,001$) соответственно (Таблица 19). Показатели контроля рвоты в остром, отсроченном и общем периодах в циклах с применением и без применения оланзапина составили 98% и 77% ($p<0,001$), 91% и 68% ($p<0,001$), 91% и 68% ($p<0,001$) соответственно (Таблица 20).

Таблица 18 – Контроль ТИР у больных, ранее получавших химиотерапию

Периоды \ Группа	Без оланзапина (n=47)	С оланзапином (n=47)	p
Острый	64%	98%	<0,001
Отсроченный	64%	89%	<0,001
Общий	53%	89%	<0,001

Таблица 19 – Контроль тошноты у больных, ранее получавших химиотерапию

Периоды \ Группа	Без оланзапина (n=47)	С оланзапином (n=47)	p
Острый	64%	98%	<0,001
Отсроченный	64%	89%	<0,001
Общий	53%	89%	<0,001

Таблица 20 – Контроль рвоты у больных, ранее получавших химиотерапию

Периоды \ Группа	Без оланзапина (n=47)	С оланзапином (n=47)	p
Острый	77%	98%	<0,001
Отсроченный	68%	91%	<0,001
Общий	68%	91%	<0,001

Таким образом, как показатель контроля ТИР, так и отдельные показатели (контроль тошноты и контроль рвоты) в группе с оланзапином во всех трех оцениваемых периодах достигли статистически значимого различия.

Нежелательные явления

С учетом спектра НЯ выявленных в ходе крупных проспективных исследований с применением оланзапина, нами выделены НЯ наибольшего интереса, оцениваемые в данном анализе: седация, изменение масса тела, изменение уровня ГГТ и триглицеридов.

Как в группе с оланзапином, так и в группе без оланзапина отмечено развитие седации, но ни один из циклов не сопровождался седацией более 2 степени выраженности. Необходимо отметить лишь то, что циклы с использованием оланзапина статистически значимо чаще сопровождалась седацией 2 степени выраженности – 47% циклов с оланзапином против 12% циклов без оланзапина ($p < 0,001$) (Таблица 21).

Таблица 21 – Седативный эффект в группе с оланзапином и в группе без оланзапина

НЯ \ Группа	Без оланзапина (n=80)	С оланзапином (n=80)	p
Седативный эффект	76%	96%	<0,001
Седативный эффективный 1 степени	64%	49%	0,074
Седативный эффективный 2 степени	12%	47%	<0,001

Вторым оцениваемым нежелательным явлением, потенциально ассоциированным с приемом оланзапина, стало повышение массы тела. У большинства больных, включенных в исследование, за период его проведения было отмечено изменение массы тела (повышение/снижение более чем на 1000 г). Однако оно было разнонаправленным в зависимости от того, какой вид профилактики ТИР пациент получал в процессе данного цикла терапии. Вне зависимости от ветви рандомизации циклы с использованием оланзапина чаще сопровождалась повышением массы тела детей, циклы без оланзапина – снижением. Стоит отметить, что практически у половины детей (40%), получивших высокоэметогенную химиотерапию на фоне четырехкомпонентного режима профилактики с оланзапином отмечено повышение массы тела.

Напротив, в группе без оланзапина наблюдалась потеря веса у большей части детей (52%) (Таблица 22).

Таблица 22 – Изменение массы тела в группе с оланзапином и в группе без оланзапина

Группа		Без оланзапина (n=80)	С оланзапином (n=80)	p
Изменение массы тела	Уменьшение	52%	0%	<0,001
	Повышение	0%	40%	<0,001

Со стороны лабораторных показателей, как в группе детей, получивших режим профилактики с оланзапином, так и в группе без оланзапина, со стороны лабораторных показателей (ГГТ и триглицериды) изменений не было (Таблица 23).

Таблица 23 – Уровень триглицеридов и ГГТ в группе с оланзапином и в группе без оланзапина

Группа		Без оланзапина (n=80)	С оланзапином (n=80)	p
Отклонение уровня ГГТ		0%	0%	-
Отклонение уровня триглицеридов		0%	0%	-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно считать доказанным, что используемые в настоящее время режимы профилактики ТИР у детей и подростков недостаточно эффективны, а отношение к проблеме ТИР как к решенной в большей степени обусловлено неадекватной фиксацией фактов развития этого осложнения врачами. Режим антиэметической терапии, содержащий малые дозы оланзапина, ингибитор 5-НТ₃-рецептора, апрепитант и глюкокортикостероид, продемонстрировал высокую эффективность и безопасность в профилактике ТИР у пациентов педиатрического профиля, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Результаты исследования доказывают превосходство оланзапин-содержащего режима перед стандартной трехкомпонентной терапией в отношении полного контроля ТИР на фоне лечения при отсутствии нежелательных явлений 3 степени и выше, связанных с приемом оланзапина.

Внедрение в клиническую практику четырехкомпонентного режима профилактики ТИР на основе оланзапина будет способствовать улучшению качества лечения онкологических пациентов. Очевидно, что проведение адекватной и наиболее эффективной антиэметической терапии с первого же цикла химиотерапии является необходимым для снижения риска развития этих осложнений в последующем.

ВЫВОДЫ

1. Стандартный трехкомпонентный режим профилактики ТИР, включающий глюкокортикостероид, ингибитор 5-НТ₃-рецептора, антагонист NK₁-рецептора, применяемый только в дни введения химиотерапии, обладает недостаточной эффективностью, так как позволяет достигнуть полного контроля ТИР на фоне высокоэметогенной химиотерапии лишь в 43% случаев. Рвота в остром периоде развивается у 21% больных, тошнота – у 32%, в отсроченном периоде – у 33% и 48%, соответственно.

2. Специализированный опросник и шкалы, ориентированные под детский возраст, позволяют выявить реальный риск развития ТИР у детей, получающих высокоэметогенную химиотерапию (частота отсутствия полного контроля ТИР 57%), в то время как методы оценки, используемые в рутинной клинической практике, статистически значимо занижают этот показатель – частота развития ТИР 82% ($p < 0,001$), что приводит к неадекватной оценке значимости данной проблемы.

3. Оланзапин обладает высокой эффективностью при лечении рефрактерной и прорывной ТИР у детей, уже получивших максимальную стандартную трехкомпонентную профилактику ТИР после высокоэметогенной химиотерапии.

4. По данным рандомизированного исследования четырехкомпонентный режим профилактики ТИР, включающий малые дозы оланзапина по сравнению со стандартно используемым трехкомпонентным режимом, позволяет статистически значимо увеличить частоту достижения полного контроля ТИР с 50% до 79% ($p < 0,001$), полного контроля рвоты с 59% до 85% ($p < 0,001$) и тошноты с 50% до 79% ($p < 0,001$). Статистически значимое преимущество ($p < 0,001$) оланзапин-содержащей профилактики отмечается как в отношении острой, так и в отношении отсроченной ТИР.

5. Среди пациентов, получивших оба варианта профилактики ТИР в рамках рандомизированного исследования (перекрест) четырехкомпонентный режим профилактики с включением оланзапина предпочитают для продолжения лечения 95% больных.

6. Нежелательные явления, ассоциированные с приемом малых доз оланзапина – седация, встречающаяся у 96% больных и набор веса у 40%, выражены незначительно (<3 степени согласно критериям СТСАЕ v.05) и не приводят к необходимости отмены или коррекции дозы препарата. Лабораторных нарушений, характерных для высоких доз оланзапина, у режима с малыми дозами препарата не отмечается.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выбора адекватного режима профилактики ТИР на первом этапе необходимо определение уровня эметогенности режима противоопухолевой терапии, который планируется использовать у пациента. Уровень эметогенности влияет на выбор препаратов для профилактики ТИР, их дозы и длительность применения.
2. Уровень эметогенности необходимо определять, опираясь на рекомендации EGO, COG и ASCO. Использование двух вариантов (педиатрический и взрослый) обусловлено их неполной взаимозаменяемостью (часть препаратов, присутствующих в рекомендациях ASCO, пока не оценена по степени эметогенности педиатрическими рекомендациями, однако уже применяется у детей).
3. Адекватный режим профилактики ТИР, соответствующий уровню эметогенности, необходимо использовать с первого курса химиотерапии.
4. При проведении высокоэметогенной химиотерапии пациент находится в риске развития как острой (в первые 24 часа после введения цитостатиков), так и отсроченной (в течение нескольких последующих дней после завершения химиотерапии) ТИР. Противорвотная профилактика должна продолжаться в течение всего времени, пока пациент находится в риске развития этих осложнений (день/дни химиотерапии и в течение 3-х дней после ее окончания).
5. Оптимальная профилактика острой ТИР предусматривает использование четырехкомпонентной схемы, включающей ингибиторы 5-НТ₃-рецептора, ингибиторы NK₁-рецептора, дексаметазон и оланзапин в дозе 0,07 мг/кг (максимально 5 мг).
6. Для профилактики отсроченной ТИР, проводимой в течение 3-х дней после завершения введения цитостатиков, используют комбинацию антагониста 5-НТ₃-рецептора, дексаметазона и оланзапина.
7. Для адекватной оценки ТИР целесообразно использование специализированного опросника и валидированных детских шкал BARF и PeNAT.
8. Малые дозы оланзапина (0,07 мг/кг, максимально 5 мг) должны быть рекомендованы для рутинного использования в качестве стандартного компонента профилактики ТИР на фоне высокоэметогенной химиотерапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Жуков, Н.В. Профилактика и лечение тошноты и рвоты у детей и подростков, получающих противоопухолевую терапию. Текущее состояние и потенциальные пути улучшения / Н.В. Жуков, Л.Л. Казакова, Г.А. Новичкова // **Вопросы гематологии/онкологии**

и иммунопатологии в педиатрии. – 2020. – Т. 19, № 4. – С. 205-223. – doi: org/10.24287/1726-1708-2020-19-4-205-223.

2. **Рабаева, Л.Л.** Тошнота и рвота на фоне высокоэметогенной химиотерапии у детей и подростков. Скрытая проблема / **Л.Л. Рабаева, Н.В. Жуков** // **Российский журнал детской гематологии и онкологии.** – 2022. – № 2. – С. 46-53. – doi: org/10/21682/2311-1267-2022-9-2-46-53.

3. **Жуков, Н.В.** Эффективность стандартной профилактики тошноты и рвоты у детей, получающих высокоэметогенную химиотерапию: данные реальной клинической практики / **Н.В. Жуков, Л.Л. Рабаева** // **Педиатрия им. Г.Н. Сперанского.** – 2022. – Т. 101, № 4. – С. 172-179. – doi: 10.24110/0031-403X-2022-101-4-172-179.

4. **Жуков, Н.В.** Эффективность и безопасность малых доз оланзапина в профилактике тошноты и рвоты у детей и подростков, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Промежуточные результаты рандомизированного исследования / **Н.В. Жуков, Л.Л. Рабаева, Д.В. Литвинов** // **Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.** – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 70-82. – doi: 10.24287/1726-1708-2022-21-4-70-82.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

5-HT₃ – рецептор 5-гидрокситриптамина 3-го типа

ASCO – Американская Ассоциация Клинических Онкологов (англ. American Society of Clinical Oncology)

BARF – визуально-аналоговая шкала Бакстера (англ. Baxter Animated Retching Faces COG – Детская Онкологическая Группа (англ. Children’s Oncology Group)

ECOG – восточная кооперативная онкологическая группа (англ. Eastern Cooperative Oncology Group)

ESMO – Европейское Общество Медицинской Онкологии (англ. European Society of Medical Oncology)

MASCC – Многонациональная Ассоциация Поддерживающей терапии при раке (англ. Multinational Association of Supportive Care in Cancer)

NCI CTCAE – общие терминологические критерии нежелательных явлений Национального Института Рака (англ. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)

NCCN – Национальное Онкологическое Общество (англ. National Comprehensive Cancer Network)

NK1 – нейрокининовые рецептора 1-го типа

PeNAT – шкала для оценки детской тошноты (англ. Pediatric Nausea Assessment Tool) POGO –

Канадская Педиатрическая Онкологическая Группа (англ. Pediatric Oncology Group of Ontario)

REDCap – серверная программа для исследования данных (англ. Research Electronic Data Capture)

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВГН – верхняя граница нормы

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

НОДГО – Национального общества детских онкологов и гематологов

НЯ – нежелательные явления

РОДО – Российского общества детских онкологов

США – Соединенные штаты Америки

ТИР – тошнота и рвота

ЦНС – центральная нервная система