

¹ *Национальный
медицинский
исследовательский центр
онкологии
им. Н.Н. Блохина
Минздрава РФ
(Москва, Россия)*

² *Научный центр
экспертизы
средств медицинского
применения
Минздрава России
(Москва, Россия)*

ДОСТУПНОСТЬ СОВРЕМЕННОЙ АНТИЭМЕТОГЕННОЙ ТЕРАПИИ В РОССИИ: АНАЛИЗ ГОСУДАРСТВЕННЫХ ЗАКУПОК ДЛЯ ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

А.А. Румянцев¹, А.С. Тюляндина¹, М.Ю. Федянин¹, А.А. Трякин¹,
И.А. Покатаев¹, Н.А. Румянцев², С.А. Тюляндин¹

AFFORDABILITY OF APREPITANT
FOR CANCER PATIENTS IN ROUTINE CLINICAL PRACTICE IN RUSSIA:
ANALYSIS OF GOVERNMENT-ESTABLISHED DATABASE

А.А. Румянцев¹

*Врач-онколог, отделение клинической фармакологии и химиотерапии,
НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России,
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23.
E-mail: alexeyntta@gmail.com.*

А.С. Тюляндина¹

*Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник,
отделение клинической фармакологии и химиотерапии.*

М.Ю. Федянин¹

*Доктор медицинских наук, старший научный сотрудник,
отделение клинической фармакологии и химиотерапии.*

А.А. Трякин¹

*Доктор медицинских наук, главный научный сотрудник,
отделение клинической фармакологии и химиотерапии.*

И.А. Покатаев¹

*Кандидат медицинских наук, научный сотрудник,
отделение клинической фармакологии и химиотерапии.*

Н.А. Румянцев²

*Кандидат медицинских наук,
эксперт управления №1 по эффективности
и безопасности лекарственных средств,
НЦ ЭСМП Минздрава России,
127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.*

С.А. Тюляндин¹

*Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий отделением клинической фармакологии и химиотерапии.*

А.А. Rumyantsev¹

*Oncologist,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy,
N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology,
115478, Moscow, Kashirskoe shosse, 23.
E-mail: alexeyntta@gmail.com.*

A.S. Tyulyandina¹

*Doctor of Medicine, Senior Researcher,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.*

М.Ю. Fedyanin¹Doctor of Medicine, Senior Researcher,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.А.А. Tryakin¹Doctor of Medicine, Chief Researcher,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.I.A. Pokatayev¹Candidate of Medicine, Researcher,
Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy.N.A. Rumyantsev²Candidate of Medicine,
Expert of the Division №1
for Medicinal Products Evaluation,
Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
127051, Moscow, Petrouskij bulvar, 8, 2.S.A. Tyulyandin¹Doctor of Medicine, Professor,
Head of Department of Clinical Pharmacology
and Chemotherapy.

Рациональность: назначение апрепитант-содержащих трехкомпонентных режимов профилактики тошноты и рвоты (ТиР) – общепризнанный стандарт лечения пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Частота назначения препаратов апрепитанта онкологическим пациентам в России неизвестна.

Материалы и методы: для проведения исследования был проведен анализ единой базы электронных аукционов государственных закупок апрепитанта и фосапрепитанта, а также цисплатина за период с 01.01.2015 по 01.01.2018. Последний был выбран для ориентировочной оценки количества пациентов, получающих высокоэметогенную терапию.

Результаты: было идентифицировано 278 аукционов на закупку препаратов апрепитанта, закуплено 77 045 упаковок препарата. За аналогичный период времени было закуплено 32474890 мг цисплатина, что эквивалентно проведению 240 555 курсов высокоэметогенной химиотерапии (при курсовой дозе 75 мг/м² 1 раз в 21 день и средней площади поверхности тела 1,8 м²). Показатель обеспеченности пациентов препаратами апрепитанта составил 32%. Выявлена значительная межрегиональная вариабельность: наилучшая обеспеченность (99%) отмечена в Северо-Западном Федеральном округе, наихудшая – в Приволжском федеральном округе (8,8%).

Заключение: большинство онкологических пациентов в России не имеют доступа к современной антиэметогенной терапии. Необходима разработка эффективных и более доступных методов профилактики ТиР, а также улучшение снабжения онкологических учреждений препаратами для профилактики ТиР.

Ключевые слова: апрепитант, фосапрепитант, высокоэметогенная химиотерапия, цисплатин, доксорубицин.

Introduction: aprepitant-based prophylaxis for chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is an established standard of care for cancer patients receiving high-emetogenic chemotherapy (HEC). However, no studies addressed the issues of affordability of aprepitant in Russia and other low-resources countries.

Material and methods: for the purposes of this trial we collected data from government-establish electronic database which use is mandatory for every government-funded healthcare organization. We conducted the analysis of this database for electronic public procurement auctions of aprepitant and fosaprepitant, as well as cisplatin for the period from 01.01.2015 to 01.01.2018. The latter was chosen as a rough estimate of the number of patients receiving highly emetogenic therapy in Russia.

Results: we identified 278 electronic auctions for the purchase of aprepitant/ fosaprepitant. During the study period 77 045 packages of these drugs were purchased. For the same period 32474890 mg of cisplatin was purchased. This amount of cisplatin is equivalent to 240 555 courses of HEC with an average dose of 75 mg/m² per course and an average body surface area of 1,8 m². The estimated rate of affordability of aprepitant drugs for cancer was only 32%. Significant interregional variability was revealed.

Conclusions: the vast majority of cancer patients in Russia do not have access to modern antiemetic therapy. The development of effective and more affordable methods for the prevention of CINV remains an unmet need.

Keywords: aprepitant, Russia, healthcare, drugs affordability.

Введение

Развитие лекарственной терапии онкологических заболеваний привело к появлению в клинической практике большого количества эффективных противоопухолевых агентов и их комбинаций, обладающих выраженным эметогенным потенциалом [1]. Наиболее ярким примером высоко эметогенного препарата является цисплатин: по историческим данным на фоне его применения более 90% пациентов испытывали тошноту и рвоту (ТиР) [2].

За последние 30 лет в клиническую практику вошло множество противорвотных препаратов, были

разработаны эффективные режимы профилактики и лечения ТиР, существенно снизивших риск этих осложнений. Среди наиболее значимых событий в истории развития антиэметогенной терапии можно выделить выявление противорвотной активности глюкокортикостероидов (1981), одобрение ондансетрона, первого ингибитора 5-HT₃ рецепторов (1991), а также появление ингибиторов NK₁-рецепторов (2003) [3, 4].

Первым препаратом класса ингибиторов NK₁-рецепторов стал апрепитант [4]. Данный препарат блокирует взаимодействие субстанции Р и её мишень – NK₁-рецепторов. В двух крупных исследованиях

III фазы было показано, что добавление препарата к стандартной противорвотной терапии позволяет увеличить показатель полного ответа на антиэметогенную терапию в общем периоде терапии (120 ч. после лечения) с 43–52% до 63–73% [5, 6].

В зависимости от риска развития ТИР на фоне лечения противоопухолевые препараты разделяются на 4 класса: высоко-, умеренно-, низко- и минимально-эметогенные. Риск ТИР при использовании препаратов данных классов в отсутствии адекватной профилактической терапии составляет >90%, 30–90%, 10–30% и <10% соответственно [2, 7, 8].

В настоящее время к высокоэметогенным относят режимы, содержащие цисплатин, карбоплатин (в дозе АUC ≥ 4), доксорубин (≥ 60 мг/м²), эпирубин (≥ 90 мг/м²), циклофосфамид (>1500 мг/м²), ифосфамид (≥ 2 г/м² за 1 введение), кармустин (>250 мг/м²), дакарбазин, мехлорэтамин и стрептозоцин, а также режим АС (антрациклины + циклофосфамид).

Современные отечественные и зарубежные рекомендации единогласно требуют применения многокомпонентных схем профилактики ТИР с включением антагонистов NK₁ и 5-HT₃ рецепторов, а также глюкокортикостероидов для всех пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию [7, 9–11]. 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-HT₃-рецепторов и глюкокортикостероиды [5, 6, 12].

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 превышать стоимость химиотерапевтических агентов. В условиях дефицита средств системы здравоохранения это может сделать недоступными эти препараты для многих онкологических пациентов, однако анализа использования рекомендуемых режимов профилактики ТИР в России проведено не было. Данная статья посвящена обзору реальной клинической практики применения трехкомпонентных режимов профилактики ТИР в государственных учреждениях здравоохранения.

Материалы и методы

Для проведения 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 апрепитанта и фосапрепитанта 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>).

В ходе отбора необходимой информации мы выделили данные об электронных аукционах, проведенных 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. Предполагалось, что препараты апрепитанта назначаются в соответствии с одобренной инструкцией по применению – 1 упаковка/ флакон препарата на 1 курс химиотерапии.

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

Вторым этапом 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, аналогичными использованным при оценке закупок препаратов апрепитанта. Единственным отличием стало то, что не проводился поиск по отдельным торговым наименованиям препаратов цисплатина.

Результаты

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 77 045 упаковок апрепитанта и фосапрепитанта, в т. ч. 58118 упаковок апрепитанта и 18927 флаконов фосапрепитанта. Данного количества лекарственных препаратов достаточно для проведения 77 045 курсов высокоэметогенной химиотерапии.

На рис. 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.

Как видно из данных, представленных на рис. 1, отмечается постепенное возрастание потребление 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 государствен-

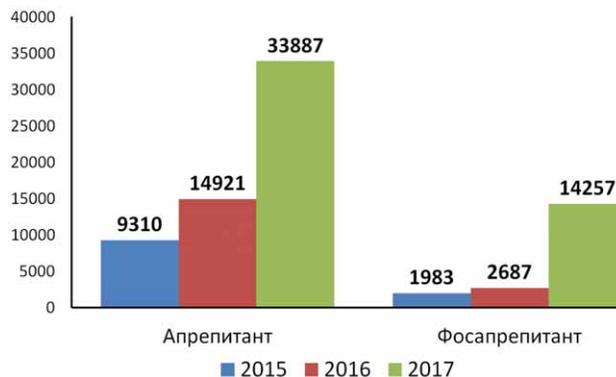


Рис. 1. Динамика потребления апрепитанта и фосапрепитанта в России в период 2015–2017 год (по оси ординат – количество флаконов/упаковок препарата)

ными учреждениями здравоохранения в 2015, 2016 и 2017 годах составили 53 080 440 руб., 85 817 718 руб. и 237 474 347 руб., соответственно ($p < 0,001$); суммарные затраты за 3 года на закупку препаратов апрепитанта составили 376 372 504 руб. Средняя закупочная цена упаковки апрепитанта составляет 4 485 руб. Нами не было выявлено достоверных различий в стоимости упаковки препарата в различных федеральных округах России.

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 года по 01 января 2018 года. Суммарно в ходе их проведения было закуплено 32 474 890 мг цисплатина. С учетом средней курсовой дозы цисплатина 75 мг/м² и средней площади поверхности тела пациента 1,8 м² закупленное количество цисплатина эквивалентно проведению 240 555 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 высокоэметогенным препаратам также относят доксорубин, эпирубин, ифосфамид и циклофосфамид в высоких дозах, дакарбазин и

Таблица 1.

Соотношение закупок препаратов апрепитанта и цисплатина в различных федеральных округах

Федеральный округ	Апрепитант ¹	Цисплатин ²	Обеспеченность (%)
Центральный	18647	77875	23,9%
• в т.ч. Москва и МО	8980	35439	25,3%
• остальной регион	9667	42436	22,7%
СЗФО	35546	35884	99,1%
• в т.ч. СПб и область	30398	19359	157,0%
• остальной регион	5148	16225	31,7%
Сибирский	7650	14030	54,5%
Южный и СКФО	5505	47624	11,6%
Уральский	4843	22260	21,8%
Приволжский	3390	38390	8,8%
Дальневосточный	1464	4493	32,6%
Всего	77045	240555	32%

МО – Московская Область, СПб – Санкт-Петербург, СЗФО – Северо-Западный Федеральный округ, СКФО – Северо-Кавказский Федеральный Округ; ¹ – указано количество пачек, 1 пачка = 1 курс терапии; ² – указано количество курсов терапии.

карбоплатин в дозе AUC \geq 4. Указанные препараты не были включены в анализ по причинам, подробно описанным в разделе «Обсуждение».

Для оценки снабжения препаратами апрепитанта различных регионов Российской Федерации мы до-

полнительно проанализировали закупки в различных регионах нашей страны. При более подробном анализе данных было выявлено, что 39 378 упаковок апрепитанта/ фосапрепитанта (51,1%) – более половины закупаемых объемов препаратов – приходится

Таблица 2.

Динамика обеспеченности препаратами апрепитанта в различных регионах России

	2015			2016			2017		
	АПР	ЦИС	КО, %	АПР	ЦИС	КО, %	АПР	ЦИС	КО, %
ДФО	240	1093	22%	405	2252	18%	819	1148	71%
Приволжский ФО	847	13360	6%	1343	10189	13%	1200	14823	8%
СЗФО	2432	11747	21%	7386	11385	65%	25529	11270	227%
без СПб и ЛО	1230	8154	15%	1866	4515	41%	2119	2374	89%
в т.ч. СПб и ЛО	1202	3592	33%	5520	6870	80%	23410	8896	263%
Сибирский ФО	1945	4737	41%	1085	5550	20%	4620	3743	123%
Уральский ФО	757	7123	11%	1236	9002	14%	2850	6135	46%
Центральный ФО	4472	29720	15%	4473	25546	18%	9702	24091	40%
без Москвы и МО	2069	15818	13%	1921	14494	13%	5677	13605	42%
в т.ч. Москва и МО	2403	13902	17%	2552	11052	23%	4025	10486	38%
Южный и СКФО	600	22594	3%	1680	16401	10%	3424	8629	40%

ФО – федеральный округ, ДФО – Дальневосточный Федеральный округ, СЗФО – Северо-Западный Федеральный Округ, СКФО – Северо-Кавказский Федеральный Округ, МО – Московская Область, СПб – Санкт-Петербург, ЛО – Ленинградская Область; КО – коэффициент обеспеченности.



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

на онкологические клиники, расположенные на территории Москвы/ Московской Области (11,6% [8980 упаковок]) и Санкт-Петербурга/ Ленинградской области (39,5% [30 398]). 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 табл. 1.

Как видно из табл. 1, наилучшая обеспеченность препаратами апрепитанта отмечается в СЗФО и Сибирском федеральном округе, но, как отмечалось выше, в первом случае практически весь объем закупок препаратов апрепитанта приходится на Санкт-Петербург и Ленинградскую область. 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%.

В тоже время показатель обеспеченности препаратами апрепитанта в Приволжском федеральном округе составил всего 8,8%, а в Южном федеральном округе и СКФО – 11,6%, что указывает на выраженный дефицит NK_1 -ингибиторов во входящих в состав этих федеральных округов регионах и низкую доступность эффективной антиэметогенной терапии. На рис. 2 представлены графические данные по обеспеченности различных регионов препаратами апрепитанта.

Мы также проанализировали динамику соотношения закупок цисплатина и препаратов апрепитанта в период 2015–2017 год в различных регионах Российской Федерации. Результаты суммированы в

табл. 2. Результаты анализа показали тенденцию к увеличению коэффициента обеспеченности препаратами апрепитанта в 2017 году по сравнению с 2015 и 2016 годами, однако в большинстве регионов данной показатель по-прежнему составляет менее 50%. В Приволжском Федеральном округе обеспеченность препаратами апрепитанта по состоянию на 2017 год составила всего 8%.

Таким образом, полученные данные указывают на недостаточное обеспечение онкологических пациентов эффективными противорвотными препаратами – препараты апрепитанта недоступны для большинства онкологических пациентов в России. Это подчеркивает важность принятия мер, направленных на повышение доступности современных методов профилактики ТиР, а также разработки и внедрения в практику новых режимов противорвотной терапии.

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 количества пациентов, нуждающихся в трехкомпонентной антиэметогенной терапии, был выбран цисплатин – препарат, обладающий наибо-

лее 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, доксорубин, эпирубин 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, 68% пациентов получает профилактическую двухкомпонентную антиэметогенную терапию, которая характеризуется значительно меньшей эффективностью по сравнению с режимами, включающие антагонистыNK₁-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 обеспеченности препаратами апрепитанта в Москве был несколько ниже, чем в среднем по России, особенно – с учетом только препарата, закупленного в учреждения, оказывающие помощь взрослым пациентам.

В тоже 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 [13]. При оценке динамики потребления препаратов апрепитанта в различных регионах было выявлено, что за период 2015–2017 год в большинстве федеральных округов обеспеченность пациентов препаратами апрепитанта улучшилась – за исключением Приволжского феде-

рального округа, где показатель обеспеченность в 2017 году составлял всего 8%.

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 [14].

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 руб. В свою очередь, наиболее популярными режимами химиотерапии в составе указанных групп КСГ являются [15, 16]:

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

Соответственно, наивным будет предположение, что при таких тарифах на оказание медицинской помощи клиники смогут активно включать апрепитант в режимы высокоэметогенной химиотерапии при стоимости этого препарата ≈4500 руб. за курс.

С другой стороны, в настоящее время значительная доказательная база указывает на возможность замены дорогостоящих антагонистов NK1-рецепторов на альтернативные препараты, например – атипичный антипсихотический препарат оланзапин. Этот препарат обладает ингибирующей активностью в отношении 5-HT_{2a}, 5-HT_{2c}, 5-HT₃, 5-HT₆ рецепторов, дофаминовых рецепторов (D₁₋₄), H₁-гистаминовых рецепторов, а также холинергической и адренергической систем путей передачи сигнала в центральной нервной системе.

В 2011 году Navari и соавт. опубликовали результаты исследования III фазы (n=241). Авторы показали, что оланзапин- и апрепитант-содержащие режимы противорвотной терапии могут обладать сопоставимой активностью. Полный контроль ТiP был достигнут у 77% пациентов в группе оланзапина

и 73% в группе апрепитанта ($p > 0,05$). Оланзапин превосходил апрепитант в контроле над тошнотой (69% и 38%, $p < 0,05$) [17]. Эффективность этого препарата была продемонстрирована и в ряде других рандомизированных исследований [18–20]. В то же время стоимость оланзапина не превышает 200 руб. на один курс химиотерапии. С учетом высокой клинической эффективности и фармакоэкономических преимуществ, оланзапин может стать основой для разработки режимов профилактики ТiP.

Заключение

Полученные результаты свидетельствуют о неудовлетворительном качестве проведения профилактической антиэметогенной терапии в рутинной клинической практике, что подчеркивает важность как улучшения финансирования оказания противоопухолевой терапии за счет включения в схемы апрепитанта, так и разработки с последующим внедрением в практику новых режимов профилактики ТiP.

Список литературы

1. De Vita V.T., Chu E. A History of Cancer Chemotherapy // Cancer Research. – 2008. – Vol. 68, № 21. – P. 8643–8653.
2. Hesketh P.J., Kris M.G., Grunberg S.M., Beck T., Hainsworth J.D., Harker G., Aapro M.S., Gandara D., Lindley C.M. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy // J Clin Oncol. – 1997. – Vol. 15, № 1. – P. 103–109.
3. Aapro M., Alberts D. High-dose dexamethasone for prevention of cis-platin-induced vomiting // Cancer Chemother Pharmacol. – 1981. – Vol. 7, № 1. – P. 11–14.
4. Navari R.M., Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting // N Eng J Med. – 2016. – Vol. 374, № 14. – P. 1356–1367.
5. Poli-Bigelli S., Rodrigues-Pereira J., Carides A.D., Julie Ma G., Eldridge K., Hipple A., Evans J.K., Horgan K.J., Lawson F. On behalf of the Aprepitant Protocol 054 Study Group. 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 // Cancer. – 2003. – Vol. 97, № 12. – P. 3090–3098.
6. Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J., Warr D.G., Roila F., de Wit R., Chawla S.P., Carides A.D., Ianus J., Elmer M.E., Evans J.K., Beck K., Reines S., Horgan K.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 // J Clin Oncol. – 2003. – Vol. 21, № 22. – P. 4112–4119.
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. National Comprehensive Cancer Network, 2019. – [Электронный источник]. – URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf. Дата обращения: 22 июля, 2019.
8. Grunberg S.M., Warr D., Gralla R.J., Rapoport B.L., Hesketh P.J., Jordan K., Espersen B.T. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity – state of the art // Support Care Cancer. – 2011. – Vol. 19, № S1. – P. 43–47.
9. Абрамов М., Болотина Л., Булавина И., Горбунова В., Давиденко И., Жукова Л., Королева И., Казанцева М., Личиницер М., Манихас Г., Поддубная И., Птушкин В., Серяков А., Снеговой А., Тюляндин С., Хасанов Р. Ассоциация Онкологов России. Клинические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у больных, получающих химио- и лучевую противоопухолевую терапию. 2014. – [Электронный источник]. – URL: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/49.pdf>. Дата обращения: 22 июля 2019.
10. Владимиров Л.Ю., Гладков О.А., Когония Л.М., Королева И.А., Семизлазова Т.Ю. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2018. – Т. #3s2. – С. 502–511.
11. Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E., Bohlke K., Barbour S.Y., Clark-Snow R.A., Danso M.A., Dennis K., Dupuis L.L., Dusetzina S.B., Eng C., Feyer P.C., Jordan K., Noonan K., Sparacio D., Somerfield M.R., Lyman G.H. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update // J Clin Oncol. – 2017. – Vol. 35, № 28. – P. 3240–3261.
12. Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J., Muss H.B., Herrstedt J., Eisenberg P.D., Raftopoulos H., Grunberg S.M., Gabriel M., Rodgers A., Bobidar N., Klinger G., Hustad C.M., Horgan K.J., Skobieranda F. Efficacy and Tolerability of Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Breast Cancer After Moderately Emetogenic Chemotherapy // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23, № 12. – P. 2822–2830.
13. Федеральная Служба Государственной Статистики Российской Федерации. Численность Населения России, Федеральных Округов, Субъектов Российской Федерации, Городских Округов, Муниципальных Районов, Городских и Сельских Поселений. – [Электронный источник]. – URL: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/afc8ea004d56a39ab251f2bafc3abfce. Дата обращения: 22 июля 2019.
14. Федеральный Закон. О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд // Федеральный закон. – [Электронный источник]. – URL: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102164547>. Дата обращения: 22 июля 2019.

15. Авксентьева М.В. Проблемы и перспективы оплаты онкологической помощи по клинико-статистическим группам. 2018. – [Электронный источник]. – URL: http://www.oncology-association.ru/files/lectures/kgsg_onco_2018_11_07_DVFO.pdf. Дата обращения: 22 июля 2019.

16. Авксентьева М., Омельяновский В., Петровский А., Давыдов М., Железнякова И., Тюляндин С., Ледовских Ю., Трякин А., Зуев А., Федяев Д., Федянин М., Гордеев С., Лазарева М., Семакова Е., Кравцов А. Новые подходы к формированию клинико-статистических групп, объединяющих случаи госпитализации для лекарственного лечения злокачественных новообразований // Медицинские технологии. – 2018. – Т. 32, № 2. – С. 8–23.

17. Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. Olanzapine versus Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Randomized Phase III Trial // J Support Oncol. – 2011. – Vol. 9. – P. 188–195.

18. Navari R.M., Qin R., Ruddy K.J., Liu H., Powell S.F., Vajaj M., Dietrich L., Biggs D., Lafky J.M., Loprinzi C.L. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 375. – P. 134–42.

19. Румянцев А.А., Глазкова Е.В., Насырова Р.Ю., Игнатова Е.О., Чития Л.В., Попова А.С., Эльснукеева Х.Х., Покатаев И.А., Тюляндина А.С., Стенина М.Б., Фролова М.А., Буланов А.А., Федянин М.Ю., Сехина О.В., Трякин А.А., Тюляндин С.А. Оланзапин и Апрепитант в профилактике тошноты и рвоты первые результаты рандомизированного исследования II фазы // Практическая онкология. – 2018. – Т. 19, № 4. – С. 420–427.

20. Zhang Z., Zhang Y., Chen G., Hong S., Yang Y., Fang W., Luo F., Chen X., Ma Y., Zhao Y., Zhan J., Xue C., Hou X., Zhou T., Ma S., Gao F., Huang Y., Chen L., Zhou N., Zhao H., Zhang L. 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 // Oncologist. – 2018. – Vol. 23, № 5. – P. 603–616.

References

1. De Vita V.T., Chu E. A History of Cancer Chemotherapy. Cancer Research. 2008 Nov 1; 68(21): 8643-53. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6611.

2. Hesketh P.J., Kris M.G., Grunberg S.M., Beck T., Hainsworth J.D., Harker G., Aapro M.S., Gandara D., Lindley C.M. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. J Clin Oncol. 1997 Jan; 15(1): 103-9. doi: 10.1200/JCO.1997.15.1.103.

3. Aapro M., Alberts D. High-dose dexamethasone for prevention of cis-platin-induced vomiting. Cancer Chemother Pharmacol. 1981; 7(1): 11-4. doi: 10.1007/BF00258206.

4. Navari R.M., Aapro M. Antiemetic Prophylaxis for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. N Engl J Med. 2016 Apr 7; 374(14): 1356-67. doi: 10.1056/NEJMra1515442.

5. Poli-Bigelli S., Rodrigues-Pereira J., Carides A.D., Julie Ma G., Eldridge K., Hipple A., Evans J.K., Horgan K.J., Lawson F. On behalf of the Aprepitant Protocol 054 Study Group. 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. Cancer. 2003 Jun 15; 97(12): 3090-8. doi: 10.1002/cncr.11433.

6. Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J., Warr D.G., Roila F., de Wit R., Chawla S.P., Carides A.D., Ianus J., Elmer M.E., Evans J.K., Beck K., Reines S., Horgan K.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. J Clin Oncol. 2003 Nov 15; 21(22): 4112-9. doi: 10.1200/JCO.2003.01.095.

7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. National Comprehensive Cancer Network, 2019. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf. Accessed at: 22 July 2019.

8. Grunberg S.M., Warr D., Gralla R.J., Rapoport B.L., Hesketh P.J., Jordan K., Espersen B.T. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity – state of the art. Support Care Cancer. 2011 Mar; 19 Suppl 1: S43-7. doi: 10.1007/s00520-010-1003-x.

9. Abramov M., Bolotina L., Bulavina I., Gorbunova V., Davidenko I., Zbukova L., Koroleva I., Kazanceva M., Lichinicer M., Manibas G., Poddubnaja I., Ptushkin V., Serjakov A., Snegovoj A., Tjuljandin S., Hasanov R. Association of Oncologists of Russia. Clinical recommendations for the prevention and treatment of nausea and vomiting in patients receiving chemotherapy and radiation antitumor therapy. 2014. Available at: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/49.pdf>. Accessed at: 22 July 2019.

10. Vladimirova L.J., Gladkov O.A., Kogonija L.M., Koroleva I.A., Semiglazova I.J. Practical recommendations for the prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients. Malignant tumors: Practical recommendations RUSSCO. 2018; #3s2: 502-11. doi: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s2-502-511.

11. Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E., Bohlke K., Barbour S.Y., Clark-Snow R.A., Danso M.A., Dennis K., Dupuis L.L., Dusetzina S.B., Eng C., Feyer P.C., Jordan K., Noonan K., Sparacio D., Somerfield M.R., Lyman G.H. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J Clin Oncol. 2017 Oct 1; 35(28): 3240-3261. doi: 10.1200/JCO.2017.74.4789.

12. Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J., Muss H.B., Herrstedt J., Eisenberg P.D., Raftopoulos H., Grunberg S.M., Gabriel M., Rodgers A., Bohidar N., Klinger G., Hustad C.M., Horgan K.J., Skobieranda F. Efficacy and Tolerability of

Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Patients With Breast Cancer After Moderately Emetogenic Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2005 Apr 20; 23(12): 2822-30. doi: 10.1200/JCO.2005.09.050.

13. Federal State Statistics Service of the Russian Federation. Population of Russia, Federal Districts, Subjects of the Russian Federation, Urban Districts, Municipal Areas, Urban and Rural Settlements. Available at: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/afc8ea004d56a39ab251f2bafc3a6fc. Accessed at: 22 July 2019.

14. The federal law. About the contract system in the field of procurement of goods, works, services to meet state and municipal needs. Sect. 93. Available at: <http://pravo.gov.ru/proxy/ips/?docbody=&nd=102164547>. Accessed at: 22 July 2019.

15. *Avxentyeva M.V.* Problems and prospects for the payment of cancer care for clinical and statistical groups. 2018. Available at: http://www.oncology-association.ru/files/lectures/ksg_onco_2018_11_07_DVFO.pdf. Accessed at: 22 July 2019.

16. *Avxentyeva M.V., Omelyanovskiy V.V., Petrovskiy A.V., Davydov M.I., Zheleznyakova I.A., Tyulyandin S.A., Ledovskikh YA., Tryakin A.A., Zuyev A.V., Fedyaev D.V., Fedyanin M.Y., Gordeev S.S., Lazareva M.L., Semakova E.V., Kravtsov A.A.* New Approaches to the Development of Diagnostic Related Groups for Cancer Pharmacotherapy in Russian Federation. *Medical Technologies. Assessment and Choice*. 2018; 2(32): 8-22. doi: 10.31556/2219-0678.2018.32.2.008-022.

17. *Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C.* Olanzapine versus Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Randomized Phase III Trial. *J Support Oncol* 2011; 9: 188-195. doi: 10.1016/j.suponc.2011.05.002.

18. *Navari R.M., Qin R., Ruddy K.J., Liu H., Powell S.F., Bajaj M., Dietrich L., Biggs D., Lafky J.M., Loprinzi C.L.* Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 2016; 375: 134-42. doi: 10.1056/NEJMoa1515725.

19. *Rumyantsev A.A., Glazkova E.V., Nasyrova R.Y., Chitina L.V., Ignatova E.O., Popova A.S., Elsnukaeva K.K., Pokataev I.A., Tyulyandina A.S., Frolova M.A., Bulanov A.A., Fedyanin M.Y., Sekhina O.V., Tryakin A.A., Tyulyandin S.A.* Olanzapine versus aprepitant in patients receiving high-emetogenic chemotherapy: interim analysis of randomized phase II trial. *Practical Oncology*, 2018; 19; 4: 420-427. doi: 10.31917/1903419.

20. *Zhang Z., Zhang Y., Chen G., Hong S., Yang Y., Fang W., Luo F., Chen X., Ma Y., Zhao Y., Zhan J., Xue C., Hou X., Zhou T., Ma S., Gao F., Huang Y., Chen L., Zhou N., Zhao H., Zhang L.* 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. *Oncologist*. 2018 May; 23(5): 603-616. doi: 10.1634/theoncologist.2017-0378.