

F. Pinguet, M.J. Agustin, P. Brown

# Эффективность новой формы препарата Таксотер®: результаты международного observationalного исследования RELIUS

**Доцетаксел (Таксотер®, «санофи-авентис») – препарат таксанового ряда, стабилизирующий белок тубулин, что приводит к нарушению жизненного цикла опухолевой клетки. В 1995 г. Таксотер® был зарегистрирован в качестве препарата для лечения метастатического рака молочной железы, с того времени показания к применению препарата значительно расширились.**

Сегодня Таксотер® применяется в терапии целого ряда солидных опухолей, в том числе рака молочной железы, гормонорезистентного рака предстательной железы, ранее леченого и нелеченого немелкоклеточного рака легких, местнораспространенного плоскоклеточного рака головы и шеи, а также метастатической аденокарциномы желудка и желудочно-пищеводного соединения. Эффективность данного препарата при всех вышеперечисленных типах опухолей была показана в клинических исследованиях III фазы. Таксотер® продемонстрировал статистически достоверное увеличение показателя общей выживаемости по сравнению с плацебо [1-6]. За последние 13 лет Таксотер® получили более 100 тыс. пациентов в ходе клинических исследований и свыше 1 млн – в условиях обычной клинической практики. Данный препарат является одним из наиболее известных химиотерапевтических препаратов во всем мире.

В стандартную упаковку препарата Таксотер® входят 2 флакона (Таксотер® 2 флакона): 1 флакон – концентрат для раствора для инфузий (доцетаксел из расчета 40 мг/мл полисорбата 80) и 1 флакон с растворителем (13% раствор этанола в воде для инъекций) [7]. Приготовление инфузионного раствора предполагает разведение концентрата растворителем, а затем введение полуготового раствора во флакон с раствором для внутривенной инфузии, содержащий 5% раствор глюкозы либо физиологический раствор.

Для упрощения процесса приготовления раствора для внутривенной инфузии была разработана новая форма выпуска препарата – Таксотер® 1 флакон. Таксотер® 1 флакон представлен в виде концентрата доцетаксела 20 мг/мл с более низкой вязкостью и может быть непосредственно добавлен в раствор для инфузии, в связи с этим этап приготовления полуготового раствора не требуется.

Вследствие уменьшения количества манипуляций вероятность кристаллизации ниже, а время, затрачиваемое на приготовление раствора для внутривенной инфузии при применении препарата Таксотер® 1 флакон, меньше.

**Целью** исследования RELIUS (Real-Life Usage Study) была оценка применения новой формы препарата Таксотер® – Таксотер® 1 флакон – в условиях повседневной практики. Изучалась физическая стабильность препарата в течение 24 ч, а также сравнивалось время, необходимое для приготовления инфузионного раствора при применении препарата Таксотер® 1 флакон и стандартной формы препарата – Таксотер® 2 флакона. Исследование RELIUS проводилось во Франции, Германии, Испании, Великобритании

и США. В каждой из этих стран было выбрано по 2 аптеки, сотрудники которых имели опыт работы с цитотоксическими препаратами. В большинстве аптек, участвующих в исследовании, регулярно готовилось более 70 доз цитотоксических препаратов в неделю.

## Дизайн исследования и методы оценки

При применении препарата Таксотер® 1 флакон рекомендовалось набрать в шприц необходимое количество концентрата доцетаксела и одновременно ввести его в раствор для инфузии (метод одиночной инъекции). Приготовление инфузионного раствора при применении препарата Таксотер® 2 флакона включало разведение концентрата растворителем и последующее введение полученного полуготового раствора во флакон для внутривенной инфузии, содержащий 5% раствор глюкозы либо физиологический раствор [7].

Для препарата Таксотер® 1 флакон оценивались следующие показатели:

- физическая стабильность и пригодность к применению;
- время, затраченное на приготовление раствора для инфузии;
- степень удобства применения лицом, готовившим раствор.

При определении физической стабильности препарата Таксотер® 1 флакон раствор для инфузии оценивали визуально на наличие кристаллизации согласно следующим критериям: отсутствие кристаллизации, <100 кристаллов, >100 кристаллов. Инфузионный раствор считался пригодным к применению в случае отсутствия кристаллизации и других посторонних частиц.

Отсчет времени, необходимого для приготовления инфузионного раствора при использовании препаратов Таксотер® 2 флакона и Таксотер® 1 флакон, начинался с момента снятия колпачка с флакона и заканчивался в момент завершения визуального осмотра раствора для инфузии. Удобство в работе при применении препарата Таксотер® 1 флакон

и метода «одиночной инъекции» оценивали фармацевты и лаборанты, участвовавшие в исследовании. Для этого использовалась 5-балльная шкала, где 1 балл соответствует самой низкой, а 5 баллов – самой высокой степени удобства применения.

Количество растворов для инфузии, которые были приготовлены в ходе исследования с применением препаратов Таксотер® 2 флакона и Таксотер® 1 флакон, приведено в таблице. В каждой из 10 аптек было приготовлено по 20 растворов для инфузии с применением препарата Таксотер® 1 флакон (в общей сложности 200 растворов). Половина из них хранились при комнатной температуре, остальные – в холодильнике (при температуре +4 °C). Физическую стабильность всех растворов для инфузии оценивали путем визуального осмотра сразу после завершения процесса приготовления. Из 10 растворов, хранившихся при комнатной температуре, 5 также оценивали через 4, 6, 10 и 12 ч; остальные 5 – через 14, 16, 20 и 24 ч. 5 растворов, хранившихся в холодильнике, оценивали через 19 ч, оставшиеся 5 – через 24 ч после приготовления. Во избежание появления конденсата инфузионные растворы, хранившиеся в холодильнике, перед проведением осмотра выдерживали при комнатной температуре в течение 4 ч. Фиксированная доза препарата, составившая 200 мг, при введении в раствор для инфузии объемом 250 мл обеспечивает конечную концентрацию доцетаксела 0,8 мг/мл, что немного больше рекомендуемой концентрации препарата в инфузионном растворе – 0,7 мг/мл.

Кроме того, в каждом центре, где по рецептам врачей готовили инфузионный раствор с применением препарата Таксотер® 2 флакона объемом 20 и 80 мг, параллельно был приготовлен подобный инфузионный раствор с применением препарата Таксотер® 1 флакон объемом 20 и 80 мг или объемом 20, 80 и 160 мг. При этом фиксировалось время, затраченное на приготовление, и оценивалась физическая стабильность полученного

раствора на момент приготовления путем визуального осмотра с использованием указанных выше критериев. Таксотер® 1 флакон не применялся для лечения пациентов, поскольку исследование RELIUS проводилось в марте 2009 г., т. е. до момента получения разрешения на клиническое применение данного препарата. В связи с этим все инфузионные растворы, приготовленные с применением препарата Таксотер® 1 флакон, были уничтожены сразу после проведения оценки.

Анализ полученных данных проводили с использованием программы SAS® (система статистического анализа) версии 9.1. Разница во времени, затраченном на приготовление инфузионного раствора при применении Таксотер® 2 флакона и Таксотер® 1 флакон, определялась с помощью дисперсионного анализа (ANOVA). Для различий во времени был установлен 95% доверительный интервал (ДИ). Статистические критерии были двусторонними, а вероятность альфа-ошибки была принята равной 5%.

## Результаты

В 10 аптеках, принимавших участие в исследовании, в общей сложности было приготовлено 298 инфузионных растворов с применением препарата Таксотер® 1 флакон. При визуальном осмотре на момент приготовления ни в одном из них не наблюдалось кристаллизации или изменения цвета. В то же время отмечалась хорошая физическая стабильность полученного раствора на протяжении всего периода наблюдения (24 ч). Непригодными к применению были признаны только 3 из 298 растворов для инфузии, поскольку в них присутствовали частицы пробки, попавшие из шприца.

Из 200 инфузионных растворов, приготовленных с применением препарата Таксотер® 1 флакон (доза 200 мг), во всех временных точках (от 0 до 24 ч) наблюдения ни в одном из инфузионных растворов не выявлены кристаллизация или изменение цвета при хранении как при комнатной температуре, так и в холодильнике. Все растворы для инфузии были признаны пригодными к применению.

При применении препарата Таксотер® 1 флакон на приготовление инфузионного раствора было затрачено гораздо меньше времени, чем при применении препарата Таксотер® 2 флакона. Так, среднее время приготовления при применении препарата Таксотер® 2 флакона составило 7,8 мин (5,5-17,4) (n=98), в то время как применение препарата Таксотер® 1 флакон объемом 20 и 80 мг позволило приготовить инфузионный раствор всего за 2,3 мин (0,6-4,3) (n=57). Анализ ANOVA показал, что разница во времени составила 6,86 мин (95% ДИ -7,19; -6,53; p<0,001) при применении упаковок объемом 20 и 80 мг и 7,28 мин (95% ДИ -7,72; -6,84; p<0,001) при применении упаковок объемом 20, 80 и 160 мг (n=41).

Продолжение на стр. 4.

Продукт	Приготовленные растворы для инфузий (n)	Форма выпуска препарата Таксотер® (n)	Проведенные исследования
Таксотер® 2 флакона	98 в указанных в рецептах дозировках	98 упаковок объемом 20 и 80 мг	Оценивалась физическая стабильность раствора на момент приготовления, а также время, затраченное на приготовление
Таксотер® 1 флакон	Параллельно приготовлено 98 растворов с применением Таксотер® 1 флакон	57 упаковок объемом 20 и 80 мг	
		41 упаковка объемом 20, 80 и 160 мг	Оценивалась физическая стабильность раствора на момент приготовления, на протяжении 24 ч хранения при комнатной температуре или температуре +4 °C
	200 по 200 мг	41 упаковка объемом 20 и 80 мг	



F. Pinguet, M.J. Agustin, P. Brown

# Эффективность новой формы препарата Таксотер®: результаты международного обсервационного исследования RELIUS

Продолжение. Начало на стр. 3.

Кроме того, при применении препарата Таксотер® 1 флакон в процессе приготовления затрачивалось гораздо меньшее количество материалов (иглы и шприцев, необходимых для приготовления инфузионных растворов) по сравнению с таковым при применении препарата Таксотер® 2 флакона.

Участники исследования отметили удовлетворенность препаратом Таксотер® 1 флакон и методом «одиночной инъекции» с точки зрения удобства в работе. Средняя степень удовлетворенности по 5-балльной шкале составила 4,5 балла для удобства в работе с препаратом Таксотер® 1 флакон и 5 баллов для метода «одиночной инъекции».

## Обсуждение

При приготовлении цитотоксических препаратов существует ряд вопросов, которые являются особенно важными для фармацевтов, лаборантов и лиц, осуществляющих введение таких препаратов: химическая и физическая стабильность препарата в инфузионном растворе; время, необходимое для приготовления инфузионного раствора; безопасность лица, осуществляющего терапевтические манипуляции; удобство в работе, экономия средств и общий уровень удовлетворенности медперсонала при работе с данным препаратом. Среди перечисленных вопросов особое значение имеет физическая стабильность препарата. В этой связи важно подчеркнуть, что при применении для приготовления инфузионного раствора препарата Таксотер® 1 флакон риск кристаллизации в результате меньшего количества манипуляций и возможности одномоментного введения (метод «одиночной инъекции») является более низким. В исследовании RELIUS все инфузионные растворы, приготовленные с применением препарата Таксотер® 1 флакон (200 мг), были стабильными в случае хранения как в холодильнике в течение 24 ч, так и при комнатной температуре на протяжении того же периода времени.

Несмотря на ряд ограничений, которые имело исследование RELIUS, полученные результаты однозначно свидетельствуют о том, что кристаллизация в растворе для инфузии, приготовленном с применением препарата Таксотер® 1 флакон, не отмечена. В связи с коротким временным периодом (24 ч), неточностью метода визуального осмотра растворов для инфузии на предмет кристаллизации, а также отсутствием систематического измерения фактической концентрации доцетаксела в инфузионном растворе дальнейшие исследования препарата Таксотер® 1 флакон представляют значительный интерес.

Одним из важных факторов в формировании нагрузки на аптеки является количество времени, необходимое для приготовления инфузионных растворов цитотоксических препаратов. В исследовании

RELIUS было показано, что при применении препарата Таксотер® 1 флакон на приготовление инфузионного раствора затрачивается гораздо меньше времени, чем при применении препарата Таксотер® 2 флакона (сравнение методом ANOVA,  $p < 0,001$ ). Кроме того, применение препарата Таксотер® 1 флакон позволяет расходовать меньше вспомогательных материалов, таких как иглы и шприцы, что приводит к экономии средств.

Немаловажным фактором является безопасность лиц, которые работают с антинеопластическими препаратами. Приготовление растворов для инфузии с применением препарата Таксотер® 1 флакон является одноэтапным процессом, требующим меньшего количества манипуляций, в результате чего снижается риск нежелательного контакта медперсонала с препаратом. Все участники исследования дали высокую оценку степени удобства применения препарата Таксотер® 1 флакон. Была отмечена меньшая вязкость препарата, простота приготовления инфузионного раствора и более высокая безопасность препарата Таксотер® 1 флакон. Фармацевты и лаборанты, участвовавшие в исследовании, заявили, что готовы перейти от применения препарата Таксотер® 2 флакона к применению препарата Таксотер® 1 флакон.

Подводя итог, можно отметить, что результаты обсервационного исследования RELIUS продемонстрировали физическую стабильность инфузионного раствора, приготовленного с применением препарата Таксотер® 1 флакон, при хранении в течение 24 ч при комнатной температуре и в холодильнике, простоту и быстроту приготовления, а также экономию средств и потенциально большую безопасность для персонала.

## Литература

- Fossella F. et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *J Clin Oncol.* 2003; 21 (16): 3016-3024.
- Jones S.E., Erban J., Overmoyer B. et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (24): 5542-5551.
- Posner M.R., Hershock D.M., Blajman C.R. et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007; 357 (17): 1705-1715.
- Tannock I.F., de Witt R., Berry W.R. et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004; 351 (15): 1502-1512.
- Van Cutsem E., Moiseyenko V.M., Tjulandin S. et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (31): 4991-4997.
- Martin M., Pienkowski T., Mackey J. et al. Adjuvant docetaxel for node-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 352 (22): 2302-2313.
- Taxotere® Full Prescribing Information. Sanofi-Aventis US, LLC, November 2007.

Статья печатается в сокращении.  
EJHP Practice 2010; 16 (3): 40-43  
UA.DOC.10.12.03

«Медична газета «Здоров'я України – XXI сторіччя» ©

Редакційна колегія

- Е.Н. Амосова**, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, завідувача кафедри госпитальної терапії № 1 НМУ ім. А.А. Богомольця
- О.Я. Бабак**, д.м.н., професор, директор Інститута терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України
- Г.М. Бутенко**, д.м.н., професор, академик НАМН України, член-корреспондент НАН і РАМН, заступник директора по науковій роботі Інститута геронтології НАМН України
- Б.М. Венцовський**, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. А.А. Богомольця
- А.П. Викторов**, д.м.н., професор, завідувач відділом клінічної фармакології з лабораторією функціональної діагностики ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України
- Ю.В. Вороненко**, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, ректор НМАПО ім. П.Л. Шупика
- Д.Ф. Глузман**, д.м.н., професор, завідувач відділом імуноцитохімії Інститута експериментальної патології, онкології і радіології ім. Р.Е. Кавецького НАН України
- И.И. Горпинченко**, д.м.н., професор, директор Інститута сексопатології і андрології, головний сексопатолог МЗ України
- Ю.И. Губський**, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, завідувач кафедри біоорганічної, біологічної і фармацевтичної хімії НМУ ім. А.А. Богомольця
- Д.И. Заболотный**, д.м.н., професор, академик, член-корреспондент НАМН України, директор Інститута отоларингології ім. А.И. Коломийченко НАМН України, головний отоларинголог МЗ України
- Д.Д. Иванов**, д.м.н., завідувач кафедри нефрології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний нефролог і дитячий нефролог МЗ України
- В.Н. Коваленко**, д.м.н., професор, академик, член-корреспондент НАМН України, директор ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України, головний кардіолог, терапевт, ревматолог МЗ України
- В.В. Корпачев**, д.м.н., професор, завідувач відділом клінічної фармакології і фармакотерапії ендокринних захворювань Інститута ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України
- В.Г. Майданник**, д.м.н., професор, академик, член-корреспондент НАМН України, завідувач кафедри педіатрії НМУ ім. А.А. Богомольця
- Б.Н. Маньковський**, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, завідувач кафедри діабетології НМАПО ім. П.Л. Шупика
- В.Ф. Москаленко**, д.м.н., професор, академик, член-корреспондент НАМН України, ректор НМУ ім. А.А. Богомольця
- Ю.М. Мостовой**, д.м.н., професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх захворювань Вінницького національного медичного університету ім. Н.И. Пирогова
- В.И. Паньків**, д.м.н., професор, завідувач відділом профілактики ендокринних захворювань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії і трансплантації ендокринних органів і тканин МЗ України
- А.Н. Пархоменко**, д.м.н., професор, завідувач відділом реанімації і інтенсивної терапії ННЦ «Інститут кардіології ім. Н.Д. Стражеско» НАМН України
- Н.В. Пасечникова**, д.м.н., професор, директор Інститута очних захворювань і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України
- В.В. Поворознюк**, д.м.н., професор, керівник відділу клінічної фізіології і патології опорно-двигального апарату Інститута геронтології НАМН України, директор Українського науково-медичного центру проблем остеопорозу
- Л.Г. Розенфельд**, д.м.н., професор, академик НАМН України, віце-президент НАМН України, заступник директора Інститута отоларингології ім. А.И. Коломийченко НАМН України
- И.М. Трахтенберг**, д.м.н., професор, академик НАМН, член-корреспондент НАН України, завідувач відділом токсикології Інститута медицини праці НАМН України
- Н.Д. Тронько**, д.м.н., професор, академик, член-корреспондент НАН і НАМН України, директор Інститута ендокринології і обміну речовин ім. В.П. Комиссаренко НАМН України
- Ю.И. Фещенко**, д.м.н., професор, академик НАМН України, директор Інститута фізіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України, головний пульмонолог і фізіатр МЗ України
- Н.В. Харченко**, д.м.н., професор, член-корреспондент НАМН України, завідувач кафедри гастроентерології і дієтології НМАПО ім. П.Л. Шупика, головний гастроентеролог МЗ України
- В.И. Цымбалюк**, д.м.н., професор, академик, член-корреспондент НАМН України, заступник директора Інститута нейрохірургії ім. А.П. Ромоданова НАМН України
- В.П. Черных**, д.ф.н., д.х.н., професор, член-корреспондент НАН України, ректор Національного фармацевтичного університету
- В.Ф. Чехун**, д.м.н., професор, академик НАН України, директор Інститута експериментальної патології, онкології і радіології ім. Р.Е. Кавецького НАН України

## Учредитель – Иванченко Игорь Дмитриевич

ИЗДАТЕЛЬ – ООО «ЗДОРОВЬЕ УКРАИНЫ»

«Медична газета «Здоров'я України – XXI сторіччя» ©

ГЕНЕРАЛЬНИЙ ДИРЕКТОР **Людмила Жданова**  
 ГЛАВНИЙ РЕДАКТОР **Ельвира Сабадаш**  
 ВЫПУСКАЮЩИЙ РЕДАКТОР **Светлана Сай**  
 МЕДИЦИНСКИЙ ДИРЕКТОР **Алексей Терещенко**  
 МЕДИЦИНСКИЕ РЕДАКТОРЫ **Ольга Радучич**  
**Александра Яковец**  
 ЛИТЕРАТУРНЫЕ РЕДАКТОРЫ / КОРРЕКТОРЫ **Оксана Петренко**  
**Галина Теркун**  
 НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА ВЕРСТКИ И ДИЗАЙНА **Андрей Почтаренко**  
 ОТДЕЛ ВЕРСТКИ И ДИЗАЙНА **Тамара Музыка**  
**Сергей Чепур**  
**Елена Дудко**  
 НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА РЕКЛАМЫ **Наталья Семенова**  
 МАРКЕТИНГ-МЕНЕДЖЕРЫ **Инна Головки**  
**Юлия Башкирова**  
**Владимир Жданов**  
 АССИСТЕНТ ОТДЕЛА МАРКЕТИНГА **Зоя Федирко**  
 НАЧАЛЬНИК ОТДЕЛА ПРОИЗВОДСТВА **Ивалин Крайчев**

Свідоцтво КВ №15650-4/122ПР від 03.09.2009р.  
Індекс видавництва: 35272

Редакція може публікувати матеріали, не розділяючи точки зору авторів. За достовірності фактів, цитат, імен, географічних назв і інших свідчень відповідають автори. Відповідальність за зміст рекламних матеріалів несе рекламодатель.

📄 – матеріали, публікуємі на правах реклами.

📄 – авторські матеріали.

Перепечатка матеріалів допускається тільки з дозволу редакції. Рукописи не повертаються і не рецензуються.

### Адрес для писем:

03151, г. Киев, ул. Народного ополчения, 1.

E-mail: zu@health-ua.com; [www.health-ua.com](http://www.health-ua.com)

Контактні телефони:

Редакція ..... 391-54-71, 391-54-77

Отдел рекламы ..... 391-54-72, 391-54-73(74)

Отдел подписки и распространения ..... 391-54-76

Газета отпечатана в ООО «Полиграфический центр «Крамар», г. Киев, пр-т Московский, 23.

Подписана в печать 12.12.2010 г.  
Заказ № 12/1210 Тираж 15 000 экз.

Юридически подтвержденный тираж.