



Современные возможности предупреждения тошноты и рвоты при химио- и лучевой терапии в онкологии

В.В. Птушкин

Адрес для переписки: Вадим Вадимович Птушкин, vadimvadim@inbox.ru

Как известно, базовые цитостатики, используемые в лечении ряда онкологических заболеваний, характеризуются широким спектром токсических реакций, одним из серьезных проявлений которых является эметогенный эффект. В 2011 г. в России был зарегистрирован новый препарат палоносетрон. Палоносетрон обладает рядом преимуществ, которые определяют его особое положение среди блокаторов 5-HT₃-рецепторов. Высокая эффективность и удобство назначения (однократно при однократной и один раз в два-три дня при многократной химиотерапии) делают палоносетрон перспективным в профилактике острых и отсроченных эметогенных реакций.

Ключевые слова: цитостатики, эметогенные реакции, тошнота, рвота, химиотерапия, лучевая терапия

В 70–80% случаев химиотерапия сопровождается тошнотой и рвотой [1, 2]. Подобные осложнения встречаются и при радиотерапии, особенно захватывающей верхние регионы абдоминальной области, или при краниоспинальном облучении. Результаты исследований качества жизни свидетельствуют о том, что большинство онкологичес-

ких больных тошноту и рвоту ставят на первое место среди нежелательных последствий терапии [3–6]. Известны случаи отказа пациентов от потенциально излечивающего лечения из-за эметогенного эффекта, вызванного химиотерапией [7]. Опасность представляют и объективные медицинские последствия рвоты. Дегидратация, анорексия, электролитные нарушения и над-

рывы слизистой оболочки желудка (синдром Мэллори – Вейсса) нередко имеют место после высокоэметогенной терапии [8].

Рвота координируется центром, расположенным в дорсолатеральной области ретикулярной формации рядом с центром дыхания. Рвотный центр получает афферентную стимуляцию от ряда центральных и периферических рецепторных областей [9]:

- рецепторной триггерной зоны (РТЗ), расположенной в агеа postrema дна четвертого желудочка головного мозга;
- области кортекса мозжечка и лимбической системы, ответственной за сенсорную стимуляцию (вкус, запах, боль);
- вестибулярного аппарата лабиринта внутреннего уха, воспринимающего изменение положения тела (морская болезнь);
- периферической стимуляции из различных висцеральных органов (блуждающий нерв, спинальная симпатическая иннервация), возникающей при приеме экзогенных раздражителей или выделении эндо-



генных продуктов вследствие ишемии или воспаления.

Множественность нервных путей, стимулирующих рвотный центр, существенно осложняет фармакологический контроль эметогенных реакций.

Существуют различные классификации тошноты и рвоты. Наиболее распространена классификация, подразделяющая тошноту и рвоту после назначения цитостатиков на острую, отсроченную и рвоту ожидания [10]. Кроме того, выделяют резистентную, или «прорывную», рвоту, возникающую несмотря на проведение фармакологической профилактики.

Острая тошнота и рвота возникают в течение 24 часов от начала облучения или введения химиопрепаратов.

Отсроченная тошнота и рвота развиваются обычно после высокоэметогенных курсов химиотерапии (цисплатин, высокие дозы циклофосамида) более чем через 24 часа от их начала и продолжается от двух до пяти суток.

Рвота ожидания, как правило, возникает перед повторным курсом химиотерапии в ответ на появление ощущений, связанных с перенесенной химиотерапией, – запаха, вида процедурного кабинета [11, 12]. Обычно рвота ожидания возникает ко второму-третьему циклу химиотерапии, если предыдущие сопровождалась тошнотой и рвотой. Точный механизм развития тошноты и рвоты на фоне применения химиопрепаратов неизвестен. Не исключено, что цитостатики действуют различными путями, а некоторые из них обладают множественными вариантами стимуляции эметогенных реакций.

В большей степени механизм развития тошноты и рвоты после использования химиопрепаратов сводится к стимуляции цитостатиками или продуктами распада тканей РТЗ, раздражению слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (ЖКТ),

изменению вкусовых и обонятельных ощущений и кортикальных механизмов (психологическое воздействие, прямая церебральная активация).

Цитостатики могут непосредственно взаимодействовать с РТЗ или стимулировать ее за счет афферентной иннервации, воздействуя на иные рецепторные области (ЖКТ). Такое взаимодействие сопровождается выделением нейротрансмиттеров (серотонина, субстанции Р, допамина, гистамина, гастрин, вазопрессина, апоморфина, тиротропин-рилизинг-гормона и др.), способных в той или иной мере стимулировать рвотный центр. РТЗ в большом количестве содержит рецепторы к серотонину (5-гидрокситриптофану, или 5-НТ).

Роль рецепторов к серотонину третьего типа (5-НТ3) в возникновении тошноты и рвоты после назначения цитостатиков установлена в начале 1990-х гг. Синтез соединений, селективно блокирующих серотониновые рецепторы третьего типа, позволил получить ряд препаратов, эффективно препятствующих развитию тошноты и рвоты, в том числе после применения высокоэметогенных химиотерапевтических режимов [13].

К группе нейротрансмиттеров, активно участвующих в формировании эметогенных реакций, также относится субстанция Р. Этот нейропептид, содержащийся в ЖКТ и РТЗ, реализует свой эффект при связывании со специфическим нейрорецептором NK-1 [14]. Антагонисты этого рецептора (апрепитант, фосапрепитант) способны предотвращать вызванные различными стимулами тошноту и рвоту, в том числе не предотвращаемые на фоне применения антагонистов допаминовых и гистаминовых рецепторов. Эффективность блокаторов NK-1-рецептора доказана и в клинических исследованиях.

Блокаторы 5-НТ3-рецепторов, антагонисты рецептора NK-1 и глю-

Сродство с 5-НТ3-рецепторами у палоносетрона в 100 раз сильнее, чем у других препаратов этого класса. Период полувыведения около 40 часов, что в 4 раза превышает максимум для других антагонистов серотониновых рецепторов. Опосредованно блокирует субстанцию Р

кортикостероидные гормоны (дексаметазон) представляют основу современной антиэметической стратегии в онкологии. Наиболее применяемыми препаратами считаются блокаторы 5-НТ3-рецепторов. До последнего времени в российской клинической практике были представлены три препарата данной группы: гранисетрон (Китрил), ондансетрон (Зофран, Латран, Эмесет) и трописетрон (Навобан). Химическая структура и механизм действия этих препаратов схожи. Метаанализы контролируемых исследований не показали принципиальных отличий в эффективности данных лекарственных средств.

В 2011 г. в России был зарегистрирован еще один антагонист 5-НТ3-рецепторов – палоносетрон. Палоносетрон обладает рядом преимуществ, которые определяют его особое положение в группе. Данный препарат имеет структурную формулу, отличную от таковой антагонистов 5-НТ3-рецепторов предыдущего поколения, у которых она напоминает серотонин. Как следствие, сродство с 5-НТ3-рецепторами у палоносетрона в 100 раз сильнее, чем у других препаратов этого класса [15]. Период полувыведения около 40 часов, что в 4 раза превышает максимум для других антагонистов серотониновых рецепторов [16]. Кроме того, палоносетрон связывается с рецепторами



Высокая эффективность и удобное применение палоносетрона – однократно при однодневной и один раз в два-три дня при многодневной химиотерапии – делают его перспективным в профилактике острой и отсроченной рвоты и тошноты

5-НТЗ аллостерически (прочие 5-НТЗ-антагонисты имеют конкурентный тип связывания с рецептором) и характеризуется эффектом интернализации (связываясь с палоносетроном, рецептор погружается в клетку; это позволяет блокировать его на более длительное время). Тем самым палоносетрон оказывает более длительное ингибирующее действие на рецепторы серотонина в сравнении с ондансетроном, гранисетроном и трописетроном.

Кроме того, палоносетрон блокирует перекрестное (с 5-НТЗ-рецепторов на NK1-рецепторы) усиление эффекта субстанции P, тем самым опосредованно блокируя ее действие.

Преимущество палоносетрона уже доказано в клинических исследованиях. В одно из них [17] было включено 677 пациентов, получавших палоносетрон в дозе 0,25 или 0,75 мг либо ондансетрон 32 мг за 30 минут до начала высокоэметогенной химиотерапии. Анализ результатов показал, что палоносетрон в дозах 0,25 и 0,75 г по крайней мере так же эффективен, как ондансетрон 32 мг, в предотвращении рвоты в первые 24 часа (59,2, 65,5 и 57,0% полного контроля). Частота полного контроля отсроченной рвоты (24–120 часов) при использовании палоносетрона оказалась значимо выше, чем на фоне применения ондансетрона, в течение пяти дней (0–120 часов). Две трети пациентов (n = 447) получали

дополнительно дексаметазон. Пациенты, принимавшие палоносетрон 0,25 мг плюс дексаметазон, имели значительно более высокие показатели эметического контроля, чем те, кто получал ондансетрон плюс дексаметазон, в отношении отсроченной рвоты (42,0% по сравнению с 28,6%) и на протяжении пяти дней в целом (40,7% против 25,2%). Переносимость палоносетрона и ондансетрона была хорошей.

В другом контролируемом исследовании [18] 592 пациента были рандомизированы на группы палоносетрона в дозе 0,25 или 0,75 г и доласетрона (не зарегистрирован в России) в дозе 0,1 г за 30 минут до получения умеренно эметогенной химиотерапии. Первичным критерием эффективности была доля больных с полным ответом (полное отсутствие эпизодов рвоты и потребности в применении дополнительных антиэметиков) в течение первых 24 часов после химиотерапии. Вторичным критерием служило предотвращение отсроченной рвоты (2–5 дней после химиотерапии). Полный ответ в течение первых 24 часов был зафиксирован у 63,0% больных, получавших палоносетрон 0,25 г, у 57,1% пациентов, принимавших палоносетрон 0,75 г, и 52,9% больных, применявших доласетрон 0,1 г. Частота полного контроля в отсроченный период (24–120 ч после химиотерапии) составила 48,1, 51,9 и 36,1% соответственно, $p = 0,002$, а для всего периода – 41,8, 42,9 и 30,9% соответственно, $p = 0,016$. Нежелательные явления были в основном легкой или умеренной степени и не связаны с исследуемым препаратом. Их частота в группах была аналогичной. Серьезных осложнений, вызванных применением сравниваемых препаратов, не отмечалось.

В объемное исследование [19] было включено 1143 онкологических больных, получавших высокоэметогенную химиотера-

пию (цисплатин или сочетание антрациклинов и циклофосфамида (АС/ЕС)).

Пациенты были случайным образом рандомизированы на группы одной дозы палоносетрона (0,25 мг) либо одной дозы гранисетрона (40 мкг/кг) за 30 минут до химиотерапии в первый день. Дополнительно в группах вводили дексаметазон в дозе 16 мг внутривенно в первый день и в дозе 8 мг внутривенно у пациентов, получавших цисплатин, или 4 мг перорально для тех, кто получал АС/ЕС, во второй и третий день. Для стратификации групп с целью обеспечить между ними баланс дополнительно учитывали влияние таких факторов, как пол, возраст, эметогенность химиотерапии. Первичным критерием эффективности была доля пациентов с полным ответом на протяжении острой фазы (0–24 часа после химиотерапии), а также доля больных с полным ответом в отсроченную фазу (24–120 часов после химиотерапии). Все пациенты, получавшие лечение, были включены в анализ данных по эффективности. Всего в анализ эффективности были включены 1114 пациентов: 555 больных составили группу палоносетрона и 559 – группу гранисетрона. Полный ответ во время острой фазы отмечался у 75,3% пациентов группы палоносетрона и у 73,3% группы гранисетрона (различие 2,9%, 95% доверительный интервал 2,70–7,27). В отсроченную фазу 56,8% больных группы палоносетрона имели полный ответ. В группе гранисетрона этот показатель составил 44,5% ($p < 0,0001$). Основными нежелательными явлениями, связанными с лечением, были запоры – 17,4% в группе палоносетрона и 15,7% в группе гранисетрона, повышенные уровни аспаратаминотрансферазы – 4,3 и 6,0%, аланинаминотрансферазы – 2,9 и 5,9% соответственно. Не зафиксировано ни одного осложнения четвертой степени тяжести.



Метаанализ данных первых четырех контролируемых исследований палоносетрона [20] показал его преимущество. Частота полного ответа в группе палоносетрона ($n = 1787$) была значительно выше, чем в группе антагонистов 5-НТЗ-рецепторов предыдущих поколений ($n = 1175$), как для отсроченной эметогенной реакции (57% против 45%, $p < 0,0001$), так и для всего периода после химиотерапии в целом (51% против 40%, $p < 0,0001$). Отношение рисков для острой, отсроченной и суммарной эметогенной реакции составило 1,15 (0,98–1,34), 1,62 (1,40–1,88) и 1,56 (1,34–1,81) в пользу палоносетрона. Его применение также сопровождалось значимым снижением ощущения тошноты для всех трех периодов наблюдения. Частота связанных с лечением неблагоприятных событий была сопоставимой – 26,5% для палоносетрона 0,25 г, 20,0% для палоносетрона 0,75 мг и 27,5% для антагонистов 5-НТЗ-рецепторов предыдущих поколений.

В другой метаанализ [21] были включены данные восьми контролируемых исследований в однородной группе пациентов с использованием модели исключения случайных эффектов для объединения данных. Общая группа насчитывала 3592 пациентов. Метаанализ показал наличие статистически значимых различий в пользу палоносетрона по сравнению с различными антагонистами 5-НТЗ-рецепторов предыдущих поколений в профилактике как острой ($p = 0,0003$), так и отсроченной

($p < 0,00001$) эметогенной реакции. Суммарно это трансформировалось в преимущество на весь эметогенный период после химиотерапии ($p < 0,00001$). Анализ в подгруппах продемонстрировал сохранение статистически значимых различий в пользу палоносетрона для доз 0,25 и 0,75 г. В то же время большая доза палоносетрона в сравнении с антагонистами 5-НТЗ-рецепторов статистически значимо чаще вызывала запор ($p = 0,04$).

Высокая эффективность и удобство назначения палоносетрона (один раз в два-три дня) делают его перспективным в профилактике эметогенных реакций при многодневной химиотерапии. Эта проблема (химиотерапия в течение нескольких недель или месяцев) остается не до конца решенной с позиции контроля тошноты и рвоты. Злокачественные глиомы, когда темозоломид (умеренно эметогенный химиопрепарат) назначается в течение нескольких месяцев одновременно с лучевой терапией на головной мозг, схемы химиотерапии герминогенных опухолей, включающих препараты платины, нередко требуют контроля тошноты и рвоты на срок более пяти дней. Несколько небольших по объему исследований [22] показали эффективность применения палоносетрона через день на протяжении недели и более.

Еще одним дискуссионным вопросом является стоимость фармакологической профилактики тошноты и рвоты после химиотерапии. В ходе исследований, посвященных этому вопросу, изучали стоимость примене-

Палоносетрон рекомендован в качестве предпочтительного антагониста 5-НТЗ-рецепторов для профилактики эметогенных реакций после химио- и радиотерапии международными, американскими, европейскими и российскими руководствами

ния различных антагонистов 5-НТЗ-рецепторов. Анализ данных из Европы (Германия) и Америки (США и Канада) показал аналогичные данные [23]. В большинстве стран непосредственная стоимость палоносетрона превышает стоимость ондансетрона, гранисетрона или других антагонистов 5-НТЗ-рецепторов. В то же время более высокая эффективность препарата существенно снижает суммарную стоимость лечения за счет меньших затрат на терапию «спасения» и создает предпосылки для улучшения качества жизни за счет сокращения частоты и выраженности таких тягостных побочных действий химиотерапии, как тошнота и рвота.

Палоносетрон рекомендован в качестве предпочтительного препарата из группы антагонистов 5-НТЗ-рецепторов для предотвращения химио- и радиоиндуцированных рвоты и тошноты международными и российскими руководствами (MASCC, ASCO, NCCN, ESMO, RUSSCO). ☺

Литература

1. Grunberg S.M. Chemotherapy-induced nausea and vomiting incidence and prevalence // Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book. 2012. P. 541–543.
2. Cohen L., de Moor C.A., Eisenberg P. et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings // Support. Care Cancer. 2007. Vol. 15. № 5. P. 497–503.
3. De Boer-Dennert M., de Wit R., Schmitz P.I. et al. Patient perceptions of the side-effects of chemotherapy: the influence of 5HT3 antagonists // Br. J. Cancer. 1997. Vol. 76. № 8. P. 1055–1061.
4. Carelle N., Piotto E., Bellanger A. et al. Changing patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy // Cancer. 2002. Vol. 95. № 1. P. 155–163.



5. Russo S., Cinausero M., Gerratana L. et al. Factors affecting patient's perception of anticancer treatments side-effects: an observational study // *Expert. Opin. Drug Saf.* 2014. Vol. 13. № 2. P. 139–150.
6. Sun C.C., Bodurka D.C., Weaver C.B. et al. Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer // *Support. Care Cancer.* 2005. Vol. 13. № 4. P. 219–227.
7. Herrstedt J. Nausea and emesis: still an unsolved problem in cancer patients? // *Support. Care Cancer.* 2002. Vol. 10. № 2. P. 85–87.
8. Farrell C., Brearley S.G., Pilling M., Molassiotis A. The impact of chemotherapy-related nausea on patients' nutritional status, psychological distress and quality of life // *Support. Care Cancer.* 2013. Vol. 21. № 1. P. 59–66.
9. Hornby P. Central neurocircuitry associated with emesis // *Am. J. Med.* 2001. Vol. 111. № 8. P. 106S–112S.
10. American Society of Clinical Oncology, Kris M.G., Hesketh P.J. et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006 // *J. Clin. Oncol.* 2006. Vol. 24. № 18. P. 2932–2947.
11. Aapro M.S., Molassiotis A., Olver I. Anticipatory nausea and vomiting // *Support. Care Cancer.* 2005. Vol. 13. № 2. P. 117–121.
12. Roila F., Donati D., Tamperi S., Margutti G. Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment // *Support. Care Cancer.* 2002. Vol. 10. № 2. P. 88–95.
13. Gregory R.E., Ettinger D.S. 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy // *Drugs.* 1998. Vol. 55. № 2. P. 173–189.
14. Hesketh P.J. Potential role of the NK1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting // *Support. Care Cancer.* 2001. Vol. 9. № 5. P. 350–354.
15. Wong E.H., Clark R., Leung E. et al. The interaction of RS 25259-197, a potent and selective antagonist, with 5-HT₃ receptors, in vitro // *Br. J. Pharmacol.* 1995. Vol. 114. № 4. P. 851–859.
16. Stoltz R., Cyong J.C., Shah A., Parisi S. Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in U.S. and Japanese healthy subjects // *J. Clin. Pharmacol.* 2004. Vol. 44. № 5. P. 520–531.
17. Aapro M.S., Grunberg S.M., Manikhas G.M. et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy // *Ann. Oncol.* 2006. Vol. 17. № 9. P. 1441–1449.
18. Eisenberg P., Figueroa-Vadillo J., Zamora R. et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron // *Cancer.* 2003. Vol. 98. № 11. P. 2473–2482.
19. Saito M., Aogi K., Sekine I. et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial // *Lancet Oncol.* 2009. Vol. 10. № 2. P. 115–124.
20. Schwartzberg L., Barbour S.Y., Morrow G.R. et al. Pooled analysis of phase III clinical studies of palonosetron versus ondansetron, dolasetron, and granisetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) // *Support. Care Cancer.* 2014. Vol. 22. № 2. P. 469–477.
21. Likun Z., Xiang J., Yi B. et al. A systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults // *Oncologist.* 2011. Vol. 16. № 2. P. 207–216.
22. Affronti M.L., Bubalo J. Palonosetron in the management of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving multiple-day chemotherapy // *Cancer Manag. Res.* 2014. Vol. 6. P. 329–337.
23. Broder M.S., Faria C., Powers A. et al. The impact of 5-HT₃RA use on cost and utilization in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting: systematic review of the literature // *Am. Health. Drug Benefits.* 2014. Vol. 7. № 3. P. 171–182.

Modern Opportunities for Preventing Nausea and Vomiting during Chemo- and Radiation Therapy in Oncology

V.V. Ptushkin

Federal Research and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev

Contact person: Vadim Vadimovich Ptushkin, vadimvadim@inbox.ru

It is known that the basic cytostatic drugs used in treatment of several oncological diseases are characterized by a wide range of toxic reactions, wherein an emetogenic effect is considered as one of the most serious manifestations. Palonosetron as a novel drug was registered in Russia in 2011. Palonosetron has several advantages that determine its special place among 5HT₃ receptor antagonists. High efficacy and convenient drug dosing (once at the one-day and one every 2–3 days at a multi-day chemotherapy) make palonosetron a promising means in prophylaxis of acute and delayed emetogenic reactions.

Key words: cytostatic drugs, emetogenic reactions, nausea, vomit, chemotherapy, radiation therapy