

Н.С. БЕСОВА

д.м.н.

РОНЦ им. Н.Н. Блохина  
РАМН

# Современная антизметическая стратегия в химиотерапии

*Как известно, тошнота и рвота являются одним из наиболее частых побочных эффектов химиотерапии с момента ее возникновения. Изучение закономерностей развития эметических осложнений привело к выделению ряда прогностических факторов риска их развития, основным из которых является эметогенный потенциал противоопухолевого препарата.*

**Р**иск возникновения рвоты после введения различных цитостатиков без антизметической профилактики представлен в таблице 1.

К другим факторам риска относят молодой возраст, женский пол, тошнота/рвота во время беременности, малое употребление алкоголя, эметогенные осложнения во время предшествующей химиотерапии (1).

По срокам и механизму развития выделяют 3 типа тошноты и рвоты, вызванной цитостатиками: острую, отсроченную и «ожидания», т.е., условно-рефлекторную.

**Острая рвота** развивается в первые 24 часа после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой. Главным медиатором является серотонин (5-гидрокси-триптамин, 5-НТ), высвобождающийся из энтерохромаффинных клеток верхних отделов желудочно-кишечного тракта в результате повреждения их введенным цитостатиком. Взаимодействие серотонина со специфическими 5-НТ<sub>3</sub> рецепторами триггерной зоны ЦНС и афферентных нейронов блуждающего нерва вызывает

каскад афферентной импульсации в рвотный центр. Следствием активации нейронов рвотного центра является тошнота и рвота (2). Не менее важная роль в патогенезе острой (а также отсроченной рвоты) принадлежит нейропептиду - субстанции P, эффект которой реализуется через нейрокининовые рецепторы-1 (NK1) (3). Субстанция P, как и серотонин, определена в энтеро-хромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта, но в большей степени - в структурах ЦНС. NK1-рецепторы располагаются на волокнах блуждающего нерва, в триггерных зонах ЦНС. В отличие от серотона для субстанции P преобладает центральный механизм развития острой тошноты и рвоты.

Определенное значение в развитии рвотного рефлекса имеют также D<sub>2</sub>-рецепторы допамина, стероидные рецепторы, рецепторы гистамина и др.

У 50% больных, имеющих острую рвоту, наблюдается и отсроченная.

**Отсроченная рвота** развивается на 2-5 сутки после начала химиотерапии, менее интенсивна, чем острая, как правило, сопровождается постоянной тошнотой. Впервые описана при лечении цисплатином в дозе 120 мг/м<sup>2</sup>. В дальнейшем было установлено, что способностью вызывать отсроченную тошноту и рвоту обладает и ряд других цитостатиков: цисплатин в любых дозах и другие производные платины, циклофосфан (500-600 мг/м<sup>2</sup>), доксорубин (>40 мг/м<sup>2</sup> в монорежиме и >25 мг/м<sup>2</sup> в комбинациях), фарморубин (>75 мг/м<sup>2</sup> в монорежиме и >50 мг/м<sup>2</sup> в комбинациях) (4). Механизмы развития данного побоч-

ного явления остаются неясными. Ведущая роль отводится субстанции P, серотонин имеет меньшее значение, возможно повреждение гемато-энцефалического барьера, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта и т.д. (5).

**Условно-рефлекторная рвота** наблюдается после проведения хотя бы одного курса химиотерапии, развивается по принципам формирования условного рефлекса. При наличии эметических осложнений на фоне химиотерапии у 30% больных уже к началу 4 курса регистрируется рвота «ожидания» (6). Лучшим методом профилактики данного типа рвоты является адекватная антизметическая защита, начиная уже с первого курса химиотерапии (7). Для лечения условно-рефлекторной рвоты рекомендуется психотерапия и препараты из группы бензодиазепинов (8).

Рвоту, возникающую на фоне адекватной антизметической терапии и требующей применения дополнительных средств, называют неконтролируемой.

Рефрактерной называют рвоту, возникающую несмотря на адекватную антизметическую профилактику и использование всего возможного резервного фонда противорвотных средств.

Двадцать пять лет назад антизметическая терапия ограничивалась использованием кортикостероидов, антигистаминных препаратов и блокаторов D<sub>2</sub>-рецепторов допамина. Первый шаг в развитии антизметической терапии связан с выявлением эффективности высоких доз метоклопрамида при высоко-эметогенной химиотерапии в комбинации с кортикосте-

роидами, антигистаминными препаратами или бензодиазепинами. Активность данной комбинации составила 50-60% при первом курсе химиотерапии и быстро снижалась при повторных курсах. Данный режим отличался высокой токсичностью (сонливость или нервное возбуждение, диарея, экстрапирамидные расстройства) и быстрым формированием условно-рефлекторного компонента.

Следующей ступенью явилось установление ключевой роли 5-НТЗ рецепторов в пусковом механизме острой тошноты и рвоты, синтез и внедрение в клиническую практику селективных блокаторов 5-НТЗ-рецепторов. Комбинация их с кортикостероидами привела к повышению противорвотной эффективности и стала стандартом антиэметической профилактики при высоко и умеренноэметогенной химиотерапии. Дальнейшая эволюция противорвотной терапии связана с выделением субстанции P в качестве медиатора постцитостатической тошноты и рвоты, синтез и клиническое изучение первого представителя блокаторов NK-1 рецепторов – апрепитанта (эменда) (таблица 2) (9).

Современная антиэметическая терапия позволяет обеспечить полный контроль тошноты и рвоты у 70-80% больных (10, 11).

Стандартным является использование комбинированных режимов противорвотных препаратов.

### АНТАГОНИСТЫ 5-НТЗ РЕЦЕПТОРОВ

5-НТЗ антагонисты (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, доласетрон, палонсетрон) являются наиболее эффективными антиэметиками для профилактики острой тошноты и рвоты. Препараты обладают низкой токсичностью, включающей главным образом головную боль, запоры, реже наблюдается диарея, головокружение, гипо- или гипертензия, переходящее нарушение зрения, слабость. В России используется в основном 3 представителя данной группы: ондансетрон (зофран, латран, эмесет), гранисе-

трон (китрил), трописетрон (навобан, тропиндол).

При назначении 5НТЗ антагонистов необходимо учитывать ряд клинических характеристик препаратов:

- наличие минимальной эффективной пороговой дозы и «плато» в терапевтическом эффекте;
- равная эффективность внутривенного введения и приема внутрь;
- равная эффективность однократного и дробного введения.

5НТЗ антагонисты обладают минимальной пороговой дозой, при которой начинает проявляться противорвотный эффект, постепенное увеличение дозы сопровождается увеличением противорвотного эффекта, однако при достижении определенной дозы наступает «плато» в терапевтическом эффекте (достигнута максимально возможная блокада 5-НТЗ рецепторов) и дальнейшая эскалация дозы не приводит к росту антиэметического эффекта. Таким образом, антагонисты 5-НТЗ рецепторов должны применяться в оптимальной дозе. Введение антиэметиков в субоптимальных дозах не приводит к адекватной защите от тошноты и рвоты, использование в дозах, превышающих оптимальные, бессмысленно, т.к. не увеличивает противорвотный эффект (12, 13).

Клиническое изучение трописетрона при высокоэметогенной химиотерапии в диапазоне доз от 2 до 40мг показало, что увеличение разовой дозы навобана более 5мг не приводит к повышению эффективности. Доза 5мг и была рекомендована для клинического применения (14).

Для ондансетрона в исследовании Векс было показано, что максимальный противорвотный эффект, особенно при дозах цисплатина более 100мг/м<sup>2</sup>, достигается при введении 32мг, причем равноэффективным является как однократное введение всей дозы, так и дробное введение по 0,15мг/кг каждые 8 часов (15). Аналогичное по дизайну исследование Seynaevе свидетельствует о том, что дозы 8мг и 32мг являются равноэффективными (16). Резуль-

**Таблица 1. Потенциальная эметогенность противоопухолевых препаратов.**

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты
Высокий (рвота > 90% больных)	Кармустин > 250мг/мл
	Цисплатин ≥ 50мг/мл
	Циклофосфан > 1500мг/мл
	Дакарбазин
	Дактиномицин
	Ломустин > 60мг/мл
	Мехлотретамин
	Пентостатин
Умеренный (рвота у 30-90% больных)	Стрептозотоцин
	Гексаметилмеламин
	Карбоплатин
	Кармустин < 250мг/мл
	Цисплатин < 50мг/мл
	Оксалиплатин
	Циклофосфан < 1500мг/мл
	Цитарабин > 1г/мл
	Цитарабин > 1г/мл
	Доксорубицин
	Эпирубицин
	Идарубицин
	Ифосфамид
	Иринотекан
	Мелфалан
Митоксантрон > 12мг/мл	
Прокарбазин	
Низкий (рвота у 10-30% больных)	Интерлейкин-2
	Аспарагиназа
	Цитарабин < 1г/мл
	Доцетаксел
	Доксорубицин < 20мг/мл
	Этопозид (внутри)
	5-фторурацил < 1000мг/мл
	Гемцитабин
	Метотрексат
	Митомицин
	Митоксантрон < 12мг/мл
	Паклитаксел
	Темозоламид
Топотекан	
Минимальный (< 10% больных)	Блеомицин
	Капецитабин
	Этопозид/тенипозид (в/в)
	Метотрексат < 100мг/мл
	Ритуксимаб
	Трастузумаб
	Винбластин
	Винкристин
Винорельбин (в/в)	

таты двух последующих исследований: Итальянской группы по изучению антиэметиков и Ruff – совпадают с выводами Seynaevе о

**Таблица 2. Основные ступени развития антиэметической терапии.**

Год	Событие
1979	Превосходящая противорвотная активность кортикостероидов по сравнению с placebo
1981	Выявление эффективности высоких доз метоклопрамида при цисплатин-индуцированной тошноте и рвоте
1983	Повышение эффективности высоких доз метоклопрамида в комбинации с кортикостероидами при цисплатин-индуцированной тошноте и рвоте
1987	Первые публикации по клиническим исследованиям антагонистов 5-HT <sub>3</sub> рецепторов
1990	Повышение эффективности 5-HT <sub>3</sub> антагонистов в комбинации с кортикостероидами при высокоэметогенной химиотерапии
1994-1995	Повышение эффективности 5-HT <sub>3</sub> антагонистов в комбинации с кортикостероидами при умеренноэметогенной химиотерапии
1997	Первые публикации по клиническим испытаниям антагонистов NK1 рецепторов
1998	Рекомендации MASCC
1999	Рекомендации ASCO
2001	Клинические рекомендации ESMO
2003	Данные о повышении Апрепитантом (антагонист NK1 рецепторов) эффективности 5-HT <sub>3</sub> антагонистов; Апрепитант+кортикостероида при высокоэметогенной химиотерапии
2004	Выработка «общих рекомендаций»
2005	Рекомендации MASCC по антиэметическим стандартам
2005	Клинические рекомендации ESMO по антиэметическим стандартам

MASCC – Международная ассоциация по поддерживающей терапии рака  
 ESMO – Европейское общество медицинской онкологии  
 ASCO – Американское общество клинической онкологии

**Таблица 3. Метаболизм 5-HT<sub>3</sub> антагонистов в печени.**

	CYP1A1	CYP1A2	CYP2D6	CYP3A3/4/5
Гранисетрон				+
Ондансетрон	+(минимально)	+	+	+
Трописетрон			+	+(минимально)

том, что оптимальной дозой ондансетрона является 8мг, которая по эффективности эквивалента 32мг ондансетрона или 3мг гранисетрона (17, 18).

Неоднозначность полученных результатов привела к различию в рекомендациях по использованию стандартных доз ондансетрона при высокоэметогенной химиотерапии в США и Европе: для США – 32мг, для Европы – 8мг (19). По мнению Аарго М (20), далеко не для всех больных 8мг ондансетрона является оптимальной даже при умеренно эметогенных режимах (21). Подобная редукция дозы повышает риск развития эметических осложнений у больных, снижая сопротивляемость и резервы организма в борьбе с болезнью. Кроме того, в отдельных работах более позднего периода также показано, что внутривенное введение ондансетро-

на в дозе 32мг (+/- кортикостероиды) клинически более эффективно контролирует тошноту и рвоту, чем внутривенное введение препарата в дозе 8мг один или 2 раза в сутки (22, 23). Следует отметить, что при проведении клинических испытаний новых противорвотных препаратов ондансетрон используется как контрольный антиэметический стандарт в разовой дозе 32мг внутривенно.

Исследование различных дозовых режимов гранисетрона при внутривенном введении показало, что дозами, соответствующими «плато», являются 0.01мг/кг (1мг) и 0.04мг/кг (3мг) с четким, но клинически незначимым преимуществом последней дозы (24, 25).

Следующее сравнительное исследование Navari подтвердило равную активность двух доз: при введении 1мг и 3мг антиэметическая эффективность составила

38% и 41%, полный контроль рвоты наблюдался у 38% и 37%, тошноты – у 28% и 36% больных соответственно (26).

Как класс 5-HT<sub>3</sub> антагонисты характеризуются хорошей биодоступностью при приеме внутрь. Все исследования в рамках III фазы по сравнению оральных и внутривенных форм 5-HT<sub>3</sub> антагонистов при цисплатин-индуцированной тошноте и рвоте показали их равную эффективность (27, 28, 29).

Несмотря на принадлежность к одному классу антагонисты 5-HT<sub>3</sub> рецепторов имеют различный метаболизм, что может влиять не только на их взаимодействие с препаратами сопутствующей терапии, но и на противорвотный эффект (таблица 3).

Основной метаболизм антиэметиков данной группы осуществляется системой цитохромов P450 печени. Как видно из таблицы, если метаболизм ондансетрона вовлекает широкий спектр изоэнзимов, то метаболизация трописетрона осуществляется в основном изоэнзимом CYP2D6. Энзим CYP2D6 обладает генетически обусловленным полиморфизмом, что определяет различную скорость метаболизации лекарственных препаратов. Выделяют 4 метаболических фенотипа: низкий, промежуточный, экстенсивный, сверхбыстрый. Метаболический тип индивидуален, этнически вариабелен.

При сверхбыстром метаболическом фенотипе происходит быстрое выведение препарата из организма, так период полувыведения трописетрона при внутривенном введении составляет 7,3 часа, в то время как при низком – более 30 часов. Аналогичная закономерность наблюдается и при приеме трописетрона внутрь. Таким образом, у лиц, принадлежащих к сверхбыстрому метаболическому фенотипу, происходит быстрое снижение концентрации и ускоренное выведение антиэметика из организма, и, следовательно, – значительное снижение противорвотного эффекта. Клиническим эквивалентом может явиться непрерывная или рефрактерная рвота (3). В

данной ситуации целесообразна смена антиэметика.

В настоящее время результаты проведенных сравнительных исследований позволяют рекомендовать внутривенный или пероральный прием 5-НТЗ антагонистов за 30 минут до введения цитостатиков для профилактики тошноты и рвоты как при высоко-, так и при умеренно эметогенной химиотерапии (таблица 4).

### КОРТИКОСТЕРОИДЫ

Механизм противорвотного действия кортикостероидов неизвестен. Обсуждается возможное влияние их на проницаемость капилляров хеморе-цепторных триггерных зон, ингибция синтеза простагландинов, вызывающих высвобождение серотонина из энтерохромаффинных клеток тонкой кишки и т.д. Тем не менее, комбинация кортикостероидов с 5-НТЗ антагонистами повышает антиэметическую эффективность последних.

Проведено изучение различных доз дексаметазона, который применялся в качестве антиэметика самостоятельно или в комбинациях с 5-НТЗ антагонистами или метоклопрамидом. В большинстве исследований препарат использовался в разовой дозе 20мг. Итальянской Группой по Изучению Антиэметиков представлены результаты исследования дексаметазона в широком диапазоне доз (от 4 до 20мг) у больных, получающих цисплатин. Авторы рекомендовали применение дексаметазона в разовой дозе 20мг до введения цитостатиков. По их наблюдениям данная доза обладала наибольшей эффективностью и не отличалась по токсичности от других тестируемых доз (30).

Для профилактики острой тошноты и рвоты при умеренноэметогенной химиотерапии дексаметазон рекомендован в разовой дозе 8мг (31).

### АНТАГОНИСТЫ НЕЙРОКИНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ-1 (NK1)

Первым и единственным представителем нового класса антиэметиков является селективный блокатор рецепторов NK1 Апрепитант (Эменд,

представленный на фармацевтическом рынке России и разрешенный для клинического использования). Препарат выпускается в форме желатиновых капсул, биодоступность которых составляет 60-65%, не зависит от приема пищи, максимальная концентрация в плазме наблюдается через 4 часа, период полувыведения – 9-13 часов. Апрепитант метаболизируется в печени посредством CYP3A4 и лишь в незначительной степени – CYP1A2 и CYP2C19, элиминируется с калом (85%) и с мочой (5%). Фармакокинетика препарата не зависит от пола, расы или возраста, не требуется коррекция дозы у лиц пожилого возраста, а также при почечной или умеренно выраженной печеночной недостаточности. Фармакокинетика у лиц моложе 18 лет не изучалась.

Апрепитант является умеренным ингибитором CYP3A4, что необходимо учитывать при одновременном использовании препаратов, метаболизирующихся этой же системой (так снижение эффективности гормональных контрацептивов требует использования альтернативных методов контрацепции). Апрепитант практически не влияет на фармакокинетику 5-НТЗ антагонистов, но повышает концентрацию кортикостероидов в плазме крови: при пероральном введении дексаметазона и метилпреднизолона – в 2 раза, при внутривенном введении метилпреднизолона – в 1.3 раза.

Таким образом, в комбинации с апрепитантом доза дексаметазона должна быть уменьшена приблизительно на 50%. По предварительным данным, взаимодействия Апрепитанта с Доцетакселом, также метаболизирующимся CYP3A4, не выявлено (1).

Являясь индуктором CYP2C9, Апрепитант снижает концентрацию варфарина на 43%, уменьшая МНО на 14%, что требует тщательного мониторинга МНО на протяжении 2 недель после назначения препарата у пациентов, получающих варфарин (32).

Клинические испытания Апрепитанта при высокоэметогенной химиотерапии, проведенные в рам-

**Таблица 4. Дозы антагонистов 5-НТЗ-рецепторов, рекомендуемые для профилактики острой тошноты и рвоты.**

Препарат	Путь введения	Суточная доза
Ондансетрон (зофран, латран, эмесет)	внутрь	12-24 мг
	внутривенно	8 мг
Гранисетрон (китрил)	внутрь	2 мг
	внутривенно	1 мг
Трописетрон (навобан, тропиндол)	внутрь	5мг
	внутривенно	5мг

**Таблица 5. Рекомендуемые дозы кортикостероидов для профилактики острой тошноты и рвоты.**

Препарат	Путь введения	Рекомендуемые дозы	
		Умеренноэметогенная химиотерапия	Высокоэметогенная химиотерапия
Дексаметазон	Внутрь Внутривенно	8 мг	20 мг
Метилпреднизолон	Внутрь внутривенно	40-125мг	40-125 мг

ках II фазы, показали его явную противорвотную активность. Монотерапия Апрепитантом при сравнении с 32мг ондансетрона оказалась равноэффективной при контроле острой рвоты (37% и 52% больных) и превосходящей по активности в отношении контроля отсроченной рвоты (72.4% и 30.4%, p=0.005) (33). Эффективность комбинации Апрепитант+дексаметазон была равна эффективности комбинации 5-НТЗ-антагонист + дексаметазон в отношении острой рвоты и превосходящей по контролю отсроченной рвоты (34, 35).

Наибольшей эффективностью в отношении полного контроля как острой, так и отсроченной рвоты обладала тройная комбинация: Апрепитант + 5-НТЗ-антагонист + дексаметазон (35, 36).

В рамках II фазы клинических испытаний были выработаны оптимальные дозовые режимы антиэметиков, использованные в дальнейшем при проведении III фазы клинических исследований препарата (таблица 6).

Два крупных рандомизированных мультицентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследования доказали неоспоримое преимущество тройной антиэметиче-

**Таблица 6. Антиэметические режимы III фазы клинических исследований.**

Антиэметический режим	День 1	День 2	День 3	День 4
<b>Контрольный режим</b>				
Дексаметазон (внутри)	20мг(за 30мин до ХТ)	8мг х2р в день	8мг х2р в день	8мг х2р в день
Ондансетрон (в/в)	32мг(за 30мин до ХТ)	-	-	-
<b>Режим с Apreпитантом</b>				
Апрепитант (внутри)	125мг(за 1 час до ХТ)	80мг утром	80мг утром	-
Дексаметазон(внутри)	12мг(за 30мин до ХТ)	8мг утром	8мг утром	8мг утром
Ондансетрон (в/в)	32мг(за 30мин до ХТ)	-	-	-
ХТ- химиотерапия В/в- внутривенно				

**Таблица 7. Результаты III фазы клинического изучения Apreпитанта при высокоэметогенной химиотерапии.**

Полный антиэметический эффект	Контрольный режим	Режим с Apreпитантом	p
Острая тошнота/рвота (0-24час) (% больных)	74%	87%	<0.001
Отсроченная тошнота/рвота (24-120час) (% больных)	54%	76%	<0.001
Общий (0-120час) (% больных)	50%	72%	<0.001

ской комбинации по сравнению с ранее существовавшим стандартом при высокоэметогенной химиотерапии (10, 11).

В исследования было включено всего 1094 ранее не леченых пациента. Все больные в 1 день получали комбинированные режимы химиотерапии, включавшие

цисплатин в дозе  $\geq 70\text{мг}/\text{м}^2$ , на протяжении 6 курсов. Антиэметические режимы исследования представлены в таблице 6. Контрольный режим включал плацебо. Главной целью являлась сравнительная оценка полного антиэметического эффекта каждого режима, которая определялась как полное

**Таблица 8. Антиэметические режимы III фазы исследования при умеренноэметогенной химиотерапии.**

Антиэметический режим	День 1	День 2	День 3
<b>Режим с Apreпитантом</b>			
Апрепитант (внутри)	125мг(за 1 час до ХТ)	80мг утром	80мг утром
Ондансетрон (внутри)	8мг(за 30мин до ХТ)+8мг через 8 часов	Плaцебо х2р/день	Плaцебо х2р/день
Дексаметазон(внутри)	12мг(за 30мин до ХТ)	-	-
<b>Режим контроля</b>			
Апрепитант (внутри)	Плaцебо	Плaцебо	Плaцебо
Ондансетрон (внутри)	8мг(за 30мин до ХТ)+8мг через 8 часов	8мг х2р/день	8мг х2р/день
Дексаметазон(внутри)	20мг(за 30мин до ХТ)	-	-
ХТ- химиотерапия			

**Таблица 9. Рекомендации по антиэметической профилактике в зависимости от эметогенности проводимой химиотерапии.**

Эметогенный риск	Острая тошнота/рвота (день 1)	Затем	Отсроченная тошнота/рвота (дни 2-5)
Высокий	5-НТЗ+Dex+NK1	→	Dex+NK1
Умеренный	5-НТЗ+Dex или 5-НТЗ+Dex+NK1 у отдельных больных	→	Dex один или 5-НТЗ один или Met один или Dex+NK1 у отдельных больных
Низкий	Dex	→	Ничего
Минимальный	Ничего	→	Ничего

5-НТЗ – антагонисты 5-НТЗ-рецепторов, дозы-см. табл. №4; Dex – дексаметазон, дозы - см. табл. №5; NK1 – антагонисты NK1-рецепторов, дозы - см. табл. №6; Met-метоклопрамид по 20мг х 3-4 раза в день.

отсутствие эметических явлений и необходимости использования дополнительных противорвотных средств на протяжении 5 дней после введения цисплатина.Объединенные результаты 2 исследований представлены в таблице 7.

Антиэметический эффект режима с включением Apreпитанта не снижался при проведении последующих курсов химиотерапии. На основании полученных данных Apreпитант в комбинации с 5НТЗ-антагонистом и дексаметазоном рекомендуется MASCC в качестве антиэметического стандарта при высокоэметогенной химиотерапии.

Аналогичные результаты получены и при умеренноэметогенной химиотерапии у 857 больных раком молочной железы. Больным, ранее не получавшим химиотерапию, внутривенно вводили циклофосфан 750-1500 мг/м<sup>2</sup> или циклофосфан 500-1500 мг/м<sup>2</sup> + доксорубин  $\leq 60\text{мг}/\text{м}^2$ , или циклофосфан 500-1500 мг/м<sup>2</sup> + эпирубицин  $\leq 100\text{мг}/\text{м}^2$ . Изучаемые антиэметические режимы представлены в таблице 8.

В целом полный антиэметический эффект наблюдался у 50.8% больных на фоне Apreпитанта и у 42.5% больных контрольной группы (p=0.015) (37).

Если MASCC пока рассматривает, то NCCN уже рекомендует применение апрепитанта при умеренноэметогенной химиотерапии у отдельных больных.

Рекомендации MASCC и NCCN от 2004 года по антиэметической терапии в зависимости от эметогенности проводимой химиотерапии представлены в таблице 9.

Включение бензодиазепинов в комплекс антиэметической терапии снимает эмоциональное напряжение и риск развития условно-рефлекторной рвоты. При появлении условно-рефлекторной рвоты помимо бензодиазепинов может быть рекомендована психотерапия, аутотренинг. Основным средством профилактики является адекватный контроль острой и отсроченной тошноты и рвоты уже при первом курсе химиотерапии.

При неэффективности антиэметической терапии в адекватных дозах

дополнительно могут быть использованы антагонисты рецепторов дофамина, бензодиазепины, нейролептики.

Несмотря на очевидный прогресс в антиэметической терапии у 20-30% больных наблюдается рефрак-

терная рвота. Причинами ее развития могут явиться индивидуальные особенности пациента, в т.ч. сверхбыстрый метаболический фенотип (тогда может оказаться эффективным использование альтернативного антагониста 5-HT<sub>3</sub> рецеп-

торов), генетически обусловленная вариабельность самих таргетных структур (нейрокиназных и серотониновых рецепторов), а также неизвестные механизмы развития тошноты и рвоты, познать которые еще предстоит.



### Список литературы:

- Jordan K, Kasper C, Schmol H-J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: current and new standards in antiemetic prophylaxis and treatment.-Eur J Cancer. 2005, 41:199-205.
- Andrews PL, Davis CJ. The mechanism of emesis induced by anti-cancer therapies. – In: Andrews PL, Sangler GJ (eds); Emesis in Anti-Cancer Therapy. London, Chapman and Hall, 1993, pp 113-116.
- Kaiser R and Brockmüller J. From symptom management to a rational antiemetic treatment approach for acute and vomiting. – ASCO 2004 Educational Book: 573-578.
- Kris MG. Delayed emesis following anticancer chemotherapy.- Extended abstract book of Perugia Consensus conference on antiemetic therapy, 1997:65-70.
- Roila F, Donati D, Tamperi S, et al. Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. – Support Care Cancer, 1997, 10: 88-95.
- Burish TG, Carey MP. Conditioned aversive respons in cancer chemotherapy patients: Theoretical and development analysis (review), 1986.
- Morrow GR, Roscoe JA. Anticipatory nausea and vomiting: models, mechanisms and management. – Medical management of cancer treatment induced emesis, ed.Dicato. London, Dunitz, 1998: 149-166.
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. – J Clin Oncol 1999, 17:2917-2994.
- Herrstedt J. Anti-emetics 2005: an overview and MASCC guidelines applied in practice.- EJC, 2005; Vol 3, №3:430-432.
- Hesketh PJ, Grunberg SM, Graua RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin.- J Clin Oncol 2003, 21:4112-4119.
- Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Additional of 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, 97: 3090-3098.
- Herrstedt J. New perspectives in antiemetic treatment.- Support Care Cancer, 1996,4:416-419.
- Tattersall FD, Rycroft W, Hill RG, Hargreaves RJ. Enantioselective inhibition of apomorphine-induced emesis in ferret by neurokinin receptor antagonist CP-99,994. –Neuropharmacology, 1994, 33: 259-260.
- Van Belle SJ-P, Stamatakis L, Bleiberg Y, et al. Dose-finding study of tropisrtron in cisplatin-induced nausea and vomiting.- Ann Oncol, 1994,5:821-825.
- Beck TM, Hesketh PJ, Madajewicz S, et al. Stratified, randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron administered as a multiple-dose regimen versus two single-dose regimens in prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. –J Clin Oncol, 1992, 10: 1969-1975.
- Seynaeve C, Schuller J, buser K, et al. Comparison of the antiemetic efficacy of ondansetron given as either a continuous infusion or a single intravenous dose, in acute cisplatin-induced emesis. A multicenter, double-blind, randomized, parallel group study. Br J Cancer, 1992, 66: 192-197.
- IGAR. Ondansetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in prevention of cisplatin-induced emesis. – Ann Oncol, 1995, 6:805-810.
- Ruff P, Paska W, Goedhals L, et al. Ondansetron compared with granisetron in prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multicenter, double-blind, randomized, parallel-group study. Oncology, 1994, 51: 113-118
- Kris GM, Hesketh PJ, Herrstedt J, et al. Consensus proposals for prevention of acute and delayed vomiting and nausea following high-emetic risk chemotherapy. – Support Care Cancer, 2005, 13: 85-96
- Aapro M. 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists: are they all the same?-Cancer,2002,suppl 1:10
- Bosnjak SM, Neskovic-Konstantinovic ZB, Jovanoic-MicicDJ, et al. Singl 8mg dose of oral ondansetron failed to prevent FAC chemotherapy-induced acute nausea and vomiting. –J Chemother 1996, 8:315-318
- Tsavaris N, Kosmas M, Vadiaka CH et al. Efficacy of ondansetron treatment for acute emesis with different dosing schedules 8 vs 32 mg. A randomized study. – J Exp Clin Cancer Res, 2001, 20: 29-34.
- Needles B, Miranda E, Rodrigues FMG, et al. A multicenter, double-blind, randomized comparison of oral ondansetron 8 mg b.i.d., 24 mg q.d., and 32 mg q.d in prevention of nausea and vomiting associated with highly emetogenic chemotherapy. – Suppor Care Cancer, 1999; 7: 347-353
- Navari RM, Kaplan HG, Gralla RJ, et al. Efficacy and safety of granisetron, a selective 5-hydroxytryptamine-3 receptoe antagonist, in prevention of nausea and vomiting induced by high-dose cisplatin. – J Clin Oncol, 1994: 12:2204-2210.
- Riviere A, on behalf of Granisetron Study Group. Dose-finding study of granisetron in patients, receiving high-dose cisplatin chemotherapy. – Br J Cancer, 1994, 69: 967-971.
- Navari R, Gandara D, Hesketh P, et al. Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. – J Clin Oncol, 1995, 13:1241-1248.
- Gralla RJ, Tyson LB, Kris MG, Clark RA. The management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. – Med Clin North Am, 1987, 71: 289-301.
- Heron JF. Single- agent oral granisetron for prevention of acute cisplatin-induced emesis: a double-blind, randomized comparison with granisetron plus dexamethasone and high-dose metoclopramide plus dexamethasone. – Semin Oncol, 1995, 22: 24-30.
- Gralla RG, Navari RM, Hesketh PJ, et al. Single-dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. – J Clin Oncol, 1998, 16:1568-1573.
- IGAR. Double-blind, dose- finding study of four intravenous doses of Dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. – J Clin Oncol, 1998, 16: 2937-2942.
- IGAR. Randomized, Double-blind, dose- finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide-. – J Clin Oncol, 2004, 22: 725-729.
- Pendergrass K, Hargreaves R, Petty KJ, et al. APREPITANT. An oral NK1 antagonist for prevention of nausea and vomiting induced by highly emetogenic chemotherapy. – Drugs of Today, 2004, 40 (10): 853-863.
- Cocquyt V, Van Belle S, Reinhardt RR, et al. L-758,298, a prodrug for the selective neurokinin-1 antagonist, L-754,030, compared to ondansetron for the prevention of cisplatin-induced emesis.-Eur J Cancer, 2001, 37:835-842.
- Van Belle S, Lichinitser MR, Navari RM, et al. Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonist, L-758,298 and MK-869. – Cancer, 2002, 94: 3032-3041.
- Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by oral neurokinin-1 antagonist MK-869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. – J Clin Oncol, 2001, 19: 1759-1767.
- Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by the selective neurokinin-1-receptor antagonist, L-754,030 Antiemetic Trials Group. N Engl J Med, 1999, 340: 190-195.
- Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of Aprepitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. – J Clin Oncol, 2005, 23 (12): 2822-2830.