

## ПРОФИЛАКТИКА ТОШНОТЫ И РВОТЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ВЗРОСЛЫХ

И.А. Королева, М.В. Копп

Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара

Тошнота и рвота при проведении цитостатической терапии воспринимаются пациентами как наиболее тягостное осложнение лечения. Основными препаратами для профилактики и терапии острой тошноты и рвоты являются антагонисты рецепторов серотонина третьего типа (5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов): гранисетрон, трописетрон, ондансетрон, доласетрон, палонсетрон. Дексаметазон назначают одновременно с антагонистами 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов, т. к. он потенцирует их действие. Food and Drug Administration США одобрена новая трансдермальная форма гранисетрона (Sancuso), эффективная при проведении многодневной химиотерапии. Антиэметический препарат апрепитант (селективный блокатор NK<sub>1</sub>-рецепторов) рекомендован для профилактики тошноты и рвоты при высокоэметогенной химиотерапии и применении режима доксорубин + циклофосфамид.

**Ключевые слова:** антиэметическая терапия, антагонисты 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов, апрепитант, гранисетрон, трописетрон, ондансетрон, палонсетрон

Успехи противоопухолевой лекарственной терапии в последние годы несомненны. “Генеральной линией” развития химиотерапии (ХТ) является достижение высокой эффективности в сочетании с минимальной токсичностью лечения. Снижение токсичности играет ключевую роль в улучшении качества жизни пациентов.

В течение всех лет существования цитостатической ХТ тошнота и рвота воспринимаются пациентами как наиболее тягостное осложнение лечения. Несмотря на прогресс, достигнутый за последние 20 лет, до 10 % больных отказываются от ХТ или прерывают ее преждевременно из-за развития тошноты и рвоты. Тошнота и рвота значительно ухудшают качество жизни больного и снижают его эмоциональный статус. Следствием тошноты и рвоты являются недостаточное питание, обезвоживание, нарушение водно-электролитного баланса.

Проведение успешной противорвотной (ПРТ; антиэметической) терапии является неотъемлемой и важной составляющей любой цитостатической терапии. Профессиональные сообщества онкологов уделяют пристальное внимание этой проблеме и подчеркивают большое значение информированности врачей о лучших режимах ПРТ. С 1990-х гг. регулярно проводятся международные консенсусные конференции, результатом которых является выработка регулярно обнов-

ляемых рекомендаций по оптимальной терапии тошноты и рвоты.

Тошнота и рвота, индуцированные ХТ, подразделяются на 3 группы: острая (в течение 24 часов после начала ХТ), отсроченная (возникающая через 24 часа и более после проведения ХТ) и предварительная (возникает до начала ХТ). Эметогенность обычно оценивают по способности вызывать острую тошноту и рвоту при однократном введении цитостатика. Важно внимательно оценивать степень эметогенности при пероральной цитостатической и таргетной терапии, когда препараты применяют ежедневно и различие между острой и отсроченной тошнотой и рвотой теряется.

### Патогенез тошноты и рвоты

Ключевую роль в развитии острой тошноты и рвоты играет нейромедиатор серотонин (5-гидрокситриптамин – 5-НТ), высвобождение которого из энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки тонкой кишки происходит при воздействии цитостатиков. Серотонин воздействует на 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторы триггерной зоны, импульсы из которой передаются в центр рвоты центральной нервной системы, что приводит к развитию тошноты и рвоты. Большинство 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов локализуется в центральных структурах мозга, на блуждающем нерве и нейронах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Большое значение имеет также воздействие на рецепторы 5-НТ<sub>4</sub>, дофа-

миновые рецепторы. Другим решающим механизмом развития тошноты и рвоты является стимуляция субстанцией Р нейрокининовых рецепторов 1-го типа (NK<sub>1</sub>) [1–3]. Причиной развития тошноты и рвоты также могут быть: метастатическое поражение головного мозга, метаболические нарушения, язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ, прием нестероидных противовоспалительных средств, опиатов, антикоагулянтов, антихолинэргических средств и др.

Уровень эметогенности цитостатиков зависит от дозы и пути их введения. Было показано, что внутривенный капельный путь введения уменьшает эметогенность препаратов по сравнению с болюсным введением [4]. Тошнота и рвота также зависят от особенностей самих пациентов. Отмечено, что риск тошноты и рвоты увеличивается при недостаточном контроле предыдущей ХТ, ему наиболее подвержены женщины и больные моложе 65 лет, а также пациенты, редко употребляющие алкоголь [5, 6].

Наиболее значимым фактором, увеличивающим риск развития отсроченной рвоты, является наличие острой тошноты и рвоты. У пациентов, испытывавших рвоту в первые 24 часа после проведения ХТ, риск развития отсроченной рвоты в 3–4 раза выше по сравнению с больными, не имевшими острой рвоты [7]. После перенесения острой и отсроченной рвоты у пациента на последующих циклах может появ-

виться рефлекторная предварительная рвота при виде палаты, медперсонала, шприца и т. п.

Hesketh P.J. и соавт. [2] предложили определять степень эметогенности, исходя из риска развития острой рвоты при использовании цитостатика в монотерапии, с учетом дозы и путей введения без антиэметической профилактики. Цитостатические средства делятся по степени потенциальной эметогенности на высокоэметогенные, среднеэметогенные, низкоэметогенные, минимально эметогенные (табл. 1 на вклейке). Следует отметить, что пероральные препараты часто назначают в течение нескольких дней или недель и степень их эметогенности указана только для начального периода приема.

### Принципы антиэметической терапии, противорвотные средства

Целью адекватной ПРТ при проведении цитостатической терапии являются предупреждение и купирование острой тошноты и рвоты, предупреждение и купирование отсроченной тошноты и рвоты и предупреждение формирования рефлекторной предварительной рвоты. Для профилактики и терапии тошноты и рвоты используют антагонисты рецепторов дофамина D<sub>2</sub> (обычно при терапии рефрактерной тошноты и рвоты), антагонисты рецепторов серотонина 5-НТ<sub>3</sub>, кортикостероиды, блокаторы NK<sub>1</sub>.

#### Антагонисты 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов

Основной группой препаратов для профилактики и терапии острой тошноты и рвоты являются антагонисты рецепторов серотонина типа 3 (5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов). К данной группе относятся: гранисетрон (Китрил), трописетрон, ондансетрон и не нашедший широкого применения в Российской Федерации доласетрон. Все препараты выпускаются в формах для инъекций, приема внутрь, а ондансетрон производится также в суппозиториях.

Сравнительные исследования показали, что гранисетрон превосходит ондансетрон и трописетрон по степени антагонизма в отношении 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов, обладает большей селек-

тивностью к 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторам, в то время как ондансетрон и трописетрон обладают сродством и к другим рецепторам, включая 5-НТ<sub>1a</sub>, 5-НТ<sub>2</sub>, α<sub>1</sub>-, α<sub>2</sub>- и β-адренергические, дофаминовые D<sub>2</sub>, опиоидные и бензодиазепиновые [8–10]. Обладая высоким сродством к 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторам энтерохромофинных клеток, гранисетрон в отличие от ондансетрона способен блокировать высвобождение серотонина еще до его поступления в кровоток [11, 12]. В клинических исследованиях установлено, что при условии применения в биоэквивалентных дозах (табл. 2 на вклейке) гранисетрон, трописетрон и ондансетрон обладают сравнимой антиэметогенной активностью, лечебный эффект достигается в 80–90 % наблюдений при умеренно эметогенной и в 49–72 % наблюдений при высокоэметогенной терапии цисплатином [13]. Исследования показали клиническую эффективность гранисетрона у больных, не ответивших на терапию ондансетроном.

Достоинством ингибиторов 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов является отсутствие экстрапирамидных расстройств и влияния на функцию сердечно-сосудистой системы, печени и почек, что позволяет использовать данную группу препаратов у пациентов с сопутствующей патологией.

Принципы назначения ингибиторов 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов для предотвращения острой тошноты и рвоты при высокоэметогенной терапии были сформулированы на консенсусных конференциях:

- использование наименьшей из эффективных, по данным клинических исследований, дозы антагониста 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов;
- наиболее эффективно (по сравнению с продленной инфузией или введением несколько раз в сутки) однократное введение перед ХТ;
- в контролируемых исследованиях антиэметическая эффективность всех антагонистов 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов сопоставима (при использовании в биологически эквивалентных дозах);
- внутривенное и пероральное применение препаратов одинаково эффек-

тивно и безопасно (при использовании в рекомендуемых дозах);

- во всех случаях антагонисты 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов должны использоваться с дексаметазоном.

#### Глюкокортикоиды

Механизм противорвотного действия глюкокортикоидов до конца не ясен. Предполагают, что он связан с изменением активности простагландинов в головном мозге. При лечении противоопухолевыми средствами с умеренным эметогенным риском глюкокортикоиды иногда применяют в качестве монотерапии, но чаще их используют в составе комбинаций [14]. Глюкокортикоиды уменьшают число эпизодов тошноты и рвоты или полностью их устраняют. У некоторых пациентов они также улучшают настроение и создают субъективное ощущение благополучия или даже эйфории, хотя в некоторых случаях могут, напротив, вызывать депрессию и беспокойство. В комбинации с высокими дозами метоклопрамида глюкокортикоиды способны уменьшать его побочные эффекты, например частоту эпизодов диареи.

Наиболее изученным препаратом этого ряда является дексаметазон. Кортикостероиды эффективны в виде монотерапии, но также способны потенцировать действие антагонистов 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов. В ряде исследований добавление дексаметазона к гранисетрону, трописетрону и ондансетрону повышало число пациентов с полным контролем острой тошноты и рвоты при высокоэметогенных курсах ХТ на 25–30 % [15]. Внутривенно его следует вводить в течение 10–15 минут, т. к. при быстром введении могут возникать побочные эффекты: генерализованное ощущение тепла, чувство покалывания или жжения в гортани и острая транзиторная боль в области промежности или прямой кишки [16, 17]. Глюкокортикоиды нельзя использовать в течение длительного времени в связи с высоким риском развития побочных эффектов: иммуносупрессии, слабости проксимальных мышц, асептического некроза трубчатых костей, формирования катаракты, развития гипергликемии и диа-

бета, угнетения коры надпочечников с развитием гипокортицизма, летаргии, прибавки массы тела, раздражающего действия на ЖКТ, беспокойства, изменения настроения и развития психоза. Оптимальная доза дексаметазона при использовании его в комбинации с антагонистами 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов у пациентов, получающих цисплатин, составляет 20 мг внутривенно. Именно эта доза была рекомендована при проведении высокоэметогенной терапии.

### Селективные блокаторы NK<sub>1</sub>-рецепторов

Сравнивая предыдущие и действующие в настоящее время рекомендации ASCO (American Society of Clinical Oncology), MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) по профилактике тошноты и рвоты, обусловленных ХТ, можно сказать, что важнейшим изменением в данной области за прошедшие 5 лет является появление принципиально нового противорвотного препарата. Предыдущие рекомендации предусматривали применение комбинации антагониста 5-НТ<sub>3</sub>-рецептора и дексаметазона в качестве режима выбора для профилактики острой рвоты у пациентов, получающих цисплатин (и другие высокоэметогенные препараты) [1, 18, 19]. Рекомендации были изменены из-за получения данных об эффективности нового класса противорвотных препаратов, являющихся селективными блокаторами NK<sub>1</sub>-рецепторов. Апрепитант — первый и пока единственный коммерчески доступный препарат этой группы. Является препаратом перорального приема в желатиновых капсулах, биодоступность составляет 60–65 %, эффективность не зависит от приема пищи, период полувыведения — 9–13 часов, элиминируется с калом (85 %) и мочой (5 %).

Метаболизм апрепитанта осуществляется в печени под воздействием фермента СYP3A4, при этом апрепитант является умеренным ингибитором СYP3A4, что может приводить к изменению обмена препаратов, метаболизирующихся той же системой. Апрепитант не влияет на фармакокинетику 5-НТ<sub>3</sub>-антагонистов, но повы-

шает концентрацию кортикостероидов в плазме крови в 2 раза. Именно этим продиктована необходимость снижения дозы дексаметазона на 50 % при одновременном назначении апрепитанта. В связи со способностью препарата снижать концентрацию варфарина при одновременном назначении апрепитанта и варфарина необходим регулярный контроль уровня международного нормализованного отношения.

Наиболее активно данный препарат изучали с целью предотвращения рвоты, индуцируемой введением цисплатина (высокоэметогенная терапия). В клиническом исследовании II фазы была продемонстрирована его высокая эффективность при высокоэметогенной терапии (доза цисплатина — 50–100 мг/м<sup>2</sup>). Монотерапия апрепитантом была сравнимой с эффективностью 32 мг ондансетрона при контроле острой рвоты (37 и 52 % больных) и более эффективной при контроле отсроченной рвоты (72,4 и 30,4 %;  $p = 0,005$ ) [20]. Ряд рандомизированных двойных слепых исследований II фазы показал, что препарат увеличивает противорвотную активность стандартной комбинации, ранее использованной для профилактики тошноты и рвоты после высокоэметогенной ХТ (антагонист 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов + дексаметазон) [21, 22]. Применение препарата в дозе 125 мг перорально перед ХТ оказалось наиболее благоприятным по соотношению риск/эффективность для предотвращения острой рвоты после ХТ цисплатином [23]. В связи с этим дозы 125 мг до начала ХТ и 80 мг во 2-й и 3-й дни использовали в дальнейшем в исследованиях III фазы и рекомендовали для клинического применения. Результаты основных исследований приведены в *табл. 5*. Дополнительный анализ подтвердил, что добавление апрепитанта значительно увеличивает эффективность ПРТ и на протяжении последующих 5 циклов ХТ [26]. Предотвращение острой рвоты с помощью апрепитанта одновременно является профилактикой отсроченной рвоты. Комбинированный анализ этих двух исследований показал, что добавление апрепитанта к режиму профилактики отсроченной рвоты увеличи-

вает его эффективность у больных, как имевших, так и не имевших острую рвоту [27]. У больных, имевших острую рвоту, отсроченная рвота развивалась в 85 и 68 % случаев (контрольная группа и группа апрепитанта соответственно). У пациентов без острой рвоты отсроченная рвота наблюдалась в 33 и 17 % случаев (контрольная группа и группа апрепитанта соответственно). В отсутствие острой рвоты вероятность отсроченной рвоты была на 15 % меньше ( $p < 0,01$ ) [27].

Результаты исследования III фазы NTC00090207 продемонстрировали преимущество комбинации апрепитант + дексаметазон по сравнению с ондансетрон + дексаметазон, используемых для профилактики отсроченной тошноты и рвоты. Контроль отсроченной тошноты и рвоты составил 74 против 63 % ( $p = 0,004$ ) [28]. Результатом данных исследований стало включение трехкомпонентной схемы (с апрепитантом) в рекомендации MASCC и ASCO [9, 29, 30].

В связи с отсутствием публикаций по поводу поиска оптимальной дозы апрепитанта для профилактики отсроченной рвоты, индуцированной цисплатином, апрепитант нужно применять в дозе 80 мг в виде одной пероральной дозы на 2-й или 3-й день после введения цисплатина (режим, использовавшийся в регистрационном исследовании препарата).

### Современные рекомендации по проведению ПРТ

Стандартной ПРТ для пациентов, получающих среднеэметогенную ХТ, является комбинация 5-НТ<sub>3</sub>-антагониста и дексаметазона [18]. Включение в схемы ПРТ кортикостероидов значительно усиливает антиэметическую активность блокаторов 5НТ<sub>3</sub>-рецепторов.

Kirchner V. и соавт. [24] провели рандомизированное двойное слепое исследование эффективности гранисетрона + плацебо и гранисетрона в комбинации с дексаметазоном у 110 больных, получавших среднеэметогенную ХТ. Во 2-м цикле химиотерапии было произведено перекрестное назначение антиэметиков. Гранисетрон назначали в дозе 3 мг

внутривенно 5 дней в течение цикла химиотерапии, дексаметазон – 20 мг. После 1-го курса ХТ противорвотный эффект был достигнут у 87 % больных, получавших гранисетрон и дексаметазон, и у 70 % пациентов в группе гранисетрон + плацебо. После перекрестной смены антиэметиков на 2-м курсе ХТ противорвотный эффект наблюдался в 73 и 62 % случаев. Оценивая эффективность схемы гранисетрон + дексаметазон и гранисетрон + плацебо, исследователи подчеркивают целесообразность сочетания гранисетрона с дексаметазоном, т. к. контроль рвоты составил 80,6 и 65,3 % соответственно (разница статистически значима). Таким образом, комбинация гранисетрона и дексаметазона приводит к значительному повышению противорвотного эффекта.

На основании исследования Wang D.G. и соавт. рекомендации были дополнены новой информацией: женщины, получающие комбинацию антрациклина и циклофосфида, имеют высокий риск развития тошноты и рвоты (хотя формально оба препарата относятся к среднеэметогенным). В данном двойном слепом рандомизированном исследовании сравнивали стандартный режим (ондансетрон 8 мг до и 8 мг через 8 часов после ХТ + дексаметазон 20 мг в день 1-й и ондансетрон 8 мг дважды в сутки во 2-й и 3-й дни) с режимом, предусматривавшим применение трехкомпонентной ПРТ (апрепитант 125 мг + дексаметазон 12 мг + ондансетрон 8 мг до и 8 мг через 8 часов после ХТ в 1-й день, апрепитант 80 мг во 2-й и 3-й дни). В исследование были включены 866 больных раком молочной железы, получавших ХТ циклофосфидом ± доксорубицином (режим АС) или эпирубицином [30]. Полный контроль рвоты в группе, получавшей апрепитант, был выше, чем в контрольной группе (51 и 43 % соответственно). Полный контроль в 1-й день также был выше в группе, получавшей апрепитант (76 и 69 % соответственно). Применение апрепитанта в качестве части режима, включавшего дексаметазон и 5-НТЗ-антагонист, ассоциировалось с лучшим контролем отсрочен-

ной тошноты и рвоты (полный контроль – 55 против 49 % в 2–5-й дни [30]. Побочные эффекты между режимами существенно не различались. Преимущество апрепитанта сохранялось на протяжении всего исследования (4 цикла ХТ) [31].

Основываясь на данных этого исследования, консенсусная конференция рекомендовала использовать тройную комбинацию (дексаметазон + апрепитант + 5-НТЗ-антагонист) для предотвращения острой рвоты и тошноты у этих пациенток [19]. В то же время до сих пор не было проведено исследований по эффективности и безопасности апрепитанта у пациентов, получающих среднеэметогенную химиотерапию другими режимами. У этих больных комбинация 5-НТЗ-антагониста и дексаметазона должна оставаться стандартом для профилактики острой тошноты и рвоты (табл. 3 и 4 на вклейке).

Развившуюся отсроченную тошноту и рвоту можно в определенной степени уменьшить, назначив дексаметазон или его комбинацию с метоклопрамидом. Антагонисты 5НТЗ-рецепторов в данном случае неэффективны [32].

Появление нового антагониста 5-НТЗ-рецепторов палонсетрона на сегодняшний день не принесло выраженных изменений в клинические рекомендации. Палонсетрон – новый антагонист 5-НТЗ-рецепторов, имеющий более продолжительный период полужизни и выраженную связь с рецепторами по сравнению с другими 5-НТЗ-антагонистами. В двух исследованиях у пациентов, получавших среднеэметогенную ХТ, палонсетрон в дозе 0,25 мг показал большую или равную активность по сравнению с доласетроном и ондансетроном для контроля как острой, так и отсроченной рвоты [33, 34]. В то же время ни в одном из этих исследований в комбинации с антагонистами 5-НТЗ-рецепторов не использовались кортикостероиды. Кроме того, отмечено весьма необычное наблюдение – большая доза палонсетрона, хотя и превосходила по эффективности препараты сравнения, обладала меньшей активностью, чем более низкая исследуемая доза палонсетрона.

Таким образом, в отсутствие дексаметазона в режиме профилактики острой рвоты палонсетрон в дозе 0,25 мг был одинаково эффективным или превосходил другие 5-НТЗ-антагонисты. В то же время преимущество препарата при использовании, согласно рекомендациям консенсуса в комбинации с дексаметазоном, показано не было. Как и в исследованиях с другими препаратами, вполне возможно, что лучший контроль острой рвоты во многом обусловливал меньшую частоту развития рвоты отсроченной. В связи с этим сохраняется рекомендация о равной эффективности всех антагонистов 5-НТЗ-рецепторов.

Новые противорвотные препараты, такие как оланзапин (блокатор дофаминовых, серотониновых, мускариновых и гистаминовых рецепторов), могут также рассматриваться как возможный вариант лечения рефрактерной рвоты [35].

Чрезвычайно интересным с точки зрения контроля тошноты и рвоты при проведении длительной ХТ представляется появление новой формы гранисетрона – трансдермальной системы (Sancuso) со скоростью поступления препарата 3,1 мг за 24 часа. Трансдермальная форма (пластырь) гранисетрона была одобрена FDA (Food and Drug Administration) в сентябре 2008 г. Пластырь приклеивается на кожу за 24–48 часов до начала ХТ, удаляется не ранее, чем через 24 часа после проведения ХТ, и может оставаться на коже в течение 7 дней [36].

Предшествующие тошнота и рвота представляют собой условный рефлекс на ХТ (и/или сопутствующие ей манипуляции, обстановку и т. д.). Рвота возникает, как правило, перед повторным курсом ХТ в ответ на появление ощущений, связанных с этим циклом: запаха, вида процедурной. Ожидаемая тошнота отмечается примерно у 29 % пациентов, получающих ХТ, т. е. практически у каждого третьего больного, в то время как ожидаемая рвота – у 11 %, т. е. примерно у каждого десятого. При развитии ожидаемой рвоты противорвотные препараты, как правило, неэффективны. По данным ранних исследований, до

Таблица 5. Клинические исследования апрепитанта

Автор исследования, год	Эметогенность	Режим терапии	N	Полный контроль тошноты и рвоты 0–120 часов, %	Контроль острой тошноты и рвоты, %	Контроль отсроченной тошноты и рвоты, %
Hesketh P.J. и соавт., 2003, III фаза	Высокая	5-HT <sub>3</sub> -антагонист + дексаметазон + апрепитант	520	72,7; < 0,001	89; p < 0,001	75; p < 0,001
		5-HT <sub>3</sub> -антагонист + дексаметазон + плацебо		52,3		
Poli-Bigelli S. и соавт., 2003, III фаза	Высокая	5-HT <sub>3</sub> -антагонист + дексаметазон + апрепитант	520	62,7; p < 0,001	82,8; p < 0,001	67,7; p < 0,001
		5-HT <sub>3</sub> -антагонист + дексаметазон + плацебо		43,3		
De Wit R. и соавт., 2004, III фаза	Высокая	5-HT <sub>3</sub> -антагонист + дексаметазон + апрепитант (375/250 или 125/80 мг)	202	–	64	–
		5-HT <sub>3</sub> -антагонист + дексаметазон + плацебо		–		
Waar D.G. и соавт., 2005	Средняя	5-HT <sub>3</sub> -антагонист + дексаметазон + апрепитант	866	50,8; p = 0,15	–	–
		5-HT <sub>3</sub> -антагонист + дексаметазон		42,5		
Schmoll H.J. и соавт., 2006	Высокая	5-HT <sub>3</sub> -антагонист + дексаметазон + апрепитант	489	72; p = 0,003	88; p = 0,005	74; p = 0,004
		5-HT <sub>3</sub> -антагонист + дексаметазон		63		

20 % больных к 4-му и последующим циклам ХТ имели предшествующую рвоту [8, 37, 38]. Более современные исследования показали, что частота предшествующей тошноты и рвоты гораздо меньше, чем отмечали в ранних наблюдениях, в которых использовались менее эффективные режимы профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты (менее 10 и 2 % соответственно). Риск развития предшествующей тошноты и рвоты увеличивается по мере возрастания числа циклов ХТ, полученных пациентом, и может сохраняться на протяжении длительного времени после окончания химиотерапии. В случае отсут-

ствия острой или отсроченной тошноты и рвоты развитие предшествующей рвоты маловероятно. В настоящее время при развитии предшествующей рвоты рекомендуется назначать лоразепам и проводить аутотренинг.

### Выводы

Трехкомпонентная схема профилактической терапии (5-HT<sub>3</sub>-антагонист + кортикостероид + апрепитант) в рандомизированных исследованиях показала статистически значимые преимущества в контроле тошноты и рвоты при проведении высокоэметогенной терапии.

Гранистерон (Китрил) являет-

ся высокоэффективным препаратом для профилактики тошноты и рвоты у больных, получающих как высоко-, так и среднеэметогенную ХТ. Кроме того, высокая частота полного купирования тошноты и рвоты достигается как при внутривенном введении, так и при приеме гранистерона внутрь. Это значительно облегчает лечение, улучшает качество жизни больных, что подтверждают сами пациенты. Появление новой трансдермальной формы гранисетрона, возможно, позволит достигнуть лучшего контроля тошноты и рвоты при проведении многодневной ХТ.

### ЛИТЕРАТУРА

- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:2971–94.
- Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997;15:103–9.
- Roila F, Basurto C, Bosnjak S, et al. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004; 22:725–29.
- Steven M, Grunberg, Paul J. et al. Control of Chemotherapy-Induced Emesis. *The New England journal of medicine* 1993; 329:1790–96.
- Kaiser R, Sezer O, Papies A, et al. Patient-Tailored Antiemetic Treatment With 5-Hydroxytryptamine Type 3 Receptor Antagonists According to Cytochrome P450 2D6 Genotypes. *J Clin Oncol* 2002;20(12):2805–2811.
- Verna A, McDaniel RW, Nausea D. Vomiting, and retching: complex problems in palliative care. *Cancer J Clin* 2001;51:232–48.
- Tavorath R, Hesketh PJ. Drug treatment of chemotherapy-induced delayed emesis. *Drugs* 1996;52:639–48.
- Blower PR. A pharmacologic profile of oral granisetron. *Eur J Cancer* 1990;26(1):8–11.
- Lindley C, Blower P. Oral serotonin type 3 receptor antagonist for prevention of chemotherapy-induced emesis. *Am J Health Sust Pharm* 2000;15:1685–97.
- Van Wijngaarden I, Tulp MT, Soudijn W. The concept of selectivity in 5HT receptor research. *Eur J Pharmacol* 1990;138:301–12.
- Gebauer A, Merger M, Kilbinger H. Modulation by 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist: correlation with anti-emetic response. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1993;347:137–40.
- Nelson Dr, Thomas DR. [3H]-BRL 43694 (granisetron), a specific ligand for 5-HT<sub>3</sub> binding sites in rat brain cortical membranes. *Biochem Pharmacol* 1989;38:1693–95.
- Perez PR. Comparasion of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced

- by moderately emetogenic chemotherapy: double-blind, randomized, parallel study. *J Clin Oncol* 1989;16:754–60.
14. Bishop JF, Matthews JP, Wolf MM, et al. A randomised trial of dexamethasone, lorazepam and prochlorperazine for emesis in patients receiving chemotherapy. *Eur J Cancer* 1992;28:47–50.
  15. Roila F, Tonato M, Cognetti F, et al. Prevention of cisplatin-induced emesis: a double-blind multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone. *J Clin Oncol* 1991;9:675–78.
  16. Zaglama NE, Rosenblum SL, Sartiano GP, et al. Single, high-dose intravenous dexamethasone as an antiemetic in cancer chemotherapy. *Oncol* 1986;43:27–32.
  17. Klygis LM. Dexamethasone-induced perineal irritation in head injury. *Am J Emerg Med* 1992;10:268.
  18. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced emesis: results of Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 1998;9:811–19.
  19. The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006;17:20–8.
  20. Cocquyt V, Van Belle S, Reinhardt RR, et al. L-758, 298, a prodrug for selective neurokinin-1 antagonist, L-754, 030, compared to ondansetron for the prevention of cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer* 2001;37:835–42.
  21. Hesketh PJ. Potential role of the NK1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2001;9:350–54.
  22. 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(6):1759–67.
  23. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003;97:2290–300.
  24. Kirchner V, Aapro M, Terry J, et al. A double-blind crossover study comparing prophylactic intravenous granisetron alone or in combination with dexamethasone as antiemetic treatment in controlling nausea and vomiting associated with chemotherapy. *Eur J Cancer* 1997;33(10):1605–10.
  25. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. 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;97:3090–98.
  26. de Witt R, Herrstedt J, Rapoport B, et al. The oral NK1 antagonist, aprepitant, given with standard antiemetics provides protection against nausea and vomiting over multiple cycles of cisplatin-based chemotherapy: a combined analysis of two randomized, placebo-controlled phase III trials. *Eur J Cancer* 2004;40:403–10.
  27. Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of acute and delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting: Pooled data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Eur J Cancer* 2005;41:1278–85.
  28. Scmoll HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S, et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006;17(6):1000–6.
  29. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: Update 2006. *J Clin Oncol* 2006;24:2932–47.
  30. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. 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;23:2822–30.
  31. Herrstedt J, Muss HB, Warr DG, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer* 2005;104:1548–55.
  32. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Engl J Med* 2000;342:1554–59.
  33. Gralla R, Lichinitser M, Van der Vegt S, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003;14:1570–77.
  34. 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;98:2473–82.
  35. Passik SD, Loehrer PJ, Navari RJ, et al. A phase I trial of olanzapine (Zyprexa) for the prevention of delayed emesis in cancer patients receiving chemotherapy: A Hoosier Oncology Group study. *Proc ASCO* 2002;21:374.
  36. Granisetron transdermal system: A new option to help prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin J Oncol Nursing* 2009;13(6):711–14.
  37. Morrow GR, Lindke J, Black PM, et al. Predicting development of anticipatory emesis in cancer patients: prospective examination of eight characteristics. *J Pain Symptom Manage* 1991;6:215–23.
  38. Montgomery GH, Bovbjerg DH. Expectations of chemotherapy-related nausea: emotional and experiential predictors. *Ann Behav Med* 2003;25:48–54.

Информация об авторах:

**Королева Ирина Альбертовна** — заведующая химиотерапевтическим отделением № 2 Самарского областного клинического онкологического диспансера.  
Тел/факс 8 (846) 994-66-51, e-mail: KorolevaIA@samaraonko.ru;  
**Копп Михаил Валериевич** — заведующий химиотерапевтическим отделением № 1 Самарского областного клинического онкологического диспансера.  
Тел/факс 8 (846) 994-76-50, e-mail: onkolog@samtel.ru