

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

MAINTENANCE THERAPY

Профилактика тошноты и рвоты в онкологии

А.В. Снеговой, В.Б. Ларионова, И.Б. Кононенко,
Л.В. Манзюк, А.И. Салтанов, В.Ю. Сельчук

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478

Prevention of Nausea and Vomiting in Oncology

AV Snegovoi, VB Larionova, IB Kononenko,
LV Manzyuk, AI Soltanov, VYU Sel'chuk

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478

РЕФЕРАТ

Актуальность и цели. Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последние 25 лет, рвота и, в особенности, тошнота продолжают оставаться двумя основными побочными эффектами химиотерапии, влияющими на качество жизни пациентов. Современная противорвотная терапия позволяет снизить частоту развития острой рвоты до 20–30 %, в то время как эффективность профилактики тошноты намного выше. В отечественной литературе основы противорвотной терапии при лечении цитостатическими препаратами детально не рассматриваются. Цель — изучить эффективность итоприда в комбинированной противорвотной терапии для профилактики острой рвоты и тошноты, а также в монотерапии для купирования отсроченной тошноты.

Методы. В исследование включено 30 больных (рак молочной железы — 10, рак яичников — 8, рак желудка — 2, рак ободочной и прямой кишки — 5, рак легкого — 5). Было 25 женщин и 5 мужчин в возрасте 40–70 лет. Все пациенты ранее получали химиотерапию, что отрицательно влияло на переносимость последующего лечения. В период исследования больным проводилась курсовая химиотерапия различной эметогенности.

Результаты. В результате проведенного исследования установлено, что общая эффективность комбинации итоприда с антагонистами 5-HT₃-рецепторов по профилактике острой рвоты составила 100 %. Общая эффективность итоприда по профилактике отсроченной тошноты была 80 %.

Заключение. Итоприд в комбинации с антагонистами 5-HT₃-рецепторов можно рекомендовать для профилактики отсроченной тошноты при умеренно эметогенных схемах химиотерапии.

Ключевые слова: тошнота, рвота, онкология, противорвотные препараты.

Получено: 10 августа 2015 г.

Принято в печать: 12 октября 2015 г.

Для переписки: Антон Владимирович Снеговой, канд. мед. наук, Каширское шоссе, д. 24, Москва, Российская Федерация, 115478; тел.: +7(499)324-41-09; e-mail: anvs2012@gmail.com

Для цитирования: Снеговой А.В., Ларионова В.Б., Кононенко И.Б. и др. Профилактика тошноты и рвоты в онкологии. Клиническая онкогематология. 2016;9(1):75–83.

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-75-83

ABSTRACT

Background & Aims. Despite significant progress achieved over last 25 years, nausea and especially vomiting remain basic side effects of chemotherapy affecting patients' quality of life. Modern antiemetic therapy permits to reduce the frequency of acute vomiting to 20–30 %, whereas the effectiveness of nausea prevention is higher. Available domestic publications do not describe fundamentals of the antiemetic therapy during treatment with cytostatic agents. The objective of this study is to evaluate the effectiveness of itopride in combined antiemetic therapy for prevention of acute nausea and vomiting, as well as in single drug therapy for arresting delayed vomiting.

Methods. 30 patients were enrolled in the study (breast cancer — 10 patients, ovarian cancer — 8 patients, gastric cancer — 2 patients, colorectal cancer — 5 patients, and lung cancer — 5 patients): 25 women and 5 men aged from 40 to 70 years. All patients received chemotherapy earlier, which had unfavorable effects on the tolerability of subsequent therapy. All patients underwent chemotherapy with different degrees of emetogenicity during the study.

Results. The study has demonstrated that overall effectiveness of a combination of itopride with 5-HT₃ receptor antagonists for prevention of acute vomiting was equal to 100 %. Overall effectiveness of itopride for prevention of delayed vomiting was equal to 80 %.

Conclusion. The combination of itopride with 5-HT₃ receptor antagonists can be recommended for prevention of delayed vomiting in moderately emetogenic chemotherapeutic regimens.

Keywords: nausea, vomiting, oncology, antiemetics.

Received: August 10, 2015

Accepted: October 12, 2015

For correspondence: Anton Vladimirovich Snegovoi, PhD, 24 Kashirskoye sh., Moscow, Russian Federation, 115478; Tel.: +7(499)324-41-09; e-mail: anvs2012@gmail.com

For citation: Snegovoi AV, Larionova VB, Kononenko IB, et al. Prevention of Nausea and Vomiting in Oncology. Clinical oncohematology. 2016;9(1):75–83 (In Russ).

DOI: 10.21320/2500-2139-2016-9-1-75-83

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В последние годы отмечается существенное улучшение результатов противоопухолевого лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями. Успех лечения основного заболевания определяется в т. ч. и своевременным выполнением адекватных программ поддерживающей терапии. Сегодня поддерживающая терапия является обязательной составляющей противоопухолевых программ. Такой подход позволяет больному преодолеть тяжелые, но потенциально обратимые расстройства функции жизненно важных органов на всех этапах противоопухолевого лечения. Применение современных средств поддерживающей терапии способствует не только значительному улучшению качества жизни, но и в ряде случаев увеличению показателей общей и безрецидивной выживаемости пациентов с онкологическими заболеваниями [1].

В зарубежной литературе вопросам поддерживающей терапии уделяется значительное место. Между тем в отечественной практике эти проблемы подробно и комплексно не рассматриваются. До настоящего времени практически нет публикаций, посвященных основам противорвотной терапии при лечении цитостатическими препаратами. Негативной стороной химиотерапии остаются побочные эффекты противоопухолевых препаратов, обусловленные низкой селективностью действия большинства из них. Это сопровождается проявлением токсичности, нарушением физиологических функций организма и служит серьезным ограничением в достижении максимального лечебного эффекта.

Среди наиболее распространенных побочных эффектов отмечают тошноту и рвоту, обычно тяжело переносимые больными. Степень рвоты может быть объективно оценена путем подсчета числа рвотных актов. Тошнота представляет субъективный феномен, для которого необходимы индивидуальные методы оценки. Следует учитывать и тот факт, что в большинстве проведенных клинических исследований конечной целью был полный эффект, под которым подразумевалось отсутствие рвоты и дополнительной противорвотной терапии, но не контроль тошноты. В связи с этим в дальнейших исследованиях основной проблемой, к которой должно быть приковано наибольшее внимание, является контроль тошноты. Изучение препаратов против тошноты и их рациональное внедрение в существующие антиэметические режимы должны стать приоритетными направлениями на ближайшие годы.

Ранее было создано большое число классификаций, в которых противоопухолевые препараты разделялись на 3–5 уровней эметогенности. Во многих классификациях не дифференцируются различные типы тошноты, в частности острая, отсроченная или преждевременная, и лишь в немногих учитываются такие немаловажные параметры, как дозы препаратов, режим, путь введения,

пол и возраст пациента, алкогольный анамнез. Наиболее часто используется классификация, в которой выделяют острую и отсроченную тошноту и рвоту, а также условно-рефлекторную — тошнота и рвота ожидания. Кроме того, у больных с распространенными опухолями наблюдается хроническая тошнота и рвота [2]. Острая тошнота и рвота развиваются в течение 24 ч от начала облучения или введения химиопрепаратов. Отсроченная тошнота и рвота возникают обычно после высокоэметогенных курсов химиотерапии, более чем через 24 ч от их начала, и продолжаются 2–5 дней. Рвота ожидания бывает, как правило, перед повторным курсом химиотерапии в ответ на появление ощущений, связанных с этим циклом (запах, вид процедурного кабинета). Обычно рвота ожидания отмечается к 3–4-му циклу химиотерапии, если на предыдущих этапах контроль тошноты и рвоты был недостаточным.

Недавно большинство организаций, занимающихся разработкой рекомендаций по противорвотным средствам, одобрили новую 4-уровневую классификацию эметогенности противоопухолевых препаратов (высоко-, умеренно-, низко- и минимально эметогенные) (табл. 1). Консенсус 2013 г. оставил эту классификацию без изменений. Ее основной принцип заключается в том, что она используется для оценки эметогенности препаратов, используемых в монорежиме. В то же время рассмотрение различных комбинаций даже небольшого количества препаратов с их многообразием доз и путей введения может вызвать трудности для интерпретации. Табл. 2 отражает суть классификации эметогенности наиболее распространенных противоопухолевых препаратов по данным консенсуса 2010 г. [3].

В патогенезе развития тошноты и рвоты участвуют два пути: периферический и центральный [4]. Одним из главных механизмов рвоты, вызываемой большинством цитостатических агентов, является стимуляция рецепторной триггерной зоны, расположенной в самом заднем поле (*area postrema*) на дне IV желудочка головного мозга. На эту область могут оказывать воздействие как сами цитостатические препараты, так и периферические нервные импульсы из ЖКТ. Центральный механизм представляется весьма важным, т. к. блокада блуждающего нерва сама по себе способна полностью предотвратить рвоту, вызываемую цитостатическими средствами. При этом основное событие — воздействие цитостатиков на энтерохромаффинные клетки ЖКТ, высвобождающие серотонин. Серотонин является нейротрансмиттером (химическое вещество, передающее информацию от одного нейрона к другому), ответственным за возникновение острой тошноты и рвоты. 5-НТ₃-рецепторы серотонина локализованы в трех основных зонах: в области рецепторной триггерной зоны, на афферентных нейронах блуждающего нерва и на самих энтерохромаффинных клетках ЖКТ.

В 1960-е годы С.Г. Моертел опубликовал первые исследования по применению антагонистов D₂-рецепторов (метоклопрамида, галоперидола) для профилактики тошноты и рвоты у онкологических больных при проведении химиотерапии (цит. по [5]). Значительным продвижением в лечении тошноты и рвоты стало создание в 1991 г. группы эффективных хорошо переносимых препаратов — антагонистов 5-НТ₃-рецепторов серотонина. Необходимо отметить, что метоклопрамид об-

Таблица 1. Оценка уровня эметогенности (цит. по [3])

Уровень эметогенности	Частота рвоты, %
I (высокий)	> 90
II (умеренный)	30–90
III (низкий)	10–30
IV (минимальный)	< 10

Таблица 2. Распределение противоопухолевых препаратов по степени риска эметогенности (цит. по [3])

Высокий риск (> 90 %)	Умеренный риск (30–90 %)	Низкий риск (10–30 %)	Минимальный риск (< 10 %)
Цисплатин	Оксалиплатин	Паклитаксел	Блеомицин
Стрептозоцин	Цитарабин > 1 мг/м ²	Доцетаксел	Бусульфан
Циклофосфамид > 1500 мг/м ²	Карбоплатин	Митоксантрон	Флударабин
Кармустин	Ифосфамид	Топотекан	Винкристин
Дакарбазин	Циклофосфамид < 1500 мг/м ²	Этопозид	Винбластин
Гексаметиленамин	Азациитидин	Пеметрексед	Винорелбин
Прокарбазин	Алемтузумаб	Метотрексат	Бевацизумаб
	Доксорубицин	Липосомальный доксорубицин	Хлорамбуцил
	Даунорубицин	Темсиrolimus	Ломустин
	Эпирубицин	Иксабепилон	Метотрексат
	Идарубицин	Митомидин	Тиогуанин
	Иринотекан	Гемцитабин	Гефитиниб
	Бендамустин	Цитарабин < 1000 мг/м ²	Сорафениб
	Клофарабин	Фторурацил	Эрлотиниб
	Темозоломид	Бортезомиб	
	Винорелбин (per os)	Цетуксимаб	
	Иматиниб	Трастузумаб	
		Катумаксомаб	
		Панитумумаб	
		Капецитабин	
		Тегафур + урацил	
		Этопозид (per os)	
		Сунитиниб	
		Флударабин	
		Эверолимус	
		Лапатиниб	
		Леналидомид	
		Талидомид	

ладает также определенной активностью как антагонист 5-НТ₃-рецепторов. Однако его способность связываться с этими рецепторами значительно менее селективна и сопоставима с самим серотонином. С другой стороны, он является конкурентным антагонистом 5-НТ₃-рецепторов серотонина, т. е. может вытесняться из этой связи серотонином при высокой концентрации последнего. Это означает, что для надежной блокады этих рецепторов необходимо назначать метоклопрамид в высокой дозе, что нередко сопровождается развитием побочных эффектов у 40 % больных, в частности опасными экстрапирамидными расстройствами.

В исследованиях 1980-х годов был показан антиэметический потенциал кортикостероидов. Наиболее изученным препаратом этого ряда является дексаметазон. Существует предположение, что уменьшение воздействия на рвотный центр и выработку серотонина обеспечивается снижением активности простагландинов. В 1988 г. L. Silvey и соавт. опубликовали результаты исследования, согласно которым антиэметический эффект дексаметазона отмечался у 82 % онкологических больных при различных схемах химиотерапии. Кортикостероиды эффективны в монотерапии и способны потенцировать действие антагонистов 5-НТ₃-рецепторов. Комбинации дексаметазона с антагонистами 5-НТ₃-

рецепторов при умеренно эметогенных схемах химиотерапии составляют 80 % для режимов без препаратов платины и 60–70 % при лечении препаратами платины [6–8]. Кортикостероиды играют важную роль и в профилактике отсроченной тошноты и рвоты. Метаанализ J.P. Ioannidis и соавт., проведенный в 2000 г., показал, что для профилактики отсроченной тошноты дексаметазон является более эффективным, чем селективные антагонисты 5-НТ₃-рецепторов [9]. Другой метаанализ 10 рандомизированных исследований (*n* = 4157) 2005 г. также подтвердил отсутствие статистически значимой пользы от применения комбинации антагонистов 5-НТ₃-рецепторов с дексаметазоном для профилактики отсроченной тошноты по сравнению с монотерапией антагонистами 5-НТ₃-рецепторов [10]. В последние годы кортикостероиды нашли широкое применение для купирования острой тошноты и рвоты у большинства больных. Тем не менее их антиэметический потенциал, согласно существующим рекомендациям MASCC и NCCN, до конца не оценен.

Препараты группы селективных антагонистов 5-НТ₃-рецепторов I (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, доласетрон) и II поколений (палонсетрон) в настоящее время используются в клинической практике. Большинство сравнительных клинических исследований не выявило преимуществ какого-либо из трех широко применяемых препаратов этой группы (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон), и в соответствии с рекомендациями ASCO они могут считаться равно эффективными в эквивалентных дозах. Небольшие различия между ними касаются в основном фармакокинетических параметров, что рождает некоторые противоречия с точки зрения рекомендованных дозировок. Все эти препараты имеют высокое сродство к 5-НТ₃-рецепторам афферентных нейронов, превышающее серотонин в 600 (гранисетрон), 400 (трописетрон) и 184 раза (ондансетрон) соответственно [11].

В метаанализе I.T. Jantunen и соавт. показано, что препараты группы селективных антагонистов 5-НТ₃-рецепторов эффективно купируют острую тошноту и рвоту, а также имеют явное преимущество по сравнению с метоклопрамидом и дексаметазоном [12]. Комбинации гранисетрон + дексаметазон, трописетрон + дексаметазон, ондансетрон + дексаметазон усиливают контроль над острой тошнотой и рвотой на 15–20 %, а во время курсов химиотерапии — на 25–30 % [13]. В некоторых исследованиях было показано, что гранисетрон позволяет контролировать острую тошноту и рвоту у 50 % больных, у которых применение ондансетрона после первого курса высокоэметогенной терапии было неэффективным [14]. В то же время влияние этих селективных антагонистов 5-НТ₃-рецепторов на отсроченную тошноту было неоднозначным. Подходы к терапии отсроченной тошноты разработаны недостаточно. При умеренно эметогенных курсах химиотерапии их эффективность в комбинации с дексаметазоном не превосходит монотерапию дексаметазоном (47 vs 41 %) [15] и сопоставима с результатами противорвотной терапии метоклопрамидом [16, 17].

Появление антагониста 5-НТ₃-рецепторов II поколения палонсетрона позволило усилить контроль как над острой, так и отсроченной тошнотой и рвотой. Палонсетрон отличается более длительным периодом

Таблица 3. Сравнительная характеристика ондансетрона, гранисетрона, трописетрона, доласетрона, палонсетрона (цит. по [18])

Показатель	Ондансетрон	Гранисетрон	Трописетрон	Доласетрон	Палонсетрон
Период полувыведения, ч	4,0	9,0	8,0	7,5	40
pKi*	8,1	8,4	8,8	7,6	10,5

* Активность связывания (pKi) антагониста рецептора с рецептором определяется способностью антагониста рецептора конкурентно ингибировать связывание рецептора с его лигандом.

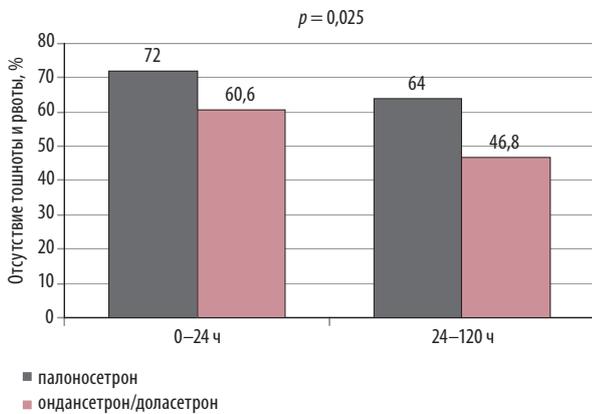


Рис. 1. Эффективность палонсетрона 0,25 мг по сравнению с ондансетроном/доласетроном (цит. по [19])

Fig. 1. Effectiveness of palonosetron 0.25 mg vs ondansetron/dolasetron (cited according to [19])

Таблица 4. Преимущества палонсетрона перед антагонистами 5-НТ₃-рецепторов в острую и отсроченную фазу, по данным метаанализа 2011 г. (цит. по [21])

Препарат	ОШ (95% ДИ)	p
Палонсетрон (0,25 и 0,75 мг) vs антагонисты 5-НТ ₃ -рецепторов I поколения	0,64 (0,56–0,74)	< 0,00001
Палонсетрон 0,25 мг vs антагонисты 5-НТ ₃ -рецепторов I поколения	0,62 (0,51–0,75)	< 0,00001
Палонсетрон 0,75 мг vs антагонисты 5-НТ ₃ -рецепторов I поколения	0,65 (0,55–0,76)	< 0,00001

95% ДИ — 95%-й доверительный интервал; ОШ — отношение шансов.

полувыведения и высокой активностью связывания (pKi) с 5-НТ₃-рецептором серотонина (табл. 3) [18]. Исследования Е.В. Rubenstein, доложенные на ASCO 2003 г., показали эффективность палонсетрона в сравнении с ондансетроном/доласетроном (рис. 1) при профилактике острой и отсроченной рвоты для курсов полихимиотерапии с умеренной эметогенностью ($n = 754$) [19]. Похожие результаты палонсетрона в сравнении с гранисетроном опубликованы М. Saito и соавт. в 2009 г. (рис. 2). Полученные данные позволяют сделать заключение о более выраженном действии палонсетрона при назначении перед химиотерапией против отсроченной тошноты, чем гранисетрона [20]. В метаанализе Z. Likhun [21] доказана эффективность палонсетрона при сравнении с антагонистами 5-НТ₃-рецепторов I поколения (табл. 4). Необходимо заметить, что в данном метаанализе не выявлено различий в эффективности палонсетрона в дозе 0,25 и 0,75 мг [21].

В исследовании R.M. Navari и соавт. [22] показано, что **оланзапин** более эффективен, чем метоклопрамид, для профилактики отсроченной рвоты (70 vs 31 %; $p < 0,001$) и тошноты (68 vs 23 %; $p < 0,001$). Это позволило усилить контроль эметических реакций в отсро-

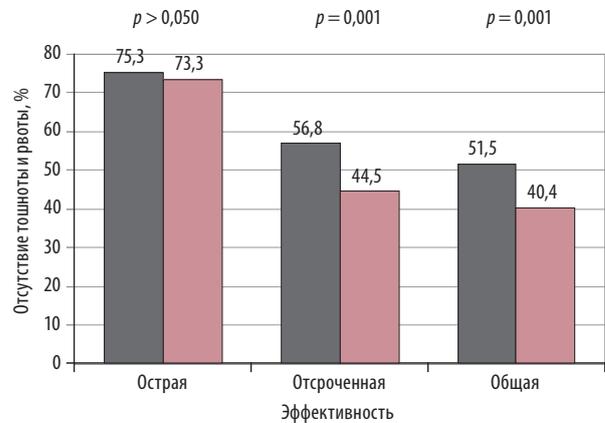


Рис. 2. Антиэметическая эффективность палонсетрона 0,75 мг в сравнении с гранисетроном 40 мкг/кг ($n = 1114$) при использовании схемы химиотерапии ЕС (этопозид + цисплатин) или АС (доксорубин + циклофосфамид) (цит. по [20])

Fig. 2. Antiemetic effectiveness of palonosetron 0.75 mg vs granisetron 40 µg/kg ($n = 1114$) using EC (etoposide + cisplatin) or AC (doxorubicin + cyclophosphamide) regimen (cited according to [20])

ченную фазу при высоко и умеренно эметогенных схемах химиотерапии. Каннабиноиды (**дронабинол**, **набилон**) обладают антиэметическим потенциалом за счет воздействия на каннабиноидные рецепторы, локализирующиеся в головном мозге. Антиэметическая эффективность каннабиноидов подтверждена только для умеренно эметогенных режимов химиотерапии [23]. В целом метоклопрамид, фенотиазины и каннабиноиды имеют невысокую противорвотную активность, но выраженные побочные эффекты (наиболее часто — седативные и экстрапирамидные реакции).

Почему у некоторых пациентов, несмотря на профилактику, тошнота и рвота сохраняются? Продолжается поиск диагностических методов и разрабатываются новые классы противорвотных средств. Были проведены молекулярные исследования, показавшие, что генный полиморфизм большого может быть маркером для выбора тактики противорвотной терапии. Он отражает степень выраженности тошноты и рвоты в период лекарственного лечения в зависимости от полиморфизма гена 5-НТ₃V [24, 25].

В 1931 г. U.S. von Euler и J. Gaddum открыли нейропептид — вещество P (тахикинин млекопитающих), который реализует свое действие через нейрокининовые рецепторы NK₁, NK₂, NK₃. Рецепторы NK₁ расположены на нейронах хеморецепторной триггерной зоны, ядрах солитарного тракта, сосудистых эндотелиальных клетках, в мышцах, ЖКТ, мочеполовой системе, легочной ткани,

щитовидной железе и различных типах иммунных клеток. Рвотный эффект реализуется путем связывания вещества R с NK₁-рецепторами.

В настоящее время использование антагонистов NK₁-рецепторов является одним из перспективных направлений лечения рефрактерной и отсроченной тошноты и рвоты. По результатам проведенных исследований для клинической практики одобрено два препарата: апрепитант и фосапрепитант. **Апрепитант** является сильным и селективным антагонистом NK₁-рецепторов, показавшим активность при добавлении к антагонисту 5-HT₃-рецепторов и дексаметазону. Проведено рандомизированное исследование по сравнению эффективности апрепитанта в дозах от 40 до 375 мг для профилактики острой тошноты. Оказалось, что однократный прием внутрь 125 мг препарата обеспечивает наилучшее соотношение пользы и риска [26]. Опубликованы результаты 2 исследований с одинаковым дизайном. В них сравнивали стандартную терапию ондансетроном + дексаметазон 20 мг в 1-й день с последующим назначением дексаметазона по 8 мг 2 раза в сутки во 2–4-й день и терапию ондансетроном + дексаметазон 12 мг + апрепитант 125 мг в 1-й день с последующим назначением дексаметазона 8 мг во 2–4-й день + апрепитант 80 мг/сут во 2–3-й день. Третье исследование имело сходный дизайн, но в нем прием ондансетрона внутрь по 8 мг 2 раза в сутки в контрольной группе продолжался во 2–4-й день. Главной целью был полный эффект — отсутствие рвоты, отсутствие необходимости в дополнительных противорвотных средствах в течение 5 дней. Во всех 3 исследованиях частота полного эффекта была значительно выше в группе апрепитанта (73 и 52 %, $p < 0,001$; 63 и 43 %, $p < 0,001$; 72 и 61 %, $p < 0,003$ соответственно). Доза дексаметазона в группе апрепитанта была снижена из-за полученных сведений о том, что апрепитант изменяет фармакокинетику дексаметазона, повышая его концентрацию в плазме, удваивая AUC (площадь под фармакокинетической кривой). Опасаясь двоякой интерпретации результатов исследования, связанных с дексаметазоном, принято решение в группе апрепитанта снизить дозу дексаметазона для приема внутрь на 40–50 % [26].

Фосапрепитант — водорастворимое пролекарство апрепитанта. При внутривенном введении он в течение 30 мин превращается в апрепитант. Доза фосапрепитанта 115 мг оказалась эквивалентной 3-дневному приему апрепитанта [27]. В исследовании Y. Ando и соавт. показали, что однократное введение фосапрепитанта при высокоэметогенных режимах химиотерапии (цисплатин более 60 мг/м²) так же эффективно, как 5-дневный прием апрепитанта [28]. Таким образом, фосапрепитант может служить альтернативой апрепитанту с внутривенным введением в 1-й день за 30 мин до начала химиотерапии. Продолжаются исследования и других антагонистов NK₁-рецепторов (нетупитанта, казопитанта, ланепитанта, маропитанта).

Интересными и многообещающими являются разработки комбинированных противорвотных препаратов типа нетупитанта/палоносетрона. В исследовании P. Neskeith и соавт. [29] оценивалась эффективность нетупитанта/палоносетрона в комбинации с дексаметазоном при высокоэметогенной химиотерапии. Контроль над острой и отсроченной тошнотой составил 98,5 и 91,9 %

соответственно. В другом исследовании [30] также подтверждена эффективность нетупитанта/палоносетрона при умеренно эметогенной химиотерапии.

Учитывая высокую эффективность антагонистов NK₁-рецепторов, они включены в рекомендации MASCC для противорвотной терапии. Прокинетики (антагонисты D₂-рецепторов) не были включены в рекомендации MASCC, однако необходимо знать, что при комбинации препаратов этой группы с антагонистами 5-HT₃-рецепторов антиэметический потенциал повышается. На конференции в 2010 г. в Ванкувере экспертами MASCC высказано предположение о возможности применения современных периферических прокинетиков, в частности итоприда, для профилактики отсроченной тошноты.

СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

В отделении изучения новых противоопухолевых средств ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проведено исследование по оценке эффективности препарата **итоприд** в комбинированной противорвотной терапии для профилактики острой рвоты и тошноты, а также в монотерапии для купирования отсроченной тошноты [31].

Были определены следующие задачи исследования:

- оценить эффективность итоприда при приеме внутрь в комбинации с антагонистами 5-HT₃-рецепторов для предупреждения острой тошноты и рвоты;
- оценить эффективность итоприда при приеме внутрь в монотерапии для профилактики отсроченной тошноты, вызванной химиотерапией с низким (< 30 %), умеренным (30–90 %) и высоким (> 90 %) эметогенным потенциалом;
- оценить переносимость итоприда.

В исследование было включено 30 пациентов с различными злокачественными опухолями (рак молочной железы — 10, рак яичников — 8, рак желудка — 2, рак ободочной и прямой кишки — 5, рак легкого — 5). Было 25 женщин и 5 мужчин в возрасте 40–70 лет. Все пациенты ранее получали химиотерапию, что отрицательно влияло на переносимость последующего лечения.

Больные получали следующие режимы химиотерапии:

- высокоэметогенную программу химиотерапии — схема EP (этопозид 100 мг/м² в/в в 1, 2 и 3-й дни + цисплатин 80 мг/м² в/в в 1-й день);
- режимы химиотерапии умеренной эметогенности — схемы FAC (фторурацил 500 мг/м² в/в в 1-й день + доксорубин 50 мг/м² в/в в 1-й день + циклофосфамид 500 мг/м² в/в в 1-й день), PC (паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день + карбоплатин АУС 5 в/в в 1-й день), FOLFIRI (иринотекан 180 мг/м² в/в в 1-й день + кальция фолинат 400 мг/м² в/в в 1-й день + фторурацил 400 мг/м² в/в в 1-й день + фторурацил (на 48 ч) 2400 мг/м² в/в), CC (карбоплатин АУС 6 в/в в 1-й день + циклофосфамид 600 мг/м² в/в в 1-й день);
- курсы химиотерапии низкой эметогенности — схема ELF (этопозид 100 мг/м² в/в в 1, 2 и 3-й дни + кальция фолинат 300 мг/м² в/в в 1, 2 и 3-й дни + фторурацил 500 мг/м² в/в в 1, 2 и 3-й дни).

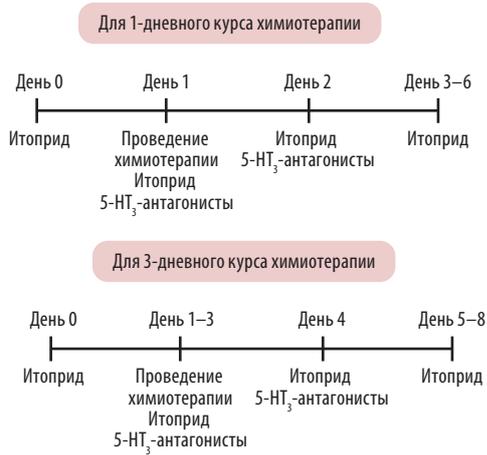


Рис. 3. Алгоритм противорвотной терапии [31]

Fig. 3. Algorithm of antiemetic therapy [31]

На рис. 3 представлен алгоритм противорвотной терапии данного исследования.

Рекомендованные дозы, режим и метод введения итоприда и 5-НТ₃-антагонистов для профилактики острой тошноты приведены ниже.

0-й день: итоприд 1 таблетка (50 мг) вечером накануне курса лечения.

1-й день или с 1-го по 3-й день (в зависимости от схемы ХТ): утром итоприд 1 таблетка (50 мг), через 6 ч после введения цитостатического препарата — вторая таблетка итоприда (50 мг). Суточная доза итоприда — 100 мг.

За 30 мин до внутривенного введения цитостатических агентов — антагонисты 5-НТ₃-рецепторов (для высокоэметогенной схемы ЕР применяли ондансетрон в дозе 16 мг в сочетании с дексаметазоном 8 мг).

2-й или 4-й день (в зависимости от схемы): антагонисты 5-НТ₃-рецепторов вводили внутривенно + итоприд по 1 таблетке (50 мг) 3 раза в сутки. Суточная доза итоприда — 150 мг.

Последующие 4 дня: пациенты продолжали прием итоприда по 1 таблетке (50 мг) 3 раза в сутки. Суточная доза итоприда — 150 мг.

Для оценки эффективности противорвотной терапии использовалась стандартная шкала распределения тошноты и рвоты по степени тяжести. Пациенты сами заполняли таблицы и оценивали свое состояние в процессе химиотерапии (табл. 5).

Были использованы следующие три критерия оценки антиэметического эффекта:

- полный эффект — отсутствие рвоты, позывов на рвоту или тошноту в дни лечения и через 24 ч после его окончания;
- частичный эффект — слабая тошнота или рвота сохранялись в дни лечения или через 24 ч после его окончания;
- без эффекта — некупируемые тошнота и рвота.

Антиэметическое действие итоприда по предупреждению отсроченной тошноты оценивалось по двум критериям:

- полный эффект — отсутствие тошноты в течение 4 дней после окончания курса химиотерапии;
- без эффекта — сохранение тошноты любой степени тяжести в течение последующих 4 дней.

В результате проведенного исследования установлено, что общая эффективность комбинации итоприда с 5-НТ₃-антагонистами по профилактике острой рвоты составила 100 %, т. е. у всех пациентов достигнут полный эффект. По профилактике острой тошноты отмечено 90 % полных эффектов и 10 % частичных эффектов, т. к. у 3 больных наблюдалась слабая тошнота во время курса химиотерапии.

Общая эффективность итоприда по профилактике отсроченной тошноты составила 80 % полных эффектов. У 24 больных полностью купировалась тошнота в последующие 4 дня после курса химиотерапии, а у 6 (20 %) больных слабая тошнота сохранялась, что расценено нами как лечение без эффекта.

Высокоэметогенную терапию (схема ЕР) получало 2 больных. У одного из них полностью купирована острая тошнота и рвота, но сохранялась отсроченная тошнота. У второго пациента острая рвота также купирована, но отмечалась острая тошнота и в течение 5–6 дней отсроченная тошнота. Предотвратить итопридом отсроченную тошноту у этих пациентов и острую тошноту у второго пациента не удалось.

Режимы химиотерапии умеренной эметогенности (схемы FAC, PC, FOLFIRI, CC) использовались у 26 больных. Достигнут полный эффект по купированию острой рвоты у всех 26 пациентов, острая тошнота контролировалась у 92,4 % (*n* = 24) — полный эффект. Только у 7,6 % (*n* = 2) пациентов отмечена острая тошнота слабой степени, т. е. был частичный эффект. Полный эффект итоприда в этой группе пациентов по купированию отсроченной тошноты составил 88,5 % (*n* = 23). Тошнота слабой степени сохранялась у 11,5 % больных (*n* = 3), т. е. лечение было без эффекта.

Режим лечения низкой эметогенности (ELF) получало 2 больных. У них наблюдался полный эффект контроля как острой тошноты и рвоты, так и отсроченной тошноты.

Прием итоприда не сопровождался какими-либо побочными реакциями ни у одного пациента.

Таким образом, для профилактики отсроченной тошноты при умеренно эметогенных схемах химиотерапии можно рекомендовать итоприд в комбинации с антагонистами 5-НТ₃-рецепторов. В нашем исследовании показана эффективность этого режима у 80 % пациентов.

Подводя итог представленным выше данным, необходимо отметить, что на современном этапе контроль эметических реакций может быть достаточно эффективным. Однако залогом успеха в профилактике тошноты и рвоты является соблюдение российских рекомендаций,

Таблица 5. Шкала распределения тошноты и рвоты

	Степень			
	0	I	II	III
Тошнота	Нет (питание не нарушено)	Слабая (принимает количество пищи, незначительно сниженное)	Умеренная (количество пищи снижено в 2 раза)	Сильная (практически не употребляет пищу)
Рвота	Нет	Слабая (1–2 раза в сутки)	Умеренная (2–8 раз в сутки)	Сильная (> 8 раз в сутки)

регламентирующих порядок применения современных противорвотных препаратов.

РЕКОМЕНДАЦИИ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ (RUSSCO) ПО ПРОФИЛАКТИКЕ ТОШНОТЫ И РВОТЫ НА ФОНЕ ЛУЧЕВОЙ И ХИМИОТЕРАПИИ 2014 Г. [32]

Алгоритм выбора противорвотной терапии представлен на рис. 4, шкала потенциальной эметогенности противоопухолевых препаратов — в табл. 1. Учитывая, что наиболее часто используется полихимиотерапия, антиэметический потенциал определяется по препарату с наиболее высоким риском тошноты и рвоты.

Во время лучевой терапии 50–80 % больных испытывают тошноту и рвоту, выраженность которых зависит от зоны облучения, разовой и общей доз, режима фракционирования, объема облучения, техники облучения

и от факторов, связанных со статусом самого больного (пол, общее состояние, возраст, сочетанная или недавняя лучевая терапия, психологическое состояние, стадия опухолевого процесса). Рекомендуется выделять 4 уровня эметогенного риска в зависимости от области облучения (основной фактор риска): высокий, средний, низкий и минимальный (табл. 6) [32].

Для профилактики острой тошноты и рвоты при высоком риске и схеме химиотерапии АС используется трехкомпонентная схема противорвотных средств: комбинация антагонистов 5-НТ₃-рецепторов (предпочтительнее палонсетрон), дексаметазона, апрепитанта или фосапрепитанта перед началом химиотерапии (табл. 7, рис. 5).

С целью профилактики острой тошноты и рвоты при умеренном риске наиболее эффективно применение комбинации палонсетрона с дексаметазоном перед началом химиотерапии (табл. 8, рис. 6).



Рис. 4. Алгоритм профилактики тошноты и рвоты [32]

Fig. 4. Algorithm of prevention of nausea and vomiting [32]



Рис. 5. «Золотой стандарт» противорвотной профилактики при высокоэметогенной химиотерапии (ВЭХ) [32]

Fig. 5. Gold standard antiemetic prevention in highly emetogenic chemotherapy (ВЭХ) [32]

Таблица 6. Уровни эметогенного риска в зависимости от зоны облучения [32]

Риск	Область облучения	Рекомендации	Степень обоснованности/ консенсуса MASCC	Уровень доказательности/ степень рекомендаций ESMO
Высокий (> 90 %)	Облучение всего тела, всех лимфатических узлов	Профилактика с 5-НТ ₃ -антагонистом + DEX	Высокая/высокая (в отношении DEX: средняя/высокая)	II/B (в отношении DEX: III/C)
Средний (60–90 %)	Верхняя брюшная полость, облучение половины тела, УФО крови	Профилактика с 5-НТ ₃ -антагонистом + оптимально DEX	Высокая/высокая (в отношении DEX: средняя/высокая)	II/A (в отношении DEX: II/B)
Низкий (30–60 %)	Череп, головной и спинной мозг, голова и шея, нижние отделы грудной клетки, таз	Профилактика или лечение 5-НТ ₃ -антагонистом	Средняя/высокая (для лечения: низкая/высокая)	III/B (для лечения: IV/C)
Минимальный (< 30 %)	Конечности, молочная железа	Лечение антагонистами дофамина или серотонина	Низкая/высокая	IV/D

DEX — дексаметазон; УФО — ультрафиолетовое облучение.

Таблица 7. Схема противорвотной профилактики для высокоэметогенных режимов химиотерапии [32]

Режим	Схема				
	1-й день за 30–60 мин до ХТ	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
<ul style="list-style-type: none"> • Цисплатин > 70 мг/м² • Дакарбазин • АС 	Апрепитант (внутри) 125 мг или	Апрепитант (внутри) 80 мг	Апрепитант (внутри) 80 мг	x	x
	Апрепитант (в/в) 150 мг	Апрепитант (в/в)	Апрепитант (в/в)	x	x
<ul style="list-style-type: none"> • Циклофосфамид > 1500 мг/м² • ВЕР 	Ондансетрон 8 мг или	x	x	x	x
	Гранисетрон 1–3 мг или	x	x	x	x
<ul style="list-style-type: none"> • Трансплантация костного мозга • Карбоплатин • FOLFIRINOX • FOLFOX/XELOX 	Трописетрон 5 мг или	x	x	x	x
	Палонсетрон 0,25 мг	x	x	x	x
	Дексаметазон 12 мг	Дексаметазон 8 мг 1–2 раза в сутки во 2–5-й день			

ХТ — химиотерапия.

Таблица 8. Схема противорвотной профилактики для умеренно эметогенных режимов химиотерапии [32]

Режим (монотерапия)	Схема				
	1-й день за 30 мин до ХТ	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
<ul style="list-style-type: none"> Цисплатин 50–60 мг/м² Оксалиплатин Ифосфамид Доксорубицин Иринотекан Винорелбин Иматиниб Циклофосфамид < 1500 мг/м² 	Ондансетрон 8 мг или	х	х	х	х
	Гранисетрон 1–3 мг или	х	х	х	х
	Трописетрон 5 мг или	х	х	х	х
	Палонсетрон 0,25 мг	х	х	х	х
	Дексаметазон 8–12 мг	Дексаметазон 8 мг 1–2 раза в сутки во 2–5-й день			

ХТ — химиотерапия.

Таблица 9. Схема противорвотной профилактики для низкоэметогенных режимов химиотерапии [32]

Режим (монотерапия)	Схема				
	1-й день за 30 мин до ХТ	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
<ul style="list-style-type: none"> Паклитаксел Доцетаксел Иксабепилон Топотекан Этопозид Пеметрексед Метотрексат Митомицин Гемцитабин Фторурацил Эверолимус Бортезомиб Цетуксимаб Трастузумаб Панитумумаб Капецитабин 	Ондансетрон 8 мг или	х	х	х	х
	Гранисетрон 1–3 мг или	х	х	х	х
	Трописетрон 5 мг или	х	х	х	х
	Палонсетрон 0,25 мг	х	х	х	х
	Дексаметазон 8 мг			х	
	Метоклопрамид 10–40 мг			х	

ХТ — химиотерапия.

Таблица 10. Схема противорвотной профилактики при минимально эметогенных режимах химиотерапии [32]

Режим (монотерапия)	Схема				
	1-й день за 30 мин до ХТ	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
<ul style="list-style-type: none"> Блеомицин Флударабин Винбластин Винкристин Бевацизумаб Метотрексат Гефитиниб Эрлотиниб Сорафениб 		Апрепитант	НЕ ТРЕБУЕТСЯ		
		Ондансетрон			
		Гранисетрон			
		Трописетрон			
		Палонсетрон			
		НЕ ТРЕБУЮТСЯ			
		Дексаметазон			
		НЕ ТРЕБУЕТСЯ			

ХТ — химиотерапия.

При профилактике острой тошноты и рвоты низкого риска можно использовать дексаметазон, или антагонисты 5-HT₃-рецепторов, или антагонисты D₂-рецепторов (табл. 9, рис. 7).

Для профилактики острой тошноты и рвоты при минимальном риске рутинная противорвотная профилактика не используется (табл. 10, рис. 8).

При многодневной химиотерапии профилактика тошноты и рвоты должна проводиться с 1-го дня цикла

химиотерапии и в течение 2–3 дней после ее окончания. Противорвотные средства назначают ежедневно на основе эметогенного потенциала цитостатических препаратов, вводимых в тот или иной день. Выбор противорвотной комбинации осуществляется на основе препарата, обладающего наибольшей эметогенностью.

При условно-рефлекторной рвоте рекомендован контроль над острой тошнотой и рвотой, а также назначение бензодиазепинов.



Рис. 6. «Золотой стандарт» противорвотной профилактики при умеренно эметогенной химиотерапии (УЭХ) [32]

Fig. 6. Gold standard antiemetic prevention in moderately emetogenic chemotherapy (УЭХ) [32]



Рис. 7. «Золотой стандарт» противорвотной профилактики для низкоэметогенной химиотерапии (НЭХ) [32]

Fig. 7. Gold standard antiemetic prevention in low emetogenic chemotherapy (НЭХ) [32]



Рис. 8. «Золотой стандарт» противорвотной профилактики для минимально эметогенной химиотерапии (МЭХ) [32]

Fig. 8. Gold standard antiemetic prevention in minimally emetogenic chemotherapy (МЭХ) [32]

КОНФЛИКТЫ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. В.Б. Ларионова, член редакционной коллегии журнала «Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика», не участвовала в рецензировании рукописи.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ВКЛАД АВТОРОВ

Концепция и дизайн: А.В. Снеговой, В.Б. Ларионова.

Сбор и обработка данных: И.Б. Кононенко, В.Б. Ларионова, А.И. Салтанов.

Анализ и интерпретация данных: все авторы.

Подготовка рукописи: А.В. Снеговой.

Окончательное одобрение рукописи: В.Ю. Сельчук.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Scotte F. The Importance of Supportive Care in Optimizing Treatment Outcomes of Patients with Advanced Prostate Cancer. *The Oncologist*. 2012;17(Suppl 1):23–30. doi: 10.1634/theoncologist.2012-s1-23.
2. Warr D. Chemotherapy- and cancer-related nausea and vomiting. *Curr Oncol*. 2008;15(Suppl 1):S4–9. doi: 10.3747/co.2008.171.
3. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol*. 2010;5:v232–43. doi: 10.1093/annonc/mdq194.
4. Rojas C, Slusher BS. Pharmacological mechanisms of 5-HT₃ and tachykinin NK1 receptor antagonism to prevent chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2012;684:1–7. doi: 10.1016/j.ejphar.2012.01.046.
5. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *J Nat Clin Pract Oncol*. 2008;5(1):32–43. doi: 10.1038/ncponc1021.
6. Pater JL, Lofters WS, Zee B, et al. The role of the 5-HT₃ antagonists ondansetron and dolasetron in the control of delayed onset nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol*. 1997;8:181–5.
7. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. *N Engl J Med*. 1995;332:1–5. doi: 10.1056/nejm199501053320101.
8. Carmichael J, Bessell EM, Harris AL, et al. Comparison of granisetron alone and granisetron plus dexamethasone in the prophylaxis of cytotoxic-induced emesis. *Br J Cancer*. 1994;70:1161–4. doi: 10.1038/bjc.1994.465.
9. Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol*. 2000;18(19):3409–22.
10. Geling O, Eichler HG. Should 5-Hydroxytryptamine-3 Receptor Antagonists Be Administered Beyond 24 Hours After Chemotherapy to Prevent Delayed Emesis? Systematic Re-Evaluation of Clinical Evidence and Drug Cost Implications. *J Clin Oncol*. 2005;23(6):1289–94. doi: 10.1200/jco.2005.04.022.
11. 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;342:1554–9. doi: 10.1056/nejm200005253422102.
12. Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT. An overview of randomised studies comparing 5-HT₃ receptor antagonists to conventional anti-emetics in the prophylaxis of acute chemotherapy-induced vomiting. *Eur J Cancer*. 1997;33(1):66–74. doi: 10.1016/s0959-8049(96)00276-6.
13. De Wit R, de Boer AC, van Linden GHM, et al. Effective cross-over to granisetron after failure to ondansetron, a randomized double-blind study in patients failing ondansetron plus dexamethasone during the first 24 hours following highly emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer*. 2001;85:1099–101.
14. 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. doi: 10.1081/cnv-200029066.

15. Aapro MS, Thuerlimann B, Sessa C, et al. A randomized double-blind trial to compare the clinical efficacy of granisetron with metoclopramide, both combined with dexamethasone in the prophylaxis of chemotherapy-induced delayed emesis. *Ann Oncol*. 2003;14:291–7. doi: 10.1093/annonc/mdg075.

16. Roila F, Donati D, Tamperi S, Margutti G. Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. *Supp Care Cancer*. 2002;10:88–95. doi: 10.1007/s005200100295.

17. Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, et al. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity – an update. *Supp Care Cancer*. 2005;13:80–4. doi: 10.1007/s00520-004-0718-y.

18. Eisenberg P, MacKintosh FR, Ritch P, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of palonosetron in patients receiving highly emetogenic, cisplatin-based chemotherapy: a dose-ranging, clinical study. *Ann Oncol*. 2004;15:330–7. doi: 10.1093/annonc/mdh047.

19. Rubenstein EB, Slusher BS, Rojas C, Navari RM. New approaches to chemotherapy-induced nausea and vomiting: from neuropharmacology to clinical investigations. *Cancer J*. 2006;12:341–7. doi: 10.1097/00130404-200609000-00003.

20. 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;10:115–24. doi: 10.1016/s1470-2045(08)70313-9.

21. Likhun Z, Xiang J, Xin D, Tao ZL. A Systematic Review and Meta-Analysis of Intravenous Palonosetron in the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Adults. *The Oncologist*. 2011;16:207–16. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0198.

22. Navari RM, Nagy CK, Gray SE. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Supp Care Cancer*. 2013;21(6):1655–63. doi: 10.1007/s00520-012-1710-6.

23. Herrstedt J, Aapro MS, Smyth JF, Del Favero A. Corticosteroids, dopamine antagonists and other drugs. *Supp Care Cancer*. 1998;6:204–14. doi: 10.1007/s005200050155.

24. Tremblay PB, Kaiser R, Sezer O, et al. Variations in the 5-Hydroxytryptamine Type 3B Receptor Gene as Predictors of the Efficacy of Antiemetic Treatment in Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2147–55. doi: 10.1200/jco.2003.05.164.

25. Kaiser R, Tremblay PB, Sezer O, et al. Investigation of the association between 5-HT_{3A} receptor gene polymorphisms and efficiency of antiemetic treatment with 5-HT₃ receptor antagonists. *Pharmacogenetics*. 2004;14(5):271–8. doi: 10.1097/00008571-200405000-00001.

26. Emend: EPAR. Scientific Discussion. European Medicine Agency; 2004. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000527/WC500026534.pdf.

27. Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-Dose Fosaprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With Cisplatin Therapy: Randomized, Double-Blind Study Protocol – EASE. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1495. doi: 10.1200/jco.2010.31.7859.

28. Ando Y, Hayashi T, Ito K, et al. Comparison between 5-day aprepitant and single-dose fosaprepitant meglumine for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy. *Supp Care Cancer*. 2016;24(2):871–8. doi: 10.1007/s00520-015-2856-9.

29. Hesketh P, Rossi G, Rizzi G, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol*. 2014;25:1340–6. doi: 10.1093/annonc/mdu110.

30. Gralla R, Bosnjak S, Hontsa A, et al. A phase 3 study evaluating the safety and efficacy of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting over repeated cycles of chemotherapy. *Ann Oncol*. 2014;25(7):1333–9. doi: 10.1093/annonc/mdu096.

31. Снеговой А.В., Манзюк Л.В. Роль ганатона в антиэметической терапии: новые возможности. *Фарматека*. 2011;20:85–8.

[Snegovoi AV, Manzyuk LV. Role of ganaton in antiemetic therapy: new opportunities. *Farmateka*. 2011;20:85–8. (In Russ)]

32. Снеговой А.В., Абрамов М.Е., Булавина И.С. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*. 2015;4(специальный выпуск):327–37. doi: 10.18027/2224-5057-2015-4s-327-337.

[Snegovoi AV, Abramov ME, Bulavina IS, et al. Clinical guidelines for preventing nausea and vomiting in oncological patients. *Zlokachestvennie opuholi*. 2015;4(special issue):327–37. doi: 10.18027/2224-5057-2015-4s-327-337. (In Russ)]