

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-48-64>

Современные возможности профилактики тошноты и рвоты, индуцированных противоопухолевой терапией

И.А. Королева, А.М. Королева*Частное учреждение образовательная организация высшего образования «Медицинский университет «Реавиз»; Россия, 443001 Самара, ул. Чапаевская, 227***Контакты:** Александра Михайловна Королева alexthelynx-uni@yandex.ru

Индуцированные химиотерапией тошнота и рвота (ТиР) являются наиболее частым осложнением противоопухолевого лечения. Неконтролируемые ТиР приводят к значительному снижению качества жизни больных, нутритивной недостаточности, нарушению режима химиотерапии. В клинических исследованиях противорвотных препаратов в качестве первичной конечной точки используется показатель полного ответа. Полный ответ – это отсутствие ТиР и потребности в дополнительных противорвотных препаратах. Для профилактики ТиР при проведении химиотерапии применяют комбинации кортикостероидов, антагонистов 5-НТЗ-рецепторов, антагонист NK1-рецепторов согласно клиническим рекомендациям. Также для профилактики ТиР при высокоэметогенной химиотерапии может быть использован нейролептик оланзапин. Пероральная комбинация нетупитанта и палоносетрона (Акинзео) – современный препарат для профилактики ТиР, индуцированных химиотерапией. Пероральная комбинация нетупитанта и палоносетрона показала высокую эффективность в рандомизированных исследованиях и реальной клинической практике. Терапия «прорывной» и рефрактерной ТиР остается значимой проблемой. Оланзапин продемонстрировал высокую эффективность для терапии «прорывной» и рефрактерной ТиР. Продолжается изучение таких дополнительных опций профилактики ТиР, как препараты имбиря и музыкотерапия.

Ключевые слова: антагонисты 5-НТЗ-рецепторов, антагонисты NK-1-рецепторов, нетупитант/палоносетрон, оланзапин, неконтролируемая («прорывная») тошнота и рвота, высокоэметогенная химиотерапия, поддерживающая терапия

Для цитирования: Королева И.А., Королева А.М. Современные возможности профилактики тошноты и рвоты, индуцированных противоопухолевой терапией. Поддерживающая терапия в онкологии 2025;2(3):48–64.

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-48-64>

Current possibilities of prevention of nausea and vomiting induced by antitumor therapy

Irina A. Koroleva, Aleksandra M. Koroleva*Medical University “Reaviz”; 227 Chapayevskaya St., Samara 443001, Russia***Contacts:** Aleksandra Mikhailovna Koroleva alexthelynx-uni@yandex.ru

Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) are the most frequent adverse events of antitumor therapy. Uncontrolled CINV lead to a significant decrease in the quality of life of patients, nutritional insufficiency, breaking of the chemotherapy regimen. In clinical trials of antiemetic drugs, the “complete response” is used as the primary endpoint. A complete response is the absence of nausea and vomiting and the need for additional antiemetic drugs. To prevent CINV during chemotherapy, combinations of corticosteroids, 5-HT3 receptor antagonists, and NK1 receptor antagonists are used according to clinical guidelines. Additionally, the neuroleptic olanzapine can be used to prevent CINV during highly emetogenic chemotherapy. The oral combination of netupitant and palonosetron (Akinzeo) is a modern drug for the prevention of CINV. The oral combination of netupitant and palonosetron has shown high efficacy in randomized trials and real-world clinical practice. Therapy for breakthrough and refractory CINV remains a significant challenge. Olanzapine has shown high efficacy for the treatment of breakthrough and refractory CINV. Additional options for the prevention of CINV, such as ginger preparations and music therapy, are being studied.

Keywords: 5-HT₃ receptor antagonists, NK-1 receptor antagonists, netupitant/palonosetron, olanzapine, breakthrough CINV, highly emetogenic chemotherapy, supportive therapy

For citation: Koroleva I.A., Koroleva A.M. Current possibilities of prevention of nausea and vomiting induced by antitumor therapy. Podderzhivayushchaya terapiya v onkologii = Supportive Therapy in Oncology 2025;2(3):48–64. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/3034-2473-2025-2-3-48-64>

Введение

Противоопухолевое лечение включает 3 основных метода: хирургический, лучевой, лекарственный. Годом рождения химиотерапии (ХТ) считают 1946-й, когда в журнале Американской медицинской ассоциации (JAMA) была опубликована работа, в которой сообщалось о первом применении мустаргена (азотистого аналога иприта) при лечении болезни Ходжкина, лимфосарком и лейкозов [1]. Классическая противоопухолевая ХТ заключается в использовании лекарственных препаратов, которые уничтожают быстроделяющиеся клетки, в том числе и опухолевые, путем нарушения их деления и роста. За счет того, что в злокачественной опухоли значимо большее число активно делящихся клеток по сравнению с здоровыми тканями человека, существует терапевтический коридор эффективности и токсичности, т. е. диапазон доз препарата, при котором достигается желаемый противоопухолевый эффект при минимальных побочных эффектах. Тем ни менее очевидно, что токсическое действие противоопухолевой терапии на здоровые ткани — неизбежное нежелательное явление.

Противоопухолевая лекарственная терапия — наиболее динамично развивающаяся область современной онкологии. При этом целью лекарственной терапии злокачественных опухолей является не только достижение максимального противоопухолевого ответа, но и сохранение качества жизни пациента на фоне лечения. Поддерживающая терапия — раздел противоопухолевой терапии, позволяющий уменьшить нежелательные явления цитостатической терапии.

Рвота является эволюционно выработанной физиологической реакцией, направленной на защиту желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) от попавших в него или образовавшихся в нем раздражающих и токсичных веществ. Это рефлекторное извержение содержимого желудка, которое происходит за счет сокращения мышц брюшного пресса, при этом пилорическая часть желудка сокращается, тело и кардиальный отдел желудка расслабляются. Тошнота — неприятное субъективное ощущение в верхней части живота, часто предшествующее рвоте. В то время как рвота является ответом на раздражение (инфекционные агенты, токсины), тошнота относится к абстрактным ощущениям внутреннего недомогания, она часто, но не обязательно прогрессирует до рвоты.

Тошнота и рвота как осложнение противоопухолевой химиотерапии

Тошнота и рвота (ТиР) при ХТ (Chemotherapy induced nausea and vomiting, CINV) оцениваются пациентами как одно из наиболее значимых осложнений ХТ. Несмотря на значительные успехи онкологии за последние 20 лет, ТиР остаются наиболее частым осложнением ХТ. Развитие неконтролируемой ТиР приводит к значительному снижению качества жизни больных, нарушениям электролитного баланса, обезвоживанию, нутритивной недостаточности. В ряде случаев ТиР вынуждают откладывать начало очередного цикла ХТ, что в итоге ухудшает и результат противоопухолевой терапии, и прогноз течения болезни в целом. Обеспечение полного контроля ТиР — важная задача эффективного лечения онкологических больных.

Поскольку большинство режимов ХТ являются однодневными, т. е. все цитостатические агенты вводятся в 1-й день 21-дневного или 14-дневного цикла, то именно в отношении к однодневным циклам терапии различают острую и отсроченную ТиР (табл. 1). Острая рвота развивается в первые 24 ч (0–24 ч) после ХТ, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой. Отсроченная рвота возникает на 2–5-е сутки (24–120 ч) после начала ХТ, менее интенсивна, но сопровождается постоянной тошнотой. Общей фазой при однодневном режиме ХТ называют период, включающий острую и отсроченную фазы (0–120 ч). Неконтролируемая (breakthrough — «прорывная») ТиР развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции. Рефрактерная ТиР возникает на последующих циклах ХТ при неэффективности противорвотной профилактики и/или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения. Условно-рефлекторная ТиР представляет собой классический условный рефлекс на ХТ и/или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку (запах, вид процедурного кабинета, персонала). Условно-рефлекторная ТиР формируется в тех случаях, когда противоопухолевая терапия сопровождается рефрактерной ТиР. Риск ее развития увеличивается пропорционально числу проведенных курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания ХТ. Лучшим методом профилактики данного типа ТиР является адекватная антиэметическая защита, начиная уже с первого курса ХТ [2, 3].

Таблица 1. Типы тошноты и рвоты при однодневной химиотерапии

Table 1. Types of nausea and vomiting with one-day chemotherapy

| Тошнота и рвота Nausea and vomiting | Период времени Time period | Интенсивность Intensity | Профилактика и терапия Prevention and therapy |
|---|--|--|--|
| Острая Acute | 0–24 ч 0–24 h | Высокая, часто рвота High, often vomiting | Профилактика согласно уровню эметогенности по клиническим рекомендациям Prevention according to level of emetogenicity according to clinical recommendations |
| Отсроченная Delayed | 24–120 ч 24–120 h | Умеренная, преобладает тошнота Moderate, nausea predominates | Профилактика согласно уровню эметогенности по клиническим рекомендациям. Обязателен прием кортикостероидов согласно клиническим рекомендациям Prevention according to level of emetogenicity according to clinical recommendations. Corticosteroids are required according to clinical guidelines |
| Неконтролируемая («прорывная») Uncontrollable (breaking through) | 0–120 ч, возможно дольше 0–120 h, possibly longer | Различная, преобладает рвота Various, vomiting predominates | Показана дополнительная терапия. На следующем цикле: повысить уровень режима профилактики согласно клиническим рекомендациям Additional therapy is indicated. On the next cycle: increase the level of prevention regimen according to clinical recommendations |
| Рефрактерная Refractory | 0–120 ч, возможно дольше 0–120 h, possibly longer | Различная Various | Показана дополнительная терапия. На следующем цикле: – повысить уровень режима профилактики согласно клиническим рекомендациям; – использовать препараты для профилактики тошноты и рвоты с большим периодом полувыведения Additional therapy is indicated. On the next cycle: – increase the level of prevention according to clinical recommendations; – use drugs to prevent nausea and vomiting with a long half-life |
| Условно-рефлекторная Conditioned reflex | До начала терапии Prior to initiation of therapy | Преобладает тошнота Nausea predominates | Профилактика согласно уровню эметогенности по клиническим рекомендациям. Показана дополнительная профилактика до начала последующих циклов терапии Prevention according to the level of emetogenicity according to clinical recommendations. Additional prophylaxis is indicated before the start of subsequent cycles of therapy |

У больных с распространенными опухолями нередко наблюдается хроническая ТиР, не связанная с ХТ, вероятно обусловленная интоксикацией за счет опухолевого процесса [3].

При проведении противоопухолевой лекарственной терапии под уровнем эметогенности понимается риск развития ТиР у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии. По способности противоопухолевого агента в виде монотерапии вызывать ТиР препараты разделены на 4 уровня эметогенности (высоко-, умеренно-, низко- и минимально эметогенные) (табл. 2). Высокоэметогенными считают режимы ХТ, при которых частота развития рвоты более 90 %, умеренно-эметогенными – 30–90 %, низкоэметогенными – 10–30 %, минимально эметогенными – <10 % [3–6]. Эметогенный потенциал препаратов для внутривенного введения (в/в)

определяется, как правило, для режима однодневного введения, т. е. определяют эметогенность разовой дозы. Эметогенность комбинированного режима ХТ в большинстве случаев устанавливается препаратом, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики. Наиболее эметогенным препаратом считается цисплатин.

Комбинация умеренно-эметогенных противоопухолевых препаратов может значительно повышать эметогенность режима в целом. Так, режим АС (доксорубин + циклофосфамид), который используется при раке молочной железы с 1970 г., формально является умеренно-эметогенным (по наиболее эметогенному препарату), но в настоящее время отнесен к высокоэметогенным режимам [3–6]. Могут увеличивать риск развития ТиР следующие факторы: женский пол,

Таблица 2. Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов (в монотерапии), схем и режимов [3]

Table 2. Emetogenic potential of antitumor drugs (in monotherapy), regimens and regimens [3]

| Уровень эметогенности The level of emetogenicity | Противоопухолевые препараты для внутривенного введения Antitumor drugs for intravenous administration | Противоопухолевые препараты для приема внутрь Antitumor drugs for oral administration |
|---|---|---|
| <p>Высокий (рвота у ≥90 % больных) High (vomiting in ≥90 % of patients)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Антрациклин/циклофосфамид Anthracycline/cyclophosphamide • Дакарбазин Dakarbazine • Кармустин >250 мг/м² Carmustine >250 mg/m² • Стрептозоцин Streptozocin • Циклофосфамид >1500 мг/м² Cyclophosphamide >1500 mg/m² • Цисплатин Cisplatin • Карбоплатин AUC ≥4 Carboplatin AUC ≥4 | <ul style="list-style-type: none"> • Доксорубинин ≥60 мг/м² Doxorubicin ≥60 mg/m² • Ифосфамид ≥2000 мг/м² (1 доза) Ifosfamide ≥2000 mg/m² (1 dose) • Эпирубицин >90 мг/м² Epirubicin >90 mg/m² • Мехлоретамин Mechlorethamine • Трастузумаб дерукстекан Trastuzumab deruxtecan • Сацитузумаб говитекан Satsituzumab govitecan • Датопотамаб дерукстекан Datopotamab deruxtecan |
| <p>Умеренный (рвота у 30–90 % больных) Moderate (vomiting in 30–90 % of patients)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Азациитидин Azacitidine • Бендамустин Bendamustine • Даунорубинин Daunorubicin • Доксорубинин <60 мг/м² Doxorubicin <60 mg/m² • Идарубинин Idarubicin • Интерферон альфа ≥10 млн МЕ/м² Interferon alpha ≥10 million IU/m² • Иринотекан Irinotecan • Иринотекан (липосомальный) Irinotecan (liposomal) • Ифосфамид <2000 мг/м² (1 доза) Ifosfamide <2000 mg/m² (1 dose) • Карбоплатин AUC <4 Carboplatin AUC <4 • Кармустин <250 мг/м² Carmustine <250 mg/m² | <ul style="list-style-type: none"> • Клофарабин Clofarabine • Метотрексат ≥250 дозы мг/м² Methotrexate ≥250 mg/m² • Оксалиплатин Oxaliplatin • Темозоломид Temozolomide • Тиотепа Tiotepa • Трабектедин Trabectedin • Циклофосфамид ≤1500 мг/м² Cyclophosphamide ≤1500/m² • Цитарабин >200 мг/м² Cytarabine >200 mg/m² • Эпирубицин ≤90 мг/м² Epirubicin ≤90 mg/m² • Ромидепсин Romidepsin • Дактиномицин Dactinomycin • Мелфалан Melphalan |
| <p>Низкий (рвота у 10–30 %) Low (10–30 % getout results)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Афиберцепт Aflibercept • Блинатумомаб Blinatumomab • Бортезомиб Bortezomib • Брентуксимаб Brentuximab • Винфлунин Vinflunin • Гемцитабин Gemcitabine • Доксорубинин пегилированный липосомальный Doxorubicin pegylated liposomal • Доцетаксел Docetaxel • Иксабепилон Ixabepilon • Лорлатиниб Lorlatinib • Кабазитаксел Kabazitaxel • Карфилзомиб Carfilzomib • Катумакумаб Katumaxumab • Метотрексат >50 мг/м² – <250 мг/м² Methotrexate >50 mg/m² – <250 mg/m² | <ul style="list-style-type: none"> • Митоксантрон Mitoxantrone • Митомоцин Mitomycin • Наб-паклитаксел Nab-paclitaxel • Паклитаксел Paclitaxel • Пеметрексед Pemetrexed • Темсиролимус Temsirolimus • Топотекан Topotecan • Трастузумаб-эманзин Trastuzumab-emtanzine • Цитарабин 100–200 мг/м² Cytarabine 100–200 mg/m² • Эрибулин Eribulin • Этопозид Etoposide • 5-фторурацил 5-fluorouracil • Белинонат Belinostat |

| Уровень эметогенности The level of emetogenicity | Противоопухолевые препараты для внутривенного введения Antitumor drugs for intravenous administration | Противоопухолевые препараты для приема внутрь Antitumor drugs for oral administration |
|--|--|---|
| Минимальный (<10 % больных) Minimal (<10 % of vomiting in patients) | <ul style="list-style-type: none"> • Алемтузумаб Alemtuzumab • Аспарагиназа Asparaginase • Атезолизумаб Atezolizumab • Авелумаб Avelumab • Бевацизумаб Bevacizumab • Блеомицин Bleomycin • Блинатумумаб Blinatumumab • Бортезомиб Bortezomib • Бусульфан Busulfan • Винбластин Vinblastine • Винкристин Vincristine • Винорельбин Vinorelbine • Даратумумаб Daratumumab • Кладрибин Kladribin • Ниволумаб Nivolumab • Обинутузумаб Obinutuzumab • Офатумумаб Ofatumumab • Пембролизумаб Pembrolizumab • Пиксантрон Pixantron • Рамуцирумаб Ramucirumab • Ритуксимаб Rituximab • Трастузумаб Trastuzumab • Тремелимумаб Tremelimumab • Флударабин Fludarabine • 2-Хлордезоксиденозин праларексат 2-Chlordeoxyadenosine pralarexate • Цемиплимаб Cemiplimab • Цетуксимаб Cetuximab • Цитарабин <100 мг/м² Cytarabine <100 mg/m² • Децитабин Decitabine • Достарлимаб Dostarlimab (Jemperli) • Дурвалумаб Durvalumab • Элотузумаб Elotuzumab • Ипилимумаб Ipilimumab • Метотрексат <50 мг/м² Methotrexate <50 mg/m² • Панитумумаб Panitumumab • Пертузумаб Panitumumab • Камрелизумаб Camrelizumab | <ul style="list-style-type: none"> • Вемурафениб Vemurafenib • Висмодегиб Vismodegib • Гефитиниб Gefitinib • Гидроксиуреа Hydroxyurea • Гозерелин Gozerelin • Ланреотид Lanreotide • Мелфалан Melphalan • Метотрексат Methotrexate • Октреотид Octreotide • Помалидомид Pomalidomide • Руксолитиниб Ruxolitinib • Сорафениб Sorafenib • Хлорамбуцил Chlorambucil • Эрлотиниб Erlotinib • 6-тиогуанин 6-thioguanine • L-фенилаланин мустард L-phenylalanine mustard • Фулвестрант Fulvestrant |

возраст пациента моложе 55 лет, ТиР на фоне предшествующего цикла, сочетание в 1 режиме ХТ антрациклинов и препаратов платины [3–6].

Патогенез рвоты изучен достаточно полно, а изучение тошноты затруднено, так как в эксперименте на лабораторных животных и в клинической практике рвоту можно оценить объективно (число эпизодов рвоты), в то время как тошнота является субъективным компонентом эметогенных реакций. ТиР реализуются на 2 уровнях: центральном и периферическом [7]. ТиР при ХТ развиваются с участием 5-НТЗ-рецепторов серотонина, субстанции Р и дофаминовых рецепторов (рис. 1).

Рвота (т.е. насильственное изгнание желудочно-кишечного содержимого через рот) является безусловным рефлексом, высокоорганизованным процессом, координируемым рвотным центром. Рвотный центр находится в продолговатом мозге, он анатомически представлен ядрами солитарного тракта и двигательным ядром блуждающего нерва. Основным афферентным путем рефлекторной дуги служат чувствительные волокна блуждающего нерва. Рвотный центр получает импульсы от различных афферентов, в том числе от периферических структур [8]. Афферентным путем рвотного рефлекса служат диафрагмальный и блуждающий нервы, принимают участие следующие нейротрансмиттеры: дофамин, гистамин, ацетилхолин, опиаты, серотонин, гамма-аминомасляная кислота, субстанция Р (SP). Рвотный центр не отвечает непосредственно на гумо-

ральную стимуляцию. Н. L. Borison и S. C. Wang обнаружили 2-ю область, участвующую в акте рвоты — хеморецепторную триггерную зону (chemoreceptor trigger zone, area postrema). Это участок в области дна IV желудочка, при поражении которого возникают в различных комбинациях неукротимая ТиР, икота (синдром area postrema) [9]. Расположенная на дне IV желудочка головного мозга, снаружи гематоэнцефалического барьера, хеморецепторная триггерная зона активируется гуморальными воздействиями, но не отвечает на электрическую стимуляцию. Возбуждение хеморецепторной триггерной зоны не способно вызвать рвотный рефлекс самостоятельно, а только посредством стимуляции рвотного центра [10].

Цитостатики воздействуют на энтерохромаффинные клетки ЖКТ, высвобождающие серотонин, который является нейротрансмиттером, отвечающим за возникновение острой ТиР, и воздействует на 5-НТЗ-рецепторы. 5-НТЗ-рецепторы серотонина экспрессируются в 3 основных зонах: в головном мозге (в миндалевидном теле, гиппокампе, хвостом ядре, вставочных нейронах неокортекса), на афферентных нейронах блуждающего нерва и на энтерохромаффинных клетках ЖКТ. Представляет исторический интерес тот факт, что роль рецепторов серотонина в запуске рвотного рефлекса была выявлена почти случайно. В XX в. были обнаружены противорвотные свойства некоторых антипсихотиков, и уже позже, с развитием молекулярной биологии, стала ясна причина такого действия — прямое

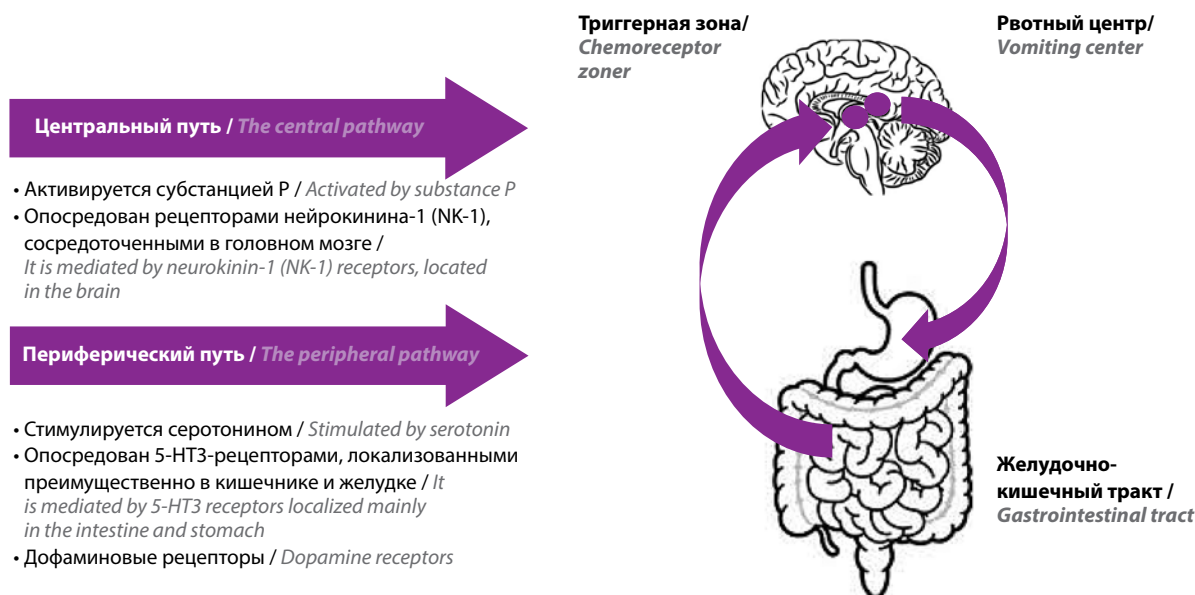


Рис. 1. Ключевые патофизиологические пути индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты

Fig. 1. Key pathophysiological pathways of chemotherapy-induced nausea and vomiting

подавление активности соответствующих ядер продолговатого мозга. Серотонин взаимодействует с периферическими и центральными серотониновыми 5HT₃-рецепторами. Высвобождение серотонина из энтерохромаффинных клеток ЖКТ и окончаний чувствительных нервов осуществляется в ответ на механическое раздражение слизистой оболочки или при воздействии токсичных веществ (бактериальные токсины, цитостатические противоопухолевые препараты), или ионизирующего излучения.

Субстанция P-нейропептид была обнаружена в 1931 г. U.S. von Euler и J. Gaddum. Субстанция P – вещество, которое вырабатывается преимущественно нейронами, а также другими клетками центральной и периферической нервной системы, макрофагами и тучными клетками. Субстанция P воздействует на нейрокининовые рецепторы, участвует во многих нормальных и патологических процессах в организме человека: кроветворении, нейрогенном воспалении, микропроницаемости сосудистого русла, миграции лейкоцитов, выживаемости клеток и диссеминации злокачественных опухолей. В семейство тахикининов, кроме субстанции P, входят нейрокинин А (НКА) и нейрокинин В (НКВ) [11]. В настоящее время выделяют 3 типа нейрокининовых рецепторов – NK1, NK2, NK3, которые экспрессируются в клетках центральной нервной системы и различных органов [12]. NK1-рецепторы и их агонист субстанция P (SP) являются частью целого ряда патологических процессов, таких как боль, воспаление, депрессия, эмоции, зуд, прогрессирование рака и рвота. Считается, что в развитии отсроченной ТиР главная роль принадлежит именно субстанции P. NK1-рецепторы обнару-

жены в рвотном центре (в ядре солитарного тракта и дорсальном двигательном ядре блуждающего нерва) [13]. Рецепторы нейротрансмиттеров находятся не только в рвотном центре, но и в хеморецепторной триггерной зоне рвотного центра. Как уже было сказано выше, рецепторы триггерной зоны могут воспринимать гуморальные факторы, циркулирующие в крови, так как эта зона не имеет гематоэнцефалического барьера [10]. Таким образом, стимуляция энтерохромаффинных клеток кишечника химиотерапевтическими препаратами вызывает локальное высвобождение серотонина, который затем связывается с афферентами блуждающего нерва, посылая соответствующий сигнал в рвотный центр, одновременно с этим прямое воздействие циркулирующих токсинов на триггерную зону вызывает инициацию рвотного ответа.

D2-рецепторы дофамина локализуются преимущественно в головном мозге (в полосатом теле, фронтальной коре, лимбических структурах) и также выявляются в ЖКТ. В центральной нервной системе дофамин стимулирует хеморецепторы триггерной зоны и рвотного центра и тем самым принимает участие в осуществлении акта рвоты. Дофамин тормозит перистальтику желудка и кишечника, вызывает расслабление нижнего пищеводного сфинктера и усиливает желудочно-пищеводный и дуоденогастральный желудочный рефлюкс [13].

Разработка методов медикаментозной профилактики ТИР, обусловленной ХТ, началась в 1960-е годы, когда впервые были применены антагонисты D2-рецепторов (метоклопрамид, галоперидол) для профилактики ТиР у онкологических больных при

проведении ХТ. Эффективность данной группы препаратов дозозависима, увеличение дозы может приводить к экстрапирамидным расстройствам. Описаны острые дистонические реакции (острые дискинезии) — разновидность экстрапирамидных расстройств, проявляющихся непроизвольными медленными сокращениями и гипертонусом мышц, возникающая остро как побочный эффект приема (обычно в течение 72 ч). В 2013 г. Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМА) рекомендовало изменить правила применения метоклопрамида для снижения риска неврологических побочных эффектов, таких как кратковременные экстрапирамидные расстройства и поздняя дискинезия. Рекомендовано назначать метоклопрамид кратковременно (до 5 дней) в максимальной дозе 30 мг в сутки [14].

В исследованиях 1980-х годов было выявлено антиэметическое действие кортикостероидов. Наиболее изученным препаратом этого ряда является дексаметазон. Предположительно кортикостероиды уменьшают воздействия на рвотный центр и выработку серотонина за счет снижения активности простагландинов. Рецепторы простагландина частично ответственны за тошноту, связанную с системным воспалением [15]. Кортикостероиды, помимо снижения системного воспаления, также, как полагают, облегчают симптомы тошноты, блокируя биосинтез простагландинов, повышенный уровень которых в сыворотке крови ассоциировался с тошнотой в исследованиях [16]. Было сформулировано несколько гипотез, но единственным достоверно выявленным эффектом кортикостероидов

является усиление действия других противорвотных средств. Монотерапия кортикостероидами применяется только при острой рвоте и для профилактики ТиР при применении цитотоксических препаратов с низким рвотным потенциалом [3]. Эффективность кортикостероидов изучена преимущественно в комбинированной терапии с другими противорвотными средствами [17]. Возможные нежелательные явления кортикостероидов включают бессонницу, повреждение слизистой желудка, возбуждение, повышенный аппетит, увеличение веса и развитие акне, но эти побочные эффекты в основном наблюдаются при длительном применении [18].

Основным критерием эффективности профилактики тошноты в большинстве исследований является частота достижения полного ответа (complete response, CR) на противорвотную терапию, что определяется как отсутствие рвоты и потребности в дополнительных противорвотных препаратах [19]. Для профилактики ТиР используют 2-компонентные (антагонист 5-HT₃-рецепторов + дексаметазон), 3-компонентные (антагонист NK1-рецепторов + антагонист 5-HT₃-рецепторов + дексаметазон или оланзапин + антагонист 5-HT₃-рецепторов + дексаметазон), 4-компонентные (оланзапин + антагонист NK1-рецепторов + антагонист 5-HT₃-рецепторов + дексаметазон) режимы [3] (рис. 2).

Антагонисты 5-HT₃-рецепторов

Значительным продвижением в лечении ТиР стало создание в 1991 г. группы эффективных и хорошо пере-

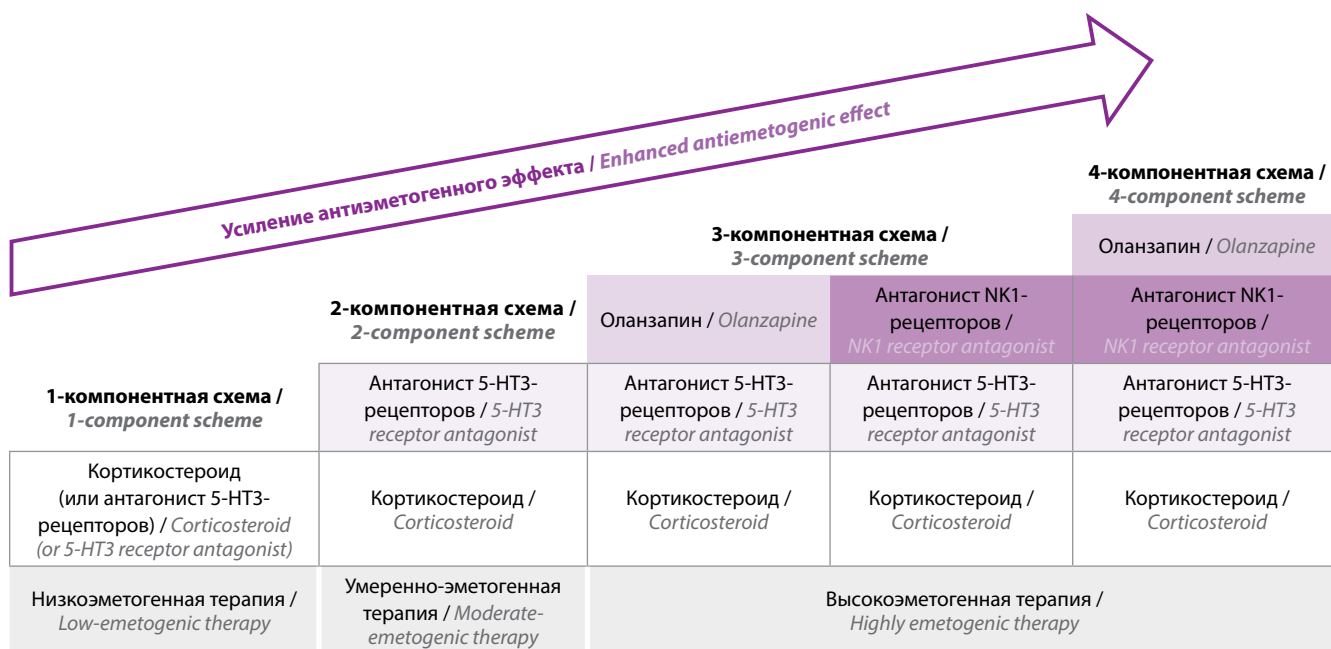


Рис. 2. Схемы пероральной профилактики тошноты и рвоты при однодневной химиотерапии

Fig. 2. Schemes of oral prevention of nausea and vomiting during one-day chemotherapy

носимых препаратов – антагонистов 5-НТЗ-рецепторов серотонина. Препараты группы селективных антагонистов 5-НТЗ-рецепторов I поколения (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, доласетрон) и II поколения (палонсетрон) в настоящее время используются в клинической практике. Большинство сравнительных клинических исследований не выявило преимуществ какого-либо из препаратов I поколения (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон), и они считаются равноэффективными в эквивалентных дозах [4]. Препараты этой группы обладают низкой токсичностью, не оказывают значимого влияния на функции печени и почек, не вызывают экстрапирамидных расстройств.

Палонсетрон относится ко II поколению, являясь новым, очень мощным селективным антагонистом 5-НТЗ-рецепторов, обладает высоким сродством к рецептору [20] и длинным периодом полувыведения (~40 ч) [21]. По данным проведенных исследований палонсетрон обладает меньшей, чем ондансетрон, кардиотоксичностью. Появление антагониста 5-НТЗ-рецепторов II поколения палонсетрона позволило усилить контроль как над острой, так и над отсроченной ТиР [22–24] (табл. 3). Антиэметическая эффективность палонсетрона 0,75 мг в сравнении с гранисетроном 40 мкг/кг ($n = 1114$) была изучена при использовании схемы ХТ ЕС (этопозид + цисплатин) или АС (доксорубин + циклофосфамид). Частота полного контроля острой ТиР в группе палонсетрона составила 75,3 %

против 73,3 % в группе гранисетрона ($p > 0,050$), частота полного контроля отсроченной фазы ТиР в группе палонсетрона – 56,8 % против 44,5 % в группе гранисетрона ($p = 0,001$). Полный контроль ТиР в течение 5 сут (общая фаза) был достигнут у 51,5 % больных в группе палонсетрона против 40,4 % в группе гранисетрона ($p = 0,001$) [23]. Представляется важным то, что за счет более длительного периода полувыведения палонсетрон имеет преимущество по контролю отсроченной ТиР.

Метаанализ 8 рандомизированных клинических исследований ($n = 3592$) показал статистически значимые различия в пользу палонсетрона по сравнению с антагонистами 5-НТЗ-рецепторов I поколения в профилактике ТиР при ХТ: в острой фазе ($p = 0,0003$), отсроченной ($p < 0,00001$) и в течение общей фазы ($p < 0,00001$). Анализ подгрупп продемонстрировал статистически значимые различия в пользу палонсетрона как 0,25 мг, так и 0,75 мг для профилактики всех фаз ТиР [25].

Антагонисты NK1-рецепторов

NK1-рецепторы играют главную роль в патогенезе отсроченной ТиР. Первым препаратом класса ингибиторов NK1-рецепторов стал апрепитант, одобренный FDA в 2003 г. Для клинической практики одобрены апрепитант и его в/в форма фосапрепитант. Фосапрепитант – водорастворимое пролекарство апрепитанта.

Таблица 3. Эффективность режимов антиэметогенной терапии с использованием различных антагонистов 5-НТЗ-рецепторов

Table 3. Effectiveness of antiemetic therapy regimens using various 5-HT3 receptor antagonists

| Исследование Study | Препараты Medication | Полный контроль, % Full control, % | | |
|--|---|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| | | Острая фаза Acute phase | Отсроченная фаза Delayed phase | Общая фаза General phase |
| M.S. Aapro и соавт. M.S. Aapro et al. ($n = 667$) [22] | ПАЛО + ДЕКС Palonosetron + dexamethasone | 59,2 | 45,3 | 40,8 |
| | ОНД + ДЕКС Ondansetron + dexamethasone | 57,0 | 38,9 | 33,0 |
| M. Saito и соавт. M. Saito et al. ($n = 1143$) [23] | ПАЛО + ДЕКС Palonosetron + dexamethasone | 75,3 | 56,8* | 51,5* |
| | ГРАН + ДЕКС Granisetron + dexamethasone | 73,3 | 44,5 | 40,4 |
| P. Eisenberg и соавт. P. Eisenberg et al. ($n = 569$) [24] | ПАЛО + ДЕКС Palonosetron + dexamethasone | 63,0 | 54,0* | 46,0* |
| | ДОЛА + ДЕКС Dolacetron + dexamethasone | 52,9 | 38,7 | 34,0 |

*Различия статистически значимы.

Примечание. ПАЛО – *opcol* палонсетрон, ДЕКС – дексаметазон, ОНД – ондансетрон, ГРАН – гранисетрон, ДОЛА – доласетрон.

*The differences are statistically significant.

При в/в он в течение 30 мин превращается в апрепитант. Доза фосапрепитанта 115 мг оказалась эквивалентной 3-дневному приему апрепитанта [26]. Апрепитант блокирует NK1-рецепторы, тем самым препятствует воздействию субстанции P на NK1-рецепторы и обрывает патологический путь развития ТиР. В 2 крупных исследованиях III фазы ($n = 520$ и $n = 523$) терапии 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 терапии ондансетроном + дексаметазон 12 мг + апрепитант 125 мг в 1-й день с последующим назначением дексаметазона 8 мг/сут во 2–4-й день + апрепитант 80 мг/сут во 2–3-й день было показано, что добавление апрепитанта к стан-

дартной антиэметогенной терапии позволяет увеличить показатель полного ответа на антиэметогенную терапию в общем периоде терапии с 43–52 до 63–73 % [27, 28]. 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 двойной интерпретации результатов исследования, связанных с дексаметазоном, было принято решение в группе апрепитанта снизить дозу дексаметазона для приема внутрь на 40–50 %. Наиболее значимым преимуществом апрепитанта явился высокий уровень контроля ТиР в отсроченную фазу [27–32] (табл. 4).

Таблица 4. Эффективность режимов антиэметогенной терапии с использованием антагонистов NK1-рецепторов

Table 4. Effectiveness of antiemetic therapy regimens using NK1 receptor antagonists

| Исследование Study | Препараты Medication | Полный контроль, % Full control, % | | |
|---|---|---------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| | | Острая фаза Acute phase | Отсроченная фаза Delayed phase | Общая фаза General phase |
| P.J. Hesketh и соавт. P.J. Hesketh et al. ($n = 520$) [цисплатин] [27] [cisplatin] [27] | АПР + ОНД + ДЕКС Aprepitant + ondansetron + dexamethasone | 89* | 75* | 73* |
| | ОНД + ДЕКС Ondansetron + dexamethasone | 78 | 56 | 52 |
| S. Poli-Bigelli и соавт. S. Poli-Bigelli et al. ($n = 523$) [цисплатин] [28] [cisplatin] [28] | АПР + ОНД + ДЕКС Aprepitant + ondansetron + dexamethasone | 83* | 68* | 63* |
| | ОНД + ДЕКС Ondansetron + dexamethasone | 68 | 47 | 43 |
| D.G. Warr и соавт. D.G. Warr et al. ($n = 857$) [АС/Доxorubicin and cyclophosphamide] [29] | АПР + ОНД + ДЕКС Aprepitant + ondansetron + dexamethasone | 76* | 56* | 51* |
| | ОНД + ДЕКС Ondansetron + dexamethasone | 69 | 49 | 43 |
| S. Grunberg и соавт. S. Grunberg et al. ($n = 2322$) [цисплатин] [30] [cisplatin] [30] | АПР + ОНД + ДЕКС Aprepitant + ondansetron + dexamethasone | 89 | 74 | 72 |
| | ФАПР + ОНД + ДЕКС Fosaprepitant + ondansetron + dexamethasone | 88 | 72 | 72 |
| V.L. Raporort и соавт. V.L. Raporort et al. ($n = 1110$) [цисплатин] [31] [cisplatin] [31] | РОЛ + ГРАН/ДЕКС Rolapitant + granisetron/ dexamethasone | 84* | 71* | 69* |
| | ГРАН/ДЕКС Granisetron/ dexamethasone | 77 | 60 | 59 |
| K. Suzuki и соавт. K. Suzuki et al. ($n = 827$) [цисплатин] [32] [cisplatin] [32] | ПАЛО + АПР/ДЕКС Palonosetron + aprepitant/ dexamethasone | 91,8 | 67,2* | 65,7 |
| | ГРАН + АПР/ДЕКС Granisetron + aprepitant/ dexamethasone | 91,8 | 59,1 | 59,1 |

*Различия статистически значимы.

*The differences are statistically significant.

Примечание. ОНД – ондансетрон, ГРАН – гранисетрон, ПАЛО – палонсетрон, АПР – апрепитант, ФАПР – фосапрепитант, РОЛ – ролапиптант, АС – доксорубин и циклофосфамид.

В опубликованном метаанализе эффективности апрепитанта были включены данные 16 рандомизированных клинических исследований (5547 пациентов), апрепитант был изучен при высокоэметогенной ХТ в 11 исследованиях (3314 пациентов) и при умеренно-эметогенной ХТ в 5 исследованиях (2233 пациента). Апрепитант увеличил частоту достижения полного ответа в общей фазе с 47 до 63 % ($p < 0,001$), в острой фазе с 73 до 81 % ($p < 0,01$) и в отсроченной фазе с 51 до 66 % ($p < 0,001$). Значительное увеличение контроля тошноты наблюдалось в отсроченной фазе ($p = 0,03$). Частота различных проявлений токсичности была статистически схожей в обеих группах, за исключением немного более высокой частоты утомляемости ($p = 0,02$) и икоты ($p < 0,001$) в группе апрепитанта [33].

Оланзапин

В практические рекомендации Российского общества клинической онкологии вошел также оланзапин, относящийся к группе нейролептиков, демонстрирующий сродство к серотониновым, дофаминовым, мускариновым адренергическим и гистаминовым рецепторам [3].

В рандомизированном исследовании III фазы добавление оланзапина к палоносетрону и дексаметазону позволило добиться полного ответа у 77 % больных [34].

Палоносетрон/нетупитант (NEPA, Акинзео) – комбинированный антагонист NK1-рецепторов и 5-НТЗ-рецепторов

В настоящее время для профилактики ТиР при высокоэметогенной ХТ рекомендовано применение 3-компонентной (антагонист NK1-рецепторов, антагонист 5-НТЗ-рецепторов, дексаметазон) или 4-компонентной (антагонист NK1-рецепторов, антагонист 5-НТЗ-рецепторов, дексаметазон, оланзапин) схемы терапии [3, 5, 6]. Комплаентность данных схем может быть неполной по различным причинам, при этом часть пациентов получает неоптимальный режим профилактики ТиР [35]. Появление комбинированного препарата, несомненно, воспринято онкологами как новая возможность достижения максимального противоземетического эффекта с высоким уровнем комплаентности [36].

Нетупитант/палоносетрон (Акинзео) стал первым пероральным комплексным препаратом для профилактики ТиР при высокоэметогенной и умеренно-эметогенной ХТ. В состав препарата входит высокоселективный антагонист NK1-рецепторов нетупитант в дозе 300 мг и антагонист 5-НТЗ-рецепторов палоносетрон в дозе 0,5 мг. Препарат в капсуле принимают за 1 ч до начала ХТ, причем он может быть принят как с пищей, так и натощак. При однократном пероральном приеме капсул максимальная концентрация нетупи-

танта и палоносетрона достигается через 4–5 ч. Для нетупитанта период полувыведения составил 96 ± 59 ч у здоровых людей и 80 ± 29 ч у онкологических больных. Для палоносетрона период полувыведения составил 44 ± 15 ч у здоровых людей и 50 ± 16 ч у онкологических больных [37]. Одновременный продолжительный по времени блок двух основных патологических путей развития ТиР обеспечивает высокий антиэметический эффект нетупитанта/палоносетрона (Акинзео).

В настоящее время опубликованы 2 метаанализа эффективности Акинзео. В метаанализе, проведенном W.T. Luo и соавт., проанализировано 7 рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эффективность нетупитанта/палоносетрона (Акинзео) в сочетании с дексаметазоном с тройной комбинацией (апрепитант, антагонист 5-НТЗ-рецепторов, дексаметазон). Было продемонстрировано преимущество нетупитанта/палоносетрона (Акинзео) в достижении полного ответа в отношении ТиР в общей фазе (отношение рисков (ОР) 1,15, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,02–1,30) и отсроченной (ОР 1,20, 95 % ДИ 1,03–1,41) при высокоэметогенной и умеренно-эметогенной ХТ. Применение нетупитанта/палоносетрона (Акинзео) приводило к более высокому уровню контроля тошноты в общей фазе (ОР 1,20, 95 % ДИ 1,05–1,36) и отсроченной (ОР 1,21, 95 % ДИ 1,05–1,40), уменьшало необходимость использования дополнительной терапии «прорывной» ТиР в общей фазе (ОР 1,45, 95 % ДИ 1,07–1,95) и отсроченной (ОР 1,75, 95 % ДИ 1,10–2,78) [38].

Другой метаанализ включал 4 рандомизированных исследования, всего 2079 больных (в группе нетупитанта/палоносетрон (Акинзео) – 1047, группе апрепитант – 1032). Первичной точкой служило отсутствие тошноты в общей фазе, вторичной точкой – отсутствие ТиР в острой и отсроченной фазах. Было выявлено значительное снижение риска тошноты в общей фазе в группе нетупитанта/палоносетрон (Акинзео) по сравнению с группой апрепитанта при умеренно-эметогенной или высокоэметогенной терапии (ОР 1,07, 95 % ДИ 1,01–1,13, $p = 0,01$). Имелась тенденция к снижению частоты рвоты в острую и отсроченную фазы в группе апрепитанта, но различия не были статистически значимыми [39].

Эффективность нетупитанта/палоносетрона (Акинзео) была подтверждена данными проспективного неинтервенционного исследования, проведенного в 162 центрах Германии с сентября 2015 г. по март 2018 г. [40]. Первичной конечной точкой служило качество жизни у пациенток с раком молочной железы, получавших режим АС, которым для профилактики ТиР при проведении ХТ назначали комбинацию нетупитанта/палоносетрон (Акинзео) + дексаметазон в повседневной практике. Среди 2173 пациентов, включенных в окончательный анализ, в общей слож-

ности у 1430 (66 %) больных имел место рак молочной железы, из которых 1197 (84 %) получили режим АС. Большинство пациентов были женщинами (99 %), а средний возраст составил 52,5 года (диапазон 26–79 лет), причем 66 % моложе 60 лет. В цикле 1 частота полного ответа составляла 86, 88 и 81 % в острой, отсроченной (24–120 ч) и общей (0–120 ч) фазе соответственно. Частота отсутствия рвоты в острой, отсроченной и общей фазах составила ≥ 93 % в течение 3 циклов. При оценке качества жизни о полном отсутствии рвоты сообщили 84 % пациентов, 53 % пациентов сообщили о полном отсутствии тошноты, у 64 % пациентов были изменения дневной активности из-за ТиР. Основным нежелательным явлением был запор, который выявили у 2,8 % больных в течение 1 цикла ХТ, запоры выявлялись при проведении всех циклов ХТ в 4,3 %. Также наблюдались бессонница при проведении 2,9 % циклов ХТ и головная боль при проведении 1,4 % циклов ХТ. В анализе противорвотная эффективность комбинации нетупитант/палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон была оценена в основном как «очень хорошая» как врачами, так и пациентами в 3 проанализированных циклах ХТ, была показана хорошая корреляция между восприятием пациентов и врачей [40, 41].

На рис. 3 представлена эффективность профилактики ТиР при высокоэметогенной ХТ по данным метаанализов [25, 33, 38]. К сожалению, приходится констатировать, что даже комбинация нетупитант/палонсетрон (Акинзео) + дексаметазон не обеспечивает полную защиту всех пациентов при высокоэметогенной ХТ.

Препараты резерва

К препаратам резерва относятся замещенные бензамиды (метоклопрамид), бензодиазепины (диазепам, лоразепам), фенотиазины (хлорпромазин или аминазин, прометазин, метопимазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол) [3]. Эти препараты рекомендуется использовать в качестве комплексной терапии при отсроченной ТиР и при неконтролируемой рвоте, в реальной клинической практике обычно используется метоклопрамид.

Дополнительные нефармакологические пути воздействия на тошноту и рвоту

Проводятся исследования эффективности имбиря как добавки к стандартной профилактике ТиР. В двойном слепом многоцентровом исследовании ($n = 744$) онкологические пациенты для профилактики ТиР получали, кроме антагониста 5-НТЗ-рецепторов, либо плацебо, либо 0,5 г, либо 1,0 г, либо 1,5 г имбиря. Пациенты принимали по 3 капсулы имбиря (250 мг) или плацебо 2 раза в день в течение 6 дней за 3 дня до начала ХТ. Больные оценивали выраженность тошноты по 7-балльной шкале (1 – совсем нет тошноты и 7 – очень сильная тошнота) в течение 1–4 дней каждого цикла. Первичными результатами исследования были определение дозы и эффективности имбиря в снижении выраженности ТиР в 1-й день ХТ. Авторы сделали вывод, что все дозы имбиря значительно снижали выраженность острой тошноты по сравнению с плацебо в 1-й день ХТ ($p = 0,003$). Наибольшее снижение интенсивности тошноты наблюдалось при при-

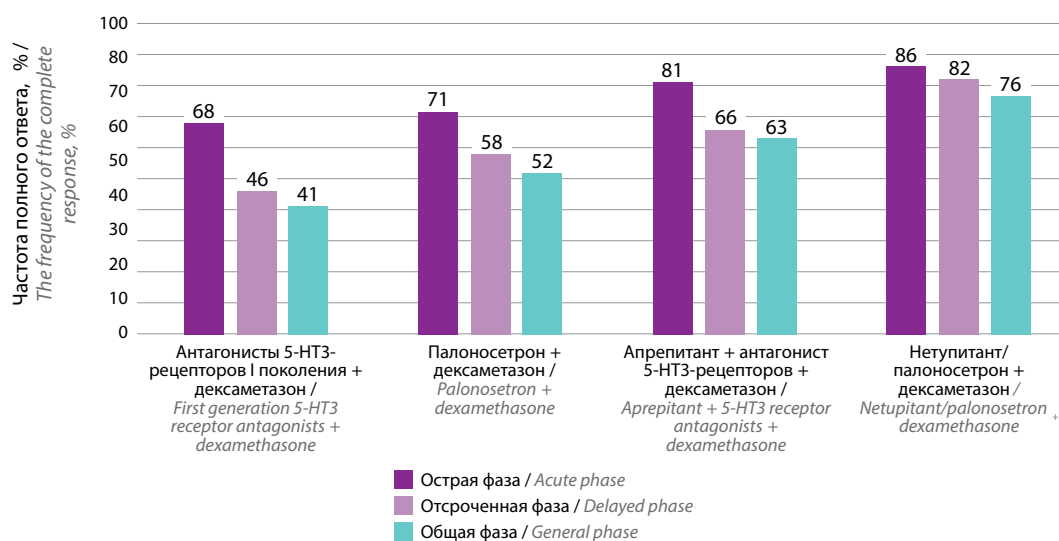


Рис. 3. Частота достижения полного ответа в профилактике тошноты и рвоты при высокоэметогенной химиотерапии по данным метаанализов [25, 33, 38]

Fig. 3. The frequency of achieving a complete response in the prevention of nausea and vomiting with highly emetogenic chemotherapy according to meta-analyses [25, 33, 38]

еме 0,5 и 1,0 г имбиря ($p = 0,017$ и $p = 0,036$ соответственно) [42]. В метаанализе 23 рандомизированных клинических исследований эффективности имбиря для профилактики ТиР частота острой тошноты ($p = 0,53$), отсроченной тошноты ($p = 0,31$), острой рвоты ($p = 0,09$) и отсроченной рвоты ($p = 0,89$) существенно не различалась в группе, принимавшей добавки с имбирем, и в контрольной группе. Однако было обнаружено, что в группе принимавших добавки с имбирем не более 1 г в день в течение более 4 дней острая рвота была значительно реже, чем в контрольной группе (ОР 0,30, 95 % ДИ 0,12–0,79; $p = 0,02$; I² = 36 %). Авторы сделали вывод о необходимости проведения дополнительного исследования [43].

Результаты метаанализа 7 исследований показали, что музыкотерапия в дополнение к медикаментозной профилактике ТиР может снизить частоту ТиР у пациентов после ХТ (ОР 0,38, 95 % ДИ 0,26–0,56, $Z = -4,88$, $p < 0,0001$) [44].

Терапия неконтролируемой («прорывной») и рефрактерной тошноты и рвоты

Как уже было сказано, под термином «неконтролируемая» («прорывная») понимается ТиР, которая развивается на фоне адекватно проведенной профилактической терапии и требует дополнительной коррекции. Назначение адекватной схемы профилактики, начиная с первого цикла терапии, является главным условием достижения полного ответа на профилактику ТиР. Так, для профилактики ТиР при высокоэметогенной терапии должна быть использована 3-компонентная или 4-компонентная схема. При возникновении «прорывной» ТиР, несмотря на плановое назначение стандартной для эметогенности данного режима ХТ антиэметической схемы, рекомендовано исключить причины, не связанные с непосредственным назначением цитостатиков, такие как обструкция или парез кишечника, панкреатит, метастатическое поражение центральной нервной системы, лептоменингеальный канцероматоз, гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия, уремия, назначение опиатов, развитие условно-рефлекторной ТиР (на последующих циклах) [3]. При отсутствии подозрений на причины ТиР, не связанные с непосредственным назначением цитостатиков, следует расценить ТиР как неконтролируемую («прорывную») и назначить дополнительную терапию (рис. 4).

В соответствии с современными рекомендациями для лечения неконтролируемой («прорывной») ТиР можно использовать следующие лекарственные препараты:

- оланзапин 10 мг внутрь 1 раз в сутки в течение 3 дней;
- дексаметазон 12 мг в/в или внутрь;
- метоклопрамид 10–20 мг в/в или внутрь до 3 раз в день, но не более 12 нед;

- использование «дополнительной» дозы антагониста 5-НТ3-рецепторов: ондансетрон 8–16 мг в/в или 16–24 мг внутрь, или гранисетрон 1 мг в/в или 1–2 мг внутрь, или палонсетрон 0,25 мг в/в;
- лоразепам по 0,5–2 мг каждые 4–6 ч;
- аминазин 25 мг внутрь каждые 6 ч или галоперидол 1–2 мг внутрь каждые 4–6 ч.

Оптимальный подход к фармакотерапии неконтролируемой («прорывной») ТиР на фоне ХТ в настоящее время не определен. Исследований терапии неконтролируемой ТиР относительно немного, что, несомненно, связано как с организационными трудностями, так и с ограниченным числом опций терапии. Следует понимать, что неудача одного антагониста 5-НТ3-рецепторов не означает последующую неудачу всех антагонистов 5-НТ3-рецепторов. Возможность замены одного антагониста 5-НТ3-рецепторов на другой была изучена в рандомизированном двойном слепом исследовании [45]. В данное исследование были включены пациенты, которые получали высокоэметогенную ХТ, 2-компонентную профилактику ТиР (ондансетрон 8 мг + дексаметазон 10 мг) и у которых развилась неконтролируемая ТиР в течение первых 24 ч после ХТ. Пациенты были рандомизированы в 2 группы: гранисетрон 3 мг + дексаметазон 10 мг против продолжения терапии ондансетроном 8 мг + дексаметазон 10 мг. Из 40 пациентов, соответствующих критериям, 21 получал ондансетрон + дексаметазон, а 19 – гранисетрон + дексаметазон. Из 19 пациентов, перешедших на гранисетрон, у 9 наблюдался полный контроль ТиР, в то время как в группе ондансетрон + дексаметазон полный контроль ТиР был достигнут лишь у 1 из 21 пациента ($p = 0,005$). Эти результаты свидетельствуют об отсутствии полной перекрестной резистентности между антагонистами 5-НТ3-рецепторов, и пациентам с неэффективностью защиты при применении одного антагониста 5-НТ3-рецепторов следует предложить переход на другой антагонист 5-НТ3-рецепторов [45]. Кроме того, антагонисты 5-НТ3-рецепторов имеют различный метаболизм в печени, у ряда пациентов с так называемым сверхбыстрым метаболическим фенотипом может наблюдаться ускоренное выведение препаратов из организма (например, трописетрона). В данной ситуации также целесообразна замена 5-НТ3-блокатора на другой представитель данного класса.

В исследовании II фазы ($n = 96$) пациенты получали умеренно-эметогенную или высокоэметогенную ХТ. У 39 (41 %) пациентов развилась «прорывная» ТиР, требующая лечения. Пациенты получали нейролептик прохлорперазин или антагонист 5-НТ3-рецепторов. Медиана снижения тошноты составила 75 % для любого из методов лечения через 4 ч [46].

В исследовании II фазы 33 пациентам с «прорывной» ТиР после умеренно-эметогенной или высокоэметогенной

ХТ наносили трансдермальный гель, состоящий из лоразепама, дифенгидрамина и галоперидола, на ладонную поверхность запястий. Ретроспективно 27 из 33 пациентов сообщили об уменьшении ТиР в течение 4 ч [47].

В проспективном открытом клиническом исследовании II фазы, в котором онкологические пациенты с солидными опухолями были включены в исследование и получили по крайней мере 1 цикл высокоэметогенной ХТ, каждый пациент получал ондансетрон, кортикостероиды и метоклопрамид в качестве про-

филактических противорвотных средств. У 46 пациентов развилась неконтролируемая («прорывная») ТиР. Им был назначен оланзапин 5 мг перорально каждые 12 ч. Оценку проводили каждые 6 ч в течение 24 ч. Полный ответ «прорывной» рвоты, контроль рвоты и контроль тошноты составили 60,9; 71,7 и 50,0 % соответственно. Нежелательные явления включали головокружение, утомляемость и диспепсию [48].

В двойном слепом исследовании III фазы ($n = 276$) был изучен оланзапин в качестве средства лечения не-

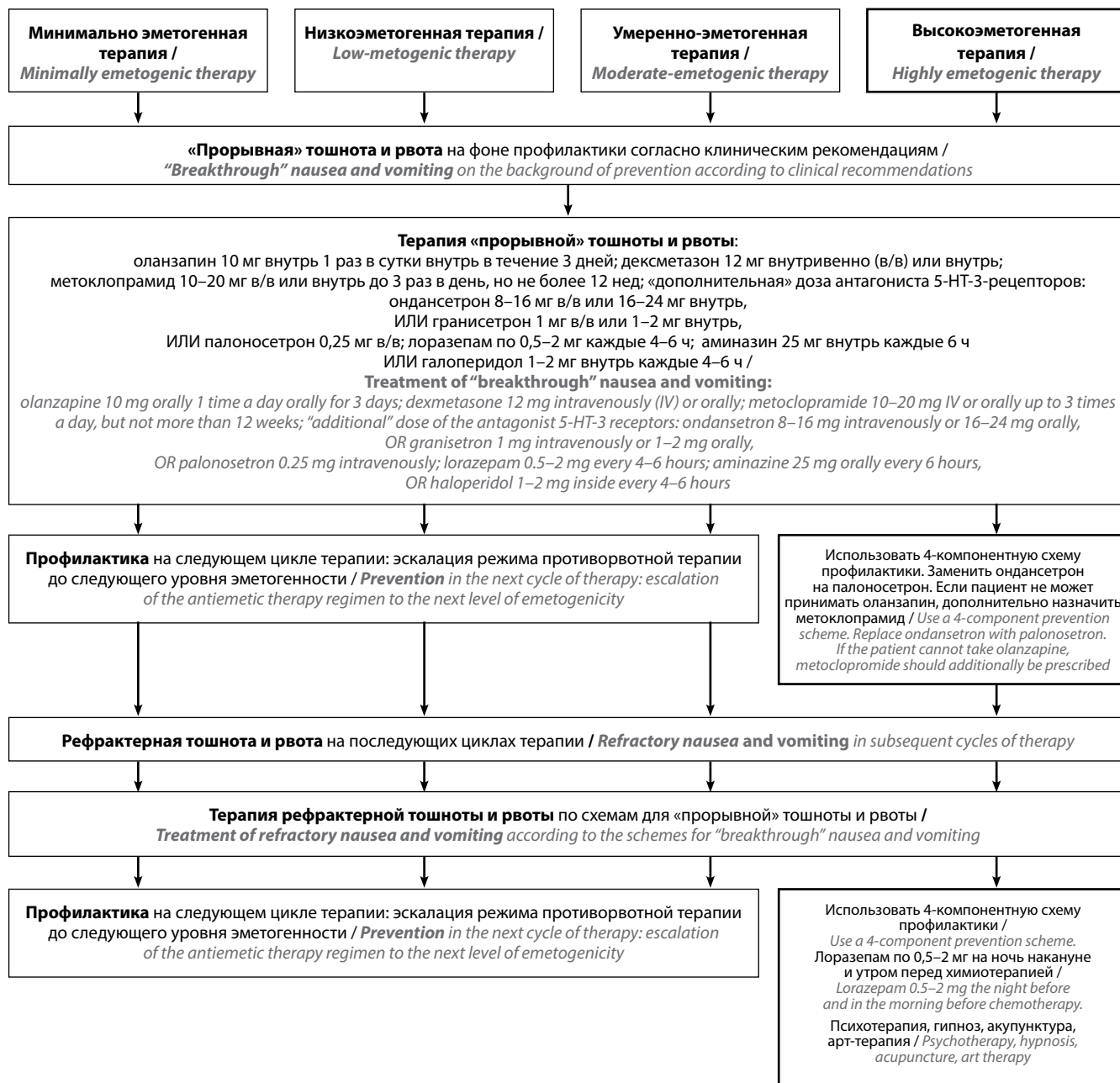


Рис. 4. Алгоритм терапии неконтролируемой («прорывной») и рефрактерной тошноты и рвоты

Fig. 4. Algorithm of treatment of uncontrolled (breakthrough) and refractory nausea and vomiting

контролируемой ТиР [49]. В исследование были включены больные, ранее не получавшие ХТ, получавшие впервые высокоэметогенную ХТ (цисплатин ≥ 70 мг/м² или доксорубин ≥ 50 мг/м² и циклофосфамид ≥ 600 мг/м²), у которых на фоне проведения профилактической 3-компонентной антиэметогенной терапии (дексаметазон 12 мг в/в, палонсетрон 0,25 мг в/в, фосапрепитант 150 мг в/в до ХТ, затем и дексаметазон 8 мг перорально ежедневно во 2, 3, 4-й дни) было проведено прямое сравнение эффективности оланзапина и метоклопрамида для терапии неконтролируемой («прорывной») ТиР. Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 в группу оланзапина 10 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней или метоклопрамида 10 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней. Включение пациентов в протокол и процедуры рандомизации осуществлялось до проведения ХТ. В исследование было включено 276 пациентов, неконтролируемая («прорывная») ТиР развилась у 108 из них. В течение 72-часового периода наблюдения рвота отсутствовала у 39 (70 %) из 56 пациентов, принимавших оланзапин, по сравнению с 16 (31 %) из 52 пациентов, принимавших метоклопрамид ($p < 0,01$). Тошнота полностью отсутствовала в течение 72-часового периода наблюдения у 38 (68 %) из 56 пациентов, принимавших оланзапин, и у 12 (23 %) из 52 пациентов, принимавших метоклопрамид ($p < 0,01$). Токсичность III или IV степени не наблюдалась.

На основании проведенного исследования был сделан вывод о том, что оланзапин является предпочтительным препаратом в сравнении с метоклопрамидом при лечении ТиР, развившейся на фоне стандартной профилактической антиэметогенной терапии [49].

Метаанализ, включающий 4 исследования эффективности и безопасности оланзапина 10 мг у пациентов с гемобластозами и солидными опухолями, продемонстрировал, что оланзапин эффективен и переносим в качестве экстренного противорвотного средства у пациентов, которые не получали его в рамках первичной противорвотной профилактики [50].

При развитии рефрактерной ТиР следует начать с повторного поиска причин, не связанных с непосредственным назначением цитостатиков. Если такие причины не найдены и врач констатирует рефрактерную ТиР, следует убедиться в том, что схема противорвотной профилактики выполнена. Нарушение ком-

плаентности наиболее возможно в отношении пероральных препаратов, которые пациент должен принимать во 2–4-й дни ХТ (например, априпетант, дексаметазон). Далее возможно увеличить дозу уже получаемого препарата (дексаметазона, оланзапина), добавить дополнительный прием ондансетрона или другого антагониста 5-НТЗ-рецепторов (если пациент не получал палонсетрон в течение последних 48–72 ч). Антагонисты NK1-рецепторов не следует использовать для лечения продолжающейся ТиР, а применять в профилактических целях в последующих циклах ХТ, так как эффективность антагонистов NK1-рецепторов при рефрактерной рвоте не доказана. Если рефрактерная ТиР развилась на фоне приема оланзапина, возможно перевести пациента на другой антагонист дофамина (например, метоклопрамид). Оланзапин не следует сочетать с антагонистами дофамина из-за аналогичного механизма действия. Следует также рассмотреть возможность назначения ингибитора протонной помпы, если у пациента наблюдаются симптомы рефлюкса. При высокоэметогенной терапии на последующих циклах возможно назначение лоразепама по 0,5–2 мг на ночь накануне и утром перед ХТ. Пользу могут принести психотерапия, гипноз, акупунктура, арт-терапия.

Заключение

Основным критерием эффективности профилактики тошноты в большинстве исследований является частота достижения полного ответа на противорвотную терапию. В настоящее время разработаны высокоэффективные режимы профилактики ТиР при проведении высокоэметогенной терапии, включающие ингибитор NK1-рецепторов, антагонист 5-НТЗ-рецепторов и дексаметазон \pm оланзапин. Точное соблюдение клинических рекомендаций по профилактике ТиР, начиная с первого цикла противоопухолевой ХТ, позволяет добиться полного контроля ТиР более чем у 80 % больных. В настоящее время, несмотря на значительные успехи медикаментозной профилактики ТиР при проведении ХТ, полная антиэметическая защита достигается не у всех пациентов. Возможности терапии неконтролируемой («прорывной») и рефрактерной ТиР весьма ограничены. Необходимы дальнейшие исследования в данной области.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Goodman L.S., Wintrobe M.M., Dameshek W. et al. Nitrogen mustard therapy; use of methyl-bis (beta-chloroethyl) amine hydrochloride and tris (beta-chloroethyl) amine hydrochloride for Hodgkin's disease, lymphosarcoma, leukemia and certain allied and miscellaneous disorders. *J Am Med Assoc* 1946 ;132:126–32. DOI: 10.1001/jama.1946.02870380008004
- Dranitsaris G., Molassiotis A., Clemons M. et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol* 2017;28(6):1260–7. DOI: 10.1093/annonc/mdx100
- Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А. и соавт. Тошнота и рвота. Практические рекомендации RUSSCO, ч. 2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):32–47. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-02
- Vladimirova L.Yu., Gladkov O.A., Koroleva I.A. et al. Nausea and vomiting. Practical recommendations of RUSSCO, part 2. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumors* 2024;14(3s2):32–47. DOI: 10.18027/2224-5057-2024-14-3s2-2-02
- Roila F., Herrstedt J., Aapro M., Gralla R.J. 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
- Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E. et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(24):2782–97. DOI: 10.1200/JCO.20.01296
- Herrstedt J., Clark-Snow R., Ruhlmann C.H. et al. MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. *ESMO Open* 2024;9(2):102195. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.102195
- Bošnjak S.M., Gralla R.J., Schwartzberg L. Prevention of chemotherapy-induced nausea: the role of neurokinin-1 (NK1) receptor antagonists. *Support Care Cancer* 2017;25:1661–71. DOI: 10.1007/s00520-017-3585-z
- Sandweiss A.J., Vanderah T.W. The pharmacology of neurokinin receptors in addiction: prospects for therapy. *SARD* 2015;(6):93–102. DOI: 10.2147/SAR.S70350
- Borison H.L., Wang S.C. Locus of the central emetic action of cardiac glycosides. *Proc Soc Exp Biol Med* 1951;76(2):335–8. DOI: 10.3181/00379727-76-18482
- Price C.J., Hoyda T.D., Ferguson A.V. The area postrema: a brain monitor and integrator of systemic autonomic state. *Neuroscientist* 2008;14(2):182–94. DOI: 10.1177/1073858407311100
- Saito R., Takano Y., Kamiya H. Roles of substance P and NK1 receptor in brainstem in the development of emesis. *J Pharmacol Sci* 2003;91:87–94. DOI: 10.1254/jphs.91.87
- Demol P., Ruoff H.J., Wehrauch T.R. Rational pharmacotherapy of gastrointestinal motility disorders. *Eur J Pediatr* 1989;148:489–95. DOI: 10.1007/BF00441540
- Stoltz R., Cyong J.C., Shah A. et al. Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in US and Japanese healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2004;44:520–31. DOI: 10.1177/0091270004264641
- European Medicines Agency Recommends Changes to the use of Metoclopramide. Change aim Mainly to Reduce the Risk of Neurological Side Effects. 26 July 2013, EMA/443003/2013. Available by: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/metoclopramide-containing-medicines>
- Zhong W., Shahbaz O., Teskey G. et al. Mechanisms of nausea and vomiting: current knowledge and recent advances in intracellular emetic signaling systems. *Int J Mol Sci* 2021;22(11):5797. DOI: 10.3390/ijms22115797
- Kan K.K., Jones R.L., Ngan M.P., Rudd J.A. Action of prostanoids on the emetic reflex of *Suncus murinus* (the house musk shrew). *Eur J Pharmacol* 2003 ;477(3):247–51. DOI: 10.1016/j.ejphar.2003.08.020
- Grunberg S.M. Antiemetic activity in corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis. *Ann Oncol* 2007;18:233–40. DOI: 10.1093/annonc/mdl347
- Vardy J., Chiew K.S., Galica J. et al. Side effects associated with the use of dexamethasone for prophylaxis of delayed emesis after moderately emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer* 2006;94:1011–5. DOI: 10.1038/sj.bjc.6603048
- Aapro M., Caprariu Z., Chilingirov P. et al. Assessing the impact of antiemetic guideline compliance on prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results of the nausea/emesis registry in oncology (NERO). *Eur J Cancer* 2022;166:126–33. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.01.028
- Wong E.H.F., Clark R., Leung E. et al. The interaction of RS 25259–197, a potent and selective antagonist, with 5-HT₃ receptors, in vitro. *Br J Pharmacol* 1995;114:851–9.
- Stoltz R., Cyong J.C., Shah A. et al. Pharmacokinetic and safety evaluation of palonosetron, a 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in US and Japanese healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2004;44:520–31. DOI: 10.1177/0091270004264641
- Aapro M.S., Grunberg S.M., Manikhas G.M. et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006;17(9):1441–9. DOI: 10.1093/annonc/mdl137
- 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
- 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(11):2473–82. DOI: 10.1002/cncr.11817
- Likun Z., Xiang J., Xin D., Tao Z.L. A systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *Oncologist* 2011;16:207–16. DOI: 10.1634/theoncologist.2010-0198
- 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):1495–501. DOI: 10.1200/jco.2010.31.7859
- Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J. et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin – the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003;21(22):4112–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.01.095
- Poli-Bigelli S., Rodrigues-Pereira J., Carides A.D. et al. Aprepitant Protocol 054 Study Group. 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(12):3090–8. DOI: 10.1002/cncr.11433
- Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J. 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(12):2822–30. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.050
- 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):1495–501. DOI: 10.1200/JCO.2010.31.7859
31. Rapoport B.L., Chasen M.R., Gridelli C. et al. Safety and efficacy of rlapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1079–89. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00035-2
 32. Suzuki K., Yamanaka T., Hashimoto H. et al. Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron *versus* granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPLE study. *Ann Oncol* 2016;27(8):1601–6. DOI: 10.1093/annonc/mdw220
 33. Gupta N., Hatoum H., Al Ustwani O. et al. Meta-analysis of aprepitant combination regimens (ACR) for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in adults. *J Clin Oncol* 2014;32(15). DOI: 10.1200/jco.2014.32.15_suppl.e20622
 34. Румянцев А.А., Pokataev И.А., Федянин М.Ю. и др. Оланзапин в профилактике и лечении тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией. *Злокачественные опухоли* 2018;8(3):21–30. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3-21-30>
 35. Romyantsev A.A., Pokataev I.A., Fedyanin M.Yu. et al. Olanzapine for the prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Zlokachestvennyye opukhohli = Malignant Tumours* 2018;8(3):21–30. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2018-8-3-21-30>
 35. Aapro M., Caprariu Z., Chilingirov P. et al. Assessing the impact of antiemetic guideline compliance on prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results of the nausea/emesis registry in oncology (NERO). *Eur J Cancer* 2022;166:126–33. DOI: 10.1016/j.ejca.2022.01.028
 36. Когония Л.М. Реальные надежды в антиэметической терапии. *Медицинский Совет* 2024;(10):117–23. DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2024-194>
 37. Kogoniya L.M. Real hopes in antiemetic therapy. *Meditinskiy sovet = Medical Council* 2024;(10):117–23. (In Russ.) DOI: <https://doi.org/10.21518/ms2024-194>
 37. Akynzeo® (netupitant and palonosetron) [prescribing information]. Lugano, Switzerland: Helsinn Healthcare SA; 2015. Available by: <https://www.akynzeo.com/assets/pdf/Akynzeo-USPI.pdf>
 38. Luo W.T., Chang C.L., Huang T.W., Gautama M.S.N. Comparative effectiveness of netupitant-palonosetron plus dexamethasone *versus* aprepitant-based regimens in mitigating chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncologist* 2025;30(2):oyae233. DOI: 10.1093/oncolo/oyae233
 39. Maryam B., Shahzil M., Mukhopadhyay D. et al. A systematic review and meta-analysis on evaluating the efficacy and safety of netupitant/palonosetron compared to aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients undergoing emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2025;43(4):823–3. DOI:10.1200/JCO.2025.43.4_suppl.823
 40. Karthaus M., Oskay-Özcelik G., Wülfing P. et al. Real-world evidence of NEPA, netupitant-palonosetron, in chemotherapy-induced nausea and vomiting prevention: effects on quality of life. *Future Oncol* 2020;16(14):939–53. DOI: 10.2217/fon-2020-0187
 41. Schilling J., Kurbacher C.M., Hanusch C. et al. Quality of life effects of an oral fixed combination of netupitant and palonosetron in chemotherapy-induced nausea and vomiting prevention: real-world evidence in patients with breast cancer receiving anthracycline-cyclophosphamide-based chemotherapy. *Breast Care (Basel)* 2022;17(2):130–6. DOI: 10.1159/000514891
 42. Ryan J.L., Heckler C.E., Roscoe J.A. et al. Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea: a URCC CCOP study of 576 patients. *Support Care Cancer* 2012;20(7):1479–89. DOI: 10.1007/s00520-011-1236-3
 43. Choi J., Lee J., Kim K. et al. Effects of ginger intake on chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review of randomized clinical trials. *Nutrients* 2022;23;14(23):4982. DOI: 10.3390/nu14234982
 44. Zhong F.P., Zhong J., Zhong M.Y. Effect of music therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting in gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Surg* 2023;15(3):471–9. DOI: 10.4240/wjgs.v15.i3.471
 45. de Wit R., de Boer A., vd Linden G. 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. DOI: <https://doi.org/10.1054/bjoc.2001.2045>
 46. Jones J.M., Qin R., Bardia A. et al. Antiemetics for chemotherapy-induced nausea and vomiting occurring despite prophylactic antiemetic therapy. *J Palliat Med* 2011;14(7):810–4. DOI: 10.1089/jpm.2011.0058.
 47. Bleicher J., Bhaskara A., Huyck T. et al. Lorazepam, diphenhydramine, and haloperidol transdermal gel for rescue from chemotherapy-induced nausea/vomiting: results of two pilot trials. *J Support Oncol* 2008;6(1):27–32. PMID: 18257398.
 48. Chanthawong S., Subongkot S., Sookprasert A. Effectiveness of olanzapine for the treatment of breakthrough chemotherapy induced nausea and vomiting. *J Med Assoc Thai* 2014;97(3):349–55. PMID: 25123016.
 49. Navari R.M., Nagy C.K., Gray S.E. The use of olanzapine *versus* metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013;21(6):1655–63. DOI: 10.1007/s00520-012-1710-6.
 50. Chow R., Herrstedt J., Aapro M. et al. Olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review, meta-analysis, cumulative meta-analysis and fragility assessment of the literature. *Support Care Cancer* 2021;29(7):3439–59. DOI: 10.1007/s00520-020-05935-7

Вклад авторов

И.А. Королева: написание текста статьи;
А.М. Королева: сбор и анализ данных литературы по теме статьи.

Authors' contributions

I.A. Koroleva: article writing;
A.M. Koroleva: data collection and analysis on the article topic.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.А. Королева / I.A. Koroleva: <https://orcid.org/0000-0002-1836-0851>
А.М. Королева / A.M. Koroleva: <https://orcid.org/0009-0001-0280-7778>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 20.08.2025. Принята к публикации: 29.09.2025. Опубликована онлайн: 25.12.2025
Article submitted: 20.08.2025. Accepted for publication: 29.09.2025. Published online: 25.12.2025