

Рекомендации ESMO по профилактике тошноты и рвоты, обусловленной проведением химиотерапии

A. Roila¹, J. Herrstedt², M. Aapro³, R. J. Gralla⁴, L. H. Einhorn⁵

¹Department of Medical Oncology, S. Maria University Hospital, Terni, Italy;

²Odense University Hospital, Odense, Denmark;

³Institut Multidisciplinaire d'Oncologie, Genolier, Switzerland;

⁴North Shore, LIJ Health System, Hofstra University School of Medicine, Lake Success, USA;

⁵Walther Cancer Institute, Indianapolis, USA

Введение

- Несмотря на значительный прогресс, достигнутый в последние 20 лет, рвота и в особенности тошнота продолжают оставаться двумя основными побочными эффектами химиотерапии, влияющими на качество жизни. В конце 1990-х годов некоторые профессиональные организации опубликовали рекомендации по оптимальной профилактике рвоты у больных, получающих химиотерапию или лучевую терапию. В последующем в связи с внедрением после рекомендаций 1997 г новых данных и новых антиэметиков, представители нескольких онкологических обществ в 2004 г встретились в Перудже и модернизировали рекомендации по тошноте и рвоте. 20-21 июня 2009 г. ESMO и Международная Организация по Поддерживающей Терапии (MASCC) организовали третью конференцию антиэметической терапии в Перудже. Результаты этой конференции опубликованы в данном разделе.
- Методология данных рекомендаций основана на обзоре литературы до первого июня 2009 г. Для этого использовались MEDLINE (Национальная Медицинская Библиотека, США) и другие базы данных. Оценка данных литературы производилась 23 онкологами, профессионалами в области клинической медицины, лекарственной терапии, лучевой терапии, хирургической онкологии, статистики, фармакологии, медицинского права. Собранные участники представляли 10 разных стран из пяти континентов, поэтому мы считаем данный консенсус наиболее точным и доказательным по сравнению со всеми существующими.
- Комиссия состояла из 10 комитетов, разбирающих отдельные тематики этой области (например, острая и отсроченная тошнота и рвота, обусловленные высокоэметогенной химиотерапией). И хотя профилактика и лечение острой и отсроченной тошноты и рвоты, индуцированных высоко- и среднеэметогенной химиотерапией, рассматривались разными комитетами, в конечном итоге они работали совместно, поскольку многие вопросы в значительной степени пересекаются. Каждый комитет состоял из 5-7 членов, и каждый имел председателя и его заместителя. Каждый эксперт мог представлять три или четыре комитета, но быть председателем только в одном. Во время конференции заключения каждого комитета зачитывались на общем собрании председателями. Далее панель обсуждала результаты и определяла степень доказательности и степень доверия к рекомендациям согласно критериям ESMO и MASCC.
- Для изменения существовавших рекомендаций 2004 г требовалось согласие не менее 66% экспертов. Принималось, что изменения были необходимы только в том случае, если менялось более 10% положений.

Эметогенность противоопухолевых препаратов

- Определение эметогенности химиотерапии имеет значение, по крайней мере, по двум важным причинам. Во-первых, данная классификация может лечь в

основу рекомендаций по использованию антиэметиков. Во-вторых, она может привлечь внимание клинических исследователей с позиции отбора больных для новых исследований антиэметической терапии. Ранее было создано большое количество классификаций, которые разделяли противоопухолевые препараты на 3-5 уровней эметогенности. Данные литературы содержат очень ограниченную информацию по эметогенности лекарственных препаратов для классифицирования. Большинство классификаций не дифференцируют различные типы тошноты, в частности острую, отсроченную или преждевременную, и лишь немногие учитывают такие немаловажные переменные, как дозы препаратов, режим, путь введения, пол, возраст, алкогольный анамнез.

- Недавно большинство организаций, занимающихся разработкой рекомендаций по антиэметикам, одобрили новую четырехуровневую классификацию эметогенности препаратов (высоко-, умеренно-, низко- и минимально эметогенные). Консенсус 2009 г оставил эту классификацию без изменений. Ее основным принципом является то, что она используется для оценки эметогенности монокимиотерапии, тогда как рассмотрение различных комбинаций даже небольшого количества препаратов с их многообразием доз и путей введения способно вызвать трудности для интерпретации классификации. Однако не подлежит сомнению тот факт, что, например, распространенная комбинация циклофосфана и доксорубицина, двух среднеэметогенных препаратов, обладает выраженным эметогенным эффектом и требует более агрессивной антиэметической терапии.
- Данная классификация постоянно дополняется новыми препаратами. Однако эти попытки постоянно затрудняются ограниченным числом записей по эметогенной активности во время исследования препарата и нерегулярным использованием антиэметиков для профилактики тошноты еще до появления каких-либо данных по эметогенной активности препарата. Таким образом, классифицирование новых препаратов в той или иной мере определяется личным мнением экспертов, основанным на объединении различных ограниченных данных, что снижает степень доверия к классификации. Таблица №1 отображает суть классификации эметогенности наиболее распространенных противоопухолевых препаратов по данным Консенсуса 2009 г. Основными отличиями от классификации 2004 г являются данные о новых препаратах и изменение уровня ранее существовавших на основании дополнительных данных.
- Увеличение числа пероральных препаратов (как цитотоксических, так и биологических) создало дополнительную проблему, связанную с их назначением в ежедневном режиме, а не одноразовом введении, как в случае с внутривенными препаратами. Остается вопросом, как рассматривать их эметогенность: как острую после каждого приема или как кумулятивную токсичность всего курса приема. Это является важным клиническим вопросом, поскольку некоторые препараты вызывают тошноту после недели приема или даже больше, поэтому оценка эметогенности разового приема приведет к недооценке препарата. Поэтому, в целом решено оценивать эметогенность пероральных препаратов на основании целого курса лечения (таблица №2). Хронический режим использования пероральных препаратов стирает границу между острой и отсроченной тошнотой, что еще больше отличает их от внутривенных.

Профилактика острой тошноты и рвоты, вызванной высокоэметогенной химиотерапией

- До внедрения апрепитанта методом выбора профилактики тошноты на фоне цисплатина являлась комбинация антагониста 5-НТЗ рецепторов и дексаметазона.
- Апрепитант является сильным и селективным антагонистом нейрокининовых (NK1) рецепторов, показавшим активность при добавлении к антагонисту

5-HT₃ рецепторов и дексаметазону в нескольких двойных слепых исследованиях II фазы.

- В последующем были опубликованы результаты двух исследований III фазы с одинаковым дизайном, которые сравнивали стандартную терапию ондансетроном 32 мг, дексаметазоном 20 мг в день 1 с последующим назначением дексаметазона 8 мг 2 раза в сутки в дни 2-4 и терапию ондансетроном 32 мг, дексаметазоном 12 мг и апрепитантом 125 мг в день 1 с последующим назначением дексаметазона 8 мг в дни 2-4 и апрепитанта 80 мг в день в дни 2-3. Третье исследование имело схожий дизайн, но в нем ондансетрон в контрольной группе продолжался в дни 2-4 в дозе 8 мг 2 раза в день внутрь. Доза дексаметазона в группе апрепитанта была редуцирована из-за полученных сведений о том, что апрепитант изменяет фармакокинетику дексаметазона, повышая его концентрацию в плазме, по сути, удваивая AUC. Опасаясь двоякой интерпретации результатов исследования, связанных с дексаметазоном, принято решение в группе апрепитанта снизить дозу дексаметазона при приеме внутрь на 40-50%.
- Главной целью был полный эффект (отсутствие рвоты, отсутствие необходимости в дополнительных антиэметиках) в течение 5 дней. Во всех трех 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%, $p < 0,003$).
- Касопитант, новый антагонист NK1-рецепторов, был оценен в двойном слепом исследовании II фазы в разных дозах. В исследовании приняли участие 493 больных, получающих химиотерапию на основе цисплатина. Добавление касопитанта к ондансетрону и дексаметазону в дозах 50, 100 и 150 мг внутрь в дни 1-3, значительно уменьшало тошноту в течение 5 дней (полный эффект в 76%, 86%, 77% случаев соответственно против 60% в контрольной группе). В данном исследовании частота полных эффектов в экспериментальной группе, где больные получали касопитант в монорежиме, достигла 75%.
- В последующем было проведено исследование III фазы, в котором касопитант добавлялся к ондансетрону и дексаметазону в однократной дозе 150 мг внутрь либо в дозе 90 мг внутривенно в день 1 с последующим приемом по 50 мг внутрь в дни 2-3. В контрольной группе больные получали ондансетрон, дексаметазон и плацебо. Полный эффект в течение 5 дней при добавлении касопитанта был значительно выше (86% и 80% против 66%, $p < 0,0001$ и $p < 0,0004$ соответственно).
- После завершения Конференции по консенсусу компания GlaxoSmithKline решила не продолжать действия по регистрации касопитанта. Поэтому он не может быть рекомендован для рутинного применения. Однако проведенные с касопитантом исследования внесли значительный вклад в развитие антагонистов NK1-рецепторов как класса препаратов.
- Таким образом, для предотвращения острой тошноты и рвоты после высокоэметогенной химиотерапии необходимо использование трехкомпонентной терапии: однократное введение антагониста 5-HT₃-рецептора, дексаметазона и апрепитанта до химиотерапии [Высокая, Высокая] [I, A].
- Принципы использования антагонистов 5-HT₃-рецепторов для предотвращения острой тошноты и рвоты на фоне химиотерапии состоят в следующем: (i) использование наименьших, но наиболее эффективных доз; (ii) наилучшим режимом является однократное введение до начала химиотерапии; (iii) побочные эффекты этих препаратов сопоставимы; (iv) внутривенное введение и пероральный прием в одинаковой степени эффективны и безопасны; (v) использование в сочетании с дексаметазоном и антагонистом NK1-рецепторов до начала химиотерапии [Высокая, Высокая] [I, A].
- Все сходятся во мнении, что все антагонисты 5-HT₃-рецепторов, доласетрон, гранисетрон, ондансетрон, трописетрон, равноэффективны. Недавно прошли два исследования по сравнению палонсетрона с ондансетроном и граниетро-

ном с позиции профилактики острой тошноты и рвоты на фоне цисплатина. В первом исследовании две дозы палоносетрона (0,25 и 0,75 мг в/в) сравнивались с ондансетроном 32 мг в/в. Только 67% больных получали дексаметазон в соответствии со всеми существующими рекомендациями. Полный эффект не имел статистически значимых различий в двух группах. Во втором исследовании, имевшем двойной слепой дизайн, приняло участие 1114 больных, получающих либо палоносетрон 0,75 мг в/в, либо гранисетрон 40 мкг/кг в/в. Обе группы одновременно получали дексаметазон 16 мг в/в с последующим его назначением внутрь по 8 мг (при лечении цисплатином) или 4 мг (при лечении антрациклинами + циклофосфаном) в дни 2-3. В течение первых 24 часов частота полных эффектов была схожей (75,3% и 73,3% соответственно), но в дни 2-5 она была значительно выше в группе палоносетрона (56,8% и 44,5%). В дни 1-5 частота полных эффектов в двух группах составила 51,5% и 40,4% соответственно. Несмотря на некоторые недостатки исследований (например, в последнем исследовании цисплатин-содержащая химиотерапия оценивалась вместе с нецисплатиновой, дозировка дексаметазона отличалась от общепринятой), полученные данные позволяют заключить, что палоносетрон обладает более выраженным действием против отсроченной тошноты, чем гранисетрон при назначении перед химиотерапией. Вышеописанные исследования не отвечают на вопрос о том, эффективнее ли палоносетрон других 5-НТЗ-антагонистов при их назначении совместно с NK1-антагонистом согласно рекомендациям. Поэтому необходимы дальнейшие исследования с включением в дизайн антагонистов NK1-рецепторов, чтобы ответить на вопрос о том, может ли палоносетрон считаться препаратом выбора для профилактики острой тошноты на фоне химиотерапии цисплатином.

- Рекомендованные дозы, режим и метод введения 5-НТЗ-антагонистов для профилактики острой тошноты изложены в таблице 3. Необходимо заметить, что недавний мета-анализ восьми исследований не выявил различий в эффективности палоносетрона в дозе 0,25 и 0,75 мг.
- Касательно дозы дексаметазона, Итальянская Группа по Исследованию Противорвотной Терапии опубликовала результаты исследования по определению оптимальной дозы этого препарата от 4 мг до 20 мг в сочетании с 5-НТЗ-антагонистом у больных, получающих цисплатин. Для клинической практики на основании наибольшей эффективности и сходной переносимости было рекомендовано однократное введение 20 мг препарата до начала химиотерапии. Как уже было сказано, комбинация с апрепитантом требует редукции дозы дексаметазона до 12 мг.
- Касательно апрепитанта, проведено рандомизированное исследование по сравнению эффективности его доз в пределах от 40 до 375 мг для профилактики острой тошноты. Оказалось, что однократный пероральный прием 125 мг препарата обеспечивает наилучшее соотношение польза/риск. Именно эта дозировка позже взята для сравнительных исследований III фазы с апрепитантом.
- Недавно был зарегистрирован фосапрепитант — водорастворимое пролекарство апрепитанта. При внутривенном введении он в течение 30 минут превращается в апрепитант. Доза 115 мг оказалась эквивалентной 125 мг апрепитанта с точки зрения AUC. Поэтому данный препарат может служить альтернативой апрепитанту с внутривенным введением в день 1 3-дневного режима приема апрепитанта.
- На момент конференции по консенсусу (июнь 2009 г) не было опубликовано ни одного исследования по сравнению фосапрепитанта с апрепитантом. Модификация рекомендаций ESMO/MASCC для профилактики тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, суммирована в таблице №5.

Таблица №1. Потенциальная эметогенность внутривенных противоопухолевых препаратов

Высокая (риск более 90%)	Умеренная (риск 30%-90%)	Низкая (риск 10%-30%)	Минимальная (риск <10%)
Цисплатин Мехлоретамин Стрептозотозин Кармустин Циклофосфан >1500 мг/м ² Дакарбазин	Цитарабин >1000 мг/ м ² Карбоплатин Оксалиплатин Ифосфамид Циклофосфан <1500 мг/м ² Доксорубин Эпирубин Иринотекан Даунорубин Идарубин Азацитидин Бендамустин Хлофарабин Алемтузумаб	Топотекан Гемцитабин Доксорубин липосомальный Митоксантрон Доцетаксел Паклитаксел Этопозид Тенипозид Пеметрексед Метотрексат Митомин-С Бортезомид Цетуксимаб Трастузумаб Цитарабин <100 мг/м ² 5-фторурацил Иксабепилон Темзиролимус Бортезомиб Панитумумаб Катумаксумаб <i>Для перорального приема:</i> Капецитабин Флударабин	Блеомицин Бусульфан Флударабин 2-хлородекок- сиаденозин Винкристин/ винбластин/ винорельбин Бевацизумаб Флударабин

Таблица №2. Потенциальная эметогенность пероральных противоопухолевых препаратов

Высокая (риск более 90%)	Умеренная (риск 30%-90%)	Низкая (риск 10%-30%)	Минимальная (риск <10%)
Гексаметилмеланин Прокарбазон	Циклофосфан Темозоламид Винорельбин Иматиниб	Капецитабин Тегафур урацил Флударабин Этопозид Сунитиниб Эверолимус Лапатиниб Леналидомид Талидомид	Хлорамбуцил L-фенилаланин мустанд 6-тиогуанин Метотрексат Гефитиниб Эрлотиниб Сорафениб

Таблица №3. Противорвотные препараты для профилактики острой тошноты и рвоты, вызванной высокоэметогенной химиотерапией

Противорвотные препараты	Однократная дневная доза до химиотерапии	MASCC		ESMO	
		Степень консенсуса	Степень доверия	Уровень доказательности	Степень рекомендаций
Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов					
Ондансетрон	р.о.: 24 мг в/в: 8 мг или 0,15 мг/кг	Средняя Высокая	Высокая Высокая	I I	A A
Гранисетрон	р.о.: 2 мг в/в: 1 мг или 0,01 мг/кг	Высокая Высокая	Высокая Высокая	I I	A A
Трописетрон	р.о. или в/в: 5 мг	Высокая	Средняя	I	A
Доласетрон	р.о.: 100 мг в/в: 100 мг или 0,18 мг/кг	Высокая Высокая	Средняя Высокая	I I	A A
Палonosетрон	в/в: 0,25 мг р.о.: 0,5 мг	Высокая Высокая	Средняя Средняя	II II	A A
Дексаметазон	р.о. или в/в: 12 мг ^a	Высокая	Высокая	I	A
Апрепитант	р.о.: 125 мг	Высокая	Высокая	I	A
Фосапрепитант	в/в: 115 мг	Высокая	Средняя	II	A

^a 20 мг в случае недоступности апрепитанта. При недоступности дексаметазона некоторые данные позволяют судить об эффективности преднизолона и метилпреднизолона в дозах в 7 и 5 раз выше соответственно.

Таблица №4. Противорвотные препараты для профилактики острой тошноты и рвоты, вызванной среднеэметогенной химиотерапией

Противорвотные препараты	Однократная дневная доза до химиотерапии	MASCC		ESMO	
		Степень консенсуса	Степень доверия	Уровень доказательности	Степень рекомендаций
Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов					
Ондансетрон	р.о.: 16 мг в/в: 8 мг или 0,15 мг/кг	Высокая Высокая	Высокая Средняя	I III	A B
Гранисетрон	р.о.: 2 мг в/в: 1 мг или 0,01 мг/кг	Высокая Высокая	Высокая Высокая	I I	A A
Трописетрон	р.о. 5 мг в/в: 5 мг	Высокая Высокая	Низкая Средняя	III III	B B
Доласетрон	р.о.: 100 мг в/в: 100 мг или 1,8 мг/кг	Высокая Высокая	Средняя Средняя	II II	A A
Палonosетрон	в/в: 0,25 мг р.о.: 0,5 мг	Высокая Высокая	Высокая Средняя	I II	A A
Дексаметазон	р.о. или в/в: 8 мг ^a	Высокая	Средняя	II	A
Апрепитант	р.о.: 125 мг	Высокая	Средняя	II	A
Фосапрепитант	в/в: 115 мг	Высокая	Средняя	II	A

^a При недоступности дексаметазона некоторые данные позволяют судить об эффективности преднизолона и метилпреднизолона в дозах в 7 и 5 раз выше соответственно.

Профилактика отсроченной тошноты и рвоты, вызванной высокоэметогенной химиотерапией

- Термином отсроченная тошнота и рвота принято называть тошноту и рвоту спустя 24 часа после введения химиотерапии. Изучено значительно число предикторов возникновения отсроченной тошноты и рвоты. Однако до сих пор наиболее точным является наличие или отсутствие острой тошноты и рвоты. Отсроченная тошнота обычно возникает в два раза чаще, чем острая. Другими прогностическими факторами являются степень защиты от тошноты при предыдущих курсах химиотерапии, доза цисплатина, пол, возраст.
- Все больные, получающие цисплатин, должны получать антиэметики для профилактики отсроченной тошноты и рвоты.
- Эффективность апрепитанта в отношении отсроченной тошноты доказана тремя двойными слепыми исследованиями, изложенными выше. Во время отсроченной фазы (дни 2-5) частота полных эффектов на апрепитанте и в группе контроля составила 75%, 68% и 74% против 56%, 47% и 63% в трех исследованиях соответственно. На основании того, что в данных исследованиях профилактика острой тошноты была разной, может возникнуть предположение о большей эффективности апрепитанта при отсроченной тошноте в связи с лучшим подавлением острой тошноты. В действительности проведенный совместный анализ двух исследований III фазы показал, что апрепитант обеспечивает защиту от отсроченной тошноты вне зависимости от эффекта в острой фазе. Среди больных с острой рвотой пропорция больных с отсроченной рвотой составляла 85% и 68% в контрольной группе и группе апрепитанта соответственно. Среди больных без острой рвоты пропорция с отсроченной рвотой составляла 33% и 17% в контрольной группе и группе апрепитанта соответственно.
- Недавние исследования с касопитантом вызвали некоторые вопросы касательно эффективности антагонистов NK1-рецепторов при их назначении в дни 2-3 после химиотерапии с цисплатином. Исследования II и III фазы оба продемонстрировали одинаковую эффективность при назначении только в день 1 или в течение трех дней.
- Поэтому на основании зависимости отсроченной тошноты от наличия острой тошноты панель рекомендует проводить оптимальную профилактику острой тошноты. Больные, получающие цисплатин, а также апрепитант, 5-НТЗ-антагонист и дексаметазон от острой тошноты, исходя из имеющихся научных данных, должны также получать дексаметазон и апрепитант против отсроченной тошноты [Высокая, Средняя] [II, A].
- В настоящее время нет исследований, которые бы сравнивали этот режим отсроченной тошноты с ранее использованными режимами (дексаметазон + метоклопрамид или антагонист 5-НТЗ-рецепторов).
- После анализа результатов рандомизированных исследований по сравнению 5-НТЗ-антагонистов в сочетании с дексаметазоном против одного дексаметазона для профилактики отсроченной тошноты после химиотерапии цисплатином, некоторые члены панели решили, что нет необходимости инициации нового исследования по сравнению комбинации 5-НТЗ-антагониста с дексаметазоном и комбинации апрепитанта с дексаметазоном. Вопрос о необходимости сравнительного анализа метоклопрамида в сочетании с дексаметазоном и апрепитанта с дексаметазоном остается открытым. На этот вопрос может ответить только исследование, при котором больные бы получали одну и ту же схему антиэметиков для профилактики острой тошноты.
- Ни одного исследования по оценке дозового режима дексаметазона для профилактики отсроченной тошноты на фоне цисплатина не опубликовано. Апрепитант должен использоваться в дозе 80 мг однократно в дни 2 и 3 после введения цисплатина.

Профилактика острой тошноты и рвоты, вызванной средне-эметогенной химиотерапией

- В 2004 г. в Перудже Конференция по антиэметикам приняла консенсус о необходимости использования антагонистов 5-НТЗ-рецепторов для профилактики острой тошноты и рвоты при среднеэметогенной химиотерапии. Единственным исключением явилась комбинация АС, при которой доказана эффективность от назначения апрепитанта. Дополнительные исследования после 2004 г дали некоторые сведения о роли палоносетрона и антагонистов NK1-рецепторов в данном случае.
- В более ранних исследованиях сравнивались две дозы палоносетрона (0,25 и 0,75 мг в/в). В этих исследованиях обе дозы оказались не хуже, чем ондансетрон и доласетрон. Палоносетрон в дозе 0,25 мг оказался лучше, чем ондансетрон и доласетрон в отношении нескольких вторичных параметров, но антагонисты 5-НТЗ-рецепторов назначались в нестандартном режиме (дексаметазон не назначался ни для профилактики острой тошноты, ни для профилактики отсроченной). Недавно опубликовано двойное слепое исследование, включившее 1114 больных, получающих как цисплатин, так и комбинацию антрациклина и циклофосфана, которое сравнивало эффективность однократного введения палоносетрона и гранисетрона. Оба препарата использовались в сочетании с дексаметазоном в дни 1-3. Полный эффект не различался в течение первых 24 часов, однако в дни 2-5 и суммарно в дни 1-5 палоносетрон оказался эффективнее.
- Что касается антагонистов NK1-рецепторов, то ряд исследований после 2004 г был посвящен оценке этих препаратов при среднеэметогенной химиотерапии. Исследование по оценке эффективности при добавлении апрепитанта к антагонисту 5-НТЗ-рецептора и дексаметазону у больных раком молочной железы, получающих АС, не продемонстрировало улучшения результатов. Однако исследование содержало недостаточное число больных для доказательства результата.
- Недавнее крупное двойное слепое исследование III фазы, включившее 848 больных разными опухолями, получающих различные среднеэметогенные режимы химиотерапии (АС и другие), продемонстрировало более высокую эффективность апрепитанта в сочетании с 5-НТЗ-антагонистом и дексаметазоном по сравнению с контрольной группой, получавшей 5-НТЗ-антагонист и дексаметазон. Главной конечной точкой явилась пропорция больных без рвоты в течение 5 дней (0-129 часов) после начала химиотерапии. Значительно большее число больных в группе апрепитанта не имело рвоты по сравнению с контрольной группой: 72,6% против 62,1%. Также в острую и отсроченную фазы значительно большее число больных не имело рвоты при применении апрепитанта по сравнению с контролем (92% против 83,7% и 77,9% против 66,8% соответственно). Второй задачей исследования была частота общего полного эффекта (без тошноты и рвоты, без применения дополнительных антиэметиков) в течение 5 дней после начала химиотерапии. В группе апрепитанта значительно большее число больных имели полные эффекты по сравнению с группой контроля (68,7% против 56,3%). Кроме того, значительно большее число больных в группе апрепитанта имели полные эффекты как при острой, так и при отсроченной фазах (89,2% против 80,3% и 70,8% против 60,9% соответственно). Значительных различий по побочным эффектам не отмечено. Это исследование подтверждает и усиливает результаты первого исследования III фазы при среднеэметогенной химиотерапии у больных раком молочной железы, получающих режим АС. Анализ продемонстрировал увеличение эффективности при добавлении апрепитанта как при режиме АС, так и при других режимах. Исходя из гетерогенности других, не-АС режимов химиотерапии,

результаты данного исследования не позволяют рекомендовать апрепитант с первого курса лечения одним из этих режимов.

- Недавно касопитант в разных дозах оценивался в двойном слепом исследовании II фазы, включившем 719 больных, получающих среднеэметогенную химиотерапию. Добавление касопитанта к ондансетрону и дексаметазону в дозах 50, 100 и 150 мг внутрь в дни 1-3 значительно снижало тошноту в дни 1-5 (полные эффекты отмечены в 81%, 79%, 85% случаев соответственно против 70% в контрольной группе). В этом исследовании экспериментальная группа, где больные получали только касопитант 150 мг в день 1, продемонстрировала 80% полных эффектов.
- Позже было проведено исследование III фазы, включившее 1933 больных раком молочной железы, получающих химиотерапию АС. Все больные получали дексаметазон 8 мг в/в в день 1 и ондансетрон 8 мг внутрь 2 раза в день в дни 1-3. Больные были рандомизированы в четыре группы: группу контроля, получающую плацебо, группу касопитанта, получающую исследуемый препарат в дозе 150 мг внутрь, группу 3-дневного касопитанта, получающую препарат в дозе 150 мг внутрь в день 1, 50 мг внутрь в дни 2-3, и группу 3-дневного касопитанта с внутривенным введением первой дозы препарата. Основной задачей исследования явилась оценка частоты полных эффектов в течение 120 часов. Вторая, третья и четвертая группы продемонстрировали значительно лучшие результаты (73%, 73% и 74% против 59% в контрольной группе соответственно). Различий в первые 24 часа наблюдения не отмечено. Разные дозовые режимы касопитанта показали сходную эффективность.
- Таким образом, для предотвращения острой тошноты и рвоты на фоне не-АС среднеэметогенной химиотерапии рекомендуется комбинация палонсетрона и дексаметазона [Средняя, Средняя] [II, V]. Женщины, получающие комбинацию антрациклина с циклофосфаном, имеют относительно высокий риск тошноты и рвоты. Для ее предотвращения рекомендуется трехкомпонентный режим из однократного введения антагониста 5-НТЗ-рецепторов, дексаметазона и апрепитанта [Высокая, Высокая] [I, A]. При невозможности назначения апрепитанта эти больные должны получать комбинацию палонсетрона и дексаметазона [Средняя, Средняя] [II, V].
- Переносимость антагонистов 5-НТЗ-рецепторов при применении для профилактики острой тошноты и рвоты на фоне среднеэметогенной химиотерапии является сходной. Также нет различий в эффективности внутривенного и перорального применения этих препаратов. Оптимальные дозы и режимы антиэметиков указаны в таблице №4.

Профилактика отсроченной тошноты и рвоты на фоне среднеэметогенной химиотерапии

- Опубликованы скудные данные по сравнению эффективности ондансетрона, доласетрона или дексаметазона против плацебо для предотвращения отсроченной тошноты при среднеэметогенной химиотерапии. К сожалению, все эти исследования содержали методологические ошибки. Поэтому Итальянская Группа по Изучению Противорвотной Терапии приняла решение оценить роль дексаметазона или его комбинации с ондансетроном в дни 2-5 у 618 больных, не имевших тошноты или имевших ее минимальные проявления в течение первых 24 часов. Эти больные были рандомизированы в группу плацебо, дексаметазона или дексаметазона с ондансетроном. Дексаметазон оказался значительно эффективнее плацебо в отношении предотвращения отсроченной тошноты и рвоты (87% против 77%), однако комбинация с ондансетроном имела сходную с дексаметазоном эффективность (92% против 87%), вызывая при этом большее число констипаций.

- В группе больных с острой тошнотой, несмотря на оптимальную профилактику, ондансетрон плюс дексаметазон сравнивались с одним дексаметазоном. В исследование набрано 87 больных. Комбинация препаратов была эффективнее монотерапии, но различия не достигли статистической значимости (41% против 23%), что, по всей видимости, является следствием малого числа больных в выборках.
- Поэтому панель рекомендует использование профилактики отсроченной тошноты у больных, которые испытывали отсроченную тошноту после предыдущих курсов среднеэметогенной химиотерапии [Высокая, Высокая] [I, A].
- Больным, получающим среднеэметогенную химиотерапию, которая не включает антрациклин и циклофосфан, когда показан палонсетрон, для предотвращения отсроченной тошноты и рвоты рекомендована многодневная терапия пероральным дексаметазоном [Средняя, Средняя] [II, B].
- Исследование Wang показало, что назначение апрепитанта имеет большую эффективность, чем 5-НТЗ-антагониста у больных раком молочной железы, получающих антрациклин и циклофосфан. Поэтому панель изменила рекомендации, считая, что эти больные нуждаются в назначении апрепитанта для профилактики отсроченной тошноты [Средняя, Средняя] [II, B] (таблица №5). Следует подчеркнуть, что пока не известно, является ли дексаметазон таким же эффективным, как и апрепитант, или эти препараты следует назначать вместе.
- Оптимальная длительность и доза дексаметазона не определены. Апрепитант должен использоваться в дозе 80 мг внутрь в дни 2 и 3 (таблица №4).

Предотвращение тошноты и рвоты, вызванной многодневной терапией цисплатином

- Совсем мало данных опубликовано по этому вопросу. Комбинация 5-НТЗ-антагониста и дексаметазона внутривенно обеспечивает полную защиту от рвоты в 55-83% случаев в течение 3-5 дней после введения цисплатина. Она оказалась эффективнее, чем внутривенное введение высоких доз метоκλοпрамида с дексаметазоном, ализаприда с дексаметазоном или одного 5-НТЗ-антагониста.
- Использование 5-НТЗ-антагониста с дексаметазоном у больных, получающих 5-дневную цисплатинсодержащую химиотерапию по поводу герминогенных опухолей, обеспечивает практически полную защиту от тошноты в течение первых трех дней. Наибольшая рвота возникает в дни 4 и 5 лечения, а также в дни 6, 7 и 8. Неизвестно, является ли это проявлениями отсроченной рвоты после первого и второго дней или нет. Стратегия для отсроченной тошноты при многодневной химиотерапии цисплатином должна соответствовать таковой при однократном введении большой дозы цисплатина.
- Эти больные должны получать 5-НТЗ-антагонист и дексаметазон от острой тошноты и дексаметазон от отсроченной [Высокая, Высокая] [II, A].
- Оптимальные дозы 5-НТЗ-антагониста и дексаметазона еще предстоит определить. Следует подчеркнуть, что доза дексаметазона 20 мг одобрена только в случае однократного введения перед большой дозой цисплатина (≥ 50 мг/м²). Неизвестно, будет ли меньшая доза препарата в дни 1-5 так же эффективна, как доза 20 мг. Не существует рандомизированных исследований, изучавших эффективность добавления апрепитанта к терапии 5-НТЗ-антагонистом и дексаметазоном в этих случаях. Поэтому возможная роль антагонистов NK1-рецепторов у таких больных не определена.

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты, вызванной низко- и минимально эметогенной химиотерапией

- В случае низко- и минимально эметогенной химиотерапии доказательства необходимости использования антиэметиков минимальны. В действительности в

этой ситуации очень сложно определить, какие больные имеют повышенный риск тошноты и рвоты.

- Более того, аккуратная оценка тошноты и рвоты при низкоэметогенной химиотерапии не проводилась. Также нет проспективных исследований по оценке частоты и выраженности тошноты и рвоты для каждого препарата этого типа. В этом случае сами врач и медсестра должны наблюдать за больным и установить, были ли у него эпизоды тошноты и рвоты на фоне данной химиотерапии.
- Несмотря на это, панель рекомендует рутинное использование одного антиэметика, дексаметазона, 5-НТЗ-антагониста или антагониста рецепторов дофамина, для профилактики тошноты у больных, получающих низкоэметогенную химиотерапию и не испытывавших ранее тошноты [Нет степени доверия, Средняя] [III, IV консенсус экспертов, D].
- Больным, получающим минимально эметогенную химиотерапию, рутинная профилактика антиэметиками не требуется, если больные до этого не испытывали тошноты на данном препарате [Нет степени доверия, Высокая] [V консенсус экспертов, D].
- Наконец, панель не рекомендует профилактику отсроченной тошноты после низко- и минимально эметогенной химиотерапии. При развитии у этих больных тошноты или рвоты в последующем можно использовать один из вышеперечисленных антиэметиков.

Рефрактерная тошнота и рвота и резервная противорвотная терапия

- Антиэметики наиболее эффективны при профилактическом применении. Прогрессивно нарастающую тошноту достаточно трудно купировать. При этом она создает риск возникновения так называемой преждевременной тошноты при последующих курсах химиотерапии. Поэтому рекомендуется использовать максимально эффективную противорвотную химиотерапию в первой линии терапии, чем держать более эффективные препараты на случай неэффективности профилактики.
- Не существует точного определения, что значит резервная противорвотная терапия и рефрактерная тошнота. Под резервной противорвотной терапией обычно понимают антиэметики, которые применяются по поводу тошноты, возникшей на фоне ее профилактики. Не существует ни одного рандомизированного исследования по эффективности антиэметиков в данной ситуации.
- Немногочисленные исследования оценивали рефрактерную тошноту, под которой подразумевалась некупируемая тошнота на предыдущих курсах лечения, но без преждевременной тошноты на текущем курсе. Опробовано много подходов, включая переключение на другой антагонист 5-НТЗ-рецепторов или добавление других препаратов, например, антагонистов дофамина или бензодиазепинов.
- В двух рандомизированных исследованиях метопимазон повышал эффективность ондансетрона и метилпреднизолона. Могут обсуждаться и такие фармакологические внедрения как каннабиноиды и оланзапин, которые действуют на дофаминовые, серотониновые, мускариновые и гистаминовые рецепторы, а также нефармакологические внедрения, такие как акупунктура. Некоторые исследования показали антиэметическую активность антагонистов NK1-рецепторов у больных с неполным эффектом после стандартной профилактики с серотониновым антагонистом и дексаметазоном.

Профилактика преждевременной тошноты и рвоты

- Преждевременная тошнота и рвота считаются широко распространенным побочным эффектом химиотерапии, развивающимся в 20% случаев после чет-

вертого курса химиотерапии. Исследования показали, что риск возникновения преждевременной тошноты значительно ниже у пожилых больных, которые используют менее интенсивную антиэметическую профилактику (<10% преждевременной тошноты и <2% преждевременной рвоты). Вероятность преждевременной тошноты увеличивается с количеством проведенных курсов химиотерапии. Она может оставаться длительное время после окончания химиотерапии. В случае, если после химиотерапии больной не испытывает тошноты и рвоты, вероятность развития у него преждевременной тошноты и рвоты маловероятна. Такие параметры как возраст <50 лет, тошнота и рвота после последней химиотерапии, предрасположенность к чувству недомогания, ожидание тошноты после лечения, чувство сладкого после последней химиотерапии могут предсказать развитие преждевременной тошноты.

- При возникновении преждевременной тошноты ее чрезвычайно сложно контролировать фармакологическими препаратами. Поэтому панель рекомендует, что лучшим подходом к лечению преждевременной тошноты является наилучший контроль острой и отсроченной тошноты [Высокая, Высокая] [II, V].
- Поведенческая терапия, в частности упражнения по мышечной релаксации, систематическое снижение чувствительности и гипноз, может использоваться для эффективного лечения преждевременной тошноты и рвоты [Высокая, Высокая] [II, V]. К сожалению, оценить эффективность данных методик достаточно сложно.
- Бензодиазепины являются единственными препаратами, снижающими преждевременную тошноту и рвоту, однако их эффективность со временем снижается [Средняя, Средняя] [III, V].

Профилактика тошноты и рвоты, вызванной высокодозной химиотерапией

- До сих пор слишком мало информации по использованию современных антиэметиков для предотвращения тошноты и рвоты при высокодозной химиотерапии с трансплантацией стволовых клеток. Большинство сообщений относятся ко вторым фазам исследований антагонистов 5-НТЗ-рецепторов в монорежиме или в сочетании с дексаметазоном. Основной сложностью у этих больных является многофакторная природа тошноты и рвоты. Существуют и другие причины тошноты помимо химиотерапии, например, профилактическое использование антибиотиков, наркотических анальгетиков, а некоторые больные получают лучевую терапию на все тело. Исследования по сравнению эффективности антиэметиков затруднительны из-за различных режимов химиотерапии, различных популяций больных и типов опухолей. Большинство больных ранее уже испытывали тошноту во время предыдущей химиотерапии или лучевой терапии.
- Опубликованы три маленьких рандомизированных исследования с включением антагонистов 5-НТЗ-рецепторов, в которых (i) ондансетрон оказался эффективнее метоклопрамида и дроперидола, (ii) гранисетрон показал сходную со стандартной противорвотной терапией эффективность, и (iii) длительная инфузия хлорпромазона оказалась сравнимой по эффективности, но более токсичной, чем длительная инфузия ондансетрона.
- Опубликовано исследование II фазы по оценке эффективности комбинации 5-НТЗ-антагониста, дексаметазона и апрепитанта у больных, получающих высокодозную химиотерапию с трансплантацией стволовых клеток. Исследование включило 42 больных. Полный эффект зарегистрирован в 42,9%.
- Таким образом, полная защита от тошноты и рвоты достигается у меньшинства больных, получающих высокодозную химиотерапию с трансплантацией стволовых клеток. Использование антагонистов 5-НТЗ-рецепторов и дексаметазона является текущим стандартом профилактики. Необходимы рандомизированные исследования по оценке эффективности апрепитанта.

Профилактика тошноты и рвоты, вызванной лучевой терапией

- По крайней мере, 50-80% больных во время лучевой терапии испытывают тошноту и рвоту, выраженность которой зависит от области облучения. Фракционированное облучение может включать до 40 фракций в течение 6-8 недель, и длительное чувство тошноты значительно снижает качество жизни больных. Это ведет к задержкам при продолжении облучения и отказе ряда больных от его продолжения.
- Частота и выраженность тошноты зависят как от факторов, связанных облучением (область облучения, разовая и общая дозы, фракционирование, объем облучения, техника облучения), так и от факторов, связанных с самими больными (пол, общее состояние, возраст, сочетанная или недавняя лучевая терапия, психологическое состояние, стадия опухолевого процесса).
- Имеющиеся рекомендации по лечению тошноты и рвоты во время лучевой терапии (MASCC, ASCO, NCCN) значительно отличаются друг от друга классификацией категорий эметогенного риска и показаний к назначению антиэметиков. Это связано еще и с небольшой доказательной базой (небольшое число рандомизированных исследований, малое число больных в выборках). Панель предложила новые рекомендации, основанные на последних данных литературы и анализе существующих рекомендаций. Рекомендуется выделять четыре уровня эметогенного риска в зависимости от области облучения (основной фактор риска): высокий, средний, низкий и минимальный (таблица №6). Новые рекомендации содержат информацию по эффективной профилактике тошноты и рвоты на фоне наиболее режимов лучевой терапии.

Таблица №6. Тошнота на фоне лучевой терапии: уровни риска и новые рекомендации MASCC и ESMO.

Уровень риска	Область облучения	Рекомендации	Степень доверия / консунсу-са MASCC	Уровень доказательности / степень рекомендаций ESMO
Высокий (>90%)	Облучение всего тела, всех лимфоузлов	Профилактика с 5_НТЗ-антагонистом + DEX	Высокая / Высокая (в отношении DEX: Средняя / Высокая)	II / B (в отношении DEX: III / C)
Средний (60-90%)	Верх бр.полости, облучение половины тела, ультрафиолетовое облучение крови	Профилактика с 5_НТЗ-антагонистом + оптимально DEX	Высокая / Высокая (в отношении DEX: Средняя / Высокая)	II / A (в отношении DEX: II / B)
Низкий (30-60%)	Череп, череп и спинной мозг, голова и шея, низ грудной клетки, таз	Профилактика или лечение 5_НТЗ-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

Применение антиэметиков у детей во время химиотерапии

- Совсем мало данных по применению антиэметиков у детей, получающих химиотерапию. Недостаточно просто экстраполировать имеющиеся данные о взрослых на детей, поскольку метаболизм и побочные эффекты препаратов могут различаться.
- В целом, метоклопрамид, фенотиазины и каннабиноиды имеют невысокую эффективность и значительные побочные эффекты, наиболее часто седативные и экстрапирамидные реакции. Ондансетрон и гранисетрон оказались эффективнее хлорпромазина, дименгидрата и метоклопрамида в сочетании с дексаметазоном и были менее токсичными. Как и у взрослых, комбинация 5-НТЗ-антагониста и дексаметазона оказалась эффективнее, чем применение только 5-НТЗ-антагониста. Поэтому все дети, получающие высоко- и среднеэметогенную химиотерапию, должны получать профилактику тошноты с 5-НТЗ-антагонистом и дексаметазоном [Средняя, Высокая] [III, V].
- Оптимальная доза и режим применения 5-НТЗ-антагонистов был оценен в нескольких исследованиях. К сожалению, все они содержали небольшую группу больных и не позволили точно ответить на вопрос об оптимальных внутривенной и пероральной дозах 5-НТЗ-антагонистов у детей. В клинической практике принятыми дозами являются для ондансетрона 5 мг/м² или 0,15 мг/кг, для гранисетрона 0,01 мг/кг или 10 мкг/кг один раз в день.
- Только два исследования с небольшим числом больных сравнивали эффективность разных 5-НТЗ-антагонистов у детей. Исследований по изучению эффективности антиэметиков при отсроченной тошноте не проводилось.

Заключение

- Конференция ESMO-MASCC в 2009 г. модернизировала классификацию эметогенного потенциала противоопухолевых препаратов, а также рекомендации по профилактике тошноты и рвоты, вызванной различными режимами химиотерапии и лучевой терапии (таблицы 5 и 6).
- Многие решения принимались после значительных дискуссий, и не все положения рекомендаций вынесены единогласно. Определенное число членов панели посчитали, что палонсетрон должен считаться оптимальным антагонистом 5-НТЗ-рецепторов при цисплатин-содержащей химиотерапии. Однако большинство членов панели не уверены, что результаты двух проведенных исследований позволяют сделать такой вывод. Другая дискуссия касалась больных, получающих среднеэметогенную химиотерапию. Несколько членов панели (30%) не были согласны, что результаты проведенных исследований указывают на приоритет палонсетрона перед другими антагонистами 5-НТЗ-рецепторов у этих больных. Однако новые данные с 2004 г убедили 70% членов панели, что палонсетрон является 5-НТЗ-антагонистом выбора при не-АС среднеэметогенной химиотерапии. Панель рекомендует использовать комбинацию апрепитанта, 5-НТЗ-антагониста и дексаметазона для профилактики тошноты и рвоты на фоне химиотерапии АС (таблица №5). Поскольку комбинация палонсетрона с антагонистом NK1-рецепторов не изучена при химиотерапии АС, никаких рекомендаций относительно оптимального 5-НТЗ-антагониста не вынесено. Большинство членов панели (70%) уверены, что при отсутствии антагониста NK1-рецепторов при химиотерапии АС следует использовать палонсетрон.
- Контроль рвоты значительно вырос в последние годы. Поэтому в дальнейшем наибольшее внимание должно быть приковано к контролю тошноты, являющейся основной проблемой. По сути, хотя кажется, что тошнота и рвота развиваются и лечатся параллельно, они не являются сутью одного феномена. Когда степень рвоты может быть объективно оценена путем подсчета числа рвотных

актов, тошнота является субъективным феноменом, для которого необходимы индивидуальные методы оценки. Следует учитывать еще и тот факт, что в большинстве проведенных исследований конечной целью были полные эффекты, под которыми понималось отсутствие рвоты и дополнительной антиэметической терапии, но не контроль тошноты. Предварительные клинические исследования показали, что некоторые препараты являются более эффективными против острой рвоты и иногда против отсроченной, другие препараты могут быть более эффективными против тошноты, чем против рвоты, и наоборот. Изучение препаратов против тошноты и их рациональное внедрение в существующие антиэметические режимы должно стать приоритетным направлением в ближайшие годы.

- Кроме тошноты, остаются нерешенными и другие проблемы, например, отсроченная тошнота и рвота на фоне химиотерапии цисплатином, тошнота и рвота, вызванная высокодозной химиотерапией, тошнота рвота на фоне сочетанной химиолучевой терапии, а также применение антиэметиков у детей. Поэтому необходимы новые исследования, посвященные этим вопросам, а также исследования по разработке новых антиэметиков, которые позволят повысить качество жизни больных, получающих химио- и/или лучевую терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Roila F, Hesketh PJ, Herrstedt J et al. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol* 2006; 17: 20–28.
2. Herrstedt J, Roila F. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol* 2009; 20 (Suppl 4): 156–158.
3. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2932–2947.
4. Hesketh PJ. Potential role of the NK1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2001; 9: 350–354.
5. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ 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: 4112–4119.
6. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003; 97: 3090–3098.
7. Schmol HJ, Aapro MS, Poli-Bigelli S et al. Comparison of an aprepitant regimen with a multiple-day ondansetron regimen, both with dexamethasone, for antiemetic efficacy in high-dose cisplatin treatment. *Ann Oncol* 2006; 17: 1000–1006.
8. Roila F, Rolski J, Ramlau R et al. Randomized, double-blind, dose-ranging trial of the oral neurokinin-1 receptor antagonist casopitant mesylate for the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. *Ann Oncol* 2009; 20: 1867–1873.
9. Grunberg SM, Rolski J, Strausz J et al. Efficacy and safety of casopitant mesylate, a neurokinin-1 receptor antagonist, in prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 549–558.
10. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM 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: 1441–1449.
11. 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: 115–124.
12. Bria E, Lesser M, Raftopoulos H et al. Using two meta-analysis methods to determine whether common dose differences affect efficacy with the serotonin antagonist (5-HT) palonosetron: an individual patient data (IPD) meta-analysis and an abstracted data (AD) meta-analysis of 1947 patients entered into the 8 double-blinded randomized clinical trials (RCTs). *Support Care Cancer* 2009; 17: 872 (Abstr 02-007).
13. Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2937–2942.

14. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97: 2290–2300.
15. Navari RM. Fosaprepitant (MK-0517): a neurokinin-1 receptor antagonist for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16: 1977–1985.
16. Lasserter KC, Gambale J, Jin B et al. Tolerability of fosaprepitant and bioequivalency to aprepitant in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 834–840.
17. Grunberg SM, Hesketh PJ, Carides AD et al. Relationships between the incidence and control of cisplatin-induced acute vomiting and delayed vomiting: analysis of pooled data from two phase III studies of the NK-1 antagonist aprepitant. *Proc ASCO* 2003; 22: 2931a.
18. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2822–2830.
19. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT3 receptor antagonist: results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003; 98: 2473–2482.
20. Gralla R, Lichinitser M, Van DV et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003; 14: 1570–1577.
21. Yeo W, Mo FKF, Suen JJS et al. A randomized study of aprepitant, ondansetron and dexamethasone for chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 113: 529–535.
22. Rapoport B, Jordan K, Boice JA et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer* 2010; 18: 423–431.
23. Arpornwirat W, Albert I, Hansen VL et al. Phase 2 trial results with the novel neurokinin-1 receptor antagonist casopitant in combination with ondansetron and dexamethasone for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer* 2009; 115: 5807–5816.
24. Herrstedt J, Apornwirat W, Shaharyar A et al. Phase III trial of casopitant, a novel neurokinin-1 receptor antagonist, for the prevention of nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5363–5369.
25. 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: 1554–1559.
26. 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: 1099–1101.
27. 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.
28. Choo SP, Kong KH, Lim WT et al. Electroacupuncture for refractory acute emesis caused by chemotherapy. *J Altern Complement Med* 2006; 12: 963–969.
29. Hesketh PJ, Younger J, Sanz-Altamira P et al. Aprepitant as salvage antiemetic therapy in breast cancer patients receiving doxorubicin and cyclophosphamide. *Support Care Cancer* 2009; 17: 1065–1070.
30. Oechsle K, Muller MR, Hartmann JT et al. Aprepitant as salvage therapy in patients with chemotherapy-induced nausea and emesis refractory to prophylaxis with 5-HT3 antagonists and dexamethasone. *Onkologie* 2006; 19: 557–561.
31. Paul B, Trovato JA, Thompson J et al. Efficacy of aprepitant in patients receiving high-dose chemotherapy with hematopoietic stem cell support. *J Oncol Pharm Pract* 2010; 16: 45–51.
32. Roscoe JA, Morrow GR, Colagiuri B. Insight in the prediction of chemotherapy-induced nausea. *Support Care Cancer* Published online August 23, 2009; PMID: 19701781.
33. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburgh JJ et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin* 2007; 23: 533–543.
34. Ryan JL, Heckler C, Dakhil SR et al. Ginger for chemotherapy-related nausea in cancer patients: a URCC CCOP randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of 644 cancer patients. *J Clin Oncol* 2009; 27 (Suppl): 485 (Abstr 9511).

Утверждено группой по подготовке рекомендаций ESMO: апрель 2002 г.

Обновленная версия: февраль 2010 г

Перевод с английского: И. А. Покатаев