

И.А. КОРОЛЕВА¹, д.м.н., профессор, М.В. КОПП¹, д.м.н., профессор, Е.М. ЛИПАЕВА²¹Медицинский университет «Реавиз», Самара²Самарский областной клинический онкологический диспансер

СХЕМА ХИМИОТЕРАПИИ АС (ДОКСОРУБИЦИН И ЦИКЛОФОСФАМИД) ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПРОФИЛАКТИКА ТОШНОТЫ И РВОТЫ

Режим АС (доксорубицин и циклофосфамид) наиболее часто используется при адъювантной химиотерапии рака молочной железы. Режим АС является высокоэметогенным.

Цель исследования: оценить эффективность комбинации «апрепитант + ондансетрон + дексаметазон» для профилактики тошноты и рвоты у больных раком молочной железы, получавших противоопухолевую лекарственную терапию в режиме АС. Материалы и методы: в исследование включены 82 больных раком молочной железы, получавших адъювантную химиотерапию АС: доксорубицин 60 мг/м², циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день, каждый 21 день, 4 цикла. Режим для профилактики тошноты и рвоты: апрепитант 125 мг внутрь в 1-й день, 80 мг внутрь в 2-й и 3-й день, ондансетрон 8 мг в/в в 1-й день, дексаметазон 12 мг в/в 1-й день, затем по 8 мг/сут внутрь в 2–4-й дни.

Результаты: при проведении первого цикла химиотерапии в острую фазу (0–24 часа от начала химиотерапии) полный контроль тошноты и рвоты достигнут у 87,8% (72) больных. В отсроченную фазу (25–120 часов от начала химиотерапии) полный контроль достигнут у 68,3% (56) больных. У 57,3% больных полный контроль тошноты и рвоты сохранялся на протяжении 4 циклов АС.

Заключение: режим АС требует проведения трехкомпонентной схемы профилактики тошноты и рвоты (антагонист NK-1-рецепторов, антагонист 5-HT₃-рецепторов и дексаметазон). Проведение адекватной профилактики позволяет более чем половине больных получить четыре цикла химиотерапии АС, не испытав ни одного эпизода тошноты и рвоты, что положительно влияет на выполнение плана терапии при полном контроле эметических расстройств.

Ключевые слова: рак молочной железы, адъювантная химиотерапия, режим химиотерапии АС (доксорубицин и циклофосфамид), эметические осложнения химиотерапии, апрепитант.

I.A. KOROLEVA¹, MD, Prof., M.V. KOPP¹, MD, Prof., E.M. LIPAeva²¹Medical University Reaviz, Samara²Samara regional clinical oncology dispensary

CHEMOTHERAPY REGIMEN AC (DOXORUBICIN AND CYCLOPHOSPHAMIDE) IN BREAST CANCER – PREVENTION OF NAUSEA AND VOMITING

Chemotherapy regimen AC (doxorubicin and cyclophosphamide) is the most often used in adjuvant chemotherapy of breast cancer. AC regimen is high emetogenic.

Objective – to evaluate the effectiveness of the combination of aprepitant, ondansetron and dexamethasone for the prevention of nausea and vomiting in patients with breast cancer receiving chemotherapy regimen AC.

Materials and methods: 82 female patients with breast cancer received adjuvant chemotherapy regimen AC: doxorubicin 60 mg/m², cyclophosphamide 600 mg/m² in day 1, each 21 day 4 cycle. Patients received a triple-therapy regimen (aprepitant 125 mg p.o. in day 1, 80 mg in days 2 and 3, ondansetron 8 mg i.v. in 1 day, dexamethasone 12 mg i.v. in 1 day, then to 8 mg/day p.o. in days 2–4) for prevention of nausea and vomiting.

Results: During the first cycle of chemotherapy in acute phase (0–24 hours from the start of chemotherapy) complete control of nausea and vomiting was achieved at 72 (87.8%) patients. During delayed phase (25–120 hours from the start of chemotherapy) complete control achieved at 56 (68.3%) patients. 57.3% of patients had complete control of nausea and vomiting during all 4 cycles.

Conclusion: Adequate regimen for prevention of nausea and vomiting is combination of NK1 receptor antagonist, 5-HT₃ receptor antagonist and dexamethasone. Triple-therapy regimen allows more than half of the patients undergo 4 cycles of AC without nausea and vomiting.

Keywords: breast cancer, chemotherapy regimen (doxorubicin and cyclophosphamide), aprepitant.

ВВЕДЕНИЕ

Рак молочной железы (РМЖ) – глобальная проблема современной онкологии. Несомненно, что РМЖ является социально значимой болезнью мирового масштаба. 40% пациенток с РМЖ – женщины трудоспособного возраста, которые ведут активный образ жизни. В отличие от многих

солидных опухолей, развивающихся преимущественно после 60 лет, РМЖ наиболее часто выявляется в возрасте 45–59 лет [1]. РМЖ продолжает занимать первое место в структуре причин онкологической смертности женщин – почти 17% в 2014 г. (22 445 погибших) [2]. Одновременно заболеваемость РМЖ в популяции за 10 лет выросла почти на 30%: с 64 женщин на 100 тыс. населения в 2004 г.

до 83 – в 2014 г. [2]. Несомненны успехи ранней диагностики РМЖ. Доля РМЖ, выявленного на ранних стадиях, заметно возросла, составив в 2014 г. 68% [1]. Важнейшей задачей современной онкологии является проведение адекватного комплексного лечения больных ранним раком молочной железы. Именно эти больные, получившие радикальное лечение, являются не просто гражданами «вернувшимися в строй», но практически здоровыми и способными жить полноценной жизнью. Сохранение жизни больных ранним РМЖ означает на практике сохранение тысяч полноценных семей, а во многих случаях сохранение матерей несовершеннолетних детей.

Выполнение оптимального комплексного лечения раннего РМЖ является важнейшей задачей онкологов. В состав комплексной терапии РМЖ входит хирургическое лечение, лекарственная терапия и лучевая терапия. Хирургическое лечение РМЖ в настоящее время идет по пути выполнения органосохраняющих операций, также широко применяются различные виды пластики как эспандерами, так и собственными тканями. Изменение хирургических подходов значительно повлияли на физическое и психологическое состояние пациенток после проведения хирургического вмешательства. Новейшие методики лучевой терапии позволяют избежать лучевого повреждения здоровых тканей, у большинства пациенток послеоперационная лучевая терапия при РМЖ протекает без значимых осложнений. При проведении адъювантной химиотерапии (ХТ) врач сталкивается с целым рядом проблем, в т. ч. с отказом больных от терапии. Необходимость проведения адъювантной лекарственной терапии при РМЖ является в настоящее время аксиомой. Сейчас онколог выбирает вид адъювантной терапии в зависимости от подтипа опухоли, основываясь на клинических рекомендациях. Адъювантная ХТ проводится пациенткам с трижды негативным, HER2-позитивным, а также части пациенток с люминальным А и В подтипом РМЖ.

Изучение адъювантной ХТ при РМЖ было начато в 1973 г. G. Bonadonna и U. Veronesi. Было проведено рандомизированное исследование по изучению схемы CMF (циклофосфамид, метотрексат, 5-фторурацил) в адъювантном режиме. Больные после радикальной мастэктомии получали 12 циклов ХТ по схеме CMF, в контрольной группе дополнительного лечения не проводилось [3]. Сегодня можно сказать, что пациентки, включенные в данное исследование, являются наиболее длительно наблюдаемой группой больных РМЖ, получивших адъювантную ХТ. Когда были опубликованы результаты 20-летнего наблюдения, было показано, что 20-летняя общая выживаемость больных РМЖ (N+), которые на момент проведения адъювантной ХТ находились в пременопаузе, составила 42%, а в группе контроля – 24% [4.] Анализ отдаленных результатов при 30-летнем периоде наблюдения также показал статистически значимое, длительно сохраняющееся улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости в группе адъювантного лечения [5]. С середины 70-х гг. XX в. проведение 6 курсов химиотерапии по схеме CMF стало стандартом адъювантной терапии РМЖ во всем мире.

Первым антрациклинсодержащим режимом, пришедшим на смену адъювантному CMF, стал режим AC (доксорубин, циклофосфамид). В исследованиях NSABP B-15 и B-23 было продемонстрировано, что 4 курса AC эквивалентны 6 курсам CMF [6, 7]. При равной эффективности схема AC позволяла сократить как число введений цитостатиков, так и длительность лечения. В дальнейшем изучались трехкомпонентные антрациклинсодержащие режимы, такие как FAC, которые также улучшили отдаленные результаты лечения по сравнению со стандартным CMF [8]. Полученное преимущество было также подтверждено в метаанализе группы EBCTCG в 2005 г, согласно которому проведение антрациклинсодержащей адъювантной ХТ по сравнению с безантрациклиновыми режимами сопровождалось статистически значимым увеличением абсолютных показателей общей выживаемости на 3% при медиане наблюдения 5 лет и на 4% – при медиане наблюдения 10 лет [9].

Появление в арсенале онкологов новой группы цитостатических препаратов – таксанов (паклитаксел, доцетаксел) не привело к «отмене» антрациклинсодержащих режимов адъювантной ХТ. В результате проведенных исследований произошла не замена антрациклинов на таксаны, а добавление таксанов к антрациклинам. В метаанализе группы EBCTCG (n = 44 000) было продемонстрировано, что увеличение длительности лекарственного лечения за счет проведения 4 дополнительных курсов монохимиотерапии одним из препаратов таксанового ряда (в последовательных режимах типа AC/FAC/FEC^{HT}) сопровождается достоверным снижением риска смерти (HR = 0,86) по сравнению с контрольной группой [10].

На сегодняшний день режим AC является наиболее частым режимом, назначаемым с адъювантной целью при РМЖ. Режим AC может назначаться как самостоятельный режим (4–6 цикла) либо как первая часть режима, при котором после 4 циклов AC происходит переход на 4 цикла терапии таксанами (паклитаксел или доцетаксел) [11]. Очевидно, что большинство пациенток, получающих адъювантную химиотерапию при РМЖ, начнут свое знакомство с химиотерапией именно с режима AC. От переносимости режима AC будет зависеть, выполнит ли пациентка весь план лечения. Проведение всех запланированных циклов адъювантной химиотерапии является чрезвычайно важным, т.к. только при выполнении всего плана терапии можно ожидать выигрыша в безрецидивной и общей выживаемости. Снижение интенсивности доз препаратов при проведении адъювантной терапии приводит к снижению безрецидивной выживаемости [4]. Отказ пациенток от продолжения адъювантной химиотерапии связан, прежде всего, с токсичностью химиотерапии.

Больные чаще всего опасаются развития мучительной тошноты и рвоты. Кроме снижения качества жизни, тошнота и рвота могут приводить и к вполне объективным проблемам: нарушению питания, невозможности приема таблетированных препаратов, обезвоживанию и т. д. Именно это и послужило поводом для проведения большого количества исследований, посвященных противорвотной терапии, разработке и внедрению новых эффективных противорвотных препаратов и режимов их применения.

Ключевую роль в развитии острой тошноты и рвоты играет нейромедиатор серотонин (5-HT), высвобождение которого из энтерохромаффинных клеток слизистой тонкой кишки происходит при воздействии цитостатиков. Серотонин воздействует на 5-HT₃-рецепторы триггерной зоны, импульсы из которой передаются в центр рвоты ЦНС, что приводит к развитию тошноты и рвоты. Большинство 5-HT₃-рецепторов локализованы на нейронах желудочно-кишечного тракта, в парасимпатических нервах, в т. ч. на афферентных окончаниях блуждающего нерва и нервов чревного сплетения, и незначительная часть – в центральных структурах мозга. Большое значение имеет также воздействие на допаминовые 5-HT₄-рецепторы. Другим решающим механизмом развития тошноты и рвоты является стимуляция субстанцией Р нейрокининовых рецепторов (NK-1), которые присутствуют в основном в ЦНС и незначительно представлены в желудочно-кишечном тракте. Появление в арсенале онкологов новой группы антиэметических препаратов – антагонистов NK-1-рецепторов принципиально изменило возможности антиэметической терапии. Для профилактики тошноты и рвоты при проведении ХТ используются антагонисты NK-1-рецепторов (апрепитант, фосапрепитант), антагонисты 5-HT₃-рецепторов (палонсетрон, ондансетрон, гранисетрон, трописетрон) и кортикостероиды (дексаметазон). При высокоэметогенной ХТ, в т. ч. режимом АС, а также умеренно-эметогенной ХТ с карбоплатином, согласно современным мировым и российским руководствам, назначается трехкомпонентная схема профилактики тошноты и рвоты (антагонист NK-1-рецепторов + антагонист 5-HT₃-рецепторов + кортикостероид), при умеренно-эметогенной ХТ (без карбоплатина) – двухкомпонентная схема (антагонист 5-HT₃-рецепторов + кортикостероид).

В зависимости от сроков и механизмов развития выделяют три основных типа тошноты и рвоты, которые могут развиваться у онкологических больных в период проведения химиотерапии, – острая, отсроченная и условно-рефлекторная, кроме этого, дополнительно выделяют неконтролируемую и прорывную тошноту и рвоту. Острая тошнота и рвота развиваются в первые 24 часа после введения цитостатиков. Этот тип рвоты отличается высокой интенсивностью. Вторым типом является отсроченная тошнота и рвота. Она возникает спустя 24 часа и более после введения цитостатиков, может продолжаться несколько дней, в то же время является менее интенсивной по сравнению с острой. Условно-рефлекторный тип тошноты и рвоты ситуационно обусловлен (в больнице, при виде белых халатов, при ощущении пациентом специфических запахов и т. д.) и наблюдается у больных, ранее получивших неадекватную профилактику острой и отсроченной тошноты и рвоты. Группа повышенного риска развития тошноты и рвоты при ХТ – это пациенты моложе 50 лет женского пола, женщины, которые испытывали тошноту во время беременности, лица, подверженные укачиванию, а также лица, не употребляющие алкоголь.

Проблемой является то, что если частоту эпизодов рвоты можно оценить количественно, то тошнота является

субъективным ощущением, оценить которое можно лишь при помощи сбора жалоб и заполнения больными опросников. В процессе изучения эметогенного потенциала различных цитостатиков все химиопрепараты были разделены по уровню эметогенности на высоко-, умеренно-, низко- и минимально эметогенные. Уровень эметогенности соответствует препарату в монорежиме, например, при назначении умеренно-эметогенного циклофосфида без противорвотных препаратов вероятность развития рвоты составляет 30–90% [12]. При использовании комбинации двух и более препаратов до недавнего времени принимался эметогенный потенциал наиболее эметогенного препарата в комбинации. По этому принципу сочетание двух препаратов из перечня умеренно-эметогенных – доксорубина и циклофосфида считалось умеренно-эметогенным. Широкое применение режима АС при раке молочной железы постепенно сформировало понимание того, что у женщин, получающих режим АС, рвота наблюдается чаще, чем ожидается при умеренно-эметогенном режиме.

В многоцентровом исследовании Bloechl-Daum В. с соавт. (n = 322) сравнивалась переносимость высокоэметогенной химиотерапии (цисплатин или дакарбазин) и среднеэметогенной химиотерапии (АС или режим на основе карбоплатина). Важно то, что в данном исследовании 49,3% больных были женщины с раком молочной железы, и из 231 пациента, получающего умеренно-эметогенную ХТ, 163 (70%) получали режим АС. Частота острой тошноты и рвоты оказалась одинаковой в группах высокоэметогенной ХТ и умеренно-эметогенной ХТ (11,9% и 13,2%), также не было выявлено различия в частоте отсроченной тошноты и рвоты. Для оценки влияния тошноты и рвоты на повседневную активность пациентов использовался опросник Functional Living Index-Emesis (FLIE). Было показано, что тошнота и рвота при умеренно-эметогенной ХТ выраженно повлияла на повседневную активность половины больных. Авторы сделали вывод о необходимости изменения режима профилактики тошноты и рвоты при умеренно-эметогенной ХТ [13]. Warr D.G. с соавт. была изучена трехкомпонентная схема терапии, включающая апрепитант (антагонист NK-1-рецепторов) при терапии в режиме АС. В исследование было включено 866 пациенток с раком молочной железы, все они получали циклофосфамид в сочетании

Таблица. Характеристики пациентов

Показатель	Количество пациенток (n = 82) абс. (%)
Возраст моложе 50 лет	51 (62,2%)
Укачивание в транспорте в анамнезе	44 (53,7%)
Рвота беременных в анамнезе	39 (47,6%)
Редкое употребление алкоголя в анамнезе	23 (28%)
Страх перед лечением	62 (75,6%)

с доксорубицином или эпирубицином. Для профилактики тошноты и рвоты больные получали либо трехкомпонентную схему (апрепитант + ондансетрон + дексаметазон), либо двухкомпонентную (ондансетрон + дексаметазон). Во время острой фазы (24 часа) полный ответ был получен у 76% больных, получивших трехкомпонентную схему, и у 69% больных, получивших двухкомпонентную схему ($p = 0,034$), в отсроченную фазу частота полного ответа была 55 и 49% соответственно ($p = 0,064$). Оценивалось также влияние тошноты и рвоты на повседневную активность. Назначение апрепитанта привело к тому, что 63,5% больных этой группы не испытывали влияния тошноты на повседневную активность, в контрольной группе – 55,6% ($p = 0,019$) [14]. С 2006 г. режим АС стал считаться высокоэметогенным, и для профилактики тошноты и рвоты при проведении данного режима рекомендуется трехкомпонентная схема [15, 16]. Нами проанализирована эффективность трехкомпонентной схемы профилактики эметического синдрома у пациенток, получающих противоопухолевую лекарственную терапию в режиме АС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе Самарского областного клинического онкологического диспансера. Набор пациенток проводился в 2011–2015 гг. В исследование включались больные раком молочной железы, которым проводилась адъювантная ХТ по схеме АС: доксорубин 60 мг/м² и циклофосфамид 600 мг/м² в 1-й день, каждые 21 день, 4 цикла. После окончания 4 циклов в режиме АС часть больных переключались на терапию таксанами. Для профилактики тошноты и рвоты пациентки получали трехкомпонентную схему: апрепитант (Эменд) 125 мг внутрь в 1-й день, 80 мг внутрь в 2-й и 3-й день, ондансетрон 8 мг в/в за 30 минут до начала химиотерапии в 1-й день, дексаметазон 12 мг в/в за 30 минут до начала химиотерапии в 1-й день, затем по 8 мг/сут

внутри в дни 2–4. Выраженность побочных эффектов оценивалась по критериям CTCAE v.3.0 [17]. Антиэметическое действие трехкомпонентной схемы оценивалось в первые 24 часа (фаза острой тошноты и рвоты), затем в дни 2–5 цикла (фаза отсроченной тошноты и рвоты). Отдельно оценивалось отсутствие рвоты и полный контроль (отсутствие тошноты и рвоты). При развитии рефрактерной тошноты и рвоты больные могли принимать препарат резерва метоклопрамид по 20 мг каждые 6 часов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование с января 2011 г. по декабрь 2015 г. включено 82 больных раком молочной железы после проведенного хирургического лечения. Характеристика пациенток приведена в таблице. Общее состояние больных расценивалось как удовлетворительное, ECOG – 0–1. Возраст больных был от 31 до 68 лет, в среднем 54,2 года. Больных моложе 50 лет, а следовательно, имеющих больший риск развития тошноты и рвоты, было 51 (62,2%). Более половины больных отмечали укачивание в транспорте, 47,6% больных испытывали тошноту и рвоту во время беременности. Особо хотелось бы отметить, что 62 из 82 больных испытывали страх перед лечением и ожидали тяжелой тошноты и рвоты, считая это неизбежным осложнением химиотерапии.

Всего антиэметический эффект изучаемой комбинации препаратов оценен при проведении 328 циклов ХТ. При проведении первого цикла ХТ в острую фазу (24 часа от введения химиопрепаратов) рвота отсутствовала у 79 (96,3%) больных и у 72 (87,8%) был достигнут полный контроль тошноты и рвоты. В отсроченную фазу (25–120 часов после введения цитостатиков) контроль рвоты достигнут у 71 (86,6%) больных и полный контроль у 56 (68,3%). В течение всех 5 суток с момента введения химиопрепаратов контроль рвоты был получен у 70 (85,4%) и полный контроль у 54 (65,8%) (рис. 1). В случае возникновения рвоты, она



ЭМЕНД®
(апрепитант, MSD)

ЭМЕНД® В/В
(фосапрепитант, MSD)

Антиэметический режим, включающий ЭМЕНД® и ЭМЕНД® В/В предотвратит тошноту и рвоту, вызванную противоопухолевыми препаратами*

ЭМЕНД® и ЭМЕНД® В/В, как первая линия атиэметической терапии рекомендуется международными^{1,2,3} и Российскими профессиональными сообществами^{4,5} по онкологии. ЭМЕНД® В/В, введенный однократно или трехдневный прием капсул препарата ЭМЕНД® одинаково эффективно предотвращают развитие тошноты и рвоты в течение 5 полных дней.^{6,9}

* Эменд® и Эменд® В/В применяются в комбинации с антагонистами 5-HT₃-рецепторов и кортикостероидами для предупреждения тошноты и рвоты вызванной^{10,11} высокоэметогенной и умеренно-эметогенной химиотерапией.

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата ЭМЕНД® в/в в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛС-0020276
Торговое название: ЭМЕНД® В/В
МНН: фосапрепитант
Лекарственная форма: Липослизист для приготовления раствора для инфузий (150 мг)
Противопоказания: Гиперчувствительность к фосапрепитанту, апрепитанту, полисорбату-80 или любому другому из компонентов препарата. Препарат не следует применять одновременно с пивидолом, троперидолом, астемизолом и цизапридом. Противопоказан при тяжелой почечной недостаточности (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью), беременности, детскому возрасту.
С осторожностью: Ввиду того, что фосапрепитант быстро метаболизируется в апрепитант (является слабым или умеренным ингибитором изофермента CYP3A4), его следует с осторожностью применять у пациентов, одновременно получающих варфарин и лекарственные препараты, метаболизируемые главным образом через CYP3A4.
Побочное действие: Ввиду того, что фосапрепитант метаболизируется до апрепитанта, при назначении препарата возможны те же нежелательные явления, что и для апрепитанта. Наиболее часто при высокотоксичной химиотерапии — тошнота (4,6%), слабость/утомляемость (2,9%), повышение АЛТ (2,8%), запор (2,2%), головная боль (2,2%) и анорексия (2,2%). При умеренноэметогенной химиотерапии — повышенная утомляемость (2,5%). Дополнительные, клинически значимые, связанные с применением фосапрепитанта в дозе 150 мг побочные явления: общие расстройства и нарушения в месте введения: некроз эпидермиса, зуд, боль, тромбофлебит в месте введения. Со стороны иммунной системы: реакции гиперчувствительности, включая анафилактические реакции. Были получены сообщения об аллергических реакциях неаллергического типа, таких как покраснение, эритема и диспсия, которые возникали во время инфузии фосапрепитанта, в таких случаях не рекомендуется вводить фосапрепитант повторно.

Ключевая информация по безопасности лекарственного препарата ЭМЕНД® в соответствии с одобренной в РФ Инструкцией № ЛС-0020276-050412
Торговое название: ЭМЕНД®
МНН: апрепитант
Лекарственная форма: капсулы 80 мг и 125 мг
Противопоказания: тяжелая почечная недостаточность (9 баллов по шкале Чайлд-Пью); одновременное применение с пивидолом, троперидолом, астемизолом и цизапридом; повышенная чувствительность к апрепитанту или другим компонентам препарата.
С осторожностью: Препарат Эменд® следует применять с осторожностью у пациентов, одновременно получающих варфарин и лекарственные препараты, метаболизируемые главным образом через CYP3A4. Одновременное назначение препарата Эменд® с варфарином может привести к клинически значимой снижению международного нормализованного отношения (МНО). Эффективность гормональных контрацептивов может снизиться в период приема и в течение 28 дней после окончания приема препарата Эменд®. Во время лечения препаратом Эменд® в течение 1 месяца после приема последней дозы препарата Эменд® следует использовать альтернативные и резервные методы контрацепции.
Побочное действие: наиболее часто при высокотоксичной химиотерапии — тошнота (4,6%), слабость/утомляемость (2,9%), повышение АЛТ (2,8%), запор (2,2%), головная боль (2,2%) и анорексия (2,2%). При умеренноэметогенной химиотерапии — повышенная утомляемость (2,5%).

1. Basch E et al. J Clin Oncol. 2011;29(31):4189-4198. 2. NCCN Antineoplasms – V.1.2014. https://www.nccn.org/professional_guidelines/pdf/antineoplasms.pdf от 15.11.2014. 3. Rolsa P et al. Am J Oncol. 2010;21 (Suppl 5): 232-43. 4. Печеркин И.В. и соавт. Сравнительная оценка. Дополнения и обновления 2014. 97-101. 5. Препараты, рекомендуемые по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) под редакцией: В.М. Моисеева-М. Общества онкологических специалистов. 2013-384 с. Глава С203-318. 6. Wang DQ et al. Eur J Cancer. 2005;41(12):1276-1283. 7. Wang DQ et al. J Clin Oncol. 2005;23(26):2622-30. 8. Norrison B, et al. Support Care Cancer. 2010;18(4):321-31. 9. Glunberg SM et al. J Clin Oncol. 2011; 29:1495-1501. 10. Инструкция препарата Эменд® 11. Инструкция препарата Эменд® В/В



MSD

ООО «МДЛ Фармасы»
119049, Москва, ул. Павловская, 7, БЦ
«Павловский»
Тел.: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94
www.msd.ru
ONCO-1098034-0005 02.15

ЭМЕНД® (апрепитант, MSD) **ЭМЕНД® В/В** (фосапрепитант, MSD)

Профилактика с самого начала

Рисунок 1. Контроль рвоты и полный контроль в зависимости от времени после введения цитостатических препаратов в течение 1-го цикла химиотерапии АС

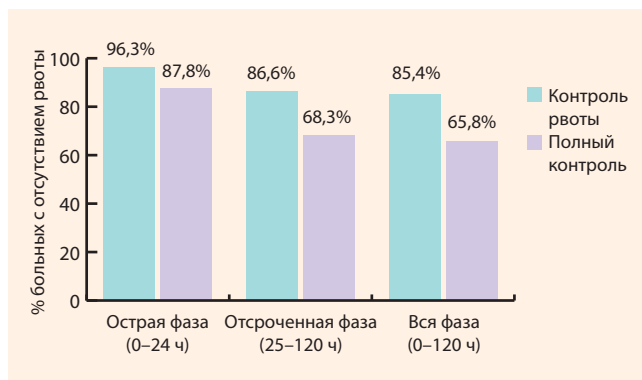


Рисунок 2. Частота полного контроля тошноты и рвоты в течение 1-го цикла химиотерапии АС, доля больных, которым не потребовалась терапия резерва для терапии тошноты и рвоты

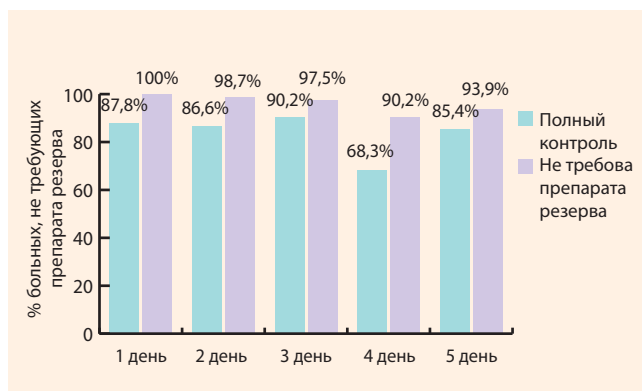
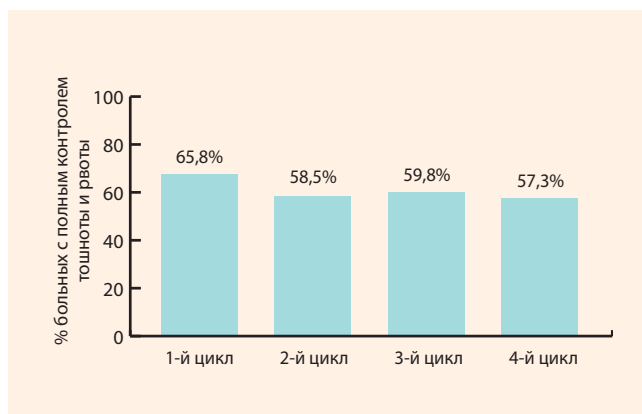


Рисунок 3. Доля пациенток с полным контролем тошноты и рвоты при проведении химиотерапии АС в течение 4 циклов терапии



была оценена как 1-й степени, т.е. один эпизод рвоты за 24 часа наблюдения. В случае возникновения тошноты она была преимущественно 1-й степени, редко 2-й степени. Дополнительная терапия препаратом резерва метоклопрамидом (блокатор допаминовых рецепторов) понадобилась менее чем 10% больных (рис. 2). Нам представляется существенным, что ряд больных с полным контролем тошноты и рвоты в течение первых трех суток отмечали впервые появление тошноты 1-й степени на 4-е сутки, когда прием апрепитанта был завершен, и больные продолжали получать только дексаметазон. Возникшая тошнота не мешала приему пищи и у большинства пациенток не потребовала назначения какой-либо дополнительной терапии. В течение острой фазы ни одной пациентке не понадобилось принимать препарат резерва. В отсроченную фазу лишь 9,8% больных принимали дополнительно препарат резерва метоклопрамид. На протяжении последующих циклов химиотерапии число больных, у которых удалось достичь полного контроля тошноты и рвоты, оставалось высоким (рис. 3). Отказов от химиотерапии не было, все пациентки завершили 4 запланированных цикла терапии АС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Для оценки эффективности профилактики тошноты и рвоты при проведении ХТ всегда используют данные, полученные во время 1-го цикла терапии. В данном исследовании достигнут очень высокий уровень контроля рвоты в первые 24 часа после введения препаратов (острая фаза) – 96,3%. Это совпадает с ранее полученными данными больших рандомизированных исследований. В рандомизированном исследовании III фазы при проведении умеренно-эметогенной ХТ (46,5% больных получали режим АС) при проведении трехкомпонентной схемы профилактики контроль рвоты в острую фазу также был очень высоким и составил 92% [18]. Полный контроль тошноты и рвоты в первые 24 часа достигнут в нашем исследовании у 87,8% больных, для сравнения: в исследовании, проведенном В. Raroport с соавт., частота полного контроля в острую фазу составила 89% [18]. В проведенном нами исследовании контроль рвоты и полный контроль в отсроченную фазу (25–120 часов после введения цитостатиков) достигнут у 86,6 и 68,3% больных соответственно. В исследовании В. Raroport с соавт. частота контроля рвоты и полного контроля в отсроченную фазу составила 78 и 71% соответственно [18]. Сложно судить о причине этого различия, но можно предположить, что улучшение контроля тошноты и рвоты в отсроченную фазу связано с более длительным приемом дексаметазона в нашем исследовании.

Оценка контроля тошноты и рвоты в течение 5 дней первого цикла ХТ (рис. 2) показала, что частота полного контроля несколько ниже в 4-й день цикла, но даже в этот день 90,2% больных не нуждались в приеме препарата резерва (метоклопрамида). В исследовании Т. Grote с соавт. проведение трехкомпонентной схемы

профилактики тошноты и рвоты (апрепитант + палонсетрон + дексаметазон) при умеренно-эметогенной ХТ позволяет не использовать препараты резерва в острую фазу 93% больных и в отсроченную фазу 79% больных [19].

Высокая частота полного контроля тошноты и рвоты сохранялась во время последующих циклов ХТ. Это совпадает с данными, полученными при анализе контроля тошноты и рвоты в циклах 2–4 при проведении умеренно-эметогенной ХТ [20].

Полученные нами данные об эффективности трехкомпонентной схемы профилактики тошноты и рвоты при проведении режима АС у больных раком молочной железы согласуются с результатами других исследований по оценке данной схемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Режим АС (доксорубин + циклофосфамид) остается наиболее часто назначаемым адъювантным режимом ХТ при РМЖ. Проведение адекватной профилактики тошноты и рвоты при проведении режима АС является важнейшим условием полного выполнения плана лечения. Режим АС относится к числу высокоэметогенных и требует проведения трехкомпонентной схемы профилактики тошноты и рвоты (антагонист NK1-рецепторов, антагонист 5-HT₃-рецепторов и дексаметазон). Проведение адекватной профилактики позволяет более чем половине больных пройти 4 цикла терапии, не испытав ни одного эпизода тошноты и рвоты.



ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, 2016. 250 с.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, 2015. 236 с.
3. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C et al. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *N. Engl. J. Med.*, 1976, 294: 405-410.
4. Bonadonna G, Valagussa P, Moliterni A et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow up. *New Engl. Med.*, 1995, 332: 901-906.
5. Bonadonna G, Moliterni A, Zambetti M, Daidone MG, Pilotti S. 30 years' follow up of randomized studies of adjuvant CMF in operable breast cancer: cohort study. *Br. Med. J.*, 2005, 330(7485): 217.
6. Fisher B, Brown AM, Dimitrov NV, Poisson R, Redmond C. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15. *J. Clin. Oncol.*, 1990, 8(9): 1483-1496.
7. Fisher B, Anderson S, Wolmark N, Tan-Chiu E. Chemotherapy With or Without Tamoxifen for Patients with ER negative Breast Cancer and Negative Nodes: Results from NSABP B23. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 2000: abstr. 277.
8. Martin M, Villar A, Sole-Calvo A, Gonzalez R, Massuti B. GEICAM Group (Spanish Breast Cancer Research Group), Spain. Doxorubicin in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. FAC regimen, day 1, 21) versus methotrexate in combination with fluorouracil and cyclophosphamide (i.v. CMF regimen, day 1, 21) as adjuvant chemotherapy for operable breast cancer: a study by the GEICAM group. *Ann. Oncol.*, 2003, 14: 833-842.
9. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recurrence and 15-year survival: an overview of the randomized trials. *Lancet*, 2005, 365: 1687-1717.
10. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different polychemotherapy regimens for early breast cancer: meta-analyses of long-term outcome among 100,000 women in 123 randomized trials. *Lancet*, 2012, 379(9814): 432-444.
11. Снеговой А.В., Абрамов М.Е., Булавина И.С. и соавт. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. *Злокачественные опухоли*, 2015, 4(специальный выпуск): 327–337.
12. Cubeddu LX, Pendergrass K, Ryan T, et al. Efficacy of oral ondansetron, a selective antagonist of 5HT₃ receptors, in the treatment of nausea and vomiting associated with cyclophosphamide-based chemotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.*, 1994, 17: 137–146.
13. Bloehchl-Daum B, Deuson RR, Mavros P, Hansen M, Herrstedt J. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J. Clin. Oncol.*, 2006, 24: 4472-4478.
14. 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.
15. 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(18): 2932-2947.
16. The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia Consensus Conference. *Ann. Oncol.*, 2006, 17: 20-28.
17. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0: http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf.
18. Rapoport BL, 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(4): 423-431.
19. Grote T, Hajdenberg J, Cartmell A, et al. Combination therapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: palonosetron, dexamethasone, and aprepitant. *J. Support Oncol*, 2006, 4: 403–408.
20. Herrstedt J, Muss HB, Warr DG, et al. Aprepitant Moderately Emetogenic Chemotherapy Study Group Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer*, 2005, 104: 1548–1555.