

# ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АПРЕПИТАНТА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТОШНОТЫ И РВОТЫ

## У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

**Цель исследования:** оценить эффективность комбинации апрепитант + ондансетрон + дексаметазон для профилактики тошноты и рвоты у больных РМЖ, получающих противоопухолевую лекарственную терапию в режиме AC. **Материал и методы:** в исследование включены 64 больные РМЖ, получающие адъювантную химиотерапию AC: доксорубицин 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, каждые 21 день, 4 цикла. Режим для профилактики тошноты и рвоты в группе 1 (n=34): апрепитант 125 мг внутрь в 1-й день, 80 мг внутрь во 2-й и 3-й день, ондансетрон 8 мг в/в в 1-й день, дексаметазон 12 мг в/в в 1-й день, затем по 8 мг/сут внутрь во 2–4-й дни. Группа 2 (n=30): ондансетрон 8 мг в/в в 1-й день, дексаметазон 12 мг в/в в 1-й день, затем по 8 мг/сут внутрь во 2–4-й дни. Качество жизни пациенток оценивалось по опроснику Functional Living Index Emesis (FLIE). **Результаты:** при проведении первого цикла химиотерапии полный контроль тошноты и рвоты достигнут у 20 (58,8%) больных группы 1 и у 4 (13,3%) группы 2 (p < 0,05). Средний балл по шкале FLIE в группе 1 – 19,88, в группе 2 – 38,03 (p < 0,05). **Заключение:** режим AC требует проведения трехкомпонентной схемы профилактики тошноты и рвоты (антагонист NK-1 рецепторов, антагонист 5-HT<sub>3</sub> рецепторов и дексаметазон).

**Ключевые слова:** рак молочной железы, режим химиотерапии AC (доксорубицин и циклофосфамид), апрепитант, FLIE.

I.A. KOROLEVA, M.V. KOPP, A.M. KOROLEVA

Medical University «Reaviz», Samara

### EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF APREPITANT FOR PREVENTION OF NAUSEA AND VOMITING IN PATIENTS WITH BREAST CANCER

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:** 64 female patients with breast cancer received adjuvant chemotherapy regimen AC: doxorubicin 60 mg/m<sup>2</sup>, cyclophosphamide 600 mg/m<sup>2</sup> in day 1, each 21 day 4 cycle. Patients of Group 1 (n=34) 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. Patients of Group 2 (n = 30) received 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). The quality of life of patients was assessed by Functional Living Index of emesis (FLIE). **Results:** During the first cycle of chemotherapy complete control of nausea and vomiting was achieved at 20 (58,8%) patients of Group 1 and at 4 (13.3%) patients of Group 2 (p<0.05). The average score on the Functional Living Index of emesis (FLIE) scale in Group 1 was 19.88, in Group 2-38.03 (p<0.05). **Conclusion:** Adequate regimen for prevention of nausea and vomiting is combination of NK1 receptor antagonist, 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist and dexamethasone.

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

## ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время в обществе, как и в онкологическом сообществе, изменилось отношение к раку молочной железы (РМЖ). Это заболевание перестало восприниматься как фатальное, несмотря на то, что в структуре онкологической заболеваемости женщин РМЖ составляет 20,9% и продолжает занимать первое место среди причин женской онкологической смертности. Несомненно, важным является тот факт, что 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]. Улучшение результатов лечения больных РМЖ связано, с одной стороны, с успехами ранней диагностики, а с другой стороны – с применением комбинированных и комплексных методов терапии. В 2017 г. в Российской Федерации у 44 588 женщин было закончено радикальное лечение РМЖ, при этом в 64,5% случаев было проведено комбинированное или комплексное лечение [2].

Важнейшей задачей современной онкологии является проведение адекватного комплексного лечения больных

ранним РМЖ. Пациентки, получившие радикальное лечение, становятся практически здоровыми и способны жить полноценной жизнью. Сохранение жизней больных РМЖ означает на практике сохранение тысяч полноценных семей, а во многих случаях – матерей для несовершеннолетних детей.

В состав комплексной терапии РМЖ входят хирургическое лечение, лекарственная терапия и лучевая терапия. Хирургическое лечение РМЖ в настоящее время идет по пути выполнения органосохраняющих операций, также широко применяются различные виды реконструктивных операций. Новейшие методики лучевой терапии позволяют избежать значительного лучевого повреждения здоровых тканей. Адъювантная химиотерапия (ХТ) для многих пациенток остается наиболее пугающей составной частью комплексного лечения, страх терапии у части больных приводит к отказу от лекарственного лечения.

В настоящее время в клинические рекомендации по терапии РМЖ включен режим адъювантной ХТ АС (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) 1 раз в 3 нед., 4 цикла [3]. 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 EBC-TCG (n = 44 000) было продемонстрировано, что увеличение длительности лекарственного лечения за счет проведения 4 дополнительных курсов моноХТ одним из препаратов таксанового ряда (в последовательных режимах типа АС/АС/АС/АС→Т) сопровождается достоверным снижением риска смерти (HR = 0,86) по сравнению с контрольной группой [4].

Для большинства больных РМЖ, получающих адъювантную ХТ, именно режим АС – начало лекарственной терапии. От переносимости режима АС зависит, выполнит ли пациентка весь план лечения. Как было показано в ряде работ, важнейшим условием успешного лечения является соблюдение интенсивности дозового режима, которое складывается из соблюдения доз цитостатиков и временного интервала между циклами терапии. Снижение интенсивности доз препаратов при проведении адъювантной терапии приводит к снижению безрецидивной выживаемости [5]. Улучшение переносимости ХТ, оптимизация поддерживающей терапии являются важнейшей частью противоопухолевого лечения.

Примерно у 60–70% пациентов, получающих ХТ, отмечается тошнота и/или рвота. Тошнота и рвота существенно влияют на качество жизни пациентов и могут привести к несоблюдению дальнейшего лечения. Они также могут вызвать метаболический дисбаланс, анорексию, снижение работоспособности пациента и даже отказ от лечения рака. Существует несколько факторов, влияющих на тяжесть и частоту тошноты и рвоты, в их числе – тип ХТ, дозы, режим терапии и даже индивидуальные особенности пациента [6–8].

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 циклофосфамида без противорвотных препаратов вероятность развития рвоты составляет 30–90% [9, 10]. С 2006 г. по настоящее время сочетание двух препаратов из перечня умеренно эметогенных – доксорубина и циклофосфамида считается высокоэметогенным [10–12].

В зависимости от сроков и механизмов развития выделяют три основных типа тошноты и рвоты, которые могут развиваться у онкологических больных в период проведения ХТ: острая (первые 24 ч после введения цитостатиков), отсроченная (24–120 ч) и условно-рефлекторная. Кроме этого, дополнительно выделяют неконтролируемую и прорывную тошноту и рвоту. Повышенный риск развития тошноты и рвоты при ХТ имеют женщины, которые испытывали тошноту во время беременности, подверженные укачиванию, не употребляющие алкоголь.

Ключевую роль в развитии острой тошноты и рвоты играет нейромедиатор серотонин (5-НТ), высвобождение которого из энтерохромаффинных клеток слизистой тонкой кишки происходит при воздействии цитостатиков. Серотонин воздействует на 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторы триггерной зоны, импульсы из которой передаются в центр рвоты ЦНС, что приводит к развитию тошноты и рвоты. Большинство 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов локализованы в центральных структурах мозга, на блуждающем нерве и нейронах желудочно-кишечного тракта, именно серотониновые рецепторы ответственны за развитие острой тошноты и рвоты при ХТ. Большое значение имеет также воздействие на рецепторы 5-НТ<sub>4</sub>, допаминовые рецепторы. Другим решающим механизмом развития тошноты и рвоты является стимуляция субстанцией Р нейрокининовых рецепторов (NK-1), ответственных за отсроченную тошноту и рвоту.

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-НТ<sub>3</sub> рецепторов (палонсетрон, ондансетрон, гранисетрон, трописетрон) и кортикостероиды (дексаметазон). При высокоэметогенной ХТ назначается трехкомпонентная схема профилактики тошноты и рвоты (антагонист NK-1 рецепторов + антагонист 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов + кортикостероид), при умеренно эметогенной ХТ – двухкомпонентная схема (антагонист 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов + кортикостероид) [10]. Апрепитант назначают внутрь в стандартной дозе 125 мг за 60 мин до начала ХТ, затем 80 мг внутрь в день 2 и 3. Исследования апрепитанта проводились прежде всего для профилактики тошноты и рвоты при высокоэметогенной ХТ на основе цисплатина в дозе >70 мг/м<sup>2</sup>. В плацебо-контролируемом исследовании 3-й фазы (n = 569) назначение трехкомпонентной

схемы профилактики тошноты и рвоты при терапии цисплатином позволило добиться полного контроля тошноты и рвоты в течение 1–5 дней у 62,7% больных по сравнению с 43,3% в контрольной группе ( $p < 0,001$ ) [13]. Другое плацебо-контролируемое исследование 3-й фазы ( $n = 534$ ) также продемонстрировало высокую эффективность апрепитанта (в составе трехкомпонентной схемы), полный контроль тошноты и рвоты в течение 5 сут был получен у 72,7% больных в группе апрепитанта по сравнению с 52,3% в группе с двухкомпонентной схемой профилактики данных побочных эффектов ( $p < 0,001$ ) [14].

D.G. Warr et al. была изучена трехкомпонентная схема терапии, включающая апрепитант (антагонист NK-1 рецепторов) при терапии в режиме АС. В исследовании было включено 866 пациенток с РМЖ, все они получали циклофосфамид в сочетании 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 ч) 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 составила 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% ( $p = 0,019$ ) [15]. Другое исследование ( $n = 866$ ) трехкомпонентной схемы профилактики тошноты, включающей апрепитант (антагонист NK-1 рецепторов), было проведено при 4 циклах ХТ АС (доксорубин + циклофосфамид) или ЕС (эпирубицин + циклофосфамид) и продемонстрировало полный ответ в течение 4 циклов у 53,8% пациенток по сравнению с 39,4% на двухкомпонентной схеме профилактики тошноты и рвоты ( $p = 0,017$ ) [16].

Оценка качества жизни пациенток является важной составляющей при изучении антиэметиков. Шкала Functional Living Index Emesis (FLIE) была разработана для оценки влияния тошноты на повседневную жизнь пациента, данная шкала представляет ряду исследователей более информативной по сравнению с дневником пациента [17–19]. Нами было проведено наблюдательное исследование трехкомпонентной схемы профилактики тошноты и рвоты при проведении 4 циклов АС у больных РМЖ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Набор пациенток проводился в 2016–2018 гг. В исследование включались больные РМЖ, которым проводилась адъювантная ХТ по схеме АС: доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> и циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день, каждые 21 день, 4 цикла. После окончания 4 циклов в режиме АС большинство больных переключались на терапию такса-

нами. Пациентки группы 1 получали для профилактики тошноты и рвоты трехкомпонентную схему: апрепитант 125 мг внутрь в 1-й день, 80 мг внутрь во 2-й и 3-й день, ондансетрон 8 мг в/в за 30 мин до начала ХТ в 1-й день, дексаметазон 12 мг в/в за 30 мин до начала ХТ в 1-й день, затем по 8 мг/сут внутрь в дни 2–4. Пациентки группы 2 (контрольной) получали для профилактики тошноты и рвоты двухкомпонентную схему: ондансетрон 8 мг в/в за 30 мин до начала ХТ в 1-й день, дексаметазон 12 мг в/в за 30 мин до начала ХТ в 1-й день, затем по 8 мг/сут внутрь в дни 2–4. Выраженность побочных эффектов оценивалась по критериям CTCAE v.3.0 [20]. Антиэметическое действие оценивалось в первые 24 ч (фаза острой тошноты и рвоты), затем в дни 2–5 цикла (фаза отсроченной тошноты и рвоты). Отдельно оценивались 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 ч. Для оценки качества жизни пациенток использовался опросник FLIE, который они заполняли в день 5 цикла ХТ. Оценка FLIE определяется путем суммирования ответов на 18 вопросов по 7-балльной аналоговой шкале, и, следовательно, диапазон возможных общих баллов составлял от 18 до 126 [17, 18]. В шкале 1 балл соответствует «нет» / «совсем нет», 7 баллов соответствуют оценке «много / очень сильно». Вопросы с 1 по 9 оценивают выраженность тошноты и ее влияние на повседневную активность, способность получать удовольствие от еды/питья, готовить пищу, выполнять домашнюю работу, отдыхать / проводить досуг, готовность проводить время с семьей и друзьями и степень, в которой побочный эффект вызвал личные трудности и трудности для окружающих.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Исследование, проводившееся с июня 2016 г. по июнь 2018 г., охватило 64 больных РМЖ после проведенного хирургического лечения (34 пациентки в группе 1 и 30 пациенток в группе 2). Характеристика пациенток приведена в *таблице*. Общее состояние больных

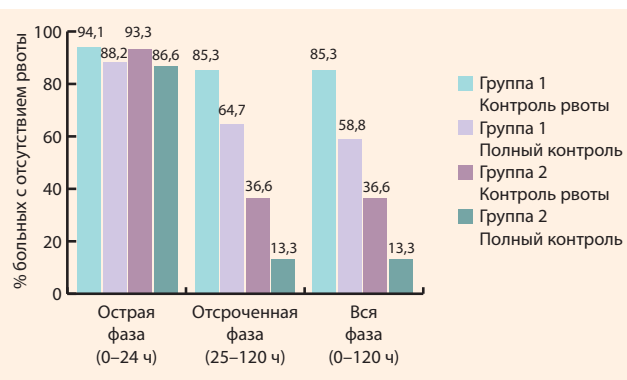
**Таблица. Характеристики пациенток**

Показатель	Группа 1 Количество пациенток ( $n = 34$ ) абс. (%)	Группа 2 Количество пациенток ( $n = 30$ ) абс. (%)
Возраст моложе 50 лет	20 (58,8%)	18 (60%)
Укачивание в транспорте в анамнезе	18 (52,9%)	14 (46,6%)
Рвота беременных в анамнезе	16 (47%)	15 (50%)
Редкое употребление алкоголя в анамнезе	13 (38,2%)	11 (36,6%)
Страх перед лечением	24 (70,6%)	22 (73,3%)

расценивалось как удовлетворительное, ECOG – 0–1. Возраст больных – от 31 до 62 лет, в среднем – 47,4 года. Больных моложе 50 лет, а следовательно, имеющих больший риск развития тошноты и рвоты, было 38 (59,3%). Более половины больных отмечали укачивание в транспорте, 56,2% больных испытывали тошноту и рвоту во время беременности. Особо хотелось бы отметить, что 51 из 64 больных испытывали страх перед лечением и ожидали тяжелой тошноты и рвоты, считая это неизбежным осложнением ХТ.

Всего антиэметический эффект изучаемой комбинации препаратов оценен при проведении 256 циклов ХТ. При проведении первого цикла ХТ в острую фазу (24 ч от введения химиопрепаратов) рвота отсутствовала у 94,4% больных в группе 1 и у 93,3% больных в группе 2. Полный контроль тошноты и рвоты в первый день первого цикла был отмечен у 30 больных (88,2%) группы 1 и у 26 больных (86,6%) группы 2. В отсроченную фазу (25–120 ч после введения цитостатиков) контроль рвоты достигнут у 29 больных (85,3%) группы 1 и у 11 больных (36,6%) группы 2, а полный контроль тошноты и рвоты в отсроченную фазу отмечен у 22 пациенток (64,7%) группы 1 и 4 пациенток (13,3%) группы 2. В течение всех 5 сут с момента введения химиопрепаратов контроль рвоты был достигнут у 85,3% больных группы 1 и у 36,6% больных группы 2 ( $p < 0,05$ ), и полный контроль тошноты был зарегистрирован у 20 (58,8%) больных группы 1 и 4 (13,3%) больных группы 2 ( $p < 0,05$ ) (рис. 1). Тяжесть возникавшей рвоты была 1–2-й степени. Дополнительная терапия препаратом резерва – метоклопрамидом (блокатор допаминовых рецепторов) понадобилась менее чем 13% больных группы 1 и 63% больных группы 2 (рис. 2). Нам представляется существенным, что ряд больных группы 1 с полным контролем тошноты и рвоты в течение первых 3 сут отмечали впервые появление тошноты 1-й степени на 4-е сут, 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 группы 1 не понадобилось принимать препарат резерва. На протяжении последующих циклов ХТ число больных

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



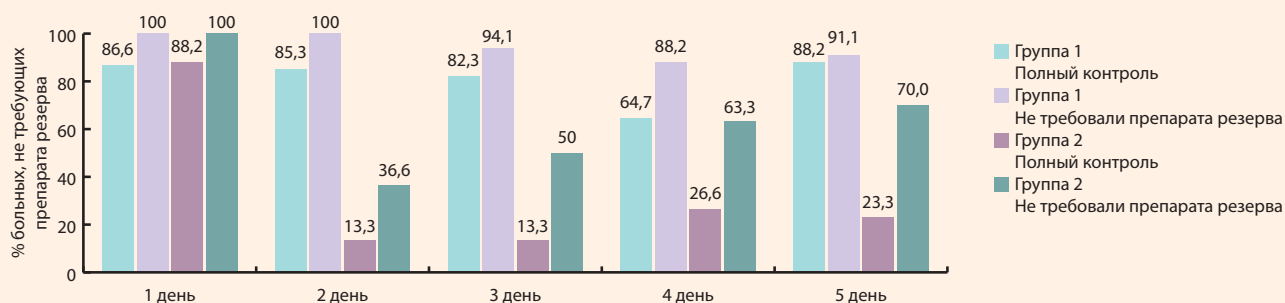
группы 1, у которых удалось достичь полного контроля тошноты и рвоты, оставалось высоким (рис. 3). Отказов от ХТ не было, все пациентки завершили 4 запланированных цикла терапии АС. Провести анализ эффективности профилактики тошноты и рвоты на 2–4 циклах терапии в группе 2 не представлялось возможным, т. к. ряд больных предпочли перейти на трехкомпонентную схему профилактики со 2-го цикла ХТ.

Опросник FLIE пациентки заполняли в день 5 первого цикла ХТ. Средний балл по шкале FLIE в группе 1 – 19,88, в группе 2 – 38,03 ( $p < 0,05$ ). Особо следует отметить число больных с баллом  $< 20$ , эти больные продолжили вести привычный образ жизни на протяжении 5 дней первого цикла ХТ, таких больных в группе 1 было 23 (67,6%), а в группе 2 – 4 (13,3%) ( $p < 0,05$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

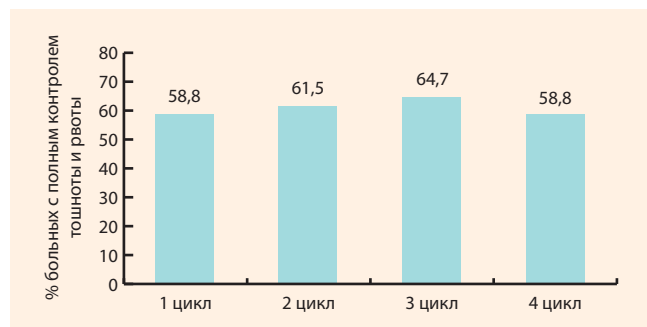
Для оценки эффективности профилактики тошноты и рвоты при проведении ХТ всегда используются результаты, полученные во время 1-го цикла терапии. В данном исследовании достигнут очень высокий уровень контроля рвоты в первые 24 ч после введения препаратов (острая фаза) – 94,1% в группе 1 и 85,3% в группе 2. Это совпадает с ранее полученными данными больших рандомизи-

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





**Рисунок 3. Доля пациенток группы 1 (апрепитант) с полным контролем тошноты и рвоты при проведении химиотерапии АС в течение 4-х циклов терапии**



рованных исследований. В рандомизированном исследовании III фазы при проведении умеренно эметогенной ХТ (46,5% больных получали режим АС) при применении трехкомпонентной схемы профилактики контроль рвоты в острую фазу также был очень высоким и составил 92% [21]. Полный контроль тошноты и рвоты в первые 24 ч достигнут в нашем исследовании у 88,2% больных группы 1. Для сравнения: в исследовании, проведенном B. Raroport et al., частота полного контроля в острую фазу составила 89% [21]. В течение 1-х сут (острая фаза) нами не выявлено значимого различия в антиэметическом эффекте двух- и трехкомпонентной схем, что представляется вполне логичным, т. к. за острую фазу тошноты и рвоты несут ответственность преимущественно серотониновые рецепторы, блокатор серотониновых рецепторов ондансетрон оказывает профилактическое действие. В проведенном нами исследовании контроль рвоты и полный контроль в отсроченную фазу (25–120 ч после введения цитостатиков) достигнут в группе 1 у 85,3% и 64,7% больных соответственно, что значимо выше, чем в группе 2 – 36,6% и 13,3%. В исследовании B. Raroport et al. при применении апрепитанта частота контроля рвоты и полного контроля в отсроченную фазу составила 78% и 71% соответственно [21].

Оценка контроля тошноты и рвоты в течение 5 дней первого цикла ХТ (рис. 2) показала, что в группе 1 частота полного контроля несколько ниже в 4-й день цикла, но даже в этот день 88,2% больных не нуждались в приеме препарата резерва (метоклопрамида). В исследовании T. Grote et al. проведение трехкомпонентной схемы профилактики тошноты и рвоты (апрепитант + палонсетрон + дексаметазон) при умеренно эметогенной ХТ позволяет не использовать препараты резерва в острую фазу у 93% больных и в отсроченную фазу – у 79% больных [22]. Феномен «4-го дня» может косвенно говорить о возможности продолжать прием апрепитанта до 4 или 5 дней у пациенток с отягощенным анамнезом по тошноте и рвоте.

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 [16].

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

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Режим АС (доксорубин + циклофосфамид) является наиболее часто назначаемым адъювантным режимом ХТ при РМЖ. Адекватная профилактика тошноты и рвоты при проведении режима АС – важнейшее условие полного выполнения плана лечения. Режим АС является высокоэметогенным и требует проведения трехкомпонентной схемы профилактики тошноты и рвоты (антагонист NK-1 рецепторов, антагонист 5-HT<sub>3</sub> рецепторов и дексаметазон). Режим профилактики тошноты и рвоты – апрепитант + ондансетрон + дексаметазон является высокоэффективным и предпочтительным для пациенток с РМЖ, получающих ХТ в режиме АС.

*Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в ходе написания данной статьи.*

## ЛИТЕРАТУРА

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 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, 2017: 250. / Malignant neoplasms in Russia, 2015 (morbidity and mortality). Under the editorship of Kaprina AD, Starinsky VV, Petrova GV. M.: Hertsen Moscow Oncology Research Center - branch of National Medical Research Radiological Center, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2017: 250.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, 2018: 236. / The state of cancer care in Russia, 2017. Under the editorship of Kaprina AD, Starinsky VV, Petrova GV. M.: Hertsen Moscow Oncology Research Center - branch of National Medical Research Radiological Center, Federal State Budgetary Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, 2018: 236.
3. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению инвазивного рака молочной железы. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*, 2017, 7: 105-134. / Stenina MB, Zhukova LG, Koroleva IA. et al. Practical guidelines for the drug therapy of invasive breast cancer. *Zlokachestvennyye Opukholy: Prakticheskie Rekomendacii RUSSCO # 3s2*, 2017, 7: 105-134.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Comparisons between different poly-chemotherapy 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.
5. 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.
6. Richardson JL, Marks G, Levine A. The influence of symptoms of disease and side effects of treatment on compliance with cancer therapy. *J Clin Oncol*, 1988, 5: 1746-1752.
7. Lazslo J. Emesis as limiting toxicity in cancer chemotherapy. In Lazslo J, ed. *Antiemetics and cancer chemotherapy*. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins, 1983: 1-5.
8. Borison HL, Wang S. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev*, 1953, 5: 193-230.
9. Cubeddu LX, Pendergrass K, Ryan T et al. Efficacy of oral ondansetron, a selective antag-

- onist of 5HT<sub>3</sub> receptors, in the treatment of nausea and vomiting associated with cyclophosphamide-based chemotherapy. *Am. J. Clin. Oncol.*, 1994, 17: 137-146.
10. Владимирова Л.Б., Гладков О.А., Когония Л.М. и соавт. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2*. 2017, 7: 466-476./ Vladimirova LB, Gladkov OA, Kogonia LM et al. Practical guidelines for the prevention and treatment of nausea and vomiting in cancer patients. *Zlokachestvennye Opukholi: Prakticheskie Rekomendacii RUSSCO # 3s2*. 2017, 7: 466-476.
  11. Bloechl-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.
  12. 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.
  13. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Ma GJ, Eldridge K, Hipple A et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer*, 2003, 97(12): 3090-3098.
  14. 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.
  15. 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.
  16. Herrstedt J, Muss HB, Warr DG et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and emesis over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer*, 2005 Oct 1, 104(7): 1548-1555.
  17. Decker GM, DeMeyer ES, Kisko DL. Measuring the maintenance of daily life activities using the functional living index-emesis (FLIE) in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *J Support Oncol*, 2006, 4: 35-52.
  18. Martin AR, Carides AD, Pearson JD, Horgan K, Elmer M, Schmidt C et al. Functional relevance of antiemetic control: experience using the FLIE questionnaire in a randomized study of the NK-1 antagonist aprepitant. *Eur J Cancer*, 2003, 39: 1395-1401.
  19. Aksu G, Dolasik I, Ensaroğlu F et al. Evaluation of the Efficacy of Aprepitant on the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting and Quality of Life with Functional Living Index Emesis. *Balkan Med J*, 2013, 30: 64-67.
  20. Common Terminology Criteria for Adverse Events, Version 3.0: [http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/ctcae3.pdf](http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcae3.pdf).
  21. 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.
  22. 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.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Королева Ирина Альбертовна** – д.м.н., профессор кафедры клинической медицины последипломного образования, медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

**Копп Михаил Валериевич** – д.м.н., профессор, врач-онколог, ведущий научный сотрудник отдела клинических исследований, медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

**Королева Александра Михайловна** – врач-онколог многопрофильной клиники «Реавиз», Самара, Россия

Рекомендован ВАК РФ

# АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

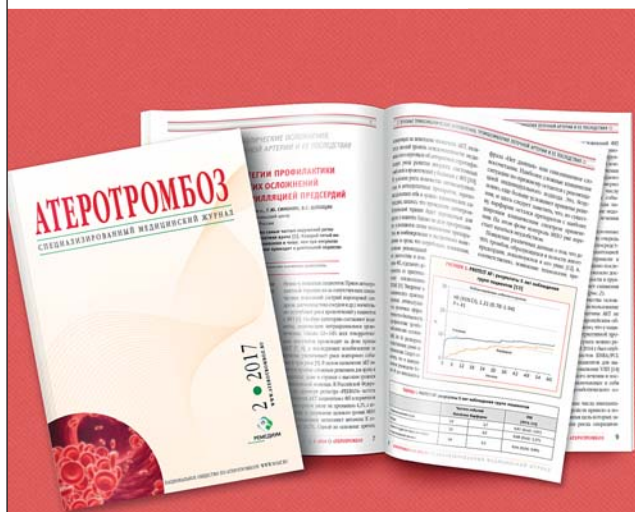
Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.



Реклама

[www.aterotromboz.ru](http://www.aterotromboz.ru)

• НОВОСТИ  
• АРХИВ ВЫПУСКОВ

**РЕМЕДИУМ**  
ИЗДАТЕЛЬСТВО

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.  
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,  
[remedium@remedium.ru](mailto:remedium@remedium.ru)