

Роль Ганатона в антиэметической терапии. Новые возможности лечения

А.В. Снеговой, Л.В. Манзюк
ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва
Контакты: Антон В. Снеговой drsneg@gmail.com

Внедрение в практику новых эффективных препаратов для профилактики и лечения тошноты и рвоты является одной из важных составляющих поддерживающей терапии онкологических больных, помогающей сохранить хорошее качество жизни пациентов в период лекарственного лечения. В данной статье рассмотрены основные механизмы возникновения тошноты и рвоты, современные рекомендации по их профилактике, а также представлены результаты собственного исследования по оценке применения препарата Ганатон (антагонист D_2 -рецепторов) для профилактики и лечения острой и отсроченной тошноты и рвоты в сочетании с антагонистами $5-HT_3$ -рецепторов и в монорежиме. Препарат показал высокую эффективность и рекомендован для использования в клинике.

Ключевые слова: антиэметики, тошнота, рвота, D_2 -антагонисты, эметогенные осложнения, антагонисты $5-HT_3$ - и NK_1 -рецепторов

Role of ganaton in antiemetic therapy. New treatment capacities

A.V. Snegovoy, L.V. Manzuyuk
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

The practical introduction of new effective drugs for the prevention and treatment of nausea and vomiting is one of the important constituents of maintenance therapy in cancer patients, which helps maintain a good quality of life during drug treatment. This paper considers the main mechanisms of occurrence of nausea and vomiting and current recommendations for their prevention and gives the results of the authors' studies evaluating the use of ganaton, a D_2 -receptor antagonist, alone and in combination with $5-HT_3$ -receptor antagonists for the prevention and treatment of acute and delayed nausea and vomiting. The drug has shown a high efficacy and it is recommended for clinical application.

Key words: antiemetics, nausea, vomiting, D_2 -antagonists, emetogenic complications, $5-HT_3$ and NK_1 -receptor antagonists

Введение

Противоопухолевая лекарственная терапия часто сопровождается тошнотой и рвотой, что отрицательно влияет на качество жизни пациентов. Тошнота и рвота, или эметогенный синдром, при лечении цитостатиками являются защитной реакцией на попадание в организм токсических веществ. Центральная нервная система играет важную роль в механизме возникновения этих тягостных побочных реакций. Понятие «рвотный центр» появилось еще в 1892 г. Установлено, что он локализуется в продолговатом мозге. Позднее, в 1952 г., также в продолговатом мозге была открыта триггерная хеморецепторная зона. Эметогенный синдром находится под контролем этих двух функционально разных центров [1]. Сигналы к рвотному центру поступают из различных частей тела, в первую очередь из кишечника, аппарата внутреннего уха, триггерной хеморецепторной зоны и других центров продолговатого мозга, регулирующих вазомоторные и

вегетативные функции. Важную роль в формировании рвотного акта играют нейромедиаторы ацетилхолин и допамин. Разрушение ацетилхолина под воздействием ацетилхолинэстеразы нарушает работу синапса (рис. 1), что приводит к дискоординации сокращения гладкой мускулатуры верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и возникновению тошноты и рвоты.

Допамин опосредует свое действие через допаминовые рецепторы, которые расположены в головном и спинном мозге, но в развитии эметогенного синдрома играют роль только D_2 -рецепторы (рис. 2).

Развитие тошноты и рвоты обусловлено различными факторами, в первую очередь эметогенным потенциалом противоопухолевого препарата или лекарственной комбинации, интенсивностью лечения (дозы, интервал между курсами), способом введения препарата (струйно, капельно). Женщины и лица моложе 50 лет, а также пациенты, име-

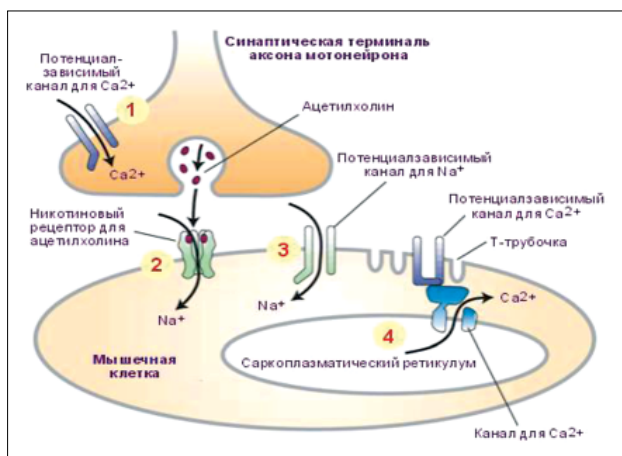


Рис. 1. Взаимодействие ацетилхолина с мышечной клеткой [2]

ющие предрасположенность к морской болезни, переносят химиотерапию (ХТ) тяжелее. Негативное воздействие оказывает также полный отказ от употребления алкоголя.

Противоопухолевые лекарственные средства по степени эметогенности подразделяют на препараты высокого, умеренного, низкого и минимального риска (табл. 1). Большинство современных молекулярно нацеленных (таргетных) препаратов (трастузумаб, темсирилимус, лапатиниб, цетуксимаб и т.д.) характеризуются низкой степенью риска [3].

С учетом представленных выше данных при проведении противоопухолевой лекарственной терапии предполагается использование антиэметических средств различного механизма действия.

В 1960 г. были опубликованы первые исследования по применению антагонистов D_2 -рецепторов (метоклопрамид, галоперидол) для профилактики тошноты и рвоты, индуцированных ХТ [1]. По-

пытки усилить антиэметическую активность этих препаратов посредством увеличения их дозы сопровождались появлением опасных экстрапиримидных расстройств у 40% больных. Позднее внедрение в практику антагонистов $5-HT_3$ -рецепторов способствовало существенному снижению частоты возникновения острой тошноты и рвоты, но практически не изменило ситуацию с отсроченной тошнотой.

В табл. 2 представлены рекомендации MASCC (Международная ассоциация поддерживающей терапии онкологических больных) 2010 г. по профилактике тошноты и рвоты в зависимости от риска эметогенности проводимого лечения [3]. Важным фактором, который необходимо учитывать при планировании профилактики тошноты и рвоты, является фазность течения эметогенного синдрома, впервые выявленная при осуществлении терапии цисплатином. В течение первых 2 ч после введения цисплатина наблюдается первый пик развития тошноты и рвоты, второй пик зарегистрирован в промежутке от 48 до 72 ч после введения цисплатина. Таким образом, эметогенный синдром можно подразделить на острый (возникающий в течение первых 24 ч) и отсроченный (развивающийся более чем через 24 ч).

Дальнейшие исследования по профилактике и лечению тошноты и рвоты, вызванных проведением ХТ, привели к появлению классификации антиэметиков по воздействию на трансмиттеры (см. рис. 2).

В настоящее время применение блокаторов $5-HT_3$ -рецепторов (трописетрон, гранисетрон, палонсетрон и др.) и антагонистов NK_1 -рецепторов (апрепитант, фосапрепитант, касопитант) способствует осуществлению достаточно эффективной

Таблица 1. Степень эметогенности отдельных препаратов

Риск	Препарат до лечения
Высокий (>90%)	Цисплатин, дакарбазин, дактиномицин, циклофосфамид (>1,5 г/м ²)
Умеренный (30–90%)	Карбоплатин, доксорубин, эпирубицин, ифосфамид, циклофосфамид (<1,5 г/м ²), иринотекан, оксалиплатин
Низкий (10–30%)	5-ФУ*, цетуксимаб, доцетаксел, эпопозид, паклитаксел, топотекан, гемзар, митоксантрон, митомицин
Минимальный (<10%)	Бевацизумаб, блеомицин, винбластин, винкристин

*5-ФУ – 5-фторурацил.

Таблица 2. Рекомендации MASCC по профилактике тошноты и рвоты (2010)

Риск эметогенности	Антиэметики	
	острая тошнота и рвота	отсроченная тошнота и рвота
Высокий	Высокий $5-HT_3$ + дексаметазон + антагонисты NK_1 -рецепторов	Дексаметазон + антагонисты NK_1 -рецепторов
Умеренный	$5-HT_3$ + дексаметазон	Дексаметазон
Низкий	Дексаметазон или антагонисты D_2 -рецепторов	По показаниям
Минимальный	По показаниям	По показаниям

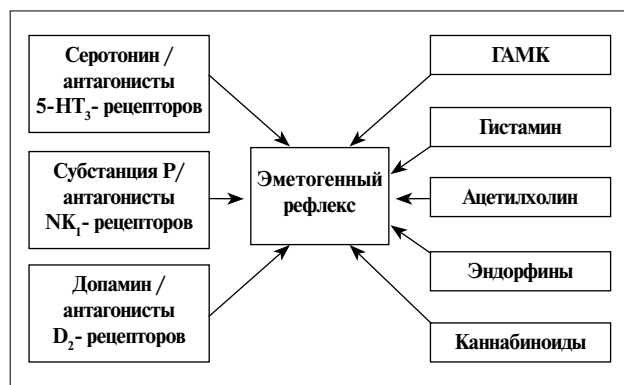


Рис. 2. Классификация антиэметиков по воздействию на трансмиттеры: ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; каннабиноиды — производные марихуаны; трансмиттеры — нейромедиаторы и рецепторы

профилактики острой рвоты и тошноты, однако проблема отсроченных реакций остается особенно актуальной.

По мнению большинства европейских и американских экспертов, профилактика отсроченной тошноты и рвоты должна включать использование антагонистов D_2 -рецепторов.

Ганатон (итоприд) — $N[4[2(\text{диметиламино})\text{-этоксифенил}]\text{-3,4-диметоксибензамина гидрохлорид}$ — является стимулятором моторики ЖКТ и выброса ацетилхолина. Препарат выпускается в таблетках по 50 мг (фирма «Abbott»). Ганатон обладает уникальным механизмом двойного действия: 1) вызывает снижение активности ацетилхолинэстеразы, что способствует восстановлению тонуса и улучшению работы гладкой мускулатуры ЖКТ; 2) блокирует D_2 -рецепторы, расположенные в триггерной зоне, что приводит к подавлению рвотного акта. Механизм действия препарата представлен на рис. 3. Ганатон не удлиняет интервал $Q-T$ и не потенцирует развитие нейротоксичности, что может наблюдаться при применении других антиэметиков. Препарат метаболизируется флавиновзависимой монооксигеназой печени и не оказывает ингибирующего или стимулирующего действия на ферменты цитохрома P450. Ганатон и его метаболиты выводятся в основном с мочой.

В отделении изучения новых противоопухолевых лекарств РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН в 2009 г. проведено исследование по оценке эффективности использования препарата ганатон в комбинированной антиэметической терапии для профилактики острой рвоты и тошноты, а также в монотерапии для купирования отсроченной тошноты.

Цели исследования:

- 1) оценка эффективности ганатона при приеме внутрь в комбинации с антагонистами 5-HT_3 -рецепторов для предупреждения острой тошноты и рвоты;



Рис. 3. Механизм действия ганатона

- 2) оценка эффективности монотерапии ганатонном для профилактики отсроченной тошноты, вызванной ХТ с низким ($<30\%$), умеренным ($30\text{--}90\%$) и высоким ($>90\%$) эметогенным потенциалом;
- 3) оценка переносимости ганатона.

Материалы и методы

В исследование включены 30 пациентов (25 женщин и 5 мужчин) с различными злокачественными опухолями: рак молочной железы — 10, рак яичников — 8, желудка — 2, ободочной и прямой кишки — 5, легкого — 5. Распределение больных по возрасту было следующим: 40–60 лет — 27, 60–70 лет — 3 пациента. Все больные, включенные в исследование, ранее получали ХТ, что отрицательно влияло на переносимость последующего лечения.

Распределение пациентов по нозологии, режимам лечения и степени их эметогенности представлено в табл. 3. Режим ELF обладает низкой, схемы FAC, FOLFIRI, PC, CC — умеренной, схема EP — высокой степенью эметогенности.

Режимы антиэметической терапии представлены на рис. 4.

Дозы и продолжительность антиэметической терапии:

- день 0 — ганатон — 1 таблетка (50 мг) вечером накануне курса лечения;
- день 1 или с 1-го по 3-й дни (в зависимости от схемы) — утром ганатон — 1 таблетка (50 мг) внутрь, через 6 ч после введения цитостатика — вторая таблетка (50 мг). Суточная доза ганатона — 100 мг. За 30 мин до внутривенного введения цитостатиков — антагонисты 5-HT_3 -рецепторов

Таблица 3. Распределение больных по нозологии и схемам лечения

Нозология	Число больных (n=30)	Схема лечения
Рак молочной железы	10	FAC
Рак яичников	8	CC
Колоректальный рак	5	FOLFIRI
	3	PC
Рак легкого	2	EP
Рак желудка	2	ELF

Примечание

FAC — доксорубин в дозе 50 мг/м² в 1-й день, 5-ФУ — 500 мг/м² в 1-й день, циклофосфан — 500 мг/м² в 1-й день; возобновление курса на 21-й день.

CC — циклофосфамид в дозе 600 мг/м² в 1-й день, карбоплатин (AUC-5-6) в 1-й день; возобновление курса на 21-28-й день.

FOLFIRI — иринотекан в дозе 180 мг/м² в 1-й день, лейковорин — 200 мг/м² в 1-й и 2-й дни, 5-ФУ — 400 мг/м² в 1-й и 2-й дни, 5-ФУ (инфузия на 48 ч) — 1200 мг/м²; возобновление курса на 14-й день.

PC — паклитаксел в дозе 200 мг/м², карбоплатин (AUC-6) — в 1-й день; возобновление курса на 21-й день.

EP — этопозид в дозе 100 мг/м² в 1-3-й дни, цисплатин — 100 мг/м² в 1-й день; возобновление курса на 21-й день.

ELF — этопозид в дозе 100 мг/м² в 1-3-й дни, лейковорин — 50 мг/м² в 1-й день, 5-ФУ — 500 мг/м² в 1-й день; возобновление курса на 21-й день.

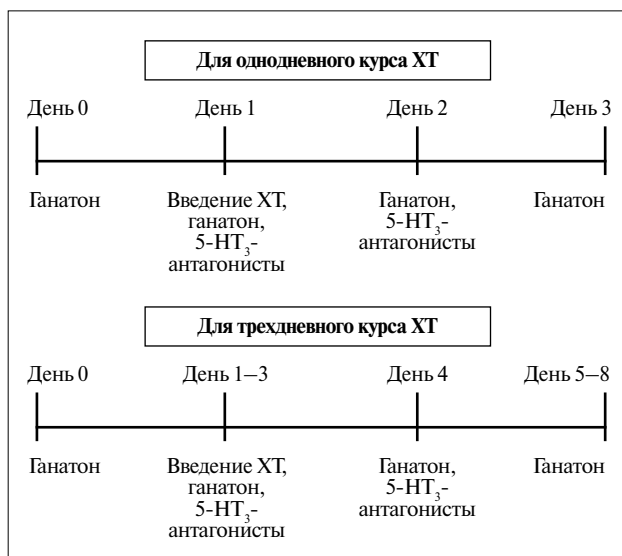


Рис. 4. Режимы антиэметической терапии

(для высокоэметогенной схемы EP применяли ондансетрон в дозе 16 мг в сочетании с дексаметазоном 8 мг);

- день 2 или 4 (в зависимости от схемы) — внутривенное введение антагонистов 5-НТ₃-рецепторов + ганатон — по 1 таблетке 3 раза в день. Суточная доза ганатона — 150 мг
- последующие 4 дня — продолжение приема ганатона по 1 таблетке 3 раза в день. Суточная доза препарата — 150 мг.

Для оценки эффективности применявшейся антиэметической терапии с включением ганатона

использовали стандартную шкалу распределения тошноты и рвоты по степени тяжести. Пациенты сами заполняли таблицы, оценивая свое состояние в процессе получения ХТ (табл. 4).

Таблица 4. Распределение тошноты и рвоты по степени тяжести

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

Таким образом, использованы следующие критерии:

1) полный эффект — отсутствие рвоты, позывов на рвоту или тошноту в дни лечения и через 24 ч после его окончания;

2) частичный эффект — слабая тошнота или слабая рвота сохраняются в дни лечения или через 24 ч после его окончания;

3) без эффекта — не купируются ни тошнота, ни рвота.

Для оценки действия ганатона по предупреждению отсроченной тошноты применяли 2 критерия:

1) полный эффект — отсутствие тошноты в течение 4 дней после окончания курса ХТ;

2) без эффекта — сохранение тошноты любой степени тяжести в течение последующих 4 дней.

Результаты

Общая эффективность применения комбинации ганатона с 5-НТ₃-антагонистами для профилактики острой рвоты составила 100%, т.е. ни у одного из 30 пациентов на всех режимах лечения не зарегистрировано ни одного эпизода рвоты и достигнут полный эффект.

Эффективность использования данной комбинации для профилактики острой тошноты составила 90% полных и 10% — частичных эффектов (у 3 из 30 больных наблюдалась слабая тошнота во время курса лечения).

Общая эффективность применения ганатона для профилактики отсроченной тошноты составила 80%, т.е. у 24 из 30 больных полностью купировалась тошнота в последующие 4 дня после прохождения курса ХТ, у 20% (6 из 30) пациентов слабая тошнота сохранялась, что было расценено нами как лечение без эффекта.

Высокоэметогенную терапию (схема EP) получали 2 больных. В одном случае острая тошнота и рвота были купированы полностью, в другом — острая рвота также была купирована, но сохранялась слабая тошнота. Однако попытки предотвращения отсроченной тошноты с помощью применения ганатона у обоих пациентов не увенчались успехом. Кроме того, тошнота также появилась у больного с полным отсутствием острой тошноты и рвоты и продолжалась в течение 5–6 дней.

Режимы ХТ умеренной эметогенности (схемы FAC, PC, FOLFIRI, CC) проведены 26 больным. Достигнут 100% эффект по купированию острой рвоты у всех 26 пациентов, острой тошноты не было у 24 из них (полный эффект 92,4%), острая тошнота слабой степени имела место у 2 больных (частичный эффект 7,6%). Полный эффект ганатона, достигнутый в отношении купирования отсроченной тошноты, в этой группе пациентов составил 88,5% (23 из 26 пациентов). Тошнота слабой степени сохранялась у 3 (11,5%) из 26 больных, что было расценено как лечение без эффекта. Режим лечения слабой эметогенности (ELF) получили 2 больных. В обоих случаях зарегистрировано полное 100% купирование острой тошноты и рвоты, а также отсроченной тошноты.

Прием ганатона по 50 мг внутрь не сопровождался возникновением каких-либо побочных реакций ни у одного из пациентов.

Заключение

Препарат ганатон (итоприд) обладает двойным механизмом действия: за счет снижения активности ацетилхолинэстеразы восстанавливает тонус и улучшает работу гладкой мускулатуры ЖКТ, а также блокирует D_2 -рецепторы триггерной зоны продолговатого мозга и подавляет рвотный рефлекс.

При проведении противоопухолевой ХТ различной степени эметогенности у 30 больных отмечена выраженная эффективность использования комбинации ганатона с антагонистами $5-HT_3$ -рецепторов при профилактике острой рвоты (100%) и тошноты (90%).

Применение ганатона в монорежиме для профилактики отсроченной тошноты оказалось эффективным у 80% пациентов.

Препарат не вызывает побочных реакций ни при использовании его в монотерапии, ни при применении в комбинациях.

Антиэметическая терапия с включением ганатона удовлетворительно переносится больными и обеспечивает большинству из них хорошее качество жизни.

Таким образом, использование ганатона может быть рекомендовано больным раком молочной железы, яичников, ЖКТ и других злокачественных опухолей при проведении им ХТ.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

1. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *J Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(1):32–43.
2. Трифонов Е.В. Психофизиология человека. Русско-англо-русская энциклопедия; 13-е изд., 2009 г. (www.tryphonov.ru)
3. MASCC Guidelines Antiemetics, 2010.
4. Gralla R. Current trends in the management of chemotherapy-induced emesis. Conference Supportive care in oncology, February 27–28, 2009.
5. Hesketh P.J. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 2008;358(23):2482–94.
6. Herrstedt J. Antiemetics: state of the art. 34
- ESMO–15 ECCO conference. Berlin, 2009; p. 439–41.
7. Dicato M. Medical management of cancer treatment induced emesis. London, 1998.
8. Снеговой А.В. Материалы 1-го Евразийского семинара по поддерживающей терапии в онкологии. Екатеринбург, 2009.