

© М. Р. Личиницер, А. Г. Кирсанов, 1997
УДК 616-006.04-085.28-08

М. Р. Личиницер, А. Г. Кирсанов

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ КИТРИЛА ПРОТИВ РВОТЫ И ТОШНОТЫ ПРИ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

НИИ клинической онкологии

Как известно, что цисплатин в дозе более 60 мг/м² вызывает резкую рвоту у 95% больных. Такая рвота, продолжаясь много дней, являлась значительной проблемой и приводила к отказу больных продолжать лечение.

Цисплатин относится к группе лекарств, рассматриваемых как высокоэметическая химиотерапия.

Другие цитостатические препараты представляют сренеэметическую химиотерапию. Среди них циклофосфан (600—1000 мг/м², адриамицин (>50 мг/м²), эпирубицин (>75 мг/м²), карбоплатин (>300 мг/м²), цисплатин (<60 мг/м²).

Противорвотные препараты изменили представление больных и врачей о современной химиотерапии злокачественных опухолей. Китрил («Smithkline Beecham») является одним из наиболее эффективных противорвотных препаратов. По фармакологическим характеристикам китрил имеет значительные преимущества по сравнению с другими антагонистами 5-HT₃-рецепторов. Китрил блокирует 5-HT₃-рецепторы более эффективно, в 2 раза превосходит навобан и в 5—10 раз — зофран. Препарат обладает более длительным периодом полужизни, а именно 9—11 ч (навобан 7,3 ч, зофран 4,5 ч), что может обеспечить его продолжительный эффект [1, 10].

В медицинской практике частота полного противорвотного эффекта при введении китрила достигает 50—60% при высокоэметической химиотерапии. Число наблюдений неэффективного применения китрила (более 4 эпизодов рвоты за 24 ч) минимальное. При введении более 60 мг/м² цисплатина оно составило 3,2% (из 380 больных), при среднеэметической химиотерапии — 3,4% [14].

Рациональная доза китрила — 3 мг внутривенно за 5 мин до химиотерапии. Не было получено различий результатов при применении 3 и 12 мг китрила [15].

Увеличение противорвотного эффекта китрила может быть достигнуто при дополнительном использовании кортикостероидов, хотя механизмы такого эффекта остаются неясными. Рациональные режимы комбинации китрила с кортикостероидами в настоящее время изучаются.

278 больных получили среднеэметическую химиотерапию с китрилом или с китрилом и дексаметазоном. Полный противорвотный эффект в первые 24 ч получен у 75,9 и 85% больных соответственно [3].

У 408 больных при среднеэметической химиотерапии сравнили эффективность китрила (3 мг) и его комбинации с дексаметазоном (8 мг внутривенно (в/в) до, затем после химиотерапии по 4 мг перорально каждые 6 ч, 4 дозы). В первые 24 ч полный эффект против рвоты получен у 73,3 и 92,6% больных, против тошноты — у 48,1 и 71,9% соответственно [5, 6].

М. R. Lichinitser, A. G. Kirsanov

STUDY OF KYTRIL FOR THE CONTROL OF EMESIS IN PATIENTS RECEIVING CYTOSTATIC CHEMOTHERAPY

Cancer Research Center RAMS, Moscow

Cisplatin at a dose 60 mg/m² and higher is known to induce acute emesis in 95% of patients. The emesis lasting for many days presents a serious problem and a reason for the patients to refuse further treatment.

Cisplatin is a highly emetic drug. Other cytostatic drugs such as cyclophosphamide (600-1000 mg/m²), adriamycin (>50 mg/m²), epirubicin (>75 mg/m²), carboplatin (>300 mg/m²), cisplatin (<60 mg/m²) are considered medium-emesis chemotherapies.

Antiemetic drugs have changed the doctors' and patients' idea of modern chemotherapy for malignant diseases. Kytril (SmithKline Beecham) is a most efficient antiemetic drug. By its pharmacological characteristics kytril is much superior to many 5-HT₃ receptor antagonists. Its 5-HT₃ blocking potential is two-fold as high as compared to navoban and 5-10-fold higher as compared to zofran. The drug has a half-life of 9-11 hours (navoban 7.3 hours, zofran 4.6 hours) thus providing a longer antiemetic effect [1, 10].

Complete antiemetic response is achieved in 50-60% of patients receiving high-emesis chemotherapy. The rate of non-responders (more than 4 vomiting episodes for 24 hours) to kytril is minimal. For cisplatin at more than 60 mg/m² it was 3.2% (of 360 patients), for medium-emesis chemotherapy 3.4% [14].

Kytril rational dosage is 3 mg intravenously at 5 min before chemotherapy. Comparison of kytril administration at 3 and 12 mg discovered no difference in efficacy [15].

Kytril antiemetic effect may be increased by supplementary administration of corticosteroids, though mechanism of this effects is still unknown. Rational combinations of kytril and corticosteroids are under study.

A study of kytril in comparison with kytril plus dexamethasone was performed in 278 patients receiving medium-emesis chemotherapy. Complete antiemetic effect was achieved within the first 24 hours in 75.9 and 85% of the patients, respectively [3].

In another study of 408 patients receiving medium-emesis chemotherapy kytril (3 mg) was compared with Kytril plus dexamethasone (8 mg intravenously before and 4 mg *per os* after chemotherapy every 6 hours, 4 doses). Within the first 24 hours complete control of vomiting was achieved in 73.3 and 92.6%, of nausea in 48.1 and 71.9% of the patients, respectively [5, 6].

Good results (complete response 60-80%) was achieved in a variety of studies in which kytril was administered in combination with dexamethasone to patients receiving cisplatin at more than 80 mg/m² [2, 7, 11-13].

Corticosteroids improve considerably results of kytril

Хорошие результаты (частота полного эффекта 60—80 %) получены в различных исследованиях при комбинации китрила и дексаметазона у больных, принимавших цисплатин в дозе более 80 мг/м² [2, 7, 11—13].

Кортикостероиды значительно улучшают результаты применения китрила при наличии факторов риска развития рвоты (женщины, возраст менее 45 лет, незначительное употребление алкоголя) [4].

Кортикостероиды меняли результат противорвотного применения китрила, если они были использованы дополнительно при II курсе. Так, при недостаточном эффекте китрила в период I курса добавление метилпреднизолона обеспечило полный эффект у 11 (61%) из 18 больных при II курсе химиотерапии [9].

Вопрос о режиме применения кортикостероидов в комбинации с китрилом остается неясным. Более часто применяется однократное введение дексаметазона в дозе 8 мг до химиотерапии. Между тем, возможно, что многократное в течение 5 дней введение кортикостероидов может быть полезным для снижения частоты острой и отложенной рвоты. Сорока больным, получавшим 80 мг/м² цисплатина, вводили 3 мг китрила в/в самостоятельно или в комбинации с метилпреднизолоном (250 мг в/в до и после цисплатина в 1-й день, затем по 125 мг в/в ежедневно во 2—5-й день). Полный противорвотный эффект получен в первые 24 ч у 59 и 86% пациентов, во 2—7-й день у 13,6 и 59% соответственно [16].

Хороший результат получен при добавлении к комбинации китрил + дексаметазон прохлорперазина — антагониста рецепторов допамина; 45 больных получили цисплатин в дозе более 75 мг/м², китрил 3 мг в/в за 30 мин до цисплатина, дексаметазон 20 мг в/в за 45 мин до и 10 мг через 12 ч, прохлорперазин 15 мг перорально за 60 мин до и через 12 ч. Полный противорвотный эффект в первые 24 ч получен у 86,7% больных [8].

Цель данной работы — сравнение эффективности китрила и его комбинации с дексаметазоном для предупреждения рвоты и тошноты при повторных курсах цитостатической химиотерапии.

Материалы и методы. Китрил вводили в/в струйно в дозе 3 мг за 5 мин до химиотерапии (3 мг растворяли в 15 мл физиологического раствора и вводили в течение 30 с). Дексаметазон вводили в/в струйно в дозе 8 мг за 10 мин до химиотерапии (8 мг растворяли в 20 мл физиологического раствора). В случае возникновения рвоты в первые 24 ч (более 2 эпизодов в течение 2 ч) у всех пациентов планировалось введение одной или двух дополнительных доз китрила (по 3 мг).

Обследовали больных с различными злокачественными опухолями, прежде не получавшими цитостатическую химиотерапию, лечение которых предусматривало введение не менее двух курсов цисплатина в дозе более 80 мг/м² + другие цитостатические препараты. Все цитостатические препараты вводили только в течение одного дня, интервалы между курсами химиотерапии составляли 3—4 нед.

В исследование не включали больных со значительными нарушениями функции печени или почек (по биохимическим показателям), при наличии тошноты и/или рвоты в течение 1 нед до химиотерапии, с клиническими проявлениями метастазов в мозг, кишечной непроходимости, активной язвенной болезни, с одновременным приемом психотропных препаратов, бензодиазепинов, больших транквилизаторов, одновременной лучевой терапией, приемом других противорвотных лекарств.

При оценке результатов ежедневно (6 дней) регистрировали число эпизодов рвоты и степень тошноты. В первые 24 ч рвоту и тошноту регистрировали каждые 6 ч. Использована следующая классификация

therapy in patients at risk of emesis (females, age under 45, moderate alcohol consumption) [4].

Corticosteroids improved kytril antiemetic efficacy as administered during cycle 2. If kytril failed to produce a sufficient effect in cycle 1, the addition of methylprednisolone provided complete response in 11 (61%) of 18 patients in cycle 2 chemotherapy [9].

It is not clear yet what kytril plus corticosteroids schedules are the best. Single dexamethasone administration at 8 mg before chemotherapy is the most common. However, multiple corticosteroid administration for 5 days may contribute to the control of acute and delayed emesis. 40 patients receiving cisplatin at 80 mg/m² were given kytril 3 mg i.v. alone or in combination with methylprednisolone (250 mg i.v. before and after cisplatin on day 1 and at 125 mg i.v. daily on days 2 through 5). Complete emesis control was achieved within the first 24 hours in 59 and 86%, by day 2-7 in 13.6 and 59% of the patients, respectively [16].

High response rates were obtained after addition of the dopamine antagonist prochloroperazine to the kytril + dexamethasone combination. 45 patients received cisplatin at doses higher than 75 mg/m², kytril 3 mg i.v. at 30 min before cisplatin, dexamethasone 20 mg i.v. at 45 min before and 10 mg at 12 hours after cisplatin, prochloroperazine 15 mg *per os* at 60 min before and at 12 hours after cisplatin. Complete antiemetic effect was achieved within 24 hours in 86.7% of the patients [8].

The purpose of this study was to compare kytril and its combination with dexamethasone for prevention of nausea and vomiting in repeated cytostatic chemotherapy cycles.

Materials and Methods. Kytril was administered by i.v. bolus at a dose 3 mg at 5 min before chemotherapy (3 mg kytril was reconstituted in 15 ml saline solution to be injected for 30 s). Dexamethasone was administered by i.v. bolus at 8 mg 10 min before chemotherapy (8 mg dexamethasone was reconstituted in 20 ml saline). If vomiting occurred within 24 hours (more than 2 episodes for 2 hours) the patient received one or two additional kytril doses 3 mg.

The study was performed in patients with various malignancies without previous cytostatic chemotherapy, whose treatment design included not less than two cycles of cisplatin therapy at more than 80 mg/m² and other cytostatics. All cytostatics were administered on the same day, intercycle intervals were 3 to 4 weeks.

Criteria for exclusion from the study were considerable hepatic and renal function impairment (by biochemical findings), nausea and/or vomiting within 1 week before chemotherapy, clinical signs of brain metastases, intestinal obstruction, active ulcers, concomitant therapy with psychotropic drugs, benzodiazepine, potent tranquilizers, concomitant radiotherapy, other antiemetic therapy.

The number of vomiting episodes and nausea degree were recorded daily for 6 days. Within the first 24 hours nausea and vomiting were recorded every 6 hours. Classification of the antiemetic effect was as follows: complete response - no vomiting, considerable response 1 vomiting episode, inconsiderable response 2-4 vomiting episodes, no response more than 4 vomiting episodes. Nausea was ranked as none, mild, moderate or acute.

There were 43 patients receiving two or more cycles of cisplatin chemotherapy at 80-100 mg/m² plus other cytostatics. Kytril was given to 22 patients (group 1) in a total of 61 cycles, kytril plus dexamethasone (group 2) was administered in 56 treatment cycles.

Patients' characteristics and treatment undertaken in the two groups are summarized in tables 1 and 2. The groups were well balanced with respect to age, primary lesion site, alcohol consumption as well to the number of cycles including medium- and low-emesis chemotherapy in addition to cisplatin.

Таблица 1

Table 1

Характеристика больных, получивших китрил или комбинацию китрил + дексаметазон
Patient characteristics in the kytril and kytril + dexamethasone groups

Характеристика больных	Китрил	Китрил + дексаметазон
	число больных	
Пол / Sex:		
женщины / females	12	14
мужчины / males	10	7
Возраст, годы / Age, years:		
до 40 / under 40	3	7
41—50	8	6
51—60	7	3
старше 60 / above 60	4	5
Локализация первичной опухоли: Primary site:		
рак яичника / ovary	8	9
рак пищеварительного тракта gastrointestinal tract	6	4
рак легкого / lungs	3	3
другие злокачественные опухоли others	5	5
Употребление алкоголя: Alcohol consumption:		
не употребляли / none	13	16
незначительно / inconsiderable	3	3
умеренно / moderate	6	2
Всего больных / Total...	22	21
Patient characteristics	no. of patients	
	Kytril	Kytril + dexamethasone

противорвотного эффекта в течение 24 ч: полный эффект — рвоты нет; значительный эффект — 1 эпизод рвоты; незначительный эффект — 2—4 эпизода рвоты; без эффекта — более 4 эпизодов рвоты. Характеристика степени тошноты: нет; незначительная; средняя; острая.

Обследовали 43 больных, получивших два или более курсов химиотерапии цисплатином $80-100 \text{ mg/m}^2 \pm$ другие цитостатические препараты. Китрил был применен у 22 больных (1-я группа) в период 61 курса лечения, в сочетании с дексаметазоном — у 21 больного (2-я группа) при 56 курсах лечения.

Сведения о больных и лечении в обеих группах представлены в табл. 1 и 2. Как видно, обе группы больных сопоставимы по возрасту, локализации первичной опухоли, употреблению алкоголя. В 1-й группе было несколько меньше женщин. Число курсов, включавших в дополнение к цисплатину средне- и слабоэметогенную химиотерапию, было сходным в двух группах.

Результаты. При анализе противорвотного эффекта в первые 24 ч (день введения цитостатических препаратов) при всех курсах лечения обнаружено, что полный эффект достигнут в 54,1% случаев при введении китрила и 67,8% при введении комбинации китрила и дексаметазона, значительный эффект — в 11,5 и 17,9%, незначительный — в 32,8 и 14,3% соответственно.

Общая частота полного и частичного эффекта достоверно выше при введении китрила с дексаметазоном (85,7 и 65,6% соответственно; $p < 0,02$) (табл. 3; рис.1).

Таблица 2

Table 2

Режимы химиотерапии у 43 больных, получивших китрил или комбинацию китрил + дексаметазон
Chemotherapy schedules in 43 patients receiving kytril or kytril + dexamethasone

Лечение	Китрил	Китрил + дексаметазон
	число больных	
≥ 2 курсов химиотерапии, число больных > 2 chemotherapy cycles, No. of cases	22	21
Комбинация цисплатина ($80-100 \text{ mg/m}^2$) со среднеэметической химиотерапией (циклофосфан $\geq 600 \text{ mg/m}^2 \pm$ адриамицин $\geq 50 \text{ mg/m}^2$), число курсов Cisplatin ($80-100 \text{ mg/m}^2$) in combination with medium-emesis chemotherapy (cyclophosphamide $\geq 600 \text{ mg/m}^2 \pm$ adriamycin $\geq 50 \text{ mg/m}^2$), No. of cycles	38	36
Комбинация цисплатина ($80-100 \text{ mg/m}^2$) со слабоэметической химиотерапией (адриамицин $< 50 \text{ mg/m}^2$, 5-фторурацил, митоминин С), число курсов Cisplatin ($80-100 \text{ mg/m}^2$) in combination with low-emesis chemotherapy (adriamycin $> 50 \text{ mg/m}^2$, 5-fluorouracil, mitomycin C), No. of cycles	23	20
Всего курсов / Total No. of cycles...	61	56
Без введения дополнительной дозы китрила при всех курсах, число больных No additional kytril doses in any cycle, No. of cases	10	15
Без введения дополнительной дозы китрила хотя бы при одном курсе, число больных No additional kytril doses at least in one cycle, No. of cases	12	6
Дополнительное введение китрила в период I—IV курсов: Additional Kytril administration in cycles 1-4:		
I	6	3
II	10	2
III	3	2
IV	1	2
Всего / Total...	20	9
Treatment	No. of cases	
	Kytril	Kytril + dexamethasone

Results. Analysis of the antiemetic effect within the first 24 hours (day of cytostatics administration) in all treatment cycles discovered that complete response was achieved in 54.1% of the cases with kytril and in 67.8% with kytril plus dexamethasone, the respective rates of considerable response were 11.5 and 17.9%, of inconsiderable response 32.8 and 14.3%.

Total rate of complete and partial response was significantly higher after administration of kytril and dexamethasone (85.7 and 65.6%, respectively; $p < 0.02$) (table 3, see the figure). No response (more than 4 vom-

Таблица 3

Table 3

Рвота в первые 24 ч
(китрил или китрил + дексаметазон, анализ всех курсов)
Vomiting within the first 24 hours
(kytril or kytril + dexamethasone, all cycles)

Эффект	Китрил (61 курс)		Китрил + дексаметазон (56 курсов)	
	абс.	%	абс.	%
Полный (число эпизодов 0) Complete (no vomiting)	33	54,1	38	67,8
Значительный (число эпизодов 1) Considerable (1 episode)	7	11,5	10	17,9
Полный + значительный Complete + considerable	40	65,6	48	85,7
Незначительный (число эпизодов 2—4) Inconsiderable (2-4 episodes)	20	32,8	8	14,3
Отсутствие эффекта (число эпизодов более 4) No response (more than 4 episodes)	1	1,6	—	—
Response	No.	%	No.	%
	Kytril (61 cycles)		Kytril + dexamethasone (56 cycles)	

Отсутствие эффекта (число эпизодов рвоты более 4 за 24 ч) выявлено только в одном случае.

Тошнота обычно сопровождала рвоту. Общее число наблюдений тошноты в первые 24 ч было сходным в обеих группах, при этом степень тошноты была в большинстве случаев незначительной. Средняя степень тошноты наблюдалась реже при комбинации с дексаметазоном (12,5%) по сравнению только с китрилом (21,3%) (табл. 4).

Комбинация китрила с дексаметазоном несколько увеличила частоту полного и значительного эффекта при первом курсе лечения (85,7 и 77,3% соответственно), хотя наиболее очевидно такое различие в результатах при проведении II (90,5 и 54,6%; $p < 0,01$) и последующих (85,7 и 65,6%; $p < 0,02$) курсов лечения (табл. 5).

Изучена частота рвоты и тошноты в 1-й и 2-й группах при анализе результатов каждые 6 ч в первые 24 ч. Отмечено, что в первые 6 ч частота рвоты (2—4 эпизода) значительно реже в группе больных, получивших китрил и дексаметазон (1,8%), чем только китрил (11,5%). Сходные результаты получены и в отношении тошноты (1,6 и 16,4%). Различия статистически достоверны ($p < 0,01$).

При анализе всех результатов важно учесть, что необходимость введения дополнительной дозы китрила при числе эпизодов рвоты 2 раза в течение 1 ч возникала в два раза реже при введении китрила с дексаметазоном (9/56 — 16%; 20/61 — 32,8%; $p < 0,01$) (см. табл. 2). В группе больных, получивших китрил, 3 больных получили дополнительную дозу китрила в период трех курсов, 2 больных — в период двух курсов, 7 больных —

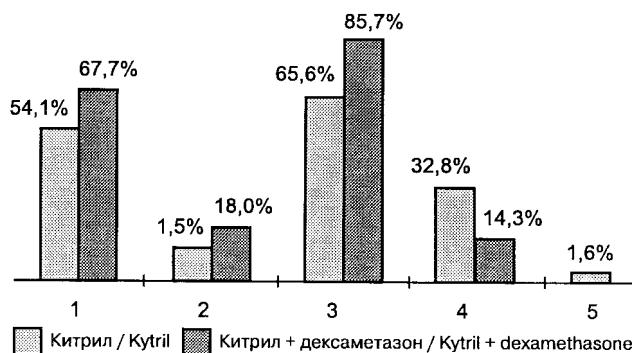


Рис. 1. Контроль рвоты в первые 24 ч (китрил — 61 курс, китрил + дексаметазон — 56 курсов).

1 — полный эффект (рвоты нет), 2 — значительный (1 эпизод), 3 — полный + значительный (0—1), 4 — незначительный (2—4), 5 — без эффекта (более 4).

Fig. 1. Vomiting control within the first 24 hours (kytril 61 cycles, kytril + dexamethasone 56 cycles)

1, complete response (no vomiting); 2, considerable response (1 episode); 3, complete + considerable (0-1); 4, inconsiderable (2-4); 5, no response (more than 4).

iting episodes for 24 hours) was detected in 1 case only.

Vomiting was usually accompanied by nausea. Total numbers of nausea events within the first 24 hours were similar in the two groups, the nausea mainly being mild. Moderate nausea was less frequent in kytril plus dexamethasone group (12.5%) as compared to kytril alone (21.3%) (table 4).

The kytril plus dexamethasone combination increased the rate of complete and partial response in cycle 1 treatment (85.7 vs 77.3%, respectively), while this difference was more marked in cycle 2 (90.5 vs 54.6%, $p < 0,01$) and further cycles (85.7 vs 65.6%, $p < 0,02$) (table 5).

Emesis was recorded in groups 1 and 2 every 6 hours within the first 24 hours. Vomiting (2-4 episodes) was less frequent within the first 6 hours in the kytril + dexamethasone group (1.8%) than in the kytril group (11.5%). Nausea rates were similar (1.6 vs 16.4%). The differences were statistically significant ($p < 0.01$).

The need in additional kytril doses at vomiting more than 2 episodes within 1 hour arose two-fold less frequently in the kytril + dexamethasone group (9/56, 16%; 20/61, 32.8%; $p < 0.01$) (see table 2). In the kytril group additional drug doses were given to 3 patients during three cycles, to 2 patients during two cycles, to 7 patients during one cycle. In the combination group additional kytril doses were given to 1 patient during three cycles, to 1 patient during two cycles, to 4 patients in one cycle. The results were not age- or sex-dependent.

There are factors that may influence emesis occurrence during cytostatic chemotherapy. However, in this study we failed to find any effect of the patients' sex or age on emesis frequency in any of the groups. It was not possible to evaluate the significance of alcohol consumption because 80% of the patients did not take alcohol at all. The addition of medium- or low-emetic chemotherapy to cisplatin failed to have any effect on the results in both groups.

в период одного курса. При использовании комбинации китрила с дексаметазоном дополнительную дозу китрила в период трех курсов получил 1 больной, в период двух курсов — 1 больной, только при одном курсе — 4 больных. Пол и возраст больных не повлияли на результаты.

На возникновение рвоты и тошноты при цитостатической химиотерапии могут влиять некоторые факторы. Однако в данном исследовании не обнаружено влияния пола и возраста больных на частоту рвоты и тошноты в обеих группах. Роль различий в употреблении алкоголя на результаты не может быть выяснена, поскольку 80% больных алкоголь не употребляли. Дополнение к дисплатину средне- или слабоэметогенной химиотерапии не оказало влияния на результаты в обеих группах.

Важное значение при оценке эффективности противоземетической терапии имеет характеристика отложенной рвоты и тошноты, возникающих позже 24 ч после введения цитостатиков.

В основном время появления отложенной рвоты в обеих группах — 48—72 ч после химиотерапии, обычно она была значительно менее выражена по сравнению с рвотой в первые 24 ч, ее длительность 1—2 дня.

Установлено, что контроль рвоты в первые 24 ч значительно влияет на частоту развития отложенной рвоты. Различия в группах больных без и с рвотой в первые 24 ч получены в обеих группах ($p < 0,02$). При использовании китрила частота отложенной рвоты составила 27,3 и 57%, при введении китрила и дексаметазона — 21 и 50% соответственно.

При анализе общей группы больных установлено, что

Таблица 4

Table 4

Тошнота в первые 24 ч при использовании китрила или комбинации китрил + дексаметазон (анализ всех курсов)
Nausea within the first 24 hours (kytril or kytril + dexamethasone, all cycles)

Тошнота с рвотой или без нее	Китрил (61 курс)		Китрил + дексаметазон (56 курсов)	
	абс.	%	абс.	%
Тошнота + рвота Nausea + vomiting	28	45,9	18	32,1
Тошнота без рвоты Nausea without vomiting	15	24,6	19	33,9
Всего / Total...	43	70,5	37	66,0
Незначительная / Mild Средняя / Moderate	30	49,2	30	53,6
	13	21,3	7	12,5
Nausea with/without vomiting	No.	%	No.	%
	Kytril (61 cycles)		Kytril + dexamethasone (56 cycles)	

Delayed emesis, i. e. nausea and vomiting occurring after 24 hours following cytostatic chemotherapy, is of much importance for evaluation of antiemetic therapy efficacy. Time of delayed emesis was usually 48-72 hours following chemotherapy, its severity was as a rule less marked than within the first 24 hours, the emesis duration was 1-2 days.

Таблица 5

Table 5

Рвота в первые 24 ч при использовании китрила или комбинации китрил + дексаметазон (анализ I, II и всех курсов химиотерапии)
Vomiting within the first 24 hours (kytril or kytril + dexamethasone, cycles 1, 2 and all chemotherapy cycles)

Эффект	Китрил (22 больных; 61 курс)						Китрил + дексаметазон (21 больной; 56 курсов)					
	I курс		II курс		все курсы		I курс		II курс		все курсы	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Полный (число эпизодов 0) Complete (no vomiting)	13	59,1	10	45,5	33	54,1	13	61,9	16	76,2	38	67,8
Значительный (число эпизодов 1) Considerable (1 episode)	4	18,2	2	9,1	7	11,5	5	23,8	3	14,3	10	17,9
Полный + значительный Complete+considerable	17	77,3	12	54,6	40	65,6	18	85,7	19	90,5	48	85,7
Незначительный (число эпизодов 2—4) Inconsiderable (2-4 epi- sodes)	5	22,7	9	40,9	20	32,8	3	14,3	2	9,5	8	14,3
Отсутствие эффекта (число эпизодов более 4) No response (more than 4 episodes)	—	—	1	4,5	1	1,6	—	—	—	—	—	—
Response	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
	Cycle 1		Cycle 2		All cycles		Cycle 1		Cycle 2		All cycles	
	Kytril (22 patients, 61 cycles)						Kytril + dexamethasone (56 cycles)					

Таблица 6

Table 6

Характеристика отложенной рвоты при использовании китрила (К) или комбинации китрил + дексаметазон (К + Д) в зависимости от переносимости химиотерапии в первые 24 ч (анализ всех курсов лечения)

Delayed vomiting after administration of kytril (K) or combination kytril+dexamethasone (K + D) with respect to chemotherapy tolerance within the first 24 hours (all treatment cycles)

Группа больных	Лечение	Число курсов	Отсроченная (более 24 ч) рвота	Число эпизодов рвоты за 24 ч		Длительность рвоты	
				1	2—4	1-й день	2—3-й дни
Без рвоты в первые 24 ч No vomiting within 24 h	К	33	9 (27,3)	2 (22,2)	7 (77,8)	4 (44,4)	5 (55,6)
	К + Д	38	8 (21)	3 (37,5)	5 (62,5)	4 (50)	4 (50)
С рвотой в первые 24 ч Vomiting within 24 h	К	28	16 (57)	12 (75)	4 (25)	12 (75)	4 (25)
	К + Д	18	9 (50)	5 (55,6)	4 (44,4)	5 (55,6)	4 (44,4)
Всего / Total...	К	61	25 (41)	14 (56)	11 (44)	16 (64)	9 (36)
	К + Д	56	17 (30)	8 (47,1)	9 (52,9)	9 (52,9)	8 (47,1)
Patient group	Treatment	No. of cycles	Delayed (>24 h) vomiting	1	2-4	1 day	2-3 days
				No. of vomiting episodes within 24 h		Vomiting duration	

Примечание. В скобках указано процентное соотношение.
Note. Numbers in parentheses show percentage.

добавление дексаметазона к китрилу несколько улучшило контроль отложенной рвоты (41 и 30%) (табл. 6).

Отложенная тошнота средней степени также наблюдалась без существенных различий в обеих группах (17 и 10 курсов; и 27,9 и 17,9%).

Выводы. 1. Китрил является высокоэффективным противорвотным препаратом при химиотерапии цисплатином 80—100 мг/м² в комбинации со средне- и низкоэметической химиотерапией, частота полного и значительного эффекта в первые 24 ч составляет 65,6% (полный эффект — 54,1%).

2. Дополнительное введение дексаметазона с китрилом увеличивает частоту полного и значительного противорвотного эффекта в первые 24 ч — 82,7% (полный эффект — 64,7%).

3. Дексаметазон уменьшает интенсивность рвоты при частичном эффекте, при этом необходимость введения дополнительной дозы китрила в обеих группах составила 16% (китрил) и 32,8% (китрил + дексаметазон).

4. Дексаметазон в комбинации с китрилом уменьшает возникновение рвоты в первые 6 ч.

5. Дополнительное применение дексаметазона с китрилом снижает частоту средней степени тошноты (12,5 и 21,3%).

6. Предупреждение рвоты в первые 24 ч значительно уменьшило возникновение отложенной рвоты при введении китрила с дексаметазоном и китрила. При отсутствии рвоты в первые 24 ч отложенная рвота появилась в 27,3 и 21% курсов, при возникновении рвоты в первые 24 ч — в 57 и 50% курсов. Добавление дексаметазона к китрилу незначительно уменьшило частоту отложенной рвоты (30 и 41%).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Andrews P. et al. // Eur. J. Cancer. — 1992. — Vol. 28A, Suppl. 1. — P. 2—6.
2. Carmichael J. et al. // Eur. Conf. on Clinical Oncology, 7th. — Jerusalem, 1993. — Abstract 1161.

Vomiting control within the first 24 hours is known to influence frequency of delayed vomiting. Significant difference between patients with and without vomiting within the first 24 hours were obtained in both groups ($p < 0.02$). In the kytril group the respective rates were 57 and 27.3%, in the kytril+dexamethasone group 50 and 21%.

The addition of dexamethasone to kytril ameliorated control of the delayed vomiting (41 and 30%) (table 6).

Delayed nausea frequencies in the two groups were similar (17 and 10 cycles; 27.9 vs 17.9%).

Conclusions. 1. Kytril is a high-efficacy antiemetic drug in chemotherapy with cisplatin at 80-100 mg/m² in combination with medium- and low-emetic chemotherapy, the rate of complete and considerable response within the first 24 hours was 65.6% (complete response 54.1%).

2. Addition of dexamethasone to kytril increases the rate of complete and considerable antiemetic response within the first 24 hours to 82.7% (complete response 64.7%).

3. Dexamethasone reduced vomiting intensity in partial response, administration of additional kytril doses was needed in 16% of cycles in the kytril group against 32.8% in the kytril+dexamethasone group.

4. Dexamethasone in combination with Kytril reduces vomiting occurrence within the first 6 hours.

5. Additional administration of dexamethasone with kytril reduces frequency of moderate vomiting (12.5 and 21.3%).

6. Emesis prevention within the first 24 hours reduced considerably occurrence of delayed vomiting in the kytril and the kytril + dexamethasone groups. In cases without vomiting within the first 24 hours delayed vomiting occurred in 27.3 and 21% of cycles against 57 and 50% in cases with vomiting within the first 24 hours. The addition of dexamethasone to kytril produced but slight effect on frequency of delayed vomiting (30 vs 41%).

3. Carmichael J. et al. // Br. J. Cancer. — 1994. — Vol. 70, N 6. — P. 1161—1164.
4. Dilly S. et al. // Proc. ASCO. — 1994. — Vol. 13. — P. A1550.
5. Italian Group for Antiemetic Research (IGAR) // J. clin. Oncol. — 1995. — Vol. 13, N 9. — P. 2417—2426.
6. Italian Group for Antimetetic Research (IGAR) // New Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 332, N 1. — P. 1—5.
7. Heron J. et al. // Ann. Oncol. — 1994. — Vol. 5, N 7. — P. 579—584.
8. Hesketh P. et al. // Proc. ASCO. — 1996. — N 1754. — P. 540.
9. Hirota T. et al. // Gan-To-Kagaku-Ryoho. — 1994. — Vol. 21, N 1. — P. 91—96.
10. Kutz K. et al. // Ann. Oncol. — 1993. — Vol. 4, Suppl 3. — P. 15—18.

11. Latrielle J. et al. // Eur. Conf. Clin. Oncol. — Yerusalem, 1993. — Abstract 1161.
12. Nukariya N. et al. // Gan-To-Kagaku-Ryoho. — 1995. — Vol. 22, N 12. — P. 1821—1829.
13. Ohmatsu H. et al. // Jap. J. Cancer Res. — 1994. — Vol. 85, N 11. — P. 1151—1158.
14. Palmer R. et al. // Proc. ASCO. — 1994. — Vol. 13. — P. A437.
15. Soukop M. // Support Care Cancer. — 1994. — Vol. 2, N 3. — P. 177—183.
16. Tsuchiya S. et al. // Proc. ASCO. — 1994. — Vol. 13. — P. A1584.

Поступила 27.01.97 / Submitted 27.01

© Коллектив авторов, 1997
УДК 616.155.3-007.1:612.0393

М. Б. Бычков, Д. А. Бодягин, В. И. Борисов, Э. К. Возный,
М. Л. Гершанович, В. А. Горбунова, Д. Б. Корман,
Э. Р. Переверзева, А. Б. Сыркин, И. Д. Трещалин,
Е. М. Трещалина

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ИЗУЧЕНИЕ НОВОГО СТИМУЛЯТОРА ЛЕЙКОПОЭЗА ПОЛИДАНА

НИИ клинической онкологии, НИИ экспериментальной
диагностики и терапии опухолей, ТОО «Токсофарм»; МНИОН
им. П. А. Герцена; НИИ диагностики и хирургии Минздрава РФ;
больница №40, Москва; НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова
Минздрава РФ, Санкт-Петербург

В последнее время появились препараты, обладающие способностью стимулировать пролиферацию и дифференцировку кроветворных клеток в условиях цитопений различного происхождения. Предложенные для терапии лейкопений предшественники синтеза нуклеиновых кислот нуклеинат натрия, пентоксил, метацил и лейкоген обладают слабой способностью стимулировать гранулоцитопоз [2]. Высокоэффективные гемостимуляторы из группы колониестимулирующих факторов, такие, как лейкомакс, неупоген и др., несвободны от побочных эффектов [5]. В связи с этим остается актуальным поиск других эффективных и более щадящих стимуляторов.

Экзогенная ДНК в качестве лечебного средства давно привлекает внимание ученых [3]. Благодаря исследованиям в нашей стране было установлено, что ДНК ускоряет деление кроветворных клеток у крыс. Вследствие этого животные, подвергнутые жесткому рентгеновскому или нейтронному облучению или лечению высокотоксичными веществами с развитием глубокой цитопении, выживают в результате быстрого восстановления поврежденного кроветворения. Японские ученые выделили из вакцины БЦЖ и изучили смесь ДНК и РНК. Они обнаружили, что эта смесь стимулирует высвобождение из лимфоцитов фактора, активирующего макрофаги, и установили, что этот фактор — комплекс интерферона с другими цитокинами.

Эти и другие исследования биологических свойств нуклеиновых кислот послужили основанием для создания и целенаправленного изучения смеси ДНК и РНК

М. Б. Бычков, Д. А. Бодягин, В. И. Борисов,
Е. К. Возный, М. Л. Гершанович, В. А. Горбунова,
Д. Б. Корман, Э. Р. Переверзева, А. Б. Сыркин,
И. Д. Трещалин, Е. М. Трещалина

EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDY OF A NEW LEUKOPOIESIS STIMULATOR POLYDAN

Research Institute of Experimental Diagnosis and Therapy
of Tumors, Research Institute of Clinical Oncology, N. N. Blokhin
CRC RAMS; Toxopharm Company; P. A. Herzen Moscow
Oncology Institute; Research Institute of Diagnosis and Surgery,
RF Health Ministry; Hospital No. 40, Moscow; N. N. Petrov
Oncology Institute, RF Health Ministry, St. Petersburg

A number of drugs have been developed recently that stimulate hemopoietic cell proliferation and differentiation in patients with cytopenia of various origins. Nucleic acid synthesis progenitors such as sodium nucleinate, pentoxyl, metacyl and leukogen proposed for leukopenia management demonstrate but poor ability to enhance granulocytopenia [2]. High-efficiency hemostimulators belonging to the class of colony-stimulating factors, such as leukomax, neupogen and others are not free from adverse side effects [5]. Therefore there is a need in new more efficient and less toxic stimulators.

Exogenous DNA has for a long time been attracting scientists' attention as a therapeutical [3]. Studies performed in this country showed DNA to accelerate hemopoietic cell division in rats. Owing to this agent animals undergoing hard x-ray or neutron irradiation or treatment with high-toxicity substances resulting in deep cytopenia survived due to rapid hemopoiesis recovery. Japanese scientists isolated from BCG vaccine and studied a mixture of DNA and RNA. They found the mixture to stimulate release of a macrophage-activating factor from lymphocytes, the factor discovered being a complex of interferon with other cytokines. These and other studies of biological characteristics of nucleic acids provided a rationale for development and purposeful study of DNA and RNA mixtures as a potential hemostimulator.

Over the last 5 years the Research and Production Enterprise 'Pharmec' together with a Russian Manufacturing company 'Pharmec-Space' have been devel-