

Э. Бах, А. Престрад, П. Хескет от имени Американского общества клинической онкологии

Антиэметики: обновленное руководство Американского общества клинической онкологии

Первое руководство Американского общества клинической онкологии (ASCO) по применению антиэметических препаратов было опубликовано в 1999 г., обновленная версия этого руководства вышла 26 сентября 2011 г. В ней представлены рекомендации, основанные на данных доказательной медицины, по профилактике и лечению тошноты и рвоты у пациентов, получающих химиотерапию (ХТ) и/или лучевую терапию (ЛТ) по поводу любого неопластического заболевания.

Тошнота и рвота, вызванные проведением ХТ

Высоко- и умеренно эметогенные антинеопластические препараты могут провоцировать появление тошноты, рвоты как в течение первых 24 ч после проведения ХТ (острая тошнота/рвота), так и по прошествии суток с момента приема химиотерапевтических препаратов (отсроченная тошнота/рвота). Представленное руководство содержит рекомендации по профилактике возникновения обоих видов тошноты и рвоты. Потенциальная

| Эметогенный риск | | | |
|---|--|--|--|
| Высокий | Умеренный | Низкий | Минимальный |
| Кармустин Цисплатин Циклофосфамид (в дозе ≥ 1500 мг/м ²) Дактарбазин Дакартозин Мехлоретамин Стрептозоцин | Азацитидин Алемтузумаб Бендамустин Карбоплатин Клофарабин Циклофосфамид (в дозе < 1500 мг/м ²) Цитарабин (в дозе > 1000 мг/м ²) Даунорубин* Доксорубин* Эпирубин* Идарубин* Ифосфамид Иринотекан Оксалиплатин | Фторурацил Бортезомиб Кабазитаксел Катумоксомаб Цитарабин (в дозе ≤ 1000 мг/м ²) Доцетаксел Доксорубин Этопозид Гемцитабин Иксабепилон Метотрексат Митоминин Митоксантрон Паклитаксел Панитумумаб Пеметрексед Темсиrolimus Топотекан Трастузумаб | 2-Хлордезоксиаденозин Бевацизумаб Блеомицин Бусульфид Цетуксимаб Флударабин Пралатрексат Ритуксимаб Винбластин Винкристин Винорелбин |

* В комбинации с циклофосфамидом относятся к группе высокого риска.

Таблица 2. Дозы антиэметиков в зависимости от степени эметогенности используемых химиотерапевтических препаратов

| Препараты | Дозы при проведении однократной ХТ | Дозы при проведении последовательной ХТ | |
|---|------------------------------------|--|--|
| | | Высокий эметогенный риск | Умеренный эметогенный риск** |
| Антагонисты NK ₁ -рецепторов | Апрепитант | 125 мг per os | 80 мг per os, 2-й и 3-й день |
| | Фосапрепитант | 150 мг в/в | |
| Антагонисты 5-HT ₃ -рецепторов | Гранисетрон | 2 мг per os; 1 мг или 0,01 мг/кг в/в | |
| | Ондасетрон | 8 мг per os 2 p/сут; 8 мг или 0,15 мг/кг в/в | |
| | Палонсетрон | 0,50 мг per os 2 p/сут; 0,25 мг в/в | |
| | Доласетрон | 100 мг только per os | |
| | Трописетрон | 5 мг per os; 5 мг в/в | |
| Рамосетрон | 0,3 мг в/в | | |
| Кортикостероид* | Дексаметазон | 12 мг per os или в/в | 8 мг per os или в/в; 2-3-й день или 2-4-й день |
| | | | |
| Антагонист 5-HT ₃ -рецепторов | Палонсетрон | 0,50 мг per os 2 p/сут; 0,25 мг в/в | |
| | Дексаметазон | 8 мг per os или в/в | 8 мг; 2-й и 3-й день |
| Кортикостероид | Дексаметазон | 8 мг per os или в/в | |
| | | | |
| Низкий эметогенный риск | | | |
| Кортикостероид | Дексаметазон | 8 мг per os или в/в | |

* Указана доза дексаметазона для пациентов, получающих рекомендованную трехкомпонентную схему антиэметогенной терапии в связи с использованием высокоэметогенных химиопрепаратов. В случае, если больной не получает апрепитант, доза дексаметазона должна быть увеличена до 20 мг/сут в 1-й день ХТ и до 16 мг/сут на 2-й и 4-й день.
** При назначении антагонистов NK₁-рецепторов показаны антиэметики в дозах, рекомендованных при использовании химиопрепаратов из группы высокого эметогенного риска. Кортикостероид в этом случае применяется только в 1-й день ХТ (доза дексаметазона – 16 мг/сут).

эметогенность внутривенных антинеопластических препаратов представлена в таблице 1 (первоначально эта классификация была разработана Международной ассоциацией специалистов в области симптоматической терапии злокачественных заболеваний (Multinational Association of Supportive Care in Cancer, MASCC); в руководстве представлена ее версия, адаптированная экспертами ASCO).

Рекомендуемые дозы антиэметических препаратов приведены в таблице 2.

Клинический вопрос 1

Какая терапия является оптимальной для предупреждения появления тошноты и/или рвоты при применении высокоэметогенных антинеопластических препаратов?

Рекомендация. Пациентам, получающим высокоэметогенную ХТ, рекомендуется назначать комбинацию из трех противорвотных средств: антагониста NK₁-рецепторов (апрепитант в 1-3-й день ХТ; фосапрепитант только в 1-й день), антагониста 5-HT₃-рецепторов (только в 1-й день) и дексаметазона (в 1-3-й или 1-4-й день). В обновленном руководстве рекомендуется рассматривать комбинацию антрациклина и циклофосфамида (АС) в качестве высокоэметогенного режима ХТ.

Обновленный анализ литературных данных. Исследование, проведенное Hoshi и соавт. и представленное на заседании MASCC в 2007 г., подтвердило целесообразность дополнительного назначения апрепитанта больным, получающим высокоэметогенную ХТ. Уео и соавт. установили, что общий контроль над заболеванием и полный ответ на проводимую терапию были несколько выше у пациентов, получавших комбинацию ондасетрона с дексаметазоном, по сравнению с больными, принимавшими апрепитант. Несовпадение между основными результатами приведенных исследований, вероятно, было обусловлено небольшим размером выборки в работе Уео и соавт.

Исследование эквивалентности внутривенного введения и перорального приема апрепитанта по сравнению с фосапрепитантом, в котором приняли участие более 2200 больных, показало одинаковую эффективность этих препаратов в достижении полного ответа на проводимую терапию. Фосапрепитант вводится внутривенно только 1 раз перед проведением ХТ.

В пилотном исследовании, выполненном Herington и соавт., сравнивалась эффективность однократного приема апрепитанта в дозе 125 мг со стандартной 3-дневной схемой введения этого препарата. На протяжении всего периода наблюдения не было зафиксировано достоверных различий в достижении полного ответа на проводимую терапию и возникновении эпизодов рвоты. Необходимо проведение дополнительных исследований для изучения эквивалентности двух режимов перорального приема апрепитанта, а также для подтверждения высокой эффективности однократного приема этого препарата.

В пилотном исследовании, представленном на заседании MASCC в 2010 г., сравнивали эффективность оланзапина и апрепитанта, принимаемых в сочетании с палонсетроном и дексаметазоном. Достижение полного ответа в группе пациентов, рандомизированных для приема оланзапина, было сопоставимо с таковым у больных, получавших апрепитант. На протяжении всего исследования контроль тошноты в группе апрепитанта значительно превосходил аналогичный показатель в группе оланзапина ($p < 0,01$). Необходимо проведение дополнительных исследований для оценки эффективности оланзапина при назначении высокоэметогенной ХТ.

Одновременный прием препаратов из группы антрациклинов и циклофосфамида теперь классифицируется как высокоэметогенный режим ХТ. Данные, полученные в плацебо контролируемых исследованиях, свидетельствуют, что указанная комбинация вызывает

появление рвоты у 85% больных, не получающих антиэметические препараты с профилактической целью (в исследовании Hesketh и соавт., опубликованном в 1997 г., было отмечено развитие рвоты у 90% пациентов, принимавших высокоэметогенные препараты).

Клинический вопрос 2

Какая терапия является оптимальной для предупреждения появления тошноты и/или рвоты при применении умеренно эметогенных антинеопластических препаратов?

Рекомендация. Пациентам, получающим умеренно эметогенную ХТ, рекомендуется назначать комбинацию из двух противорвотных средств: палонсетрона (в 1-й день ХТ) и дексаметазона (с 1-го по 3-й день ХТ). При невозможности применения палонсетрона его можно заменить антагонистом 5-HT₃-рецепторов I поколения, желателен гранисетрон или ондасетрон.

Имеются ограниченные данные доказательной медицины в пользу возможного включения апрепитанта в указанную схему антиэметической терапии. Если планируется назначать апрепитант пациентам, получающим умеренно эметогенную ХТ, целесообразно дополнительно включить любой препарат из группы антагонистов 5-HT₃-рецепторов.

Обновленный анализ литературных данных 2а: эквивалентность антагонистов 5-HT₃-рецепторов. Эксперты Кокрановского сотрудничества опубликовали систематический обзор, посвященный изучению эффективности антагонистов 5-HT₃-рецепторов в профилактике возникновения тошноты и рвоты при проведении ХТ. В большинстве исследований (16 испытаний, общее количество участников – 7808 человек) сравнивали эффективность ондасетрона и гранисетрона; в нескольких испытаниях исследовали результативность доласетрона и трописетрона; палонсетрону было посвящено только одно исследование. В Кокрановском систематическом обзоре отмечена эквивалентность ондасетрона гранисетрону; аналогичные сведения были получены в метаанализе 9 исследований, выполненном авторами вышеуказанного обзора. Результаты метаанализа продемонстрировали сопоставимую эффективность этих препаратов в достижении как отдельных (тошнота, рвота) конечных точек, так и комбинированной конечной точки (тошнота + рвота) во время острой и отсроченной фаз лечения. Профили побочных явлений при приеме этих двух представителей антагонистов 5-HT₃-рецепторов I поколения были практически аналогичными.

В метаанализе Jodan и соавт. изучалась эффективность представителей антагонистов 5-HT₃-рецепторов только I поколения. В этой работе (выполненной на основании изучения результатов 27 исследований) была подтверждена эквивалентность гранисетрона и ондасетрона; дополнительная оценка данных метаанализа показала, что гранисетрон превосходит трописетрон.

В 3 исследованиях сравнивалась эффективность палонсетрона с таковой ондасетрона и гранисетрона. Данные, полученные в 2 ширококомасштабных испытаниях, свидетельствуют, что палонсетрон обеспечивает максимальную защиту от возникновения как тошноты, так и рвоты, особенно на протяжении 24-120 ч после завершения ХТ; полный ответ на проводимую терапию при приеме палонсетрона в дозе 0,75 мг был достигнут в 48 и 57% случаев. В третьем испытании была зарегистрирована незначительная разница в достижении полного ответа на проводимую терапию на протяжении первых 24 ч после проведения ХТ. В отсроченную фазу полный ответ был достигнут в 83% случаев при применении палонсетрона и в 72% случаев при приеме гранисетрона ($p < 0,07$).

Указанные исследования (сравнение палонсетрона с антагонистами 5-HT₃-рецепторов I поколения, дексаметазоном) были проведены в популяции больных с комбинированным эметическим риском, а не в группе пациентов, получающих не-АС умеренно эметогенную ХТ. Преимущества палонсетрона были показаны в исследовании, проведенном Saito и соавт. Так, в случаях, когда антагонист NK₁-рецепторов не назначался вместе с цисплатином и АС-химиотерапией, комбинация палонсетрона с дексаметазоном превосходила таковую гранисетрона с дексаметазоном. Сочетание

палонсетрона с дексаметазоном также превосходило комбинацию антагониста 5-НТ₃-рецепторов с дексаметазоном при проведении умеренно эметогенной ХТ без использования АС.

Обновленный анализ литературных данных 2b: антагонисты NK₁-рецепторов при проведении умеренно эметогенной ХТ. Целесообразность назначения апрепитанта пациентам, получающим умеренно эметогенную ХТ, в дополнение к проводимому антиэметическому лечению изучалась только в одном исследовании. Подгрупповой анализ проводили с учетом вида используемой ХТ (АС или не-АС режим); было показано, что прием апрепитанта значительно улучшал антиэметическую защиту.

Одним из преимуществ назначения апрепитанта при применении умеренно эметогенных препаратов является сокращение длительности приема дексаметазона. Пациенты, получающие апрепитант, должны принять дексаметазон в только 1-й день ХТ, тогда как больные, не принимающие апрепитант, должны получать дексаметазон на протяжении 3 дней.

Обновленный анализ литературных данных 2c: доза дексаметазона. В 2 исследованиях сравнивалась эффективность приема дексаметазона в 1-й день ХТ с результативностью 3-дневного режима в комбинации с внутривенным введением палонсетрона. Результаты лечения больных, получавших дексаметазон в 1-й день и на протяжении 3 дней ХТ, были практически одинаковыми. Необходимо отметить, что рассматриваемые исследования были проведены с участием пациентов, получавших комбинацию АС, и больных, которым проводилась умеренно эметогенная ХТ.

Клинический вопрос 3

Какая терапия является оптимальной для предупреждения возникновения тошноты и/или рвоты при применении низкоэметогенных антинеопластических препаратов?

Рекомендация. Рекомендуется однократный прием 8 мг дексаметазона перед проведением ХТ.

Обновленный анализ литературных данных. Нет новых данных доказательной медицины.

Клинический вопрос 4

Какая терапия является оптимальной для предупреждения возникновения тошноты и/или рвоты при применении минимально эметогенных антинеопластических препаратов?

Рекомендация. Антиэметические препараты не должны рутинно назначаться перед/ после проведения ХТ.

Обновленный анализ литературных данных. Нет новых данных доказательной медицины.

Клинический вопрос 5

Какая терапия является оптимальной для предупреждения возникновения тошноты и/или рвоты при проведении высокоэметогенной ХТ?

Рекомендация. Пациентам должны быть назначены антиэметики исходя из максимального эметического риска используемых химиотерапевтических (антинеопластических) препаратов. Комбинация АС сегодня относится к группе высокоэметогенных.

Обновленный анализ литературных данных. Нет новых данных доказательной медицины.

Клинический вопрос 6

Какая роль отводится вспомогательным средствам в профилактике возникновения тошноты и/или рвоты при проведении противоопухолевой терапии?

Рекомендация. Лоразепам и дифенгидрамин являются эффективными вспомогательными средствами при проведении антиэметической терапии, однако эти лекарственные средства не рекомендуется использовать в качестве самостоятельных антиэметических препаратов.

Обновленный анализ литературных данных. Нет новых данных доказательной медицины. Авторы данного руководства обнаружили одно исследование, в котором изучалась целесообразность назначения вспомогательного средства (оланзапина) больным, получающим ХТ.

Тап и соавт. исследовали эффективность назначения оланзапина в комбинации с азасетроном и дексаметазоном. Преимущества приема оланзапина оказались более значимыми в отсроченном периоде. Данные, полученные при анализе качества жизни, связанного со здоровьем, также подтвердили целесообразность назначения оланзапина, особенно для достижения контроля над тошнотой, рвотой и снижением аппетита.

Клинический вопрос 7

Какая роль отводится дополнительной терапии и альтернативной медицине в профилактике возникновения

или достижения контроля над тошнотой и рвотой, обусловленной проведением ХТ?

Рекомендация. Отсутствуют доступные данные рандомизированных контролируемых исследований с соответствующими критериями включения для создания рекомендации относительно этих видов терапии.

Обновленный анализ литературных данных. В 2009 г. на ежегодном заседании ASCO были представлены результаты исследования III фазы, в котором изучалась эффективность корня имбиря по сравнению с плацебо. Достоверных различий в распространенности тошноты и рвоты среди пациентов, получавших корень имбиря и плацебо, не зафиксировано.

В 2010 г. эксперты Кокрановского сотрудничества опубликовали систематический обзор, рассматривавший эффективность стимуляции акупунктурных точек для профилактики возникновения тошноты и рвоты при проведении ХТ. В обзоре рассматривались различные виды акупунктуры, включая иглоукалывание, электроакупунктуру, мануальную акупунктуру, акупресуру, неинвазивную электростимуляцию. Наиболее значимым результатом этого исследования является выявление протекторного эффекта аутоакупресуры в отношении тошноты. В соответствии с данными, представленными в кокрановском обзоре, эффективность аутоакупресуры регистрировали только в 1-й день проведения ХТ, при этом она не защищала от развития рвоты. Этот метод может быть эффективным при условии его комбинации с соответствующими фармакологическими препаратами либо при назначении больным преждевременной или неконтролируемой тошноты и рвотой.

Особые популяции

Клинический вопрос 8

Какая терапия является оптимальной для предупреждения возникновения тошноты и/или рвоты при проведении противоопухолевой терапии у детей?

Рекомендация. Детям, получающим высоко- или умеренно эметогенную ХТ, целесообразно назначать комбинацию антагонистов 5-НТ₃-рецепторов с кортикостероидом до начала ХТ. Таким пациентам для обеспечения адекватной антиэметической защиты может потребоваться назначение более высоких доз антагонистов 5-НТ₃-рецепторов по сравнению со взрослыми больными в связи со значительной изменчивостью фармакокинетических показателей у детей.

Обновленный анализ литературных данных. Специалисты Кокрановского сотрудничества опубликовали систематический обзор возможных методов лечения и профилактики тошноты и рвоты у детей при проведении ХТ. Всего было найдено 28 исследований; однако в небольшом количестве испытаний проводились одинаковые вмешательства, поэтому обзор носил преимущественно качественный характер. Авторы обзора утверждают, что добавление дексаметазона к новым антагонистам 5-НТ₃-рецепторов эффективно при проведении ХТ с использованием высокоэметогенных препаратов, а новые препараты из группы антагонистов 5-НТ₃-рецепторов превосходят I поколение этой группы лекарственных средств.

При поиске литературных источников были найдены два исследования, в одном из них изучалась эффективность апрепитанта у детей, в другом — эффективность и безопасность назначения палонсетрона детям.

Клинический вопрос 9

Какая терапия является оптимальной для предупреждения возникновения тошноты и/или рвоты у пациентов, получающих высокодозовую ХТ с трансплантацией стволовых клеток или костного мозга?

Рекомендация. Рекомендуется назначение комбинации антагонистов 5-НТ₃-рецепторов с дексаметазоном. Возможно применение апрепитанта, несмотря на немногочисленную доказательную базу его эффективности.

Обновленный анализ литературных данных. Исследование, проведенное Giralt и соавт., продемонстрировало превосходство палонсетрона в достижении контроля над рвотой, а также подтвердило, что 2-дневная терапия палонсетроном снижает вероятность развития тошноты и рвоты при проведении ХТ по сравнению с 1- или 3-дневным приемом палонсетрона. В исследовании, результаты которого были представлены на заседании Американского общества гематологии, сравнивали эффективность приема апрепитанта с таковой применения плацебо (каждый препарат назначали ежедневно на фоне длительной ХТ); все пациенты также ежедневно получали ондасетрон и дексаметазон. В группе апрепитанта было достигнуто значительное улучшение контроля над возникновением тошноты.

Клинический вопрос 10

Какая терапия является оптимальной для предупреждения возникновения тошноты и/или рвоты у пациентов, получающих многодневную ХТ?

Рекомендация. Рекомендуется ежедневный прием антиэметических препаратов, соответствующих эметогенному риску проводимой ХТ, на протяжении всего курса, а также в течение 2 дней после завершения ХТ. Представители ASCO считают, что, пациентам, получающим 5-дневные курсы терапии цисплатином, необходимо назначать комбинацию дексаметазона и апрепитанта.

Обновленный анализ литературных данных. В ходе литературного поиска было найдено одно исследование, проведенное с участием пациентов, получавших 5-дневную терапию цисплатином по поводу герминогенных опухолей. В этом испытании оценивалась целесообразность комбинации метопимазина с трописетроном; дополнительное назначение метопимазина способствовало улучшению контроля над тошнотой и рвотой.

Другое плацебо контролируемое исследование было проведено с применением недавно одобренной трансдермальной системы доставки гранисетрона. Эффективность этого альтернативного метода доставки оценивалась у пациентов, получавших высоко- или умеренно эметогенную ХТ на протяжении нескольких дней. Результаты исследования показали, что результативность трансдермального применения гранисетрона не ниже таковой ежедневного перорального приема антагонистов 5-НТ₃-рецепторов.

Клинический вопрос 11

Какой режим антиэметической терапии является оптимальным для пациентов, у которых отмечаются тошнота и рвота при проведении противоопухолевой терапии, несмотря на оптимальную профилактику?

Рекомендация. Клиницисты должны, во-первых, повторно оценить эметогенный риск, тяжесть заболевания, наличие сопутствующей патологии, прием других лекарственных средств; во-вторых, убедиться, что выбран лучший режим антиэметогенной терапии, соответствующий эметогенному риску; в-третьих, рассмотреть целесообразность дополнительного назначения лоразепама или алпрозолама; в-четвертых, рассмотреть целесообразность добавления оланзапина к проводимой терапии или замены высоких доз метоклопрамида внутривенно антагонистами 5-НТ₃-рецепторов или дополнительного назначения антагонистов дофаминовых рецепторов.

Обновленный анализ литературных данных. Нет новых данных доказательной медицины.

Клинический вопрос 12

Какой режим антиэметической терапии является оптимальным для пациентов, предчувствующих тошноту и рвоту?

Рекомендация. Рекомендуется использование наиболее активных антиэметических режимов для профилактики возникновения острой или отсроченной рвоты. Такие режимы должны назначаться перед началом ХТ, вместо того чтобы оценивать эметический ответ пациента при проведении наименее эффективного лечения. В случае развития преждевременной тошноты и рвоты рекомендуется проведение поведенческой терапии совместно с систематической десенситизацией.

Обновленный анализ литературных данных. Нет новых данных доказательной медицины.

Тошнота и рвота, вызванные ЛТ

Данное руководство содержит обновленную стратификацию риска возникновения тошноты/рвоты в зависимости от области облучения (табл. 3). Рекомендуемые дозы антиэметических препаратов приведены в таблице 4.

Таблица 3. Эметогенный риск в зависимости от области облучения

| Эметогенный риск | Область ЛТ |
|------------------|--|
| Высокий | Все тело Все лимфатические узлы |
| Умеренный | Верхний отдел живота Верхняя часть тела Половина тела |
| Низкий | Череп Краниоспинальная область Голова и шея Нижние отделы грудной клетки Таз |
| Минимальный | Конечности Молочные железы |

Продолжение на стр. 44.

Э. Бах, А. Престрад, П. Хескет от имени Американского общества клинической онкологии

Антиэметики: обновленное руководство Американского общества клинической онкологии

Продолжение. Начало на стр. 42.

| Таблица 4. Дозы антиэметических препаратов в зависимости от эметогенного риска ЛТ | | | |
|---|-----------------------------------|--|---|
| Препараты | | Доза | Режим |
| Высокий эметогенный риск | | | |
| Антагонисты 5-HT ₃ -рецепторов | Гранисетрон* | 2 мг per os; 1 мг или 0,01 мг/кг в/в | Введение препаратов перед проведением каждой фракции ЛТ, продолжать прием препаратов на протяжении 24 ч после завершения ЛТ |
| | Ондасетрон* | 8 мг per os 2 р/сут; 8 мг или 0,15 мг/кг в/в | |
| | Палонсетрон** | 0,50 мг per os; 0,25 мг в/в | |
| | Доласетрон | 100 мг только per os | |
| | Трописетрон | 5 мг per os или в/в | |
| Кортикостероид* | Дексаметазон | 4 мг per os или в/в | На протяжении 1-5 фракций |
| Умеренный эметогенный риск | | | |
| Антагонист 5-HT ₃ -рецепторов | Любой из перечисленных препаратов | Введение перед каждой фракцией ЛТ | |
| Кортикостероид | Дексаметазон | 4 мг per os или в/в | На протяжении 1-5 фракций |
| Низкий эметогенный риск | | | |
| Антагонист 5-HT ₃ -рецепторов | Любой из перечисленных препаратов | Для профилактики или резервной терапии; если проводится резервная терапия, профилактический прием продолжить вплоть до завершения ЛТ | |
| Минимальный эметогенный риск | | | |
| Антагонист 5-HT ₃ -рецепторов | Любой из перечисленных препаратов | Если проводится резервная терапия, профилактический прием продолжить вплоть до завершения ЛТ | |
| Антагонист дофаминовых рецепторов | Метоклопрамид | 20 мг per os | |
| | Прохлорперазин | 10 мг per os или в/в | |

* Предпочтительное использование.

** В настоящее время нет точных данных о наиболее целесообразной частоте введения палонсетрона.

Клинический вопрос 13

Какая схема профилактики тошноты и рвоты при проведении ЛТ высокого эметогенного риска является оптимальной?

Рекомендация. В соответствии с косвенными данными доказательной медицины всем пациентам рекомендуется назначать антагонист 5-HT₃-рецепторов перед каждой фракцией ЛТ, а также на протяжении 24 ч после ее завершения. Больные также должны получать 5-дневный курс дексаметазона в течение 1-5 фракций.

Обновленный анализ литературных данных. Нет новых данных доказательной медицины.

Клинический вопрос 14

Какая схема профилактики тошноты и рвоты при проведении ЛТ умеренного эметогенного риска является оптимальной?

Рекомендация. Пациенты должны получать антагонист 5-HT₃-рецепторов перед каждой фракцией ЛТ на протяжении всего курса облучения. Больные могут нуждаться в кратковременном приеме дексаметазона в течение 1-5 фракций.

Обновленный анализ литературных данных. Было найдено одно исследование, в котором сравнивалась эффективность 5-дневного курса дексаметазона в течение первых 5 фракций ЛТ с таковой плацебо у пациентов, которым проводилось облучение верхних отделов живота. Дексаметазон продемонстрировал свое превосходство в достижении адекватной антиэметической защиты (23 vs 12%; p=0,02) и снижении средней выраженности тошноты (0,28 vs 0,39; p=0,03) по сравнению с плацебо. Отмечена тенденция к достижению лучшего контроля над тошнотой при

Таблица 5. Обобщенные рекомендации ASCO

| Клиническая ситуация | Рекомендации 2011 года |
|--|---|
| Тошнота и рвота, вызванные проведением ХТ | |
| Высокоэметогенные препараты | Всем пациентам, получающим высокоэметогенную ХТ, рекомендуется назначение комбинации из трех лекарственных средств: антагониста NK ₁ -рецепторов (апрепитант в 1-3-й день ХТ; фосапрепитант только в 1-й день), антагониста 5-HT ₃ -рецепторов (только в 1-й день) и дексаметазона (в 1-3-й день или 1-4-й день) |
| Умеренно эметогенные препараты | Пациентам, получающим умеренно эметогенную ХТ, рекомендуется комбинация из двух препаратов: палонсетрона (только в 1-й день) и дексаметазона (в 1-3 день). Если палонсетрон недоступен, его можно заменить антагонистом 5-HT ₃ -рецепторов I поколения, желательнее гранисетроном или ондасетроном. Допускается возможность включения апрепитанта в эту комбинацию (ограниченные данные доказательной медицины). В случае если апрепитант будет назначен пациентам, получающим умеренно эметогенную ХТ, возможно применение любого антагониста 5-HT ₃ -рецепторов |
| Низкоэметогенные препараты | Рекомендуется однократное введение 8 мг дексаметазона перед проведением ХТ |
| Минимально эметогенные препараты | Не рекомендуется рутинное использование антиэметиков до/после проведения ХТ |
| Комбинированная ХТ | Пациентам должны быть назначены соответствующие антиэметики исходя из наибольшего эметогенного риска используемых химиотерапевтических (антиопластических) препаратов |
| Вспомогательные средства | Если не рекомендуется проведение монотерапии антиэметическими препаратами, в качестве вспомогательных средств могут быть использованы лоразепам или дифенгидрамин |
| Дополнительная терапия | В настоящее время отсутствуют результаты рандомизированных контролируемых исследований с адекватными критериями включения, которые могли бы поддержать целесообразность проведения этой терапии |
| Педиатрические пациенты | Детям перед проведением ХТ с использованием высоко- или умеренно эметогенных препаратов, рекомендуется введение антагониста 5-HT ₃ -рецепторов и кортикостероида. Для достижения адекватной антиэметогенной защиты может потребоваться применение более высоких доз (в пересчете на кг массы тела) антагонистов 5-HT ₃ -рецепторов, чем у взрослых больных, в связи с изменением фармакокинетики лекарственных средств у детей |
| Высокодозовая ХТ с трансплантацией стволовых клеток или костного мозга | Рекомендована комбинация антагониста 5-HT ₃ -рецепторов и дексаметазона. Рассмотреть целесообразность использования апрепитанта (доказательная база эффективности применения ограничена) |
| Многодневная ХТ | Предполагается целесообразность применения антиэметиков в зависимости от эметического риска используемых антиопластических препаратов как во время проведения ХТ, так и в течение 2 дней после ее окончания. Пациентам, принимающим цисплатин в течение 5 дней, может быть рекомендован антагонист 5-HT ₃ -рецепторов в комбинации с дексаметазоном и апрепитантом |
| Возникновение тошноты и рвоты, несмотря на оптимальную профилактику | Необходимо заново оценить эметический риск используемых препаратов, тяжесть заболевания, сопутствующую патологию, используемые медикаменты; убедиться, что используется оптимальный режим введения антиэметиков, соответствующий эметическому риску; рассмотреть возможность дополнительного применения лоразепاما или алпрозолама, добавления оланзапина или замены внутривенного введения высоких доз метоклопрамида на прием антагониста 5-HT ₃ -рецепторов или дополнительного назначения антагонистов дофамина |
| Преждевременная тошнота и рвота | Рекомендуется использовать наиболее эффективные схемы введения антиэметиков для предотвращения развития острой или отсроченной рвоты. Эти схемы должны назначаться при инициации ХТ, чтобы оценить эметогенный ответ пациента на фоне минимально эффективной ХТ. При развитии преждевременной рвоты рекомендовано проведение поведенческой терапии с систематической десенсибилизацией |
| Тошнота и рвота, вызванные проведением ЛТ | |
| Высокий риск | Рекомендуется назначать антагонист 5-HT ₃ -рецепторов перед каждой фракцией и в течение 24 ч после завершения ЛТ (данные, основанные на косвенных доказательствах). Пациенты также должны получать 5-дневный курс дексаметазона на протяжении 1-5 фракций ЛТ |
| Умеренный риск | Рекомендуется введение антагониста 5-HT ₃ -рецепторов до каждой фракции на протяжении всего курса ЛТ. Больные могут нуждаться в проведении кратковременной терапии дексаметазоном на протяжении 1-5 фракций |
| Низкий риск | В качестве профилактики и резервного лечения рекомендуется назначение только антагониста 5-HT ₃ -рецепторов. Пациентам, у которых появилась тошнота и рвота, несмотря на монотерапию резервными препаратами, профилактический прием антиэметиков должен быть продолжен до завершения ЛТ |
| Минимальный риск | Пациентам могут быть назначены резервные схемы, предусматривающие применение антагонистов дофаминовых рецепторов или антагонистов 5-HT ₃ -рецепторов. В том случае, если у пациента возникла тошнота и рвота, несмотря на прием резервных препаратов, профилактический прием антиэметиков должен быть продолжен вплоть до завершения ЛТ |
| Комбинация ХТ и ЛТ | |
| | Пациентам должен быть рекомендован профилактический прием антиэметиков исходя из эметогенности используемых химиотерапевтических препаратов, если только эметогенный риск планируемой ЛТ не превышает таковой ХТ |

приеме дексаметазона на протяжении первых 5 фракций ЛТ по сравнению с применением плацебо (50 vs 38%; p=0,06). Пациенты, получавшие дексаметазон, несколько реже нуждались в назначении препаратов резерва (71 vs 82%; p=0,09), чем больные, принимавшие плацебо.

Клинический вопрос 15

Какое лечение тошноты и рвоты, вызванных проведением ЛТ низкого эметогенного риска является оптимальным?

Рекомендация. Специалисты ASCO рекомендуют назначение только антагониста 5-HT₃-рецепторов для профилактики или проведения резервной терапии. Пациентам, у которых возникли тошнота и рвота во время приема препаратов резерва, целесообразно продолжить профилактический прием антиэметиков вплоть до завершения ЛТ.

Обновленный анализ литературных данных. Эта рекомендация была изменена в частности, была включена резервная терапия. В ранее опубликованных исследованиях было показано, что профилактическое лечение не превосходит резервную терапию.

Клинический вопрос 16

Какое лечение тошноты и рвоты, вызванных проведением ЛТ минимального эметогенного риска является оптимальным?

Рекомендация. Пациенты должны получать резервные препараты: антагонист дофаминовых рецепторов или антагонист 5-HT₃-рецепторов. Если тошнота и рвота появились при проведении резервной терапии, профилактический прием антиэметиков должен продолжаться вплоть до завершения ЛТ.

Обновленный анализ литературных данных. Нет новых данных доказательной медицины.

Клинический вопрос 17

Какое лечение тошноты и рвоты во время одновременного проведения ЛТ и ХТ является оптимальным?

Рекомендация. Пациенты должны получать антиэметическую профилактику в зависимости от эметогенности используемых химиотерапевтических препаратов, если только эметический риск планируемой ЛТ не превосходит таковой ХТ.

Обновленный анализ литературных данных. Нет новых данных доказательной медицины.

В таблице 5 приведены обобщенные рекомендации ASCO по назначению антиэметических препаратов при проведении ХТ и ЛТ.

Статья печатается в сокращении. Список литературы находится в редакции.

Перевела с англ. **Лада Матвеева**