National Comprehensive Cancer Network®

Противорвотная терапия

Рекомендации Национальной онкологической сети США (NCCN), 2015 г.

Обзор

Тошнота и рвота, вызванные цитотоксической химиотерапией (или лучевой терапией), способны существенно влиять на качество жизни пациента, приводя к плохой приверженности к последующей лучевой и химиотерапии. Кроме этого, тошнота и рвота могут приводить к метаболическим нарушениям, снижению функциональных способностей пациента и способности к самообслуживанию, пищевому истощению, анорексии, снижению функционального и психического статуса, нарушению заживления послеоперационных ран, разрывам пищевода, а также прекращению потенциально эффективного или приводящего к контролю заболевания противоопухолевого лечения.

На частоту развития и выраженность тошноты и/или рвоты у пациентов, получающих химио- или лучевую терапию (или обе), влияют многочисленные факторы, в частности:

– использование специфических химиотерапевтических препаратов;

– дозирование препаратов;

– схемы и пути введения препаратов;

– область воздействия лучевой терапии (например, верхняя часть брюшной полости);

– индивидуальные особенности пациента (например, возраст, пол, предшествующая химиотерапия, анамнез потребления алкоголя). Эпизодам рвоты подвержены более 90% пациентов, получающих высоко эметогенную химиотерапию. Но если эти пациенты получают профилактическую (превентивную) противорвотную терапию перед проведением высоко эметогенной химиотерапии, рвота разовьется примерно у 30% из них. Хотя рвота часто может быть предотвращена или существенно уменьшена благодаря использованию профилактических противорвотных препаратов, тошнота намного сложнее поддается контролю. Рекомендации NCCN по противорвотной терапии рассматривают принципы превентивного лечения тошноты и рвоты, вызванных химио- или лучевой терапией, а также назначения противорвотной терапии в соответствии с эметогенным потенциалом противоопухолевых средств. Рекомендации NCCN по противорвотной терапии обновляются ежегодно благодаря работе междисциплинарной группы экспертов.

Типы тошноты и/или рвоты

Тошнота и рвота, вызванная химиотерапией

Тошнота и/или рвота, индуцированная химиотерапией, обычно классифицируется как острая, отсроченная, антисипативная («рвота ожидания»), а также рефрактерная.

Острая тошнота и/или рвота обычно развивается в течение от нескольких минут до нескольких часов после введения химиопрепарата и обычно прекращается в течение первых 24 часов. Интенсивность острой рвоты обычно достигает максимальной выраженности через 5-6 часов после введения эметогенного химиопрепарата. На развитие острой рвоты влияют возраст и пол пациента, условия, в которых вводится химиотерапия, наличие у пациента хронического алкоголизма в анамнезе (что уменьшает рвоту) или морской болезни, предшествующие эпизоды тошноты и рвоты, дозы эметогенных препаратов, а также эффективность противорвотной терапии.

Отсроченная тошнота и/или рвота развивается у пациентов более чем через 24 часа после введения химиопрепарата. Наиболее часто острая рвота развивается при введении цисплатина, карбоплатина, циклофосфамида и/или доксорубицина. При использовании цисплатина, рвота достигает максимальной интенсивности через 48-72 часа после введения и может продолжаться 6 или 7 дней.

Антисипативная тошнота и/или рвота развивается перед тем, как пациент получает следующий курс химиотерапии. Антисипативная рвота обычно возникает после отрицательного прошлого опыта, связанного с химиотерапией. Частота возникновения антисипативной тошноты и/или рвоты варьирует с 18 до 57%. Молодые пациенты более восприимчивы к антисипативной тошноте и/или рвоте, поскольку они получают обычно более агрессивную химиотерапию и, в целом, у них сложнее контролировать рвоту, чем у пациентов старшего возраста.

Неконтролируемая рвота развивается, несмотря на профилактическое лечение и требует терапии «спасения» с помощью противорвотных препаратов. *Рефрактерной* считается рвота, возникающая при последующих циклах химиотерапии, когда профилактика и/или лечение рвоты ранее потерпели неудачу.

Тошнота и/или рвота, индуцированная лучевой терапией

Пациенты, получающие облучение всего тела или верхней части брюшной полости, имеют наибольшую вероятность развития тошноты и/или рвоты. Желудочно-кишечный тракт (в особенности тонкая кишка) содержит быстро делящиеся клетки, которые особенно чувствительны к облучению. Кроме того потенциал для развития тошноты и/или рвоты возрастает с увеличением количества фракций лучевой терапии, увеличением общих доз и объема облученной ткани. Так, тотальное облучение, применяющееся перед трансплантацией костного мозга, как правило, вызывает тошноту и/или рвоту.

Эметогенность химиотерапии

Частота рвоты, вызванной химиотерапией, зависит, прежде всего, от эметогенного потенциала используемых химиопрепаратов. Для определения эметогенности химиотерапии было разработано несколько классификаций; однако ни одна из них не является универсальной.

Hesketh и соавт. разработали классификацию острой эметогенности противоопухолевых химиотерапевтических препаратов и разработали алгоритм определения эметогенности комбинированных режимов химиотерапии. Grunberg и соавт. недавно представили последнее обновление этой классификации; она разделяет химиопрепараты на 4 уровня эметогенности в соответствии с вероятностью развития острой рвоты у пациентов, не получающих противорвотной профилактики. Эта классификация обновляется ежегодно NCCN и дополняется препаратами, используемыми в ее руководствах. С целью подготовки единого консенсуса проводится анализ всех опубликованных ранее руководств по противорвотному лечению. Руководство NCCN в настоящее время описывает лечение с использованием 4 категорий эметогенного потенциала внутривенных препаратов, которые в соответствии с классификацией Grunberg определяются следующим образом:

– высокий эметогенный риск: ≥90% пациентов переносят острую рвоту;

– умеренный эметогенный риск: от 30 до 90% пациентов переносят острую рвоту;

– низкий эметогенный риск: от 10 до 30% пациентов переносят острую рвоту;

– минимальный эметогенный риск: ≤10% пациентов переносят острую рвоту.

В руководстве NCCN также предложены противорвотные режимы, которые бы охватывали весь промежуток времени, когда пациент, получающий конкретные химиопрепараты, имеет риск развития тошноты или рвоты. Некоторые пациенты могут не получать адекватной профилактики отсроченной рвоты; следовательно, руководство NCCN включает режимы противорвотной терапии, которые охватывают периоды как острой, так и отсроченной рвоты в едином алгоритме. Эксперты NCCN также распределили по категориям эметогенный потенциал пероральных противоопухолевых препаратов.

Основные принципы контроля рвоты у онкологических пациентов

Основной целью назначения противорвотной терапии является профилактика тошноты и рвоты.

Вероятность развития тошноты и рвоты у лиц, получающих эметогенную химиотерапию, сохраняется как минимум 3 дня при высоком эметогенном риске и 2 дня – при умеренном после получения последней дозы химиотерапии. Пациенты нуждаются в противорвотной терапии в течение всего периода риска.

- Пероральные или внутривенные антагонисты серотониновых (5-HT3) рецепторов обладают эквивалентной эффективностью при применении в биологически эквивалентных дозах.
- Необходимо учитывать токсичность специфического противорвотного препарата/препаратов.
- Выбор используемых противорвотных препаратов должен основываться на эметогенном риске терапии, предшествующем опыте применения противорвотной терапии, а также особенностях пациента.
- Существуют и другие причины развития рвоты у онкологических пациентов.

К ним относятся:

– частичная или полная обструкция кишечника;

– вестибулярная дисфункция;

– метастазы в головном мозге;

– нарушение баланса электролитов: гиперкальциемия, гипергликемия, гипонатриемия;

– уремия;

– сопутствующее медикаментозное лечение, включая опиаты;

– гастропарез, вызванный опухолью или химиотерапией (например, винкристином), или другими заболеваниями (например, диабетом);

– психофизиологические причины;

– тревога;

– антисипативная тошнота/рвота.

- При тошноте/рвоте, не связанных с лучевой или химиотерапией, руководствуются рекомендациями по паллиативному лечению.
- При назначении многокомпонентного режима химиотерапии выбор противорвотной терапии основывается на препарате с наибольшим эметогенным риском.
- Учитывать возможную необходимость использования H2-блокатора или ингибитора протонной помпы для предотвращения диспепсии, которая способна приводить к тошноте.
- Способны облегчить тошноту/рвоту такие особенности образа жизни, как частое питание малыми порциями, выбор здоровых продуктов, контроль количества потребленной пищи, употребление пищи комнатной температуры. Рекомендации диетолога также могут быть полезны.

Виды противорвотной терапии

В целом, чтобы обеспечить максимальную защиту против рвоты, индуцированной цитостатиками, противорвотная терапия должна быть начата до применения химиотерапии. Противорвотная терапия по своей продолжительности должна совпадать с периодом эметогенной активности используемого химиотерапевтического препарата. Однако ежедневная противорвотная терапия не рекомендуется при продолжительном лечении некоторыми препаратами (такими как иматиниб, эрлотиниб). Противорвотные препараты могут вводиться перорально, ректально, внутривенно, внутримышечно или трансдермальным путем. Пероральные и внутривенные антагонисты серотониновых (5-HT3) рецепторов имеют сопоставимую эффективность при применении в соответствующих дозах. У пациентов с высоким риском развития тошноты и рвоты, вызванной химиотерапией, либо неспособных проглатывать или усваивать таблетки в связи с рвотой, должен использоваться внутривенный путь введения противорвотной терапии. У отдельных пациентов, которые не могут глотать, может использоваться трансдермальный путь введения противорвотных препаратов. Притом, что исследования могут показывать эквивалентную эффективность разных препаратов на популяционном уровне, отдельные пациенты могут по-разному отвечать на лечение. Поэтому выбор лечения может быть основан на индивидуальных особенностях пациентов.

Антагонисты серотониновых (5-HT3) рецепторов

Появление группы препаратов – антагонистов серотониновых (5-HT3) рецепторов (доласетрон мезилат, гранисетрон, ондансетрон, палоносетрон) привела к существенному прогрессу в противорвотной терапии. Все эти препараты показали эффективность в контроле острой тошноты и/или рвоты, ассоциированной с противоопухолевой химиотерапией (табл. 1-5).

Палоносетрон обладает приблизительно в 100 раз более высокой аффинностью к 5-HT3 рецепторам, по

Продолжение на стр. 37.

National Comprehensive Cancer Network® NCCN

Противорвотная терапия

Рекомендации Национальной онкологической сети США (NCCN), 2015 г.

Продолжение. Начало на стр. 35.

сравнению с другими антагонистами серотониновых рецепторов (то есть гранисетроном, ондансетроном, доласетроном).

Внутривенный палоносетрон эффективнее, чем другие антагонисты 5-HT3 рецепторов в профилактике отсроченной тошноты. Повторное применение палоносетрона в дни после окончания химиотерапии (то есть 2 или 3 день) является безопасным.

Противорвотные препараты из этой группы могут вводиться перорально и внутривенно. Пероральный палоносетрон был утвержден FDA для применения при химиотерапии, обладающей умеренным эметогенным риском, однако эта лекарственная форма палоносетрона недоступна в США. Подчеркивается, что внутривенный доласетрон более не рекомендуется к применению в профилактике тошноты и рвоты, поскольку сопряжен с повышением риска сердечных аритмий. Пероральный прием доласетрона по-прежнему рекомендован. Недавно, однократная доза 32 мг ондансетрона при внутривенном введении была исключена из инструкции по применению на основании представленного FDA обзора клинических данных, свидетельствующих, что она способна приводить к увеличению интервала QT. В настоящее время рекомендованная FDA максимальная доза ондансетрона при внутривенном введении составляет 16 мг; дозирование при пероральном применении данного препарата оставлено без изменений.

FDA также утверждено трансдермальное введение гранисетрона для лечения тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией.

Проведены многочисленные клинические исследования, посвященные прямому сопоставлению ондансетрона, гранисетрона, доласетрона мезилата и палоносетрона. В этих исследованиях использовались различные дозы, пути введения и схемы применения указанных препаратов. Мета-анализ этих исследований не показал различий в эффективности ондансетрона, гранисетрона и доласетрона мезилата. Мета-анализ, посвященный сравнению ондансетрона и гранисетрона, также подтвердил сходную эффективность этих антагонистов серотониновых (5-HT3) рецепторов в контроле острой и отсроченной тошноты и рвоты при похожих профилях безопасности обеих препаратов.

Добавление дексаметазона увеличивает эффективность противорвотных режимов терапии, содержащих антагонисты 5-HT3 рецепторов; однако применение дексаметазона сопряжено с побочными эффектами (такими как бессонница). Рандомизированные исследования свидетельствуют, что доза дексаметазона может быть снижена до 8 мг в первый день приема, без необходимости продолжать его применение в 2-3 дни, если этот препарат используется вместе с палоносетроном при умеренно эметогенной химиотерапии.

Ондансетрон, гранисетрон, доласетрон мезилат эффективны в профилактике острой рвоты, но являются менее эффективными в предотвращении отсроченной рвоты. Мета-анализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что добавление антагонистов 5-HT3 рецепторов к дексаметазону не улучшает противорвотный эффект дексаметазона в отношении профилактики отсроченной рвоты. Другое исследование показало, что антагонисты 5-HT3 рецепторов (за исключением палоносетрона, который не изучался) были не более эффективны, чем прохлорперазин в профилактике отсроченной рвоты. Внутривенный палоносетрон является эффективным в профилактике острой и отсроченной рвоты. Ондансетрон и гранисетрон входят в алгоритм лечения рвоты, вызванной лучевой терапией (табл. 6).

Таблица 1. Высокий эметогенный риск при внутривенной химиотерапии – профилактика острой и отсроченной рвоты

ДЕНЬ 1: Выбрать опцию A, B или C (порядок не подразумевает предпочтение) Начать перед химиотерапией	**ДНИ 2, 3, 4**
A: Апрепитант- или ролапитант-содержащий режим: выбрать один препарат из каждой из последующих групп (категория 1): – Антагонист нейрокинина-1 (NK1) – Апрепитант 125 мг п/о однократно – Фосапрепитант 150 мг в/в однократно – Ролапитант 180 мг п/о однократно **А ТАКЖЕ** Антагонист 5-HT3 серотониновых рецепторов: – Доласетрон 100 мг п/о однократно – Гранисетрон 2 мг п/о однократно, или 1 мг п/о дважды в день, или 0,01 мг/кг (макс. 1 мг) в/в однократно, или 3,1 мг/24 ч трансдермальный пластырь, накладываемый за 24-48 ч до введения первой дозы химиопрепарата – Ондансетрон 16-24 мг п/о однократно или 8-16 мг внутривенно однократно – Палоносетрон 0,25 мг в/в однократно **А ТАКЖЕ** Стероид: – Если дается апрепитант/фосапрепитант: дексаметазон 12 мг п/о или в/в однократно – Если дается ролапитант: дексаметазон 20 мг п/о или в/в однократно	**A:** – Если апрепитант п/о дается в день 1, апрепитант 80 мг п/о ежедневно в дни 2, 3 – Если фосапрепитант в/в дается в день 1, нет необходимости в дальнейшем приеме апрепитанта в дни 2, 3 **А ТАКЖЕ** – Если апрепитант п/о дается в день 1, Дексаметазон 8 мг п/о или в/в ежедневно в дни 2, 3, 4 – Если фосапрепитант в/в дается в день 1, Дексаметазон 8 мг п/о или в/в ежедневно в день 2, потом 8 мг п/о или в/в дважды в день, в дни 3, 4 – Если ролапитант в/в дается в день 1, дексаметазон 8 мг п/о или в/в дважды в день в 2, 3, 4 дни
B: Нетупитант-содержащий режим: – нетупитант 300 мг/палоносетрон 0,5 мг п/о однократно – Дексаметазон 12 мг п/о или в/в однократно	**B:** – Дексаметазон 8 мг п/о или в/в ежедневно в дни 2, 3, 4
C: Оланзапин-содержащий режим: – Оланзапин 10 мг п/о однократно – Палоносетрон 0,25 мг в/в однократно – Дексаметазон 20 мг в/в однократно	**C:** – Оланзапин 10 мг п/о ежедневно в дни 2, 3, 4
Все рекомендации имеют категорию 2A, кроме соответственно обозначенных.	

Таблица 2. Умеренный эметогенный риск при внутривенной химиотерапии – профилактика острой и отсроченной рвоты

ДЕНЬ 1: Выбрать опцию A, B или C (порядок не подразумевает предпочтение) Начать перед химиотерапией	**ДНИ 2 и 3**
A: Антагонист 5-HT3 серотониновых рецепторов + стероид (категория 1) ± антагонист нейрокинина-1 (NK1) – Антагонист 5-HT3 серотониновых рецепторов (выбрать один): – Доласетрон 100 мг п/о однократно – Гранисетрон 2 мг п/о однократно или 1 мг п/о дважды в день, или 0,01 мг/кг (макс. 1 мг) в/в однократно, или 3,1 мг/24 ч трансдермальный пластырь, накладываемый за 24-48 ч. до введения первой дозы химиотерапии – Ондансетрон 16-24 мг п/о однократно или 8-16 мг в/в однократно – Палоносетрон 0,25 мг в/в однократно (предпочтительно) **А ТАКЖЕ** Стероид: – Дексаметазон 12 мг п/о или в/в однократно **ВМЕСТЕ С/БЕЗ** Антагонист нейрокинина-1 (NK1): – Апрепитант 125 мг п/о однократно – Фосапрепитант 150 мг в/в однократно – Ролапитант 180 мг п/о однократно (категория 1)	**A:** Монотерапия антагонистом 5-HT3 серотониновых рецепторов (выбрать один): – Доласетрон 100 мг п/о ежедневно в дни 2, 3 – Гранисетрон 1-2 мг п/о ежедневно однократно или 1 мг п/о дважды в день, или 0,01 мг/кг (макс. 1 мг) в/в ежедневно однократно в дни 2, 3 – Ондансетрон 8 мг п/о дважды в день или 16 мг п/о ежедневно однократно или 8-16 мг в/в ежедневно однократно в дни 2, 3 **ИЛИ** Монотерапия стероидом: – Дексаметазон 8 мг п/о или в/в ежедневно в дни 2, 3 **ИЛИ** Антагонист нейрокинина-1 (NK1) ± стероид: – При использовании апрепитанта в день 1: апрепитант 80 мг п/о ежедневно в дни 2,3 ± дексаметазон 8 мг п/о или в/в ежедневно в дни 2, 3 – При использовании фосапрепитанта в день 1: ± дексаметазон 8 мг п/о или в/в ежедневно в дни 2, 3 – При использовании ролапитанта в день 1: ± дексаметазон 8 мг п/о или в/в ежедневно в дни 2, 3
B: Нетупитант-содержащий режим: – нетупитант 300 мг/палоносетрон 0,5 мг п/о однократно – Дексаметазон 12 мг п/о или в/в однократно	**B:** ± Дексаметазон 8 мг п/о или в/в ежедневно в дни 2, 3
C: Оланзапин-содержащий режим: – Оланзапин 10 мг п/о однократно – Палоносетрон 0,25 мг в/в однократно – Дексаметазон 20 мг в/в однократно	**C:** – Оланзапин 10 мг п/о ежедневно в дни 2, 3
Все рекомендации имеют категорию 2A, кроме соответственно обозначенных.	

Принципы противорвотной терапии при многодневных эметогенных режимах химиотерапии

- Пациенты, получающие многодневный режим химиотерапии, находятся в группе риска развития как острой, так и отсроченной тошноты и рвоты, обусловленных эметогенным потенциалом отдельных химиопрепаратов, введенных в любой день курса, а также их сочетанием. В связи с этим сложно рекомендовать специфический противорвотный режим на каждый день курса, особенно с учетом того, что острая и отсроченная рвота могут накладываться друг на друга в период от первого до последнего дня введения химиотерапии.
- После завершения введения химиотерапии период риска развития отсроченной рвоты зависит от специфического режима и эметогенного потенциала последнего химиопрепарата, введенного в составе схемы.
- В клинической практике важно учитывать, когда был спланирован противорвотный режим, принимая во внимание особенности введения (например, амбулаторно или в стационаре), предпочтительный путь введения (внутривенный, пероральный или трансдермальный), продолжительность воздействия антагонистов серотонина и соответствующие интервалы дозирования, переносимость ежедневно применяемых противорвотных средств (например, кортикостероидов) и проблемы комплайенса.

Кортикостероиды:

– дексаметазон должен вводиться один раз ежедневно (перорально или внутривенно) при умеренно или высоко эметогенной химиотерапии, а также в течение 2-3 дней после завершения химиотерапии с использованием схем, которые, вероятно, вызовут отсроченную рвоту;

– дексаметазон должен применяться в модифицированной дозе либо не применяться вообще в случаях, когда схема химиотерапии включает кортикостероид;

– необходимо учитывать возможные побочные эффекты, ассоциированные с длительным приемом дексаметазона.

Антагонисты серотониновых рецепторов:

– препарат – антагонист серотониновых рецепторов должен быть применен до введения первой (и последующих) доз при умеренно или высоко эметогенной химиотерапии. Частота или необходимость повторного введения антагониста серотониновых рецепторов зависит от выбранного препарата и его способа введения (внутривенного, перорального или трансдермального) (табл. 1-4).

Палоносетрон:

– однократное внутривенное введение палоносетрона в дозе 0,25 мг может быть достаточным перед началом трехдневного режима химиотерапии вместо многократного ежедневного применения других пероральных или внутривенных антагонистов сетротонина;

– существуют доказательства, что повторное внутривенное введение палоносетрона в дозе 0,25 мг может быть безопасным;

– эффективность повторяющегося применения палоносетрона, ежедневно или менее часто, в сочетании с многодневным режимом химиотерапии еще не изучена.

Антагонисты рецепторов нейрокинина-1 (NK1):

– апрепитант или фосапрепитант может использоваться при многодневной химиотерапии, обладающей вероятной эметогенностью или ассоциированной с достоверным риском развития отсроченной тошноты и рвоты;

– категория доказательств 1 при однодневном режиме химиотерапии доступна только для перорального апрепитанта (как и при трехдневном режиме) в комбинации с антагонистом серотонина и кортикостероидом. В качестве альтернативы при высоко эметогенных режимах химиотерапии могут быть назначены фосапрепитант в дозе 150 мг внутривенно (в первый день) с рекомендованным добавлением дексаметазона; в этом случае нет необходимости перорального приема апрепитанта во 2 и 3 дни;

Продолжение на стр. 38.

National Comprehensive Cancer Network® NCCN

Противорвотная терапия

Рекомендации Национальной онкологической сети США (NCCN), 2015 г.

Продолжение. Начало на стр. 35.

Таблица 3. Низкий или минимальный эметогенный риск при внутривенной химиотерапии – профилактика рвоты

Низкий	Начать перед химиотерапией (порядок не подразумевает предпочтение) Повторять ежедневно при многодневном режиме химиотерапии – Дексаметазон 12 мг п/о или в/в ежедневно или – Метоклопрамид 10-40 мг п/о или в/в и затем каждые 4 или каждые 6 ч по необходимости или – Прохлорперазин 10 мг п/о или в/в и затем каждые 6 ч по необходимости (максимум 40 мг/день) или – Антагонист 5-HT3 серотониновых рецепторов (выбрать один): – Доласетрон 100 мг п/о ежедневно – Гранисетрон 1-2 мг (общая доза) п/о ежедневно – Ондансетрон 8-16 мг п/о ежедневно	См. Принципы терапии неконтролируемой рвоты
Минимальный	Без рутинной профилактики	

Таблица 4. Пероральная химиотерапия – профилактика рвоты

Высокий или умеренный эметогенный риск	Начать перед химиотерапией и продолжать ежедневно (порядок не подразумевает предпочтение) – Антагонист 5-HT3 серотониновых рецепторов (выбрать один): – Доласетрон 100 мг п/о ежедневно – Гранисетрон 1-2 мг (общая доза) п/о ежедневно – Ондансетрон 16-24 мг (общая доза) п/о ежедневно	См. Принципы терапии неконтролируемой рвоты
Низкий или минимальный эметогенный риск → Рекомендуется терапия по требованию → Тошнота/рвота	Начать перед химиотерапией и продолжать ежедневно (порядок не подразумевает предпочтение) – Метоклопрамид 10-40 мг п/о и затем каждые 4 или каждые 6 ч по необходимости или – Прохлорперазин 10 мг п/о и затем каждые 6 ч по необходимости (максимум 40 мг/день) или – Галоперидол 1-2 мг п/о каждые 4 или каждые 6 ч по необходимости или – Антагонист 5-HT3 серотониновых рецепторов (выбрать один): – Доласетрон 100 мг п/о по необходимости – Гранисетрон 1-2 мг (общая доза) п/о ежедневно по необходимости – Ондансетрон 8-16 мг (общая доза) п/о ежедневно по необходимости	

– при выборе перорального пути введения апрепитанта, существуют данные исследований II фазы, поддерживающие введение апрепитанта в дни 4 и 5 после многодневной химиотерапии. Еще не доказано, улучшает ли контроль тошноты или рвоты в этой клинической ситуации применение апрепитанта после 3 дня;

– по результатам исследований, однократное внутривенное введение фосапрепитанта в дозе 150 мг обеспечивает противорвотное покрытие на сходный период (более 72 часов после химиотерапии). Нет исследований, посвященных повторному применению внутривенного фосапрепитанта;

– данные, полученные в небольшом рандомизированном исследовании III фазы, поддерживают использование апрепитанта (125 мг в 3 день; 80 мг в 4-7 дни) в сочетании с антагонистом 5-HT3 рецепторов (1-5 дни) и дексаметазоном (20 мг в 1 и 2 дни) у пациентов с герминогенными опухолями, получающими 5-дневный цисплатин-содержащий режим химиотерапии.

Таблица 5. Принципы терапии неконтролируемой рвоты

ЛЕЧЕНИЕ ТОШНОТЫ И РВОТЫ, РАЗВИВШИХСЯ ВСЛЕДСТВИЕ ХИМИОТЕРАПИИ	ОТВЕТ НА ЛЕЧЕНИЕ ПРИСТУПА РВОТЫ	ПОСЛЕДУЮЩИЕ ЦИКЛЫ
Тошнота/рвота → Основным принципом лечения приступа является добавление дополнительного терапевтического агента из другого класса препаратов по сравнению с текущим режимом (порядок не подразумевает предпочтение) Атипичный антипсихотик: – Оланзапин 10 мг п/о ежедневно 3 дня Бензодиазепин: – Лоразепам 0,5-2 мг п/о или в/в каждые 6 ч Каннабиноид: – Дронабинол 5-10 мг п/о каждые 3-6 ч – Набилон 1-2 мг п/о дважды в день Другие препараты: – Галоперидол 0,5-2 мг п/о или в/в каждые 4-6 ч – Метоклопрамид 10-40 мг п/о или в/в каждые 4-6 ч – Скополамин трансдермально 1 пластырь каждые 72 ч Фенотиазин: – Прохлорперазин 25 мг каждые 12 ч или 10 мг п/о или в/в каждые 6 ч – Прометазин 25 мг каждые 6 ч или 12,5-25 мг п/о или в/в (катетеризация центральной вены только) каждые 4-6 ч Антагонист 5-HT3 серотониновых рецепторов: – Доласетрон 100 мг п/о ежедневно – Гранисетрон 1-2 мг п/о ежедневно или 1 мг п/о дважды в день или 0,01 мг/кг (максимум 1 мг) в/в ежедневно – Ондансетрон 16 мг п/о или в/в ежедневно Стероид: Дексаметазон 12 мг п/о или в/в ежедневно	Достигнут контроль тошноты и рвоты → Продолжать противорвотную терапию в соответствии с графиком, не по требованию Не достигнут контроль тошноты и рвоты → Пересмотреть дозы препаратов с их корректировкой и/или переключением на другой вид терапии	Рекомендуется изменение противорвотной терапии в следующем цикле в сторону большей интенсивности по сравнению с предшествующей

Таблица 6. Профилактика/лечение рвоты, вызванной лучевой терапией

ЭМЕТОГЕННЫЙ ПОТЕНЦИАЛ	ТИП ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ		ТЕРАПИЯ ПРИСТУПА РВОТЫ
Вызванная лучевой терапией тошнота/рвота	Лучевая терапия (ЛТ) – облучение верхней части брюшной полости	Предварительное лечение в каждый день проведения ЛТ (порядок не подразумевает предпочтение) – Гранисетрон 2 мг п/о ежедневно или – Ондансетрон 8 мг п/о дважды в день ± Дексаметазон 4 мг п/о ежедневно	См. Принципы терапии неконтролируемой рвоты
	Облучение всего тела	Предварительное лечение в каждый день проведения ЛТ (порядок не подразумевает предпочтение) – Гранисетрон 2 мг п/о ежедневно или – Ондансетрон 8 мг п/о в два или три приема ± Дексаметазон 4 мг п/о ежедневно	
	Химиотерапия и ЛТ (включая облучение всего тела)	См. профилактическую терапию для тошноты/рвоты, индуцированной химиотерапией	

Принципы терапии неконтролируемой рвоты

- Развитие неконтролируемой рвоты представляет собой сложную клиническую ситуацию, поскольку коррекция рефрактерной тошноты/рвоты часто затруднительна. В большинстве случаев намного легче обеспечить профилактику тошноты/рвоты, чем лечить ее.
- Основным принципом лечения неконтролируемой рвоты является добавление дополнительного терапевтического агента из другого класса препаратов. Ни один из существующих классов препаратов не показал преимуществ в достижении контроля при неконтролируемой рвоте, поэтому выбор конкретного противорвотного средства должен основываться на оценке текущей стратегии профилактики. Некоторые пациенты могут нуждаться в применении нескольких препаратов с разными механизмами действия.
- Настоятельно рекомендуется постоянное введение противорвотных препаратов, а не их применение по мере необходимости.
- Пероральный путь введения затруднителен вследствие продолжающейся рвоты; в связи с этим часто требуется ректальный или внутривенный путь введения.
- Может возникать необходимость в одновременном применении нескольких препаратов, возможно, с чередованием режима или способа введения. Могут потребоваться антагонисты дофамина (например, метоклопрамид, галоперидол), кортикостероиды, такие препараты, как лоразепам.
- Обеспечивать адекватную гидратацию, с одновременным контролем и коррекцией возможных электролитных нарушений.
- Перед проведением следующего цикла химиотерапии необходимо произвести переоценку состояния пациента, уделяя внимание возможному наличию несвязанных с химиотерапией причин развития рвоты в текущем цикле, таких как:

– метастазы в головной мозг;

– электролитные нарушения;

– опухолевая инфильтрация кишечника или другие гастроинтестинальные нарушения;

– другие сопутствующие заболевания.

- Перед проведением следующего цикла химиотерапии необходимо пересмотреть как начальную противорвотную терапию 1 дня, так и назначаемую после химиотерапии, так как она не смогла предотвратить развитие рвоты у пациента в течение предшествующего цикла, и рассмотреть альтернативы (порядок не подразумевает предпочтение):

– добавить апрепитант, если ранее не был включен;

– добавить другой сопутствующий противорвотный препарат (например, антагонист допамина, такой как метоклопрамид или галоперидол);

– возможно, необходимо изменить дозу (дозы), интенсивность и частоту применения антагонистов 5-HT3 рецепторов. Основываясь на индивидуальной эффективности у пациента, обсуждаемый режим химиотерапии может оказаться более эметогенным, чем обычно классифицируется;

– по возможности назначить другой антагонист 5-HT3 рецепторов. Такой подход не обязательно будет эффективным; ограниченное количество разрозненных научных данных свидетельствуют о том, что эта стратегия иногда может быть эффективной;

– если целью химиотерапии не является излечение, рассмотреть другой подходящий режим, который может быть менее эметогенным;

– может быть полезным добавить анксиолитик, применяя его в комбинации с противорвотным препаратом.

- Рассмотреть терапию антацидными препаратами, если пациент имеет диспепсию (H2-блокатор или ингибитор протонной помпы) (табл. 5).

Перевод с англ. ***Катерины Котенко***

Полный текст руководства на www.nccn.org

Юнорм®

СИЛЬНОДЕЙСТВУЮЩЕЕ ПРОТИВОРВОТНОЕ СРЕДСТВО

ЗАКРЫТАЯ СИСТЕМА ПРИГОТОВЛЕНИЯ 8 МГ:

- противорвотная в/в инфузия однократно;
- исключает ошибку медицинского персонала.

ЛИДЕР РЫНКА инфузионных препаратов Украины

ЮРІЯ·ФАРМ

www.uf.ua

Информация про рецептурное лекарственное средство для профессиональной деятельности специалистов в отрасли здравоохранения. РС № UA/13974/01/01, РС № UA/14069/01/01.
Фармакотерапевтическая группа: противорвотное средство, что устраняет тошноту. Антагонисты рецепторов серотонина (5HT3). Код АТС A04A A01. **Состав. Действующее вещество:** ондансетрон; 1 мл раствора содержит ондансетрона гидрохлорида дигидрата в пересчете на ондансетрон 2 мг; 5 мл сиропа содержат ондансетрона гидрохлорида дигидрата в пересчете на ондансетрон 4 мг. **Показания:** тошнота и рвота, вызванные цитотоксической химиотерапией и лучевой терапией. Профилактика и лечение послеоперационной тошноты и рвоты. **Противопоказания:** гиперчувствительность к компонентам препарата. Применение ондансетрона вместе с апоморфина гидрохлорид противопоказано, поскольку наблюдались случаи сильной артериальной гипотензии и потери сознания во время совместного применения. **Побочные реакции:** головная боль; судороги, двигательные нарушения; головокружение во время быстрого введения препарата, преходящие зрительные расстройства; аритмии, удлинение интервала QT, ощущение тепла или приливов; гипотензия, икота, запор, местные реакции в области введения, анафилактические реакции, парестезии, повышение температуры тела, боль, покраснение, жжение в месте введения, гипокалиемия. Полный перечень показаний, противопоказаний, побочных эффектов, а также подробную информацию про способ и особенности применения препарата можна найти в инструкции для медицинского применения препарата (Юнорм® от 17.10.14 № 130, Юнорм® сироп от 20.11.14 №873). Перед применением и/или назначением обязательно внимательно прочитайте эту инструкцию. **Способ использования и дозы:** тошнота и рвота, которые вызваны химиотерапией и лучевой терапией. Эметогенный потенциал терапии рака варьирует в зависимости от дозы и комбинации режимов химиотерапии и лучевой терапии.Внутривенное или внутримышечное введение непосредственно перед началом лечения. Для профилактики отсроченной или длительной рвоты рекомендовано пероральное или ректальное применение препарата. **Производитель:** ООО «Юрия-Фарм», 18030, г. Черкассы, ул. Вербовецкого, 108. Тел. +38(044) 281-01-01. За дополнительной информацией про препарат обращайтесь по адресу: ООО «Юрия-Фарм», г. Киев, ул. Н. Амосова, 10. Тел. +38(044) 281-01-01. www.uf.ua