



Еметогенність режимів хіміотерапії та рекомендована профілактика



Огляд рекомендацій MASCC/ESMO

Нудота і блювання, спричинені хіміотерапією (chemotherapy-induced nausea and vomiting – CINV), є поширеними побічними ефектами у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, що впливають і на якість життя, і на прихильність до лікування. Незважаючи на прогрес у фармакологічних дослідженнях протиблювотних препаратів, CINV залишаються одними із найпоширеніших побічних ефектів хіміотерапії (ХТ), яких найбільше побоюються пацієнти. У статті розглянуто вплив CINV, еметогенний ризик, пов'язаний з різними схемами ХТ солідних пухлин і гематологічних злоякісних новоутворень, а також рекомендації щодо антиеметичної профілактики відповідно до еметогенного ризику.

Близько 70-80% дорослих пацієнтів з онкологічними захворюваннями, які отримують ХТ, стикаються з CINV [1-3]. Це призводить до зниження якості життя та прихильності до лікування, оскільки без ефективної профілактики CINV у пацієнтів погіршується самопочуття, виникає психоемоційний дистрес, знижуються працездатність та когнітивні функції. Окрім того, недостатнє споживання калорій і рідини, пов'язане з CINV, також може посилити симптоми, пов'язані з онкологічним захворюванням, такі як виснаження, млявість і слабкість. За сучасними даними, без профілактичних заходів гостре блювання виникає приблизно у 57% пацієнтів, які отримують ХТ, а гостра нудота – приблизно у 80% [7].

У цій статті розглядається профілактика CINV з особливим акцентом на розумінні оціночної еметогенності (тобто відносної здатності викликати блювання) окремих препаратів і їх комбінацій, що застосовуються для ХТ солідних пухлин та злоякісних гематологічних новоутворень, а також висвітлюються сучасні рекомендації, засновані на чинних настановах Багатонаціональної асоціації підтримуючої терапії раку (MASCC)/Європейського товариства медичної онкології (ESMO) щодо профілактики CINV за ступенем еметогенності хіміотерапевтичних агентів.

Лікування CINV у клінічній практиці

У клінічній практиці CINV є недостатньо вивченою проблемою. Частково це пов'язано з неналежним дотриманням рекомендацій щодо призначення антиеметичних засобів [11-14]. Результати великого багаточленного спостережного дослідження (n=1089), проведеного в Європі, показали, що лише 23% пацієнтів, яким призначали помірно або високоеметогенну ХТ, отримували профілактику як гострої, так і відстроченої нудоти та блювання [12]. Ці результати узгоджуються з такими дослідженнями, в якому було проаналізовано базу даних реальних призначень у Європі, що включала відомості про 489 049 методів протипухлинного лікування, які потребують протиблювотної профілактики на основі антагоніста рецепторів нейрокініну-1 (NK1) згідно з рекомендаціями MASCC/ESMO [15].

Антагоніст NK1-рецепторів призначали менше ніж половині пацієнтів, котрі отримували ХТ на основі цисплатину або антрацикліну та циклофосфаміду (45 і 42% відповідно), і лише 19% пацієнтів, яких лікували за схемами на основі карбоплатину. Профілактику за допомогою антагоніста NK1-рецепторів та антагоніста 5-гідрокситриптамін-3 (5-HT3)-рецепторів разом з дексаметазоном у 1-й день згідно з настановами призначали лише у 18%, 24% та 7% випадків використання цих режимів ХТ відповідно. Важливо зазначити, що при дотриманні рекомендацій щодо застосування протиблювотних засобів досягається вищий рівень профілактики розвитку CINV [12, 13].

Недотримання пацієнтами протиблювотної терапії є ще однією потенційною причиною неоптимальної профілактики CINV. Наприклад, кількісне опитування європейських онкологів показало, що недотримання пацієнтами лікування призначеними протиблювотними засобами (помилки прийому або пропущені дози) є основною причиною невдач такого лікування. Це свідчить про те, що простіші та зручніші методи терапії можуть сприяти покращенню комплаєнсу пацієнтів [16].

Ще однією проблемою менеджменту пацієнтів онкологічного профілю є недооцінювання багатьма клініцистами еметогенності ХТ. У трьох рандомізованих клінічних дослідженнях лікування онкологічних захворювань (n=1090) порівнювали токсичні ефекти, про які повідомляли пацієнти та лікарі. Результати показали, що згода між пацієнтами та лікарями була низькою щодо всіх токсичних ефектів. Нудоту лікарі недооцінювали у 41% випадків, а блювання – у 47% [17]. Недооцінювання призводить до заниження абсолютного показника токсичності, що може спричинити недостатній контроль CINV.

У клінічній практиці рішення щодо оптимальної профілактики мають ґрунтуватися на двох міркуваннях: еметогенності препаратів у схемі ХТ та наявності значного ризику відстроченої нудоти і блювання. Додаткове врахування факторів ризику, пов'язаних із пацієнтом, може допомогти медичним працівникам оптимізувати призначення протиблювотних засобів особам з високим ризиком розвитку CINV. Такий підхід уможливує адаптацію відповідного режиму прийому протиблювотних

препаратів для конкретного пацієнта, якому може бути корисним тривале або короткочасне застосування протиблювотних препаратів.

Еметогенність хіміотерапевтичних препаратів

Препарати для ХТ дуже різняться за своєю еметогенністю [21]. Їх класифікують на чотири групи: високоеметогенна ХТ (highly emetogenic chemotherapy – HEC; впливає на >90% пацієнтів), помірно еметогенна ХТ (moderately emetogenic chemotherapy – MEC; 30-90% пацієнтів), низькоеметогенна ХТ (low emetogenic chemotherapy – LEC; 10-30% пацієнтів) і мінімально еметогенна ХТ (<10% пацієнтів). Оскільки препарати HEC і MEC викликають CINV у гострій і відстроченій фазах, при обох категоріях еметогенності рекомендуються багатоцільові схеми протиблювотних засобів (табл.). Препарати LEC спричиняють тільки гострі CINV, тому перед призначенням такої ХТ рекомендується профілактика одним лікарським засобом [21, 22].

Фактори ризику, пов'язані з пацієнтом

Хоча настанови щодо застосування протиблювотних засобів ґрунтуються на внутрішній еметогенності окремих препаратів для ХТ, також визнано важливість врахування факторів ризику, пов'язаних з пацієнтом, та попереднього досвіду використання протиблювотних засобів [24, 25].

Нещодавно у систематичному огляді літератури визначено деякі ключові фактори ризику CINV, які включають наявність в анамнезі CINV та/або нудоти чи блювання, пов'язаних із вагітністю; жіноча стать; схильність до розвитку CINV; молодший вік (<50 років); тривожність і відсутність або низький рівень вживання алкоголю в анамнезі.

Для оптимального лікування CINV дуже важливо, щоб лікарі дотримувалися доказових клінічних рекомендацій щодо застосування протиблювотних засобів, а також враховували ключові фактори ризику, пов'язані з пацієнтом [24]. Ці фактори можна виявити під час клінічного обстеження до початку ХТ, що допоможе лікарям спрогнозувати ризик розвитку CINV у пацієнта і прийняти рішення щодо профілактики протиблювотними засобами [26].

Фармакологічне лікування для профілактики CINV

Основними класами протиблювотних препаратів, рекомендованих для профілактики CINV, є антагоністи 5-HT3- і NK1-рецепторів, кортикостероїди та оланзапін [11, 27]. Стандартне 3-денне пероральне лікування апрепітантом хоч і поступається антагоністам 5-HT3-рецепторів у запобіганні гострим CINV, але ефективніше проти відстрочених CINV [39]. Апрепітант також посилює протиблювотний ефект комбінованого лікування антагоністами 5-HT3-рецепторів і дексаметазоном [40].

При цьому саме антагоністи 5-HT3-рецепторів вважаються найефективнішими протиблювотними засобами для профілактики гострих CINV [6]. Антагоністи 5-HT3-рецепторів блокують зв'язування серотоніну з 5-HT3-рецепторами у шлунково-кишковому тракті [27]. Цей шлях насамперед асоціюється з гострим блюванням, спричиненим препаратами для ХТ. Препарати добре переносяться та не асоціюються зі значними побічними ефектами [6].

Відповідно до сучасних даних, ефективність антагоністів 5-HT3-рецепторів першого покоління (ондансетрон, гранісетрон, доласетрон і тропісетрон) є подібною, однак з вищою спорідненістю зі зв'язуванням з 5-HT3-рецепторами та значно довшим періодом напіввиведення. Антагоніст 5-HT3-рецепторів другого покоління палонсетрон є ефективнішим у запобіганні відстрочених CINV, асоційованих із режимами HEC/MEC [24]. Наразі у настановах рекомендується палонсетрон як кращий антагоніст 5-HT3-рецепторів [22, 24].

Отже, у пацієнтів з онкологічними захворюваннями нудота й блювання є двома найбільш неприємними небажаними явищами, зумовленими ХТ, при цьому сучасне лікування CINV залишається неоптимальним. Ефективна профілактика CINV вимагає розуміння еметогенного ризику режиму ХТ, а також індивідуальних факторів ризику у конкретних пацієнтів. Зокрема, використання високоселективних антагоністів 5-HT3-рецепторів, таких як палонсетрон, дозволяє ефективно контролювати симптоми CINV протягом усього періоду ризику. Дотримання сучасних доказових рекомендацій щодо призначення антиеметиків з профілактичною метою є необхідним для зниження частоти виникнення CINV, покращення якості життя онкохворих і їх прихильності до протипухлинного лікування та, в кінцевому підсумку, для покращення його результатів.

Реферативний огляд Celio L. Emetogenicity of Chemotherapy Regimens and Recommended Prophylaxis: A Review of MASCC/ESMO Guidelines. EMJ. 2022; 7(2): 60-67.

Підготувала Анна Сочнева



Категорія еметогенності (частка пацієнтів групи ризику, %)	Внутрішньовенні засоби	Пероральні засоби	Рекомендоване комбіноване застосування протиблювотних засобів			
			Антагоніст 5-HT3-рецепторів	Дексаметазон	Антагоніст NK1-рецепторів	Оланзапін
Високий ризик (>90%)	Кармустин Цисплатин Циклофосфамід ≥1500 мг/м ² площі поверхні тіла Дакарбазин Мехлоретамін Стрептозоцин	Гексаметилмеламін Прокарбазин	Так (1-й день)	Так (1-4-й день)	Так (1-й день для NEPA; 1-3-й день для APR)	Опціонально [†] (1-4-й день)
Високий ризик (>90%)	Антрациклін + циклофосфамід	–	Так (1-й день)	Так (1-й день)	–	Опціонально [†] (1-4-й день)
Від високого до помірного (приблизно 90%)	Карбоплатин	–	Так (1-й день)	–	–	Опціонально [†] (1-4-й день)
Помірний ризик (30-90%)	Алемузумаб Азацитидин Бендамустин Клофарабін Циклофосфамід <1500 мг/м ² Цитарабін >1000 мг/м ² Даунорубіцин Доксорубіцин Епірубіцин Ідарубіцин Іфосфамід Іринотекан Оксаліплатин Ромідепсин Темозоломід Тіотеп Трабектедин	Бозутиніб Церитиніб Кризотиніб Циклофосфамід Іматиніб Темозоломід Вінорельбін	Так (1-й день)	Так (1-й день) [‡]	Опціонально* (див. Високий ризик)	Опціонально* (див. Високий ризик)

NEPA – фіксована комбінація нетупітану та палонсетрону; APR – апрепітант.
[‡] Дексаметазон можна призначати також у 2-й та 3-й дні пацієнтам, які отримують помірно еметогенні препарати з відомим потенціалом затримки CINV, такі як антрацикліни, циклофосфамід або оксаліплатин.
[†] Лікар може додати оланзапін до протиблювотної терапії в окремих пацієнтів, коли контроль нудоти може бути проблематичним.
* Клініцист може додати антагоністи NK1-рецепторів до схеми протиблювотної терапії в окремих пацієнтів з додатковими факторами ризику або попереднього невдачею терапії антагоністом 5-HT3-рецепторів разом з дексаметазоном. NEPA є рекомендованим варіантом помірно еметогенної ХТ без цього обмеження.



ПАЛСЕТ

(палоносетрон)

розчин для ін'єкцій по 50 мкг/мл по 5 мл розчину у флаконі



- ▶ **Одноразове в/в введення¹**
- ▶ **Антиеметичний контроль до 5 діб²**

- Профілактика нудоти та блювання, індукованих високоеметою хімотерапією¹ та помірною еметою хімотерапією¹
- Профілактика післяопераційної нудоти та блювання³

1. ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу ПАЛСЕТ (PALSET)

2. Parathoduvil AA, Sisupalan A, Rema PL. Comparison of Antiemetic Effectiveness of Palonosetron Versus Ondansetron in Patients on Cancer Chemotherapy: A Prospective Observational Study in South Indians. J Clin Diagn Res. 2017

3. Gan, Tong J. et al. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting. Anesthesia & Analgesia 131(2):p 411-448, August 2020.

Скорочена інформація про лікарський засіб Палсет. **Склад:** діюча речовина: палоносетрон гідрохлорид; 1 мл розчину містить палоносетрон гідрохлориду 56,2 мкг, що еквівалентно 50 мкг палоносетрону. **Фармакотерапевтична група.** Антиеметики та засоби проти нудоти. Антагоністи серотонінових рецепторів (5-HT₃). Код АТХ А04А А05. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Палсет – селективний високоафінний антагоніст 5-HT₃-рецепторів. Механізм дії пов'язаний з пригніченням блювального рефлексу шляхом блокади серотонінових 5-HT₃-рецепторів на рівні нейронів центральної нервової системи. **Фармакокінетика.** Середнє значення періоду напіввиведення після внутрішньовенного застосування складає приблизно 40 годин. У 10 % пацієнтів середнє значення кінцевого періоду напіввиведення становить понад 100 годин. **Показання.** Профілактика гострої нудоти та блювання, якими супроводжується високоеметою або помірною еметою хімотерапією в онкології. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин лікарського засобу. **Спосіб застосування та дози.** Лікарський засіб Палсет слід призначати тільки перед застосуванням хімотерапії. Цей лікарський засіб повинен вводити медичний працівник в умовах належного медичного контролю. **Дозування.** Дорослі. 250 мкг палоносетрону застосовують шляхом одноразового внутрішньовенного болюсного введення протягом 30 секунд приблизно за 30 хвилин до початку хімотерапії. Ефективність лікарського засобу Палсет щодо профілактики нудоти та блювання, спричинених високоеметою хімотерапією, можна підвищити, якщо перед хімотерапією додатково застосовувати кортикостероїд. Пацієнти літнього віку. Пацієнтам літнього віку корекція дози не потрібна. Діти (віком від 1 місяця до 17 років). Палоносетрон у дозі 20 мкг/кг (максимальна загальна доза не повинна перевищувати 1500 мкг) застосовується у вигляді одноразової 15-хвилинної внутрішньовенної інфузії, яка розпочинається приблизно за 30 хвилин перед початком хімотерапії. Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Палсет дітям віком до 1 місяця не встановлені. Дані щодо цього відсутні. Наявні обмежені дані щодо застосування лікарського засобу для попередження нудоти та блювання у дітей віком до 2 років. Печінкова недостатність. Пацієнтам із печінковою недостатністю корекція дози не потрібна. Ниркова недостатність. Пацієнтам із нирковою недостатністю корекція дози не потрібна. Дотепер немає доступних даних щодо застосування цього лікарського засобу пацієнтам із термінальною стадією захворювання нирок, які знаходяться на гемодіалізі. Спосіб застосування. Для внутрішньовенного застосування. Діти. Лікарський засіб застосовують дітям віком від 1 місяця до 17 років. **Особливості застосування.** Оскільки палоносетрон може збільшувати час пасажу вмісту товстого кишечника, після введення лікарського засобу необхідно спостерігати за станом пацієнтів із запорами в анамнезі або з ознаками підгострої обструкції кишечника. Усі досліджувані дози палоносетрону не призводили до клінічного палоносетрону під час вагітності відсутні. Дані досліджень на тваринах не вказують на наявність прямого або непрямого шкідливого впливу цього лікарського засобу на перебіг вагітності, розвиток ембріона/плода, пологи або постнатальний розвиток потомства. **Період годування груддю.** Оскільки дані щодо здатності палоносетрону проникати в грудне молоко відсутні, грудне вигодовування на період терапії цим лікарським засобом слід припинити. **Побічні реакції.** Головний біль, запор та інші. **Термін придатності.** 5 років. **Умови зберігання.** Для лікарського засобу не вимагається спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 5 мл розчину у флаконі; по 1 флакону в картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** РАФАРМ С.А. Греція. Інформація про лікарський засіб для фахівців охорони здоров'я для використання в професійній діяльності та для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Є протипоказання і побічна дія. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Повна інформація про характеристику, показання, лікувальні властивості, можливу побічну дію лікарського засобу ПАЛСЕТ міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу. Перед використанням (призначенням) лікарського засобу ПАЛСЕТ необхідно ознайомитись з повною версією інструкції для медичного застосування. **Р.П. UA/19673/01/01**