

ГЛАВА 42

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АНТИЭМЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И ГРАНУЛОЦИТАРНОГО КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩЕГО ФАКТОРА

355. Антиэметические препараты

Антиэметики наиболее эффективны при профилактическом применении. Прогрессивно нарастающую тошноту достаточно трудно купировать. При этом она создает риск возникновения так называемой преждевременной тошноты при последующих курсах химиотерапии. Поэтому рекомендуется использовать максимально эффективную антиэметическую терапию в первой линии терапии, чем держать более эффективные препараты на случай неэффективности профилактики.

В соответствии со шкалой токсичности СТСАЕ рвота подразделяется на 4 степени токсичности: I степень – рвота 1 раз в сутки, II степень – 2-5 раз в сутки, III степень – 6-10 раз в сутки, IV степень – более 10 раз в сутки или требуется регидратация. Подразделение противоопухолевых препаратов по эметогенным свойствам представлено в таблицах 163, 164.

Таблица 163

Потенциальная эметогенность внутривенных форм
противоопухолевых препаратов

Степень эметогенности	Цитостатик
Высокая (риск более 90%)	Цисплатин Циклофосфамид ≥ 1500 мг/м ² Кармустин Дакарбазин Режим АС*
Умеренная (риск 30-90%)	Интерлейкин-2 > 12 млн. МЕ/м ² Циклофосфамид < 1500 мг/м ² Карбоплатин Цитарабин > 1000 мг/м ² Дактиномицин Доксорубицин Эпирубицин Ифосфамид Интреферон альфа ≤ 10 млн. МЕ/м ² Иринотекан Оксалиплатин Мелфалан Темозоламид Алемтузумаб
Низкая (риск 10-30%)	Интерлейкин-2 ≤ 12 млн. МЕ/м ² Цитарабин ≤ 1000 мг/м ² Паклитаксел Доцетаксел Этопозид Гемцитабин

	Интерферон альфа >5 <10 млн. МЕ/м ² Метотрексат Митоксантрон Пеметрексед Цетуксимаб Трастузумаб Флуороурацил
Минимальная (риск <10%)	L-Аспарагиназа Бевацизумаб Блеомицин Кладрибин Флударабин Интерферон альфа ≤ 5 млн. МЕ/м ² Ритуксимаб Винбластин Винкристин Винорельбин

* Режим АС (доксорубин + циклофосфамид), широко используемый при лечении больных раком молочной железы, относится к высокоэметогенным.

Таблица 164

Потенциальная эметогенность пероральных форм
противоопухолевых препаратов

Степень эметогенности	Цитостатик
Высокая (риск более 90%)	Прокарбазин
Умеренная (риск 30-90%)	Циклофосфамид Темозоламид Винорельбин Иматиниб Ломустин
Низкая (риск 10-30%)	Капецитабин Тегафур Флударабин Сунитиниб Лапатиниб
Минимальная (риск <10%)	Хлорамбуцил Метотрексат Сорафениб Меркаптопурин

355.1. Профилактика острой и отсроченной рвоты при проведении высокоэметогенной внутривенной химиотерапии

До начала химиотерапии (день 1):

Ондансетрон (16 мг внутрь или 8 мг внутривенно) или трописетрон (5 мг внутрь или внутривенно).

И

Дексаметазон (12 мг внутрь или внутривенно).

И

Апрепитант (125 мг внутрь).

Примечание: В случае недоступности апрепитанта доза дексаметазона составляет 20 мг.

После завершения химиотерапии:

Дексаметазон по 8 мг внутрь или внутривенно (дни 2, 3, 4)

И

Апрепитант по 80 мг внутрь дни 2, 3

Примечание: В случае недоступности апрепитанта доза дексаметазона составляет по 8 мг 2 раза в сутки.

355.2. Профилактика острой и отсроченной рвоты при проведении умеренноэметогенной внутривенной химиотерапии

До начала химиотерапии (день 1):

Ондансетрон (16 мг внутрь или 8 мг внутривенно) или трописетрон (5 мг внутрь или внутривенно).

И

Дексаметазон (8 мг внутрь или внутривенно)

После завершения химиотерапии:

Дексаметазон по 8 мг/сутки внутрь или внутривенно (дни 2, 3).

355.3. Профилактика острой и отсроченной рвоты при проведении низкоэметогенной внутривенной химиотерапии

До начала химиотерапии (день 1):

Дексаметазон (8 мг внутрь или внутривенно).

ИЛИ

Ондансетрон (16 мг внутрь или 8 мг внутривенно) или трописетрон (5 мг внутрь или внутривенно).

ИЛИ

Метоклопрамид (10-40 мг внутрь или внутривенно)

После завершения химиотерапии дополнительная антиэметическая терапия не проводится.

355.4. Профилактика острой и отсроченной рвоты при проведении минимальноэметогенной внутривенной химиотерапии

У пациентов без наличия эпизодов тошноты/рвоты после ранее проводимых курсов химиотерапии антиэметическая терапия не проводится.

355.5. Профилактика острой и отсроченной рвоты при проведении многодневной химиотерапии

Ондансетрон (или трописетрон) и дексаметазон должны вводиться до первой дозы высоко- или умеренноэметогенных цитостатиков и ежедневно во время проведения химиотерапии. Дексаметазон должен вводиться (внутри или внутривенно) дополнительно в течение 2-3 дней после завершения химиотерапии. Дексаметазон не должен вводиться, если кортикостероиды являются компонентом режима полихимиотерапии.

Апрепитант должен вводиться в дозе 125 мг внутрь до начала химиотерапии (день 1) и в дозе 80 мг/сутки в последующие дни проведения химиотерапии (дни 2, 3). В настоящее время нет убедительных данных, что пролонгация приема апрепитанта в последующем (более 3-х дней) повышает контроль над тошнотой и рвотой при проведении многодневной химиотерапии.

355.6. Профилактика преждевременной тошноты и рвоты при проведении химиотерапии

Вероятность преждевременной тошноты увеличивается с количеством проведенных курсов химиотерапии. При возникновении преждевременной тошноты ее чрезвычайно сложно контролировать фармакологическими препаратами.

В случае, если после химиотерапии пациент не испытывает тошноты и рвоты, вероятность развития у него преждевременной тошноты и рвоты маловероятна. Поэтому лучшим подходом к лечению преждевременной тошноты является полный контроль острой и отсроченной тошноты и рвоты.

Поведенческая терапия, в частности упражнения по мышечной релаксации, систематическое снижение чувствительности и гипноз, может использоваться для эффективного лечения преждевременной тошноты и рвоты.

Бензодиазепины являются единственными препаратами, снижающими преждевременную тошноту и рвоту (лоразепам внутрь по 0,5-2 мг 2 раза в сутки).

355.7. Профилактика тошноты и рвоты при проведении лучевой терапии

По крайней мере, 50-80% больных во время лучевой терапии испытывают тошноту и рвоту, выраженность которой зависит от области облучения. Фракционированное облучение может включать до 40 фракций в течение 6-8 недель, и длительное чувство тошноты значительно снижает качество жизни больных. Это ведет к задержкам при продолжении облучения и отказе ряда больных от его продолжения.

Частота и выраженность тошноты зависят как от факторов, связанных облучением (область облучения, разовая и общая дозы, фракционирование, объем облучения, техника облучения), так и от факторов, связанных с самими больными (пол, общее состояние, возраст, сочетанная или недавняя лучевая терапия, психологическое состояние, стадия опухолевого процесса).

Выделяют четыре уровня эметогенного риска в зависимости от области облучения (основной фактор риска): высокий, средний, низкий и минимальный (таблица 165).

Таблица 165

Потенциальная эметогенность лучевой терапии

Степень эметогенности	Зона облучения
Высокая (риск более 90%)	Все тело Все группы лимфоузлов
Умеренная (риск 60-90%)	Верхний этаж брюшной полости Половина тела
Низкая (риск 30-60%)	Головной мозг Головной и спинной мозг Голова и шея Нижняя часть грудной клетки Таз
Минимальная (риск менее 30%)	Конечности Молочная железа

355.8. Профилактика тошноты и рвоты при проведении высокоэметогенной лучевой терапии
Ондансетрон (по 8 мг внутрь 2 раза в сутки) или тропisetрон (5 мг внутрь или внутривенно).

И

Дексаметазон (4 мг внутрь в сутки)

355.9. Профилактика тошноты и рвоты при проведении умеренноэметогенной лучевой терапии
Ондансетрон (по 8 мг внутрь 2 раза в сутки) или тропisetрон (5 мг внутрь или внутривенно).

При недостаточном антиэметогенном эффекте – дополнительно Дексаметазон (4 мг внутрь в сутки).

355.10. Профилактика тошноты и рвоты при проведении низкоэметогенной лучевой терапии
Ондансетрон (по 8 мг внутрь 2 раза в сутки) или тропisetрон (5 мг внутрь или внутривенно).

355.11. Профилактика тошноты и рвоты при проведении минимальноэметогенной лучевой
Метоклопрамид (10-40 мг внутрь в сутки)

При недостаточном антиэметогенном эффекте – смена режима
Ондансетрон (по 8 мг внутрь 2 раза в сутки) или тропisetрон (5 мг внутрь или внутривенно).

356. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (КСФ)

Показания к назначению гранулоцитарного КСФ приведены в таблице 166.

Таблица 166

Показания	Особые ситуации	Использование КСФ
Первичная профилактика	Снижение резервов костномозгового кроветворения (АЧН $<1,5 \times 10^9/\text{л}$) в ходе проведения лучевой терапии с облучением $>20\%$ костного мозга ВИЧ-инфицированные пациенты	Показано
Вторичная профилактика	Вероятность возникновения опасной для жизни инфекции во время следующего курса лечения Нейтропения, развившаяся после предыдущего курса химиотерапии, требующая снижения доз химиопрепаратов*	Показано
Афебрильная нейтропении	–	Не показано
Фебрильная нейтропении	Обычное течение	Не показано
Лечение фебрильной нейтропении с высоким риском	Длительность более 7 дней, или фебрильная нейтропения, осложненная развитием гипотонии, сепсиса, пневмонии или грибковой инфекции	Показано

* Примечание: В случае развития фебрильной нейтропении у пациентов после вторичной профилактики, необходимо изменить схему химиотерапии

357. Определение фебрильной нейтропении (ФН): фебрильная нейтропения характеризуется однократным повышением температуры тела выше 38,3 С или повышением температуры тела 38,0 С и выше в течение 1 часа при одновременном абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) в крови менее $1,0 \times 10^9$ /л. Температура измеряется в полости рта.

358. Дозы, режим и путь введения Г-КСФ. Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) вводится ежедневно в дозе 5 $\mu\text{г}/\text{кг}/\text{день}$ подкожно (через 24-72 часа после введения последней дозы противоопухолевых препаратов) до достижения стабильных нормальных значений АЧН.