
Практические руководства

Н.В. Жуков

**Практическое пособие по
сопроводительной терапии
в онкологии**

Руководство для врачей



Litterra
Москва
Издательство «Литтерра»
2008

УДК 616-006:615

ББК 55.6

Автор:

Жуков Н.В., к.м.н., зав. отделением клинической онкологии,
ФГУ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии МЗ и СР РФ

Практическое пособие по сопроводительной терапии в онкологии / Н.В. Жуков — М.: Литтерра, 2008. — 44 с. — (Серия П69 «Практические руководства»).

Профилактика и борьба с осложнениями противоопухолевого лечения получила название сопроводительной или поддерживающей терапии (supportive care). Задачей этой книги является ознакомление врачей с основными алгоритмами и принципами сопроводительного лечения, направленного на борьбу с наиболее частыми, а нередко и наиболее опасными осложнениями цитостатической терапии: нейтропенией, анемией, тошнотой и рвотой.

УДК 616-006:615

ББК 55.6

Пособие издано при поддержке фармацевтической компании Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд.

При оформлении обложки использован фрагмент картины В.В. Кандинского «Маленькие радости» (1913)

© Жуков Н.В., 2008

© Оформление, оригинал-макет.

ООО «Издательство «Литтерра», 2008

Предисловие

Объем знаний, накопленных в настоящее время в области лечения онкологических заболеваний, огромен. Значительно увеличилось число новых цитостатиков, целевых препаратов, практически при каждой из известных злокачественных опухолей используется множество режимов лечения. Однако необходимо помнить, что суммарный эффект определяется балансом между противоопухолевой эффективностью и токсичностью терапии. В случае если пациент погибает от токсичности, прекращает терапию в связи с непереносимыми побочными эффектами, или (что наиболее важно в случае проведения паллиативного лечения) получает выигрыш в выживаемости ценой тяжелой токсичности, суммарная эффективность лечения представляется гораздо менее очевидной.

Профилактика и борьба с осложнениями противоопухолевого лечения получила название сопроводительной или поддерживающей терапии (supportive care). Задачей этой книги является ознакомление врачей с основными алгоритмами и принципами сопроводительного лечения, направленного на борьбу с наиболее частыми, а нередко и наиболее опасными осложнениями цитостатической терапии: анемией, нейтропенией, тошнотой и рвотой.

Профилактика и лечение анемии, обусловленной цитостатической терапией

Проблема анемии у онкологических больных сохраняет свою значимость как в России, так и в других странах мира. На фоне противоопухолевого лечения анемия различной степени выраженности встречается примерно у 50% больных, а при некоторых видах опухолей (злокачественные новообразования женской репродуктивной системы, рак легкого и т.д.) от анемии страдает до 70—80% пациентов, получающих цитостатическое лечение [1].

Причины развития хронической анемии у пациентов со злокачественными опухолями весьма разнообразны, однако «общетерапевтические» причины (дефицит витамина В₁₂, фолатов, железа, хроническая кровопотеря, аутоиммунный гемолиз) играют ведущую роль лишь у немногих онкологических больных. Соответственно добиться адекватной коррекции уровня гемоглобина только с использованием препаратов железа, витаминов, кортикостероидов и т.д. удастся лишь у некоторых пациентов, анемия у которых имеет четко выявленную причину. Остальные больные требуют других методов лечения.

В связи с распространением вирусных инфекций, передающихся с кровью, гемотрансфузии также не являются однозначной лечебной опцией для онкологических больных с хронической анемией. Гемотрансфузии являются лишь симптоматическим лечением, не воздействующим на причину и/или патогенетические звенья развития анемии и, соответственно, имеют кратковременный эффект. За последние десятилетия граница необходимости трансфузии в связи с физиологической непереносимостью анемии у онкологических больных уменьшилась со 100 до 70—80 г/л [2]. Это привело к

закономерному снижению качества жизни пациентов, у которых применяется только тактика наблюдения и гемотрансфузий при возникновении клинически значимых проявлений анемии. В России проведение гемотрансфузий и другие подходы к лечению анемии регламентирует приказ Министерства Здравоохранения РФ № 363 от 25.11.2002. Согласно этому приказу, показанием к переливанию переносчиков газов крови при острой анемии является «потеря 25—30% объема циркулирующей крови, сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70—80 г/л, гематокрита ниже 25% и возникновением циркуляторных нарушений». Согласно этому же приказу, показания к трансфузиям при хронической анемии (каковой в большинстве случаев и является анемия при злокачественных новообразованиях) должны «быть еще более строгими». «Для подобных пациентов (с хронической анемией) важнейшим является ликвидация причины, вызвавшей анемию, а не восстановление уровня гемоглобина с помощью трансфузий».

Одной из ведущих причин развития анемии у онкологических больных является абсолютный или относительный дефицит эндогенного эритропоэтина — гематогормона, отвечающего в организме за увеличение продукции эритроцитов в случае возникновения анемии и/или гипоксии. В настоящий момент для клинического применения (в том числе и для лечения анемии у онкологических больных) зарегистрирован ряд препаратов, представляющих собой рекомбинантные (созданные при помощи генной инженерии) аналоги эндогенного эритропоэтина. Эти лекарства, получившие название эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП), представлены в РФ эпоэтином альфа, эпоэтином бета и дарбэпоэтином. Эпоэтины представляют собой немодифицированные рекомбинантные эритропоэтины, дарбэпоэтин — дополнительно модифицированную с целью изменения длительности циркуляции в крови молекулу эритропоэтина.

ЭСП обладают высокой активностью в отношении всех целей, преследуемых при лечении хронической ане-

мии у онкологических больных (снижение потребности в трансфузиях, улучшение качества жизни, коррекция уровня гемоглобина). По данным 77 исследований, включенных в анализ, проведенный Европейской организацией по лечению и исследованию рака (EORTC), частота полной коррекции анемии на фоне терапии ЭСП составляет от 43% до 72%; значительно снижается потребность в гемотрансфузиях и улучшается качество жизни пациентов [3].

Широкое использование ЭСП для коррекции анемии в онкологии привело к необходимости систематизации клинического опыта с последующим формулированием четких рекомендаций по их применению. За последние годы, руководства такого рода опубликовали EORTC, ASCO и ASH, NCCN [3, 4]. Все эти рекомендации претерпевают изменения по мере накопления клинических данных и проведения новых исследований. Большинство врачей при выборе тактики назначения ЭСП ориентируются именно на рекомендации консенсусных конференций ведущих онкологических организаций.

Приведем основные рекомендации консенсусной конференции американской ассоциации клинических онкологов (ASCO) и американского общества гематологов (ASH), изданные в 2008 г. [5]:

1. Перед принятием решения о начале терапии ЭСП крайне важным является уделить внимание другим устранимым причинам анемии. В связи с этим желательно провести полноценный сбор анамнеза и физикальный осмотр, назначить необходимые лабораторные тесты, направленные на выявление иных причин анемии, кроме цитостатического лечения или влияния опухоли. Как минимум необходимо собрать данные о принимаемых (принимавшихся) медикаментах, выполнить тщательное изучение мазков периферической крови (а в некоторых ситуациях и костного мозга), подразумевая исключение дефицита железа, фолатов и витамина В₁₂ (при показаниях), и провести тест на наличие скрытых потерь крови и почечной недостаточности. Проведение реакции Кумбса может быть необходимо у пациентов с хроническим лимфолейкозом, неходжкинскими

лимфомами и наличием аутоиммунных заболеваний в анамнезе. Внимание должно быть уделено минимизации использования ЭСП у пациентов с высоким риском развития тромбоемболических осложнений.

2. Основываясь на полноценном систематическом обзоре сравнения результатов терапии рекомбинантными эритропоэтинами и дарбэпоэтином у пациентов с анемией, индуцированной химиотерапией, комиссия пришла к выводу, что эти препараты являются эквивалентными в отношении эффективности и безопасности.

3. Использование ЭСП для повышения уровня гемоглобина и снижения потребности в трансфузиях рекомендовано в качестве лечебной опции у пациентов с анемией, индуцированной химиотерапией, с концентрацией гемоглобина, снизившейся до < 100 г/л или приближающейся к этому уровню. Трансфузии эритроцитов так же являются лечебной опцией в зависимости от выраженности анемии и клинической ситуации.

4. Для пациентов со сниженным уровнем гемоглобина, но менее выраженной анемией (концентрация гемоглобина менее 120 г/л, но никогда не снижалась до уровня, близкого к 100 г/л), решение о назначении ЭСП немедленно или об ожидании снижения до уровня, близкого к 100 г/л, должно определяться клинической ситуацией (включающей, но не ограничивающей, пожилыми пациентами со сниженными сердечно-легочными резервами, больными с сопутствующими заболеваниями коронарных артерий или симптоматичной ИБС, постоянно сниженной толерантностью к физической нагрузке, постоянным снижением энергичности, или ограничением способности вести полноценную повседневную жизнь). Трансфузии эритроцитов также являются клинической опцией в случае, если оправдан тяжелым клиническим состоянием.

5. Лечащий врач должен тщательно взвесить риск развития тромбоемболии у пациентов, которым назначается ЭСП. Рандомизированные клинические исследования и систематизированные обзоры доступных рандомизированных исследований показывают увеличение риска тромбоемболий у пациентов, получающих ЭСП.

Специфические для пациентов, получающих ЭСП, факторы риска развития тромбоза не определены, в связи с этим врачи должны назначать ЭСП с осторожностью и по оправданным показаниям. Установленные общие факторы риска развития тромбозов включают наличие тромбов в анамнезе, хирургические вмешательства, длительный период иммобилизации или ограничения активности. Больные множественной миеломой, получающие лечение талидомидом или леналидомидом и доксорубицином или кортикостероидами, находятся в повышенном риске. В настоящее время нет данных относительно способности конкурентного использования антикоагулянтов снижать риск развития тромбозов.

7. Уровень гемоглобина должен увеличиваться до (или около) 120 г/л, после чего доза ЭСП должна титроваться для поддержания данного уровня. Редукция дозы ЭСП также рекомендована в случае, если прирост гемоглобина составляет более 10 г/л в любой из двухнедельных периодов лечения или в случае, если уровень гемоглобина превышает 110 г/л. При определении режима снижения дозы препарата в расчет так же должен приниматься риск развития тромбоза.

8. Существуют доказательства, поддерживающие использование ЭСП у пациентов с миелодиспластическим синдромом низкого риска. Назначение ЭСП не показано для лечения анемии у больных с другими солидными и гематологическими опухолями, не получающих одновременно химиотерапии.

Таким образом, ЭСП остаются одним из основных компонентов лечения хронической анемии у онкологических больных, т.к. позволяют избежать проведения заместительных гемотрансфузий, а также повысить качество их жизни. В то же время отбор пациентов на терапию ЭСП должен проводиться тщательным образом. Перед назначением ЭСП пациент должен быть обследован для выявления устранимых другими методами причин развития анемии. Данный пункт рекомендаций представляется нам крайне важным, т.к. еще раз напоминает врачам о необходимости исходного обследования

больных с анемией и недопустимости «списания» всех видов анемии, наблюдающихся у онкологических больных, на опухоль или ее лечение. Накопленные данные свидетельствуют о том, что дарбэпоэтин альфа не отличается по эффективности и безопасности от рекомбинантных эритропоэтинов. Таким образом, выбор препарата для терапии должен основываться на цене и удобстве применения. При уровне гемоглобина < 100 г/л ЭСП должны рассматриваться как основное средство лечения хронической анемии у онкологических больных, не имеющих других устранимых причин для развития анемии. При менее выраженной анемии ЭСП также являются приемлемой лечебных опций у пациентов, имеющих симптомы анемии или заболевания, снижающие толерантность к гипоксии. Гемотрансфузии должны рассматриваться в качестве метода лечения в случае необходимости быстрой коррекции уровня гемоглобина и/или высокого риска осложнений при назначении ЭСП. При назначении ЭСП врач должен оценивать риск развития осложнений, прежде всего тромбозов и тромбоэмболий. Для снижения этого риска рекомендуется не стремиться к «нормализации» уровня гемоглобина, а использовать целевой уровень гемоглобина около 120 г/л. Выбор данного целевого уровня обоснован не только вопросами безопасности, но и данными о том, что в интервале между 110 и 120 г/л назначение ЭСП позволяет добиться максимального прироста качества жизни в пересчете на затраченный препарат [6].

Кроме того, в 2008 г. регуляторными органами США и Евросоюза был проведен дополнительный анализ влияния ЭСП на частоту тромбоэмболических осложнений и выживаемость пациентов. Было выявлено, что в ряде исследований применение ЭСП приводило к незначительному в абсолютном выражении, но статистически значимому повышению частоты тромбоэмболических осложнений и снижению выживаемости [7]. Несмотря на то, что эти исследования не ставили своей задачей оценку выживаемости (в большинстве исследований была отмечена диспропорция в распределении факторов онкологического прогноза между группами больных,

получавших и не получавших ЭСП), было признано необходимым внести дополнения в рекомендации по использованию ЭСП. Даже небольшой в абсолютном исчислении и не полностью доказанный риск уменьшения выживаемости был признан недопустимым в группе больных, получающих куративную (т.е. направленную на излечение) терапию опухолевого заболевания, в связи с чем применение ЭСП рекомендовано в основном ограничить популяцией пациентов, целью терапии у которых не является излечение. Основываясь на данных исследований, проведенных в последнее время, рекомендовано ограничить контингент больных, подлежащих терапии ЭСП, пациентами, получающими цитостатическую терапию по поводу солидных опухолей и немиелоидных гематологических новообразований, и пациентами с миелодиспластическим синдромом низкого риска. С целью увеличения эффективности и снижения затрат к терапии ЭСП рекомендуется добавлять внутривенные препараты железа.

Дифференциальный диагноз

В обязательном порядке:

- Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой и цветовым показателем (оценка размеров эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците с использованием автоматического анализатора);
- изучение эритроцитов в мазках периферической крови врачом-лаборантом.
- размер эритроцитов (макроцитоз, микроцитоз, пойкилоцитоз и т.д.);
- морфология эритроцитов и их предшественников (ретикулоцитоз, мишеневидные эритроциты, эхиноциты, обломки эритроцитов и т.д.).

При клинической необходимости (подозрение на причину анемии, не связанную с опухолью или ее лечением):

- оценка метаболизма железа (общее железо сыворотки, уровень ферритина, насыщение трансферрина) для выявления его дефицита;
- анализ кала на скрытую кровь (для выявления кровопотери);
- уровень ЛДГ (при подозрении на гемолиз);
- уровень непрямого билирубина (при подозрении на гемолиз);
- биопсия костного мозга, миелограмма (при подозрении на апластическую анемию или опухольное замещение костного мозга);
- прямая проба Кумбса (при подозрении на иммунный гемолиз);
- уровень креатинина (при подозрении на почечную недостаточность)

Гемоглобин (Hb) < 110 г/л у пациентов, которые не могут быть излечены от основного заболевания!

Оценка риска

Наблюдение. Трансфузии эритроцитарной массы при возникновении признаков (значительное снижение уровня гемоглобина, возникновение симптомов, обусловленных анемией)

- скорость снижения уровня гемоглобина;
- выраженность анемии (малая 100—110 г/л, умеренная 80—100 г/л, тяжелая < 80 г/л);
- наличие симптомов анемии (тахикардия, тахипноэ и/или одышка, периферические отеки, ортостатическая гипотензия, обмороки, слабость и т.д.);
- сопутствующие заболевания, снижающие толерантность к гипоксии (заболевания сердечно-сосудистой системы, хронические заболевания легких)

↑ См. стр. 12

Анемия, обусловленная злокачественной опухолью у пациентов, не получающих противопухольного лечения

Анемия, обусловленная проведением миелосупрессивной химиотерапии

Анемия, обусловленная другими причинами:

- кровопотеря;
- дефицит В₁₂ и/или фолиевой кислоты;
- нарушения питания;
- врожденные заболевания;
- почечная недостаточность;
- дефицит железа;
- гемолиз

Терапия в соответствии с выявленной причиной

* ВАЖНО: у пациентов, получающих куративную терапию, назначение ЭСП должно быть поводом для обсуждения польза/риск.

**Анемия, обусловленная проведением
миелосупрессивной терапии**

Необходима немедленная коррекция уровня гемоглобина в соответствии с приказом МЗ РФ № 363 от 25.11.2002 (грудная анемия, наличие выраженных симптомов, обусловленных анемией)

↑
Проведение заместительной гемотрансфузии

Оценка симптомов, обусловленных анемией
(в случае, если нет других явных причин, их обуславливающих)

- объективные симптомы могут включать, но не ограничиваются:
 - постоянная тахикардией;
 - тахипноз;
 - периферическими отеками;
- субъективные симптомы могут включать, но не ограничиваются:
 - одышкой (при физических нагрузках или в покое);
 - обмороками;
 - слабостью;
 - болью в грудной клетке;
 - снижением физической или умственной работоспособности;
 - ухудшением общего состояния;
 - симптомами ортостатической гипотензии

↑
Симптомы анемии есть
(см. стр. 15)

↑
Симптомы анемии нет
(см. стр. 13)

↑
Немедленная коррекция анемии не требуется

Анемия, обусловленная проведением миелосупрессивной терапии

Существуют ли факторы риска появления симптомов анемии в ближайшее время?

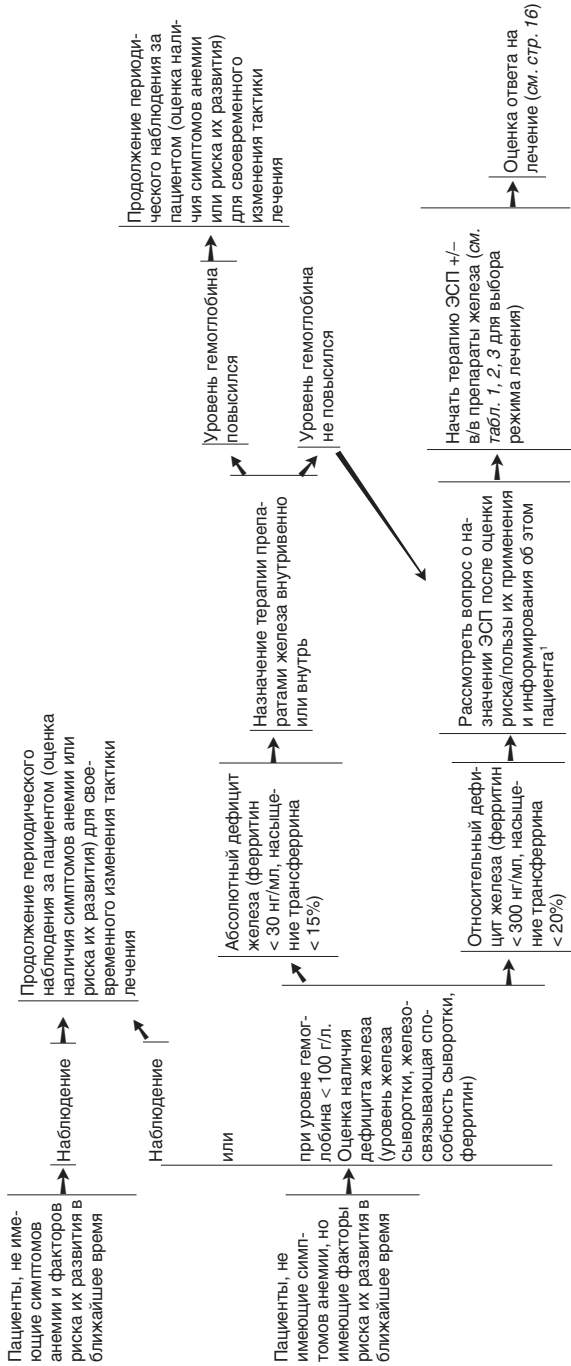
- проведение заместительных гемотрансфузий в предшествующие 6 месяцев;
- большой объем проведенной миелосупрессивной терапии (предлеченность) или интенсивная миелосупрессивная терапия в анамнезе;
- ранее проведенное облучение, захватывающее более 20% скелета;
- особенности миелосупрессивной терапии, проводимой в настоящее время (высокая интенсивность, включение цитостатиков часто вызывающих анемию, большая длительность предстоящего лечения);
- уровень гемоглобина (насколько он близок к значениям, которые с большой степенью вероятности приведут к появлению симптомов и/или потребуют проведения заместительных гемотрансфузий);
- сопутствующие заболевания, снижающие толерантность к гипоксии (заболевания сердечно-сосудистой системы, хронические заболевания легких, сосудистые заболевания головного мозга)

Симптомов анемии на данный момент нет

Факторы риска присутствуют (см. стр. 14)

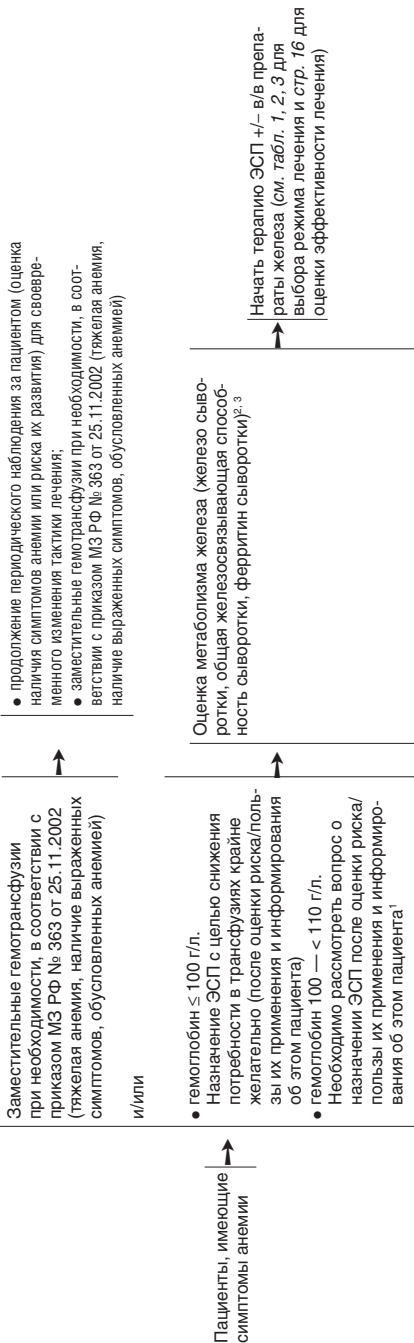
Факторы риска отсутствуют (см. стр. 14)

Анемия, обусловленная проведением миелосупрессивной терапии



¹ВАЖНО: гиперкоагуляция, тромбозы, наличие тромбозов/тромбоэмболий в анамнезе, использование кортикостероидов, длительная иммобилизация, недавно проведенные хирургические вмешательства увеличивают риск тромбозов/тромбоэмболий и должны оцениваться и приниматься во внимание при принятии решения о начале терапии ЭСП.

Анемия, обусловленная проведением миелосупрессивной терапии



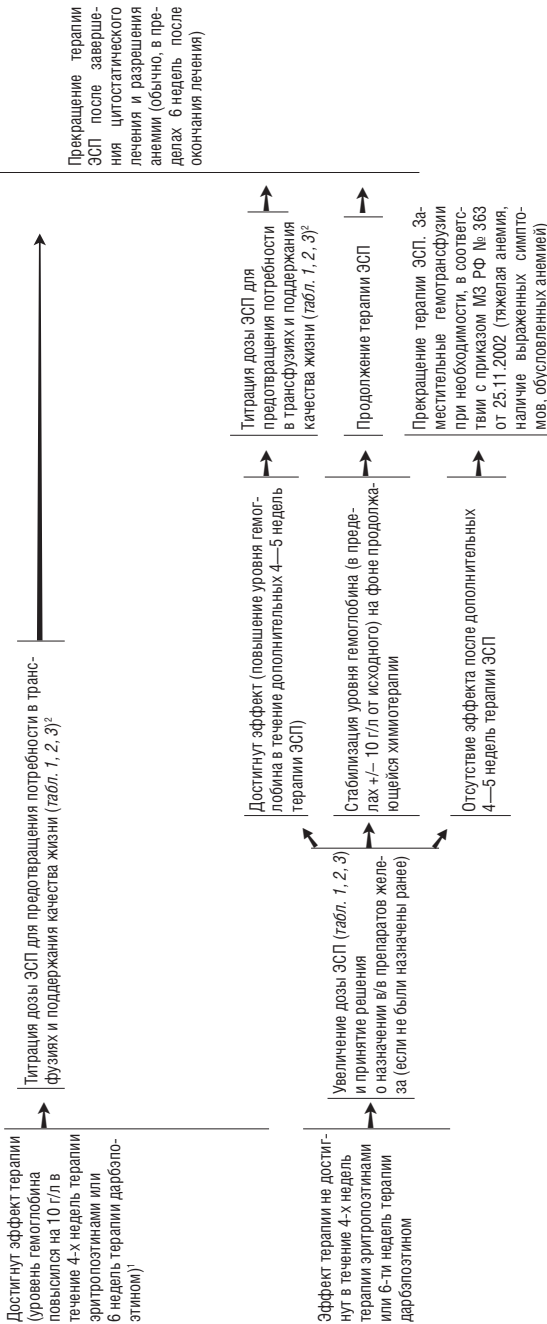
¹ ВАЖНО: гиперкоагуляция, тромбозы, наличие тромбозов/тромбоэмболий в анамнезе, использование кортикостероидов, длительная иммобилизация, недавно проведенные хирургические вмешательства увеличивают риск тромбозов/тромбоэмболий и должны оцениваться и приниматься во внимание при принятии решения о начале терапии ЭСП.

² ВАЖНО: препараты железа в комбинации с ЭСП могут назначаться и пациентам, не имеющим дефицита железа, при условии, что доказано отсутствие перегрузки железом.

³ ВАЖНО: при назначении препаратов железа в комбинации с ЭСП предпочтение должно отдаваться парентеральным формам, т.к. по данным исследований они более эффективны.

Анемия, обусловленная проведением миелосупрессивной терапии

Оценка эффективности терапии ЭСП и модификация плана лечения



* ВАЖНО: для выработки эритроцитов в результате ЭСП требуется время, в связи с чем оценка уровня гемоглобина ранее 2-х недель терапии нецелесообразна.

† ВАЖНО: целевой гемоглобин не должен превышать 120 г/л.

Таблица 1. Рекомендации по проведению лечения и модификации дозы рекомбинантного эритропоэтина бета

Изначальный режим дозирования	150 Ед/кг 3 раза в неделю подкожно	30.000 Ед еженедельно, подкожно
Увеличение дозы	До 300 Ед/кг 3 раза в неделю в случае отсутствия прироста гемоглобина или снижения потребности в трансфузиях через 4 недели	Увеличение дозы до 60.000 Ед еженедельно подкожно в случае отсутствия прироста гемоглобина > 10 г/л в течение 4-х недель на фоне отсутствия трансфузий
Редукция дозы	Уменьшение дозы на 25% в случае приближения уровня гемоглобина к 120 г/л за любые 2 недели лечения	Уменьшение дозы на 25% в случае приближения уровня гемоглобина к 120 г/л или увеличении уровня гемоглобина более чем на 10 г/л за любые 2 недели лечения
Задержка дозы	В случае если гемоглобин превысил уровень 120 г/л, необходимо воздержаться от введения препарата до снижения уровня < 110 г/л, после чего продолжить введение препарата с редуцированной дозой на 25–50% ¹	В случае если гемоглобин превысил уровень 120 г/л, необходимо воздержаться от введения препарата до снижения уровня < 110 г/л, после чего продолжить введение препарата с редуцированной дозой на 25–50% ¹

Таблица 2. Рекомендации по проведению лечения и модификации дозы рекомбинантного эритропоэтина альфа

Изначальный режим дозирования	150 Ед/кг 3 раза в неделю подкожно	40.000 Ед еженедельно подкожно
Увеличение дозы	До 300 Ед/кг 3 раза в неделю в случае отсутствия прироста гемоглобина или снижения потребности в трансфузиях через 4 недели	Увеличение дозы до 60.000 Ед еженедельно подкожно в случае отсутствия прироста гемоглобина ≥ 10 г/л в течение 4-х недель на фоне отсутствия трансфузий
Редукция дозы	Уменьшение дозы на 25% в случае приближения уровня гемоглобина к 120 г/л за любые 2 недели лечения	Уменьшение дозы на 25% в случае приближения уровня гемоглобина к 120 г/л или увеличении уровня гемоглобина более чем на 10 г/л за любые 2 недели лечения
Задержка дозы	В случае если гемоглобин превысил уровень 120 г/л, после чего продолжить введение препарата до снижения уровня < 110 г/л, после чего продолжить введение препарата с редуцированной дозой на 25–50% ¹	В случае если гемоглобин превысил уровень 120 г/л, необходимо воздержаться от введения препарата до снижения уровня < 110 г/л, после чего продолжить введение препарата с редуцированной дозой на 25–50% ¹

¹ Выбор степени редукции дозы зависит от ситуации (скорость прироста, достигнутый уровень гемоглобина) и риска тромбозомболических осложнений у конкретного пациента.

Таблица 3. Рекомендации по проведению лечения и модификации дозы дарбэпоэтина альфа

Изначальный режим дозирования	2,25 мкг/кг еженедельно подкожно	500 мкг каждые 3 недели подкожно
Увеличение дозы	Увеличение дозы до 4,5 мкг/кг в случае если после 6 недель лечения уровень гемоглобина повысился менее чем на 10 г/л	Не предусмотрено
Редукция дозы	Уменьшение дозы на 40% в случае превышения уровня гемоглобина 110 г/л, или при увеличении уровня гемоглобина более чем на 10 г/л за любые 2 недели лечения	
Задержка дозы	В случае если гемоглобин превысил уровень 120 г/л, необходимо воздержаться от введения препарата до снижения уровня < 110 г/л, после чего продолжить введение препарата с редукцией дозы на 40%	

Использование миелоцитокинов для профилактики нейтропенической инфекции

Нейтрофилы являются важнейшим компонентом иммунной защиты организма от бактериальных и некоторых грибковых инфекций, однако у больных, получающих цитостатическую терапию, достаточно часто наблюдается снижение уровня нейтрофилов (нейтропения), обусловленное токсическим воздействием цитостатиков на кроветворную функцию костного мозга. На фоне нейтропении частота развития инфекционных осложнений значительно увеличивается [8], при этом инфекционный процесс может протекать без развития типичной клинической картины, позволяющей выявить очаг инфекции [9]. Зачастую единственным признаком инфекционного процесса на фоне нейтропении является лихорадка. Одновременно при сниженном уровне нейтрофилов наблюдается быстрое размножение и диссеминация патогенов, что проявляется в большей тяжести инфекционного процесса, который в короткие сроки может приводить к неблагоприятному исходу даже в случае своевременного проведения адекватной терапии, а тем более при задержке ее назначения [10].

В связи с этим при нейтропении даже наличие фебрильной лихорадки без выявленного очага инфекции или возбудителя (лихорадка неясного генеза) является достаточным основанием для назначения антибиотиков. Данное состояние получило название фебрильной нейтропении и характеризуется следующими параметрами [11]:

- 1) уровень нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ (или $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$ с тенденцией к быстрому снижению);
- 2) в течение 24 ч отмечается 2 и более эпизодов повышения температуры тела (измеренной в ротовой полости) более 38°C или сохранение температуры более 38°C в течение часа или однократное повышение температуры более $38,3^\circ\text{C}$.

Несмотря на то, что примерно в 30% случаев лихорадка при нейтропении может иметь и неинфекционную природу (опухолевая интоксикация, переливание компонентов крови, лекарственная лихорадка и т.д.), такой подход считается оправданным, так как спасает жизни многим больным, у которых лихорадка действительно обусловлена инфекцией и является единственным ее признаком.

В связи с крайней опасностью нейтропенической инфекции первоначальная схема лечения при любом ее виде (клинически или бактериологически документированная инфекция, фебрильная нейтропения) должна включать антибиотик широкого спектра действия с обязательной антисинегнойной активностью. Основные отличия в подходах к лечению у больных с нейтропенией и без таковой представлены в *табл. 4*.

Таблица 4. Подходы к лечению инфекции в зависимости от наличия или отсутствия нейтропении

Доказанность инфекции	Без нейтропении	С нейтропенией
Бактериологически документированная	А/б терапия по спектру чувствительности патогена	А/б широкого спектра действия с обязательной активностью против <i>Ps. aeruginosa</i> + а/б терапия, направленная на резистентный патоген
Клинически документированная	А/б терапия, направленная на наиболее вероятный патоген	А/б широкого спектра действия с обязательной активностью против <i>Ps. aeruginosa</i> +/- а/б терапия, направленная на наиболее вероятный резистентный патоген
Лихорадка неясного генеза	Назначение а/б терапии только при клиническом или бактериологическом подтверждении инфекции или крайне тяжелом состоянии больного	Эмпирическая а/б терапия широкого спектра действия с обязательной активностью против <i>Ps. aeruginosa</i>

В настоящий момент стандартом лечения больных с подозреваемой или доказанной инфекцией на фоне нейтропении являются следующие препараты, представленные в *табл. 5* [12].

Таблица 5. Препараты, используемые для лечения нейтропенической инфекции

Препарат	Разовая доза (граммы)	Кратность (в сутки)
Цефтазидим	2	3 раза
Цефепим	2	3 раза
Имипенем	0,5	4 раза
Меропенем	1	3 раза

Лишь у тщательно отобранных больных, имеющих низкий риск неблагоприятного исхода нейтропенической инфекции [13], при наличии возможности экстренной госпитализации допускается назначение амбулаторной пероральной терапии (ципрофлоксацин 500 мг каждые 8 ч, амоксициллин/клавулановая кислота 500 мг каждые 8 ч).

Разумеется, такой подход не освобождает врача от необходимости поиска инфекционного очага и выявления возбудителя. Единственным отличием является то, что такой поиск проводится в более сжатые сроки, а антибиотики назначаются, несмотря на его результаты.

К сожалению, у ряда больных первичная терапия не приносит успеха и требуется ее модификация с подключением достаточно дорогостоящих и, зачастую, токсичных препаратов, направленных на подавление резистентных патогенов (ванкомицин, амфотерицин В, линезолид, вориконазол и т.д.), а в некоторых случаях даже вовремя начатое адекватное противoinфекционное лечение не позволяет спасти пациента, т.к. уже запущенный патогеном процесс (септический шок, поражение жизненно важных органов) не подвергается обратному развитию, несмотря на эрадикацию возбудителя.

Таким образом, развитие нейтропенической инфекции (и даже высокий риск ее развития) неблагоприятно сказывается на суммарной эффективности лечения:

- 1) риск гибели больного;
- 2) необходимость госпитализации с назначением дорогостоящих противомикробных препаратов, дополнительных обследований и т.д.;
- 3) уменьшение запланированной интенсивности лечения (увеличение интервалов между циклами химиотерапии, редукция дозы цитостатиков).

В связи с этим в настоящее время большое внимание уделяется не только лечению уже развившейся нейтропенической инфекции, но и ее профилактике. Целями профилактики являются сокращение частоты развития нейтропенической инфекции (особенно тяжелой), сокращение затрат на лечение (уменьшение потребности в госпитализации, обследованиях и назначении дорогостоящей антибиотикотерапии), поддержание запланированной интенсивности противоопухолевого лечения и, в идеале, улучшение результатов лечения — выживаемости (за счет сокращения токсической смертности и возможности проведения запланированной терапии в полном объеме). К сожалению, до настоящего времени нет данных о том, что использование профилактики приводит к улучшению выживаемости, однако считается, что сокращение частоты развития нейтропенической инфекции является оправданной целью.

Различают первичную и вторичную профилактику.

Под первичной профилактикой подразумевают проведение превентивных мероприятий, направленных на сокращение риска развития нейтропенической инфекции у пациентов, впервые получающих данный режим лечения. В настоящее время считается оправданным назначение первичной профилактики больным, имеющим риск развития нейтропенической инфекции (фебрильной нейтропении) в 20% или более. При риске развития фебрильной нейтропении от 10 до 20% решение о назначении профилактики принимается индивидуально с учетом особенностей пациента, режима и целей химиотерапии (куративная, направленная на увеличение выживаемости или

паллиативная/симптоматическая). Основным методом первичной профилактики является назначение рекомбинантных миелоидных ростовых факторов — гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) или гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). Г-КСФ и ГМ-КСФ являются цитокинами (гематогормонами), отвечающими в организме за увеличение продукции нейтрофилов в ответ на различные состояния (инфекция, снижение уровня нейтрофилов и т.д.), а также за стимуляцию различных функций нейтрофилов (фагоцитоз, хемотаксис и т.д.). Рекомбинантные (созданные при помощи генной инженерии) Г-КСФ и ГМ-КСФ обладают аналогичными функциями, что позволяет использовать их для увеличения продукции нейтрофилов у пациентов с нейтропенией, обусловленной проведением цитостатического лечения. В большом числе клинических исследований было показано, что введение рекомбинантных миелоцитокинов позволяет уменьшить длительность и глубину нейтропении после цитостатического лечения, а также сократить частоту развития нейтропенической инфекции. В настоящее время для клинического использования в РФ доступны следующие препараты:

1. Г-КСФ:

- негликозилированный (филграстим);
- негликозилированный пролонгированного действия (пэгфилграстим);
- гликозилированный (ленограстим).

2. ГМ-КСФ:

- молграмостим.

В связи с менее благоприятным токсическим профилем, а также меньшей доказательной базой в отношении безопасности/эффективности, ГМ-КСФ с целью профилактики в настоящее время используется редко. Несмотря на теоретические предпосылки (большее сродство с естественным Г-КСФ), ленограстим в клинических исследованиях не показал преимуществ в сравнении с филграстимом. Все перечисленные препараты (филграстим, ленограстим, молграмостим) требуют ежедневного введения и периодического контроля уровня нейтрофилов во избежание развития гиперлейкоцитоза

при продолжении их введения после достижения требуемого уровня нейтрофилов. Пэгфилграстим представляет собой филграстим пролонгированного действия (за счет добавления полиэтиленгликоля). Пэгфилграстим требует лишь однократного введения после каждого курса химиотерапии и обладает способностью к «самоограничению» действия (за счет поглощения избытков препарата на рецепторах нейтрофилов после выхода из нейтропении), что позволяет избежать необходимости лабораторного контроля в интервалах между циклами химиотерапии. В клинических исследованиях было показано, что пэгфилграстим при сопоставимой безопасности применения как минимум не уступает в эффективности филграстиму.

Под вторичной профилактикой подразумевается назначение миелоцитокинов пациентам, у которых уже отмечалось развитие фебрильной нейтропении (нейтропенической инфекции) после предшествующего аналогичного цикла химиотерапии. В подобной ситуации (развитие нейтропенической инфекции на предшествующем цикле химиотерапии) решение о назначении вторичной профилактики должно приниматься индивидуально с учетом целей проведения химиотерапии.

Назначение миелоцитокинов рекомендовано пациентам, получающим лечение с куративной целью (в т.ч. адъювантную химиотерапию), т.е. больным, для которых соблюдение запланированной интенсивности терапии необходимо для максимальной вероятности излечения. Для больных, получающих терапию с другой целью (продление жизни, симптоматическая химиотерапия), для снижения риска развития фебрильной нейтропении должен рассматриваться вопрос о возможности редукции доз цитостатиков или смене режима лечения на менее миелосупрессивный.

Подходы к профилактике нейтропенической инфекции, во многом основанные на рекомендациях национальной сети по распространению знаний в области онкологии США (NCCN), представлены ниже.

Профилактика фебрильной нейтропении

Оценка риска фебрильной нейтропении¹

Излечение/адьювантная терапия	Цель терапии	Симптоматическая/качество жизни
<ul style="list-style-type: none"> ● Заболевание ● Режим химиотерапии (см. стр. 27, 28) <ul style="list-style-type: none"> ▶ Высокодозная химиотерапия ▶ Дозоинтенсивная химиотерапия ▶ Стандартная химиотерапия ● Индивидуальные факторы риска пациента² (см. стр. 29) ● Цель терапии (куративная или паллиативная) 	<p>↑</p> <p>↑</p> <p>↑</p> <p>↑</p>	<p>Высокий риск² (> 20%)</p> <p>↑</p> <p>Промежуточный риск (10—20%)</p> <p>↑</p> <p>Низкий риск (< 10%)</p> <p>↑</p>
Назначить КСФ	Назначить КСФ	Назначить КСФ
Рассмотреть вопрос о назначении КСФ	Рассмотреть вопрос о назначении КСФ ³	Рассмотреть вопрос о назначении КСФ ³
КСФ не показан ⁴	КСФ не показан	КСФ не показан

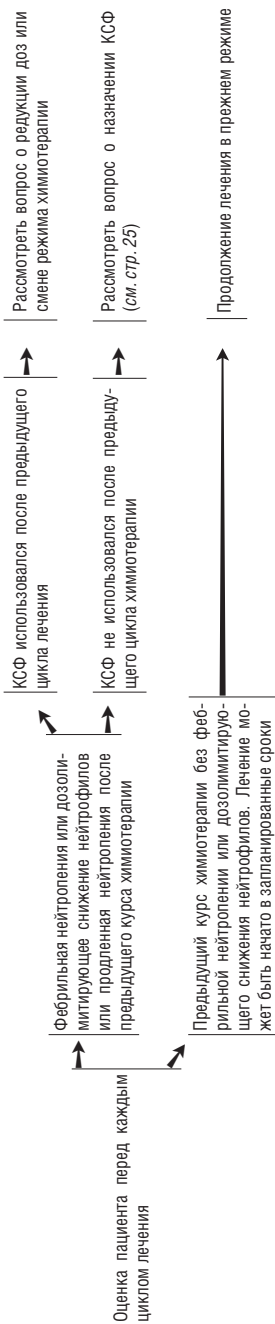
¹ ВАЖНО: при оценке риска необходимо учитывать ряд факторов, связанных с заболеванием, режимом химиотерапии, предшествующей терапией и состоянием пациента.

² ВАЖНО: одним из признаков, относящих пациента к категории высокого риска, является наличие фебрильной нейтропении (нейтропенической инфекции) после цикла химиотерапии, непосредственно предшествующего текущему (см. стр. 26).

³ ВАЖНО: целесообразность использования химиотерапии высокого/промежуточного риска у данной категории больных должна быть тщательно оценена. Должна рассматриваться возможность редукции доз или замены режима на менее миелосупрессивный. Назначение КСФ оправдано в случае, если отнесение пациента к данной категории риска обосновано его состоянием.

⁴ ВАЖНО: в данной ситуации вопрос о назначении КСФ может быть рассмотрен в случае, если развитие нейтропенической инфекции с большой вероятностью может привести к тяжелым последствиям или смерти.

Оценка предыдущего цикла химиотерапии



Примеры режимов химиотерапии с высоким риском фебрильной нейтропении (>20%)

- ✓ Данный список не является полным и существуют другие препараты/режимы с высоким риском развития фебрильной нейтропении
- ✓ Тип химиотерапии является лишь частью оценки риска развития фебрильной нейтропении
- ✓ Точный риск зависит от вида цитостатика, его дозы и предлеченности пациента (например, ранее не получавший химиотерапии больной по сравнению с пациентом, получившего множественные курсы химиотерапии) (см. индивидуальные факторы риска пациента)

- Рак мочевого пузыря
 - TC (паклитаксел, цисплатин)
 - MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин)
- Рак молочной железы
 - Дозинтенсивный AC->T¹ (доксорубицин, циклофосфамид, паклитаксел)
 - AT (доксорубицин, паклитаксел)
 - TAC (доцетаксел, доксорубицин, циклофосфамид)
- Рак шейки матки
 - TC (паклитаксел, цисплатин)
- Рак желудка
 - DCF (доцетаксел, цисплатин, 5-фторурацил)
- Рак головы и шеи
 - Паклитаксел, ифосфамид, мекс, цисплатин
- Герминогенные опухоли
 - VIP (винбластин, ифосфамид, цисплатин)
- Нехорджинские лимфомы
 - ICE
 - RICE
 - CHOP-14¹
 - MINE
- VAPES-B (винкристин, доксорубицин, преднизолон, этопозид, циклофосфамид, блеомицин)
- A(N)CVB (доксорубицин или митоксантрон, циклофосфамид, виндезин, блеомицин)
- DHAP (дексаметазон, цисплатин, цитарабин)
- ESHAP (этопозид, метилпреднизолон, цисплатин, цитарабин)

- Немелкоклеточный рак легкого
 - VIG (гемицитабин, ифосфамид, винорельбин)
 - DP (доцетаксел, карбоплатин)
- Рак яичников
 - Топотекан
 - Паклитаксел
 - Доцетаксел
- Рак поджелудочной железы
 - Гемцитабин/доцетаксел
- Рак предстательной железы
 - Доцетаксел/преднизолон
 - Митоксантрон/преднизолон
- Мягкотканная саркома
 - MAID (MECNA, доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин)
 - Доксорубицин
 - Доксорубицин/ифосфамид
- Мелкоклеточный рак легкого
 - SAE (циклофосфамид, доксорубицин, этопозид)
 - Топотекан
 - Топотекан/паклитаксел

¹ Дозинтенсивные режимы, по определению, требуют назначения КСФ

Примеры режимов химиотерапии с промежуточным риском фебрильной нейтропении (10–20%)

- ✓ Данный список не является полным и существуют другие препараты/режимы, создающие промежуточный риск развития фебрильной нейтропении
- ✓ Тип химиотерапии является лишь частью оценки риска развития фебрильной нейтропении
- ✓ Точный риск зависит от вида цитостатика, его дозы и предпочтительности пациента (например, ранее не получавший химиотерапии больной по сравнению с пациентом, получившего множественные курсы химиотерапии) (см. индивидуальные факторы риска пациента)
- Рак молочной железы
 - > Доцетаксел
 - > АС (доксорубин, циклофосфамид)
 - > Гемцитабин/карбоплатин
- Рак толстой кишки
 - > FOLFOX (5-фторурацил, лейковорин, оксалиплатин)
- Лимфома Ходжкина
 - > Stanford V (мехлорэтамин, доксорубин, винбластин, блеомицин, этопозид, преднизолон)
- Неходжкинские лимфомы
 - > ACOD (доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон)
 - > FM (флюдарабин, митоксантрон)
 - > R-CHOP (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон, ритуксимаб)
- Немелкоклеточный рак легкого
 - > Цисплатин/паклитаксел
 - > Цисплатин/доцетаксел
 - > Доцетаксел/гемцитабин
- Рак поджелудочной железы
 - > Иринотекан/гемцитабин
 - > Доцетаксел/цисплатин
- Мелкоклеточный рак легкого
 - > Цисплатин/топотекан
 - > Этопозид/карбоплатин
- Герминогенные опухоли
 - > Этопозид/цисплатин

Индивидуальные факторы риска развития фебрильной нейтропении

- ✓ Расположены в соответствии с важностью, базируясь на современной подтвержденной модели [14]

Наибольший риск

- Тип химиотерапии
 - > Антрациклины
 - > Другие миелосупрессивные препараты высокого риска: топотекан, митомин, доцетаксел, этопозид, гемцитабин, цисплатин/карбоплатин, циклофосфамид, ифосфамид, винорельбин
- Количество миелосупрессивных препаратов, включенных в режим лечения (> 2)
- Необходимость поддержания дозовой интенсивности лечения > 85% от запланированной
- Отсутствие плановой профилактики с использованием КСФ

Промежуточный риск

- Вид опухоли
 - > Мелкоклеточный рак легкого
 - > Лимфома
 - > Рак молочной железы
- Сниженная функция почек (скорость клубочковой фильтрации < 30 или возраст > 65 лет и повышенный уровень креатинина)
- Печеночная дисфункция
 - > Повышение уровня билирубина
 - > Повышение уровня щелочной фосфатазы
- Пациенты, ранее получавшие химиотерапию и/или лучевую терапию
- Наличие на момент начала лечения
 - > Нейтропении
 - > Инфекции/открытые раны

Меньший риск

- Сахарный диабет
- Недавно перенесенные хирургические вмешательства
- Сопутствующая медикаментозная терапия
 - > Фенотиазины
 - > Диуретики
 - > Другие иммуносупрессивные препараты

Миелоидные факторы роста, рекомендованные для профилактики фебрильной нейтропении и поддержания дозовой интенсивности химиотерапии

Филграстим (наивысшая категория доказательств), ленограстим

- Дневная доза 5 мкг/кг (возможно округление дозы до содержимого целого флакона препарата)
- Введение до достижения нормального (или близкого к нормальному) абсолютного уровня нейтрофилов после прохождения надира (максимального снижения уровня нейтрофилов, обусловленного проведением химиотерапии)
- Начало введения — через 1—3 дня после окончания введения цитостатиков

Пэгфилграстим (наивысшая категория доказательств)

- Одна доза (6 мг) на цикл лечения
- Введение через 1—3 дня после окончания введения цитостатиков. Введение в день проведения химиотерапии не рекомендуется, т.к. по данным исследований это снижает эффективность лечения
- Рекомендуется для режимов химиотерапии, запланированный интервал между циклами которых составляет 3 недели
- Исследования II фазы свидетельствуют о возможности использования и при повторении циклов каждые 2 недели
- Использование при режимах химиотерапии с менее продолжительными (< 2 недель) интервалами между циклами лечения не рекомендуется в связи с отсутствием исследований в данной области

ГМ-КСФ (промежуточно-низкая категория доказательств)

- Использовался в клинических исследованиях в дозе 250 мкг/м²/сут (возможно округление дозы до содержимого целого флакона препарата)
- Начало введения через 1—3 дня после окончания введения цитостатиков
- Введение до достижения восстановления уровня нейтрофилов после прохождения надира

1. Подкожный путь введения является предпочтительным для всех трех препаратов
2. По данным клинических исследований безопасность использования пэгфилграстима и филграстима одинакова
3. На настоящее время не существует данных, поддерживающих другие дозы или режимы для использования у пациентов с промежуточным или высоким риском фебрильной нейтропении
4. Рутинное использование антибиотикопрофилактики фебрильной нейтропении не рекомендуется

Профилактика тошноты и рвоты у больных, получающих противоопухолевую терапию

За последние десятилетия в области профилактики тошноты и рвоты, обусловленных проведением цитостатической терапии, был достигнут значительный прогресс. В настоящее время уже трудно представить, что еще в 1980-х большинство пациентов испытывали многократную рвоту после каждого курса химиотерапии, а до 10% больных даже отказывались от проведения лечения из-за этих осложнений. Успехи противорвотной терапии во многом обусловлены разработкой и внедрением в клиническую практику новых эффективных антиэметиков. Однако во многом эффективность, безопасность и цена противорвотной терапии зависят и от строгого соблюдения стандартов ее применения, без которых даже самые современные антиэметики не способны полностью реализовать свой потенциал или, наоборот, используются впустую, не принося пользы.

Наиболее полным является руководство по применению антиэметиков, разработанное консенсусной конференцией международной ассоциации по сопроводительному лечению в онкологии (MASCC), включающей в себя экспертов из ASCO, EORTC и других авторитетных онкологических организаций [15]. С появлением данных новых исследований это руководство постоянно обновляется, позволяя практическим врачам проводить противорвотную терапию максимально эффективно и безопасно. Это руководство взято за основу при составлении данных клинических рекомендаций.

Основной задачей противорвотной терапии в настоящее время считается не лечение уже развившихся осложнений, а профилактика развития тошноты и рвоты. Выбор противорвотной терапии зависит от двух основных параметров: эметогенность химиотерапии и тип тошноты/рвоты, который можно ожидать от ее проведения.

Под эметогенностью химиотерапии понимается шанс на развитие рвоты у пациента, получающего ее без адекватной профилактики (табл. 6, 7). В случае использова-

Таблица 6. Эметогенность парентеральных противоопухолевых препаратов (при назначении в виде монотерапии однократно)

Степень эметогенности (предполагаемый риск развития рвоты без профилактики)	Цитостатик
Высокая (> 90%)	Цисплатин Мехлорэтамин Стрептозоцин Циклофосфамид ≥ 1500 мг/м ² Кармустин (BCNU) Дакарбазин
Средняя (30–90%)	Оксалиплатин Цитарабин > 1000 мг/м ² Карбоплатин Ифосфамид Циклофосфамид < 1500 мг/м ² Доксорубицин Даунорубицин Эпирубицин Идарубицин Иринотекан
Низкий (10–30%)	Паклитаксел Доцетаксел Митоксантрон Топотекан Этопозид Пеметрексид Метотрексат Митомицин Гемцитабин Цитарабин < 1000 мг/м ² 5-фторурацил Бортезомиб Цетуксимаб Трастузумаб
Минимальная (< 10%)	Блеомицин Бусульфан Флюдарабин Винбластин Винкристин Винорельбин Бевацизумаб

Таблица 7. Эметогенность пероральных противоопухолевых агентов при назначении их в виде монотерапии

Степень эметогенности (предполагаемый риск развития рвоты без профилактики)	Цитостатик
Высокая (> 90%)	Гексаметилмеламин Прокарбазин
Средняя (30—90%)	Циклофосфамид Этопозид Темозоламид Винорельбин Иматиниб
Низкий (10—30%)	Капецитабин Флюдарабин
Минимальный (< 10%)	6-тиогуанин L-фенилаланин мустард Метотрексат Гефитиниб Эрлотиниб

ния комбинации цитостатиков, ее эметогенность определяется по наиболее высокоэметогенному компоненту. Однако экспертами MASCC признано, что комбинация антрациклинов и циклофосфамида является высокоэметогенной, несмотря на то, что оба препарата относятся к среднеэметогенным.

Тип тошноты и рвоты определяется временем, в течение которого они возникают после проведения химиотерапии. Выделяют острую (в первые 24 ч после химиотерапии) и отсроченную (более чем через 24 ч после химиотерапии) тошноту и рвоту. Однако деление по времени является лишь формальным и более удобным в практическом плане. Реальным отличием между типами тошноты и рвоты (острая или отсроченная) является механизм их возникновения и, соответственно, подходы к профилактике и лечению. Острая тошнота и рвота обычно характеризуются большей интенсивностью, основным механизмом их развития является стимуляция 5-НТ₃ (серотониновых) рецепторов рвотных центров головного мозга и, соответственно, антагонисты

этих рецепторов высокоэффективны для профилактики и лечения данного вида тошноты/рвоты. Отсроченная тошнота/рвота характеризуются меньшей интенсивностью (однако могут быть весьма длительными), механизм их возникновения изучен недостаточно, однако известно, что антагонисты 5-НТ₃ рецепторов малоэффективны для их профилактики. Учитывая меньшую интенсивность отсроченной тошноты/рвоты, а также то, что они зачастую развиваются уже после того, как за пациентом прекращается врачебное наблюдение (выписка из стационара или проведение химиотерапии амбулаторно), данные осложнения зачастую остаются нераспознанными. Однако многократная отсроченная рвота или длительная тошнота способны значительно ухудшать качество жизни больных, в связи с чем рекомендуется «активно» мониторировать их наличие перед назначением следующего цикла химиотерапии (ряд пациентов не сообщают самостоятельно о развитии данного вида осложнений).

Полноценная противорвотная терапия предусматривает профилактику всех видов тошноты и рвоты, которые возможны при данной степени эметогенности цитостатиков. Противорвотная терапия при высоко- и среднеэметогенной химиотерапии предусматривает профилактику как острой, так и отсроченной тошноты/рвоты. Базовыми препаратами для профилактики острой рвоты являются антагонисты 5-НТ₃ (серотониновых) рецепторов и дексаметазон. Базовым препаратом для профилактики отсроченной тошноты/рвоты является дексаметазон. В последнее время для профилактики обоих видов тошноты/рвоты после высокоэметогенной химиотерапии и некоторых видов среднеэметогенной химиотерапии стал дополнительно использоваться апрепитант, который позволил увеличить эффективность противорвотной терапии (однако необходимо помнить, что этот препарат является лишь дополнением к базовым препаратам, а не альтернативой им). Низкоэметогенная химиотерапия требует профилактики только острой тошноты/рвоты, при минимально эметогенной химиотерапии рутинная профилактика не рекомендуется.

Основные общие рекомендации консенсуса таковы:

- 1) максимально эффективная противорвотная терапия должна использоваться с первого же курса лечения, т.к. это является наилучшей профилактикой развития отсроченной и предшествующей тошноты и рвоты;
- 2) в случае если противорвотная терапия предусматривает назначение антагонистов 5-НТ₃ рецепторов, они в обязательном порядке (если нет противопоказаний) должны использоваться с дексаметазоном;
- 3) эффективность и безопасность внутривенных и пероральных антагонистов 5-НТ₃ рецепторов в биологически эквивалентных дозах одинаковы (табл. 8).
- 4) профилактика отсроченной рвоты должна проводиться на протяжении всего времени, пока у пациента сохраняется риск ее развития (3—4 дня после высокоэметогенной химиотерапии, 2—3 дня после среднеэметогенной).

Таблица 8. Рекомендуемые дозы антагонистов 5-НТ₃ рецепторов для профилактики острой тошноты и рвоты после высокоэметогенной и среднеэметогенной химиотерапии

Препарат	в/в	per os
Гранисетрон	1 мг (0,01 мг/кг)	2 мг (или 1 мг)
Ондансетрон	8 мг (0,15 мг/кг)	16 мг
Трописетрон	5 мг	5 мг

С учетом вышеприведенных рекомендаций консенсуса MASCC, профилактика тошноты и рвоты после химиотерапии в рутинной практике должна выглядеть следующим образом (в качестве примера антагониста 5-НТ₃ рецепторов приведен гранисетрон, в случае необходимости он может быть заменен любым из препаратов, указанных в табл. 8, в рекомендуемых дозах).

Высокоэметогенная химиотерапия (табл. 9, 10, 11)

Риск развития рвоты без адекватной профилактики > 90%.

Часто используемые препараты, обладающие высокоэметогенным потенциалом:

- для в/в введения: Цисплатин, Циклофосфамид $\geq 1,5$ г/м², Кармустин, Дакарбазин;
- для приема *per os*: Прокарбазин, Гексаметилмеламин.

Таблица 9. Алгоритм назначения противорвотной терапии при возможности применения апрепитанта

Препарат	Профилактика острой рвоты	Профилактика отсроченной рвоты		
	День химиотерапии	День +1	День +2	День +3
Гранисетрон	3 мг* в/в струйно за 15 мин до х/т или 2 мг <i>per os</i> за 1 ч до х/т	–	–	–
Дексаметазон	12 мг в/в струйно за 15 мин до х/т	8 мг <i>per os</i>	8 мг <i>per os</i>	8 мг <i>per os</i>
Апрепитант	125 мг <i>per os</i> за 1 ч до х/т	80 мг <i>per os</i> утром	80 мг <i>per os</i> утром	

*Консенсус MASCC рекомендует использовать дозу 1 мг, однако в РФ зарегистрирована доза 3 мг, которая и должна использоваться.

Таблица 10. Алгоритм назначения противорвотной терапии при невозможности применения апрепитанта

Препарат	Профилактика острой рвоты	Профилактика отсроченной рвоты		
	День химиотерапии	День +1	День +2	День +3
Гранисетрон	3 мг* в/в струйно за 15 мин до х/т или 2 мг <i>per os</i> за 1 ч до х/т	–	–	–
Дексаметазон	20 мг в/в струйно за 15 мин до х/т	8 мг <i>per os</i> x 2 раза в день	8 мг <i>per os</i> x 2 раза в день	8 мг <i>per os</i> x 2 раза в день

*Консенсус MASCC рекомендует использовать дозу 1 мг, однако в РФ зарегистрирована доза 3 мг, которая и должна использоваться.

Таблица 11. Алгоритм назначения противорвотной терапии при многодневной высокоэметогенной химиотерапии (на примере режима ВЕР*)

Примечание: данный алгоритм предусматривает профилактику острой и отсроченной рвоты в течение всего времени применения цитостатиков и профилактику отсроченной рвоты после завершения цитостатической терапии.

Профилактика острой и отсроченной тошноты/рвоты	Профилактика отсроченной тошноты/рвоты	
Дни 1—5	Дни 6—7	День 8
Гранисетрон 3 мг** в/в струйно за 15 мин до х/т (или 2 мг per os за 1 ч до х/т) + дексаметазон 20 мг в/в струйно за 15 мин до химиотерапии	Дексаметазон 8 мг per os x 2 раза в день	Дексаметазон 8 мг per os

*Режим ВЕР: цисплатин 20 мг/м² дни 1—5, эпопозид 100 мг/м² дни 1—5, блеомицин 30 ЕД дни 1, 8, 15.

**Консенсус MASCC рекомендует использовать дозу 1 мг, однако в РФ зарегистрирована доза 3 мг, которая и должна использоваться.

Среднеэметогенная химиотерапия (табл. 12, 13)

Риск развития рвоты без адекватной профилактики 30—90%.

Таблица 12. Алгоритм назначения противорвотной терапии при проведении химиотерапии с включением антрациклинов и циклофосфамида (при других видах среднеэметогенной химиотерапии — на усмотрение врача)

Препарат	Профилактика острой рвоты	Профилактика отсроченной рвоты	
	День химиотерапии	День +1	День +2
Гранисетрон	3 мг* в/в струйно за 15 мин до х/т или 2 мг per os за 1 ч до х/т	—	—
Дексаметазон	8—12 мг в/в струйно за 15 мин до х/т или per os за 30 мин	—	—
Апрепитант	125 мг per os за 1 ч до х/т	80 мг per os утром**	80 мг per os утром**

*Консенсус MASCC рекомендует использовать дозу 1 мг, однако в РФ зарегистрирована доза 3 мг, которая и должна использоваться.

**В качестве альтернативы может использоваться дексаметазон по 8 мг 1 раз в сутки per os.

Часто используемые препараты, обладающие среднеэметогенным потенциалом:

- для в/в введения: Карбоплатин, Доксорубин, Эпирубицин, Циклофосфамид < 1,5 г/м², Ифосфамид, Иринотекан;
- для приема per os: Циклофосфамид, Этопозид, Винорельбин.

Таблица 13. Алгоритм назначения противорвотных препаратов при других видах среднеэметогенной химиотерапии

Препарат	Профилактика острой рвоты	Профилактика отсроченной рвоты	
	День химиотерапии	День +1	День +2
Гранисетрон	3 мг* в/в струйно за 15 мин до х/т или 2 мг per os за 1 ч до х/т	–	–
Дексаметазон	8–12 мг в/в струйно за 15 мин до х/т или р.о. за 30 мин	8 мг, р.о.	8 мг, р.о.

*Консенсус MASCC рекомендует использовать дозу 1 мг, однако в РФ зарегистрирована доза 3 мг, которая и должна использоваться.

Низкоэметогенная химиотерапия (табл. 14)

Риск развития рвоты без адекватной профилактики 10–30%.

Часто используемые препараты, обладающие низкой эметогенностью, для в/в введения: паклитак-

Таблица 14 . Алгоритм назначения противорвотных препаратов

Препарат	Профилактика острой рвоты	Профилактика отсроченной рвоты
	День химиотерапии	Не показана
Гранисетрон	Не используется	
Дексаметазон	4–8 мг перед химиотерапией*	

*При непереносимости может использоваться метоклопрамид в дозе 10–20 мг однократно.

сел, доцетаксел, митоксантрон, топотекан, этопозид, метотрексат, гемцитабин, 5-фторурацил.

Минимально эметогенная химиотерапия

Риск развития рвоты без адекватной профилактики < 10%.

Препараты для в/в введения: блеомицин, винбластин, винкристин, винорельбин, бевацизумаб.

Препараты для приема per os: метотрексат, гефитиниб, эрлотиниб.

Рутинная противорвотная профилактика не используется.

ВАЖНО: приведенные рекомендации относятся только к рутинной профилактике у больных, получающих определенный курс химиотерапии впервые. В случае если у больного на фоне рекомендованной профилактики наблюдается тошнота и рвота, при последующих курсах возможно использование противорвотной профилактики, рекомендованной для более высокого уровня эметогенности.

ВАЖНО: если у пациента, несмотря на рекомендованную профилактику наивысшего уровня, отмечается рвота (прорывная рвота), возможной причиной являются индивидуальные особенности больного в отношении метаболизма 5-НТ₃ антагонистов. В данной ситуации может быть рекомендовано введение дополнительной дозы 5-НТ₃ антагонистов.

ВАЖНО: если у пациента, несмотря на рекомендованную профилактику наивысшего уровня + введение дополнительных доз 5-НТ₃ антагонистов, отмечается рвота (рефрактерная рвота), то при проведении последующих курсов химиотерапии возможно использование другого антагониста 5-НТ₃ рецепторов и/или дополнительное назначение седативных препаратов.

ВАЖНО: у некоторых пациентов, у которых не удалось достигнуть адекватного контроля тошноты и рвоты на предшествующих курсах химиотерапии, возможно развитие предшествующей тошноты и рвоты

(возникновение тошноты и рвоты до введения цитостатиков). Данный вид тошноты и рвоты представляет собой ситуационно обусловленный условный рефлекс (на вид медучреждения, персонала, капельницы и т.д.) и его лечение с помощью стандартной противорвотной терапии неэффективно. Для лечения подобного вида тошноты и рвоты определенную эффективность имеют седативные препараты и вмешательство психолога (поведенческая терапия). Наилучшей профилактикой предшествующей (а также упорной отсроченной) рвоты является адекватный контроль острой и отсроченной тошноты/рвоты на предшествующих курсах химиотерапии.

ВАЖНО: необходимо помнить, что у пациентов, получающих цитостатическое лечение, существуют другие причины для развития тошноты/рвоты, требующие иных методов лечения, а иногда представляющие непосредственную угрозу для жизни. При развитии тошноты/рвоты (особенно в случае, если тошнота/рвота развиваются несмотря на адекватную профилактику) врач должен исключить другие возможные причины их развития: кишечная непроходимость, метастатическое поражение головного мозга и т.д.

Профилактика тошноты и рвоты после проведения лучевой терапии изучена и стандартизована в гораздо меньшей степени. Рекомендации консенсуса *см. в табл. 15.*

Таблица 15. Степень эметогенности лучевой терапии и рекомендованные режимы профилактики тошноты и рвоты

Степень эметогенности	Область облучения	Рекомендации
Высокая (> 90%)	Тотальное терапевтическое облучение всего тела	Профилактика (5-НТ ₃ антагонист + дексаметазон)
Средняя (60—90%)	Верхний этаж брюшной полости	Профилактика (5-НТ ₃ антагонист)
Низкая (30—59%)	Нижние отделы грудной клетки и таз	Профилактика (5-НТ ₃ антагонист) или назначение 5-НТ ₃ антагониста уже в случае развития тошноты/рвоты
Минимальная (< 30%)	Голова и шея, конечности, череп и молочная железа	Антагонист допаминовых рецепторов или 5-НТ ₃ антагонист уже в случае развития тошноты/рвоты

Литература

1. Ludwig H., Van Belle S., Barrett-Lee P. *The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer 2004 Oct; 40 (15): 2293—306.*
2. Groopman J.L., Itri L. *Chemotherapy induced anemia in adults: Incidence and treatment. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 1616—1634.*
3. *EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer. C. Bokemeyer, M.S. Aapro, A. Courdi, G. Foubert, H. Link, A. Osterborg, L. Repetto and P. Soubeyran Eur J Cancer, Oct 2004; 40(15): 2201—16.*
4. *EORTC guidelines for the use of erythropoietic proteins in anaemic patients with cancer: 2006 update. C. Bokemeyer, M.S. Aapro, A. Courdi, G. Foubert, H. Link, A. Osterborg, L. Repetto, P. Soubeyran and European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Taskforce for the Elderly Eur J Cancer, Jan 2007; 43(2): 258—70.*
5. Rizzo J.D., Somerfield M.R., Hagerty K.L. et al. *Use of Epoetin and Darbepoetin in Patients With Cancer: 2007 American Society of Clinical Oncology/American Society of Hematology Clinical Practice Guideline Update. J. Clin. Oncol., Jan 2008; 26: 132—149.*
6. Crawford J., Cella D., Cleeland C.S. et al. *Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. Cancer 2002, 95, 888—895.*
7. Bennett et al. *Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. JAMA 2008, 299(8): 914—924.*
8. Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S. et al. *Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. Ann Intern Med. 1966; 64: 328—40.*
9. Sickles E.A., Greene W.H., Wiernik P.H. *Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. Arch Intern Med 1975; 135: 715—9.*
10. Bodey G.P., Middleman E., Umsawasdi T. et al. *Infections in cancer patients — results with gentamicin sulfate therapy. Cancer. 1972; 29: 1697—1701.*

11. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever: a statement by The Infectious Disease Society of America. *J Infect Dis.* 1990; 161: 381—40.
12. Pizzo P.A. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1323—1333.
13. Klastersky J., Paesmans M., Rubenstein E.B. et al. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients. *J Clin. Oncol.*, Aug 2000; 18: 3038—3051.
14. Lyman G.H., Kuderer N.M., Crawford J., et al. Prospective validation of a risk model for first cycle neutropenic complications in patients receiving cancer chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: 8561.
15. The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann. Onc.*, Jan 2006; 17: 20—28.

Научное издание

Библиотека онколога

Серия «Практические руководства»

Жуков Николай Владимирович

**Практическое пособие
по сопроводительной терапии
в онкологии**

Отдел «Медицинские руководства» — *О.Б. Афанасьева,*
В.А. Бакулин

Редактор — *О.В. Сучкова*

Макет, компьютерная верстка — *М.А. Бугрова, Ю.В. Егоров*

Дизайн обложки — *Ю.В. Егоров*

Отдел рекламы — *А.А. Кадакин*

Сдано в набор 27.08.2008. Подписано в печать
Бумага офсетная. Формат 84 × 108/32. Гарнитура SchoolBookC.
Печать офсетная. Усл. печ.л. 2,3. Тираж 2000 экз. Заказ

Отпечатано в ООО «Реал Принт»
109088, г. Москва, ул. Новоостановская, д.5, стр.2