Межрегиональная научно-практическая конференция
«Паллиативная медицинская помощь и поддерживающая терапия в клинической практике»
11 февраля 2021 года
г. Смоленск

Эффективная профилактика осложнений при проведении химио-иммунотерапии у пациентов с немелкоклеточным раком легких

Карабина Е. В., ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер», Тула

RU-KEY-00829_02.2021

Информация предоставлена в качестве информационной и образовательной поддержки врачей. Мнения, высказанные на слайдах и в выступлении, отражают точку зрения докладчиков, которая не обязательно отражает точку зрения компании MSD (Merck & Co., Inc., Кенилворс, Нью-Джерси, США).

MSD не рекомендует применять свои препараты способами, отличными от описываемых в инструкции по применению.

В связи с различиями в требованиях регулирующих инстанций в разных странах, зарегистрированные показания и способы применения препаратов, упоминающихся в данной презентации, могут различаться.

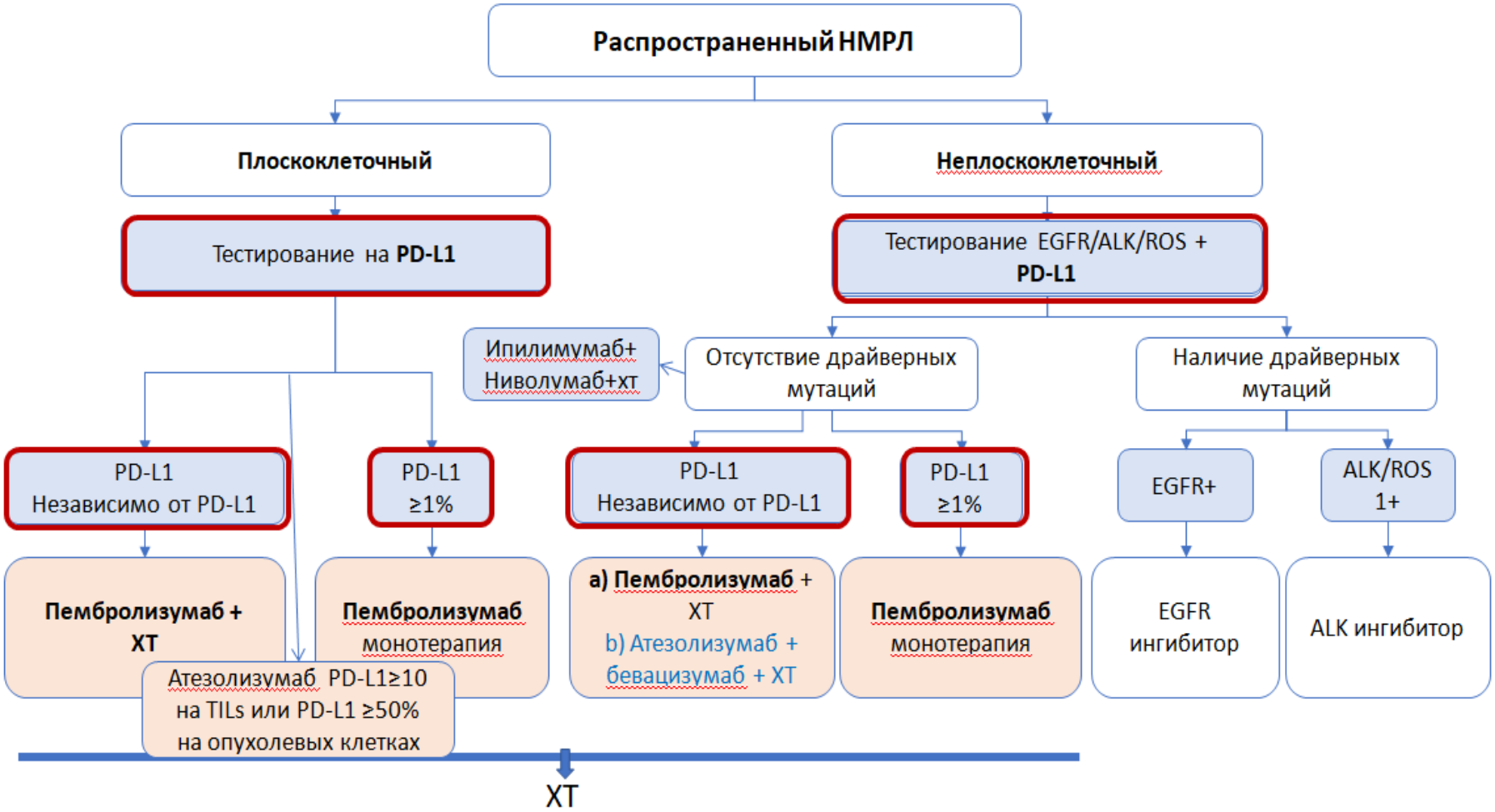
Перед назначением любых препаратов, пожалуйста, ознакомьтесь с локальными инструкциями по медицинскому применению, предоставляемыми компаниями-производителями.

Полные инструкции по медицинскому применению доступны по запросу.

Информация о раскрытии финансовой заинтересованности.

Настоящим лектор подтверждает, что он(а) получает гонорары за консультационные услуги в области научной и педагогической деятельности (образовательные услуги, научные статьи, участие в экспертных советах, участие в исследованиях и др.) от следующих компаний: MSD. Данная презентация поддерживается компанией MSD.

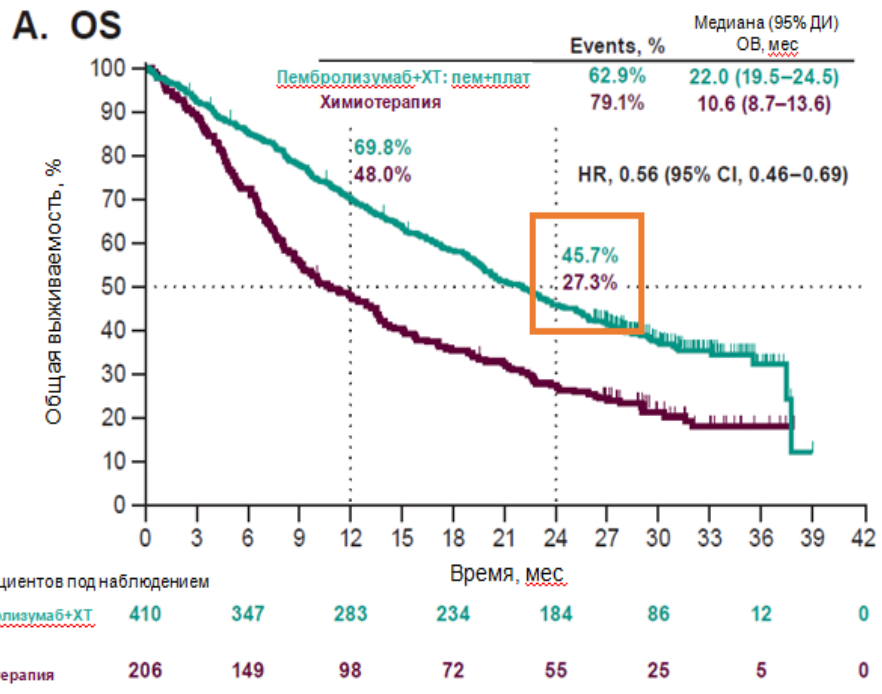
НМРЛ – алгоритм выбора 1 линии терапии



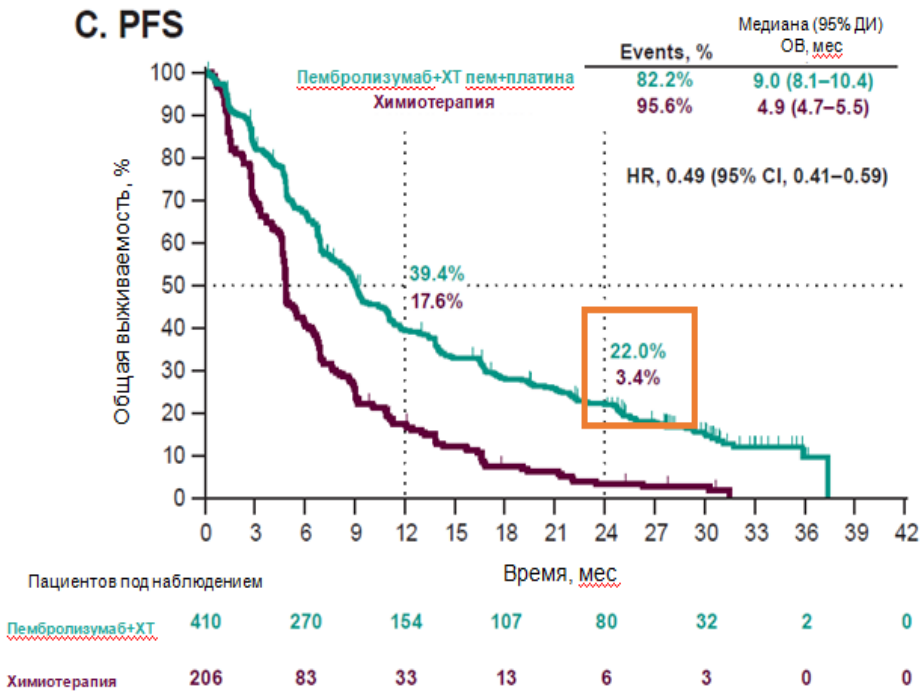
RU-KEY-00829_02.2021

KEYNOTE-189: Увеличение общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования на пембро + ХТ (пеметрексед+карбоплатин AUC5\цисплатин) vs ХТ (пеметрексед+ пеметрексед+карбоплатин AUC5\цисплатин) при неплоскоклеточном НМРЛ

Общая выживаемость



Выживаемость без прогрессирования

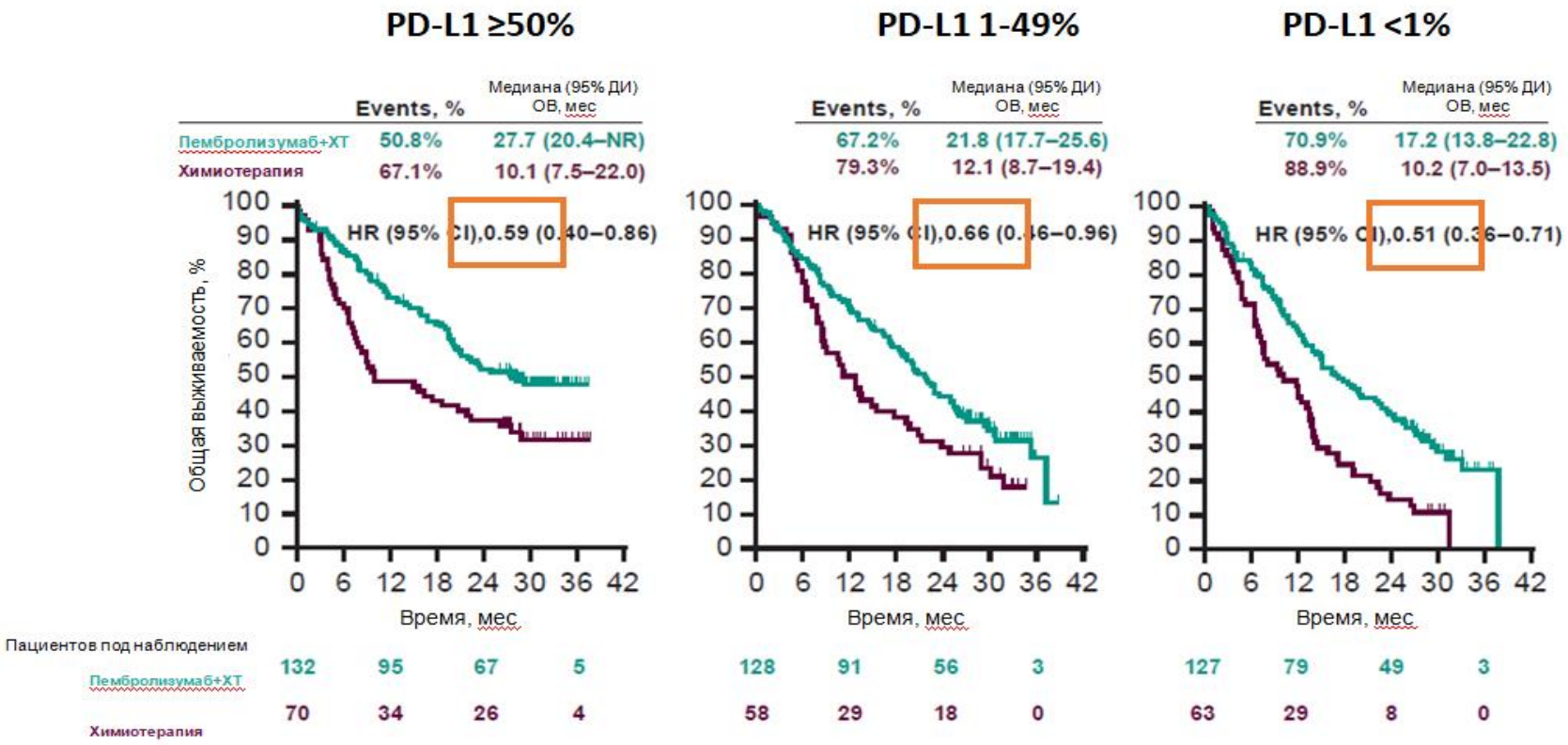


Кроссовер

D.Rodriguez-Abreu. ASCO 2020, LBA 9582

RU-KEY-00829_02.2021

KEYNOTE-189: общая выживаемость в зависимости от уровня экспрессии PD-L1



D.Rodriguez-Abreu. ASCO 2020, LBA 9582

RU-KEY-00829_02.2021

KN-189: Final Analysis of AEs in the Total Population

	All-cause		imAEs and Infusion Reactions	
	Pembrolizumab + chemo n=405	Placebo + chemo n=202	Pembrolizumab + chemo n=405	Placebo + chemo n=202
Any grade, n (%)	404 (99.8)	200 (99.0)	110 (27.2)	26 (12.9)
Grade 3–5, n (%)	292 (72.1)	135 (66.8)	49 (12.1)	9 (4.5)
Led to death,[a] n (%)	29 (7.2)	14 (6.9)	Not reported in final analysis	Not reported in final analysis
Led to discontinuation of any treatment component, n (%)	146 (36.0)	35 (17.3)	Not reported in final analysis	Not reported in final analysis

[a]Eight (2.0%) participants in the pembrolizumab plus chemotherapy group and 2 (1.0%) participants in the placebo plus chemotherapy group died from AEs attributed to study treatment by the investigator.
Data cutoff: May 20, 2019.
Rodríguez-Abreu et al. Presented at ASCO 2020. Abstract 9582.

KN-189: All-cause AEs With Frequency ≥20% (Updated Analysis)

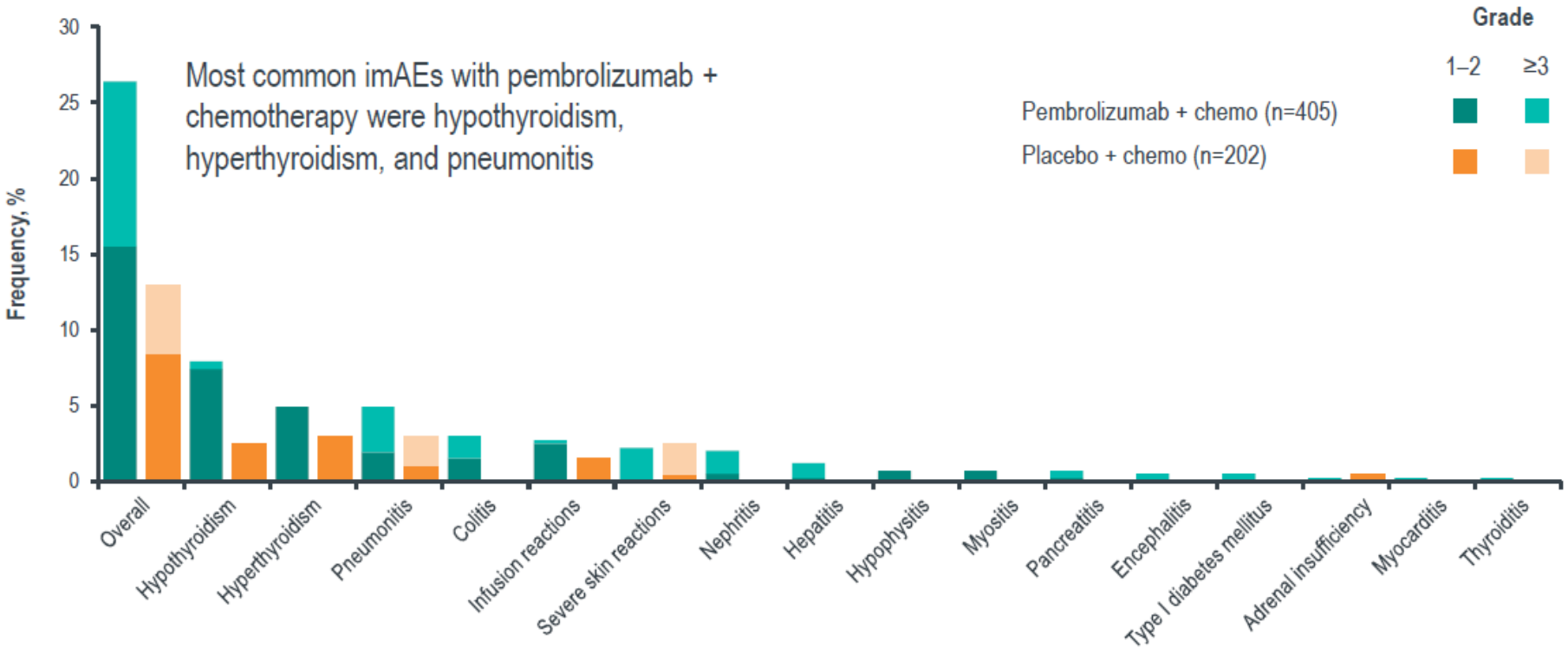


Data cutoff: September 21, 2018.

ª8 patients (2.0%) in the pembrolizumab-combination group and 2 patients in the placebo-combination group died of adverse events attributed by the investigator to study treatment.

Gadgeel S et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505-1517.

KN-189: imAEs and Infusion Reactions[a] (Updated Analysis)



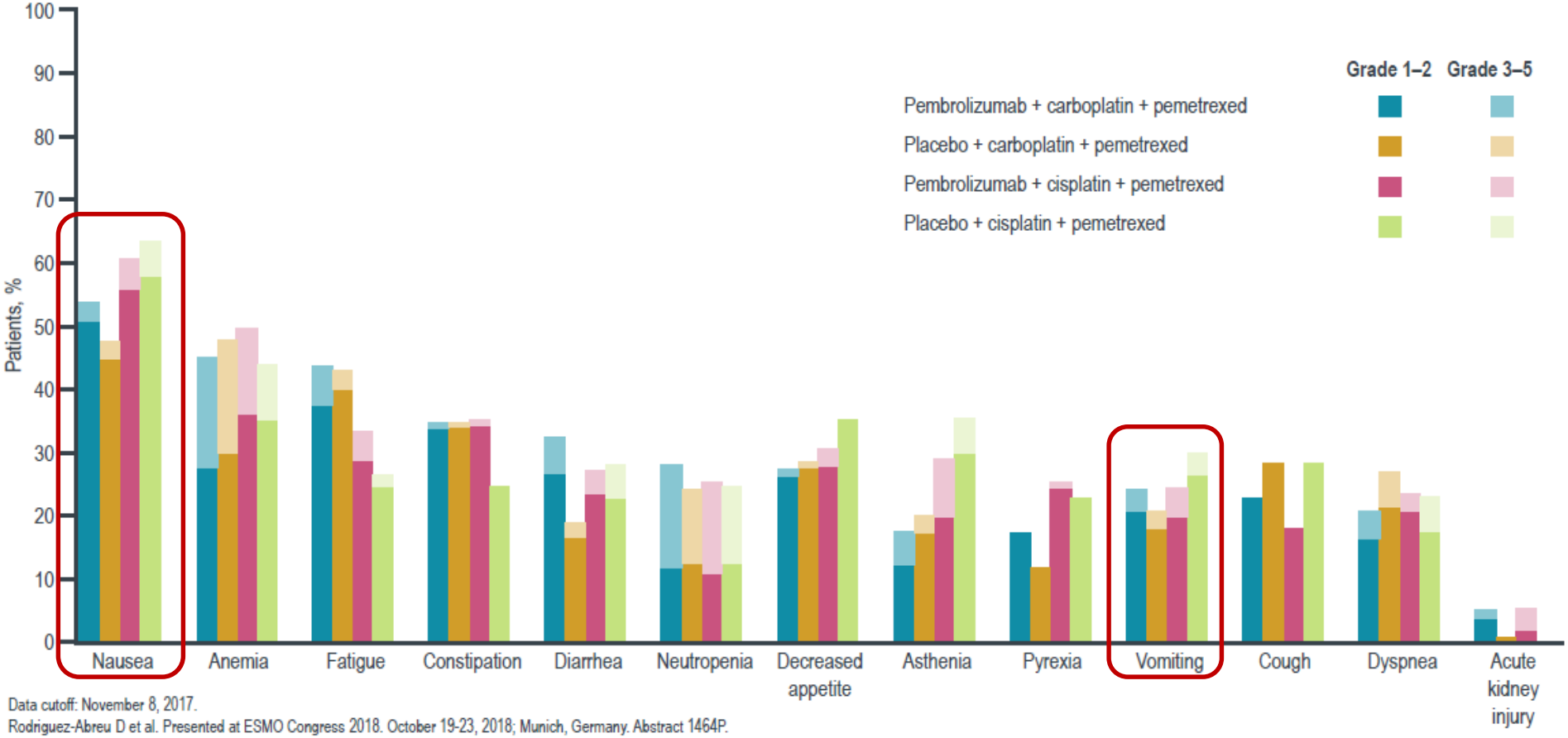
[a]Events were based on a list from the sponsor and considered regardless of attribution to treatment or immune relatedness by the investigator.
Data cutoff: September 21, 2018.
Gadgeel S et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505-1517.

KN-189: Summary of Exposure and AEs by Investigator's Choice of Platinum (Among Patients Who Received ≥1 Dose of Pembrolizumab)

	Carboplatin + pemetrexed		Cisplatin + pemetrexed	
	Pembrolizumab n=294	Placebo n=145	Pembrolizumab n=111	Placebo n=57
Exposure to ≥5 doses of pembro/placebo, % Mean (SD)	78.9 10.5 (6.3)	66.9 7.9 (5.6)	79.3 11.2 (6.8)	71.9 8.4 (5.8)
Exposure to ≥5 doses of pemetrexed, % Mean (SD)	75.9 9.5 (5.8)	64.8 7.4 (5.4)	78.4 10.4 (6.6)	71.9 8.0 (5.1)
Exposure to 4 doses of carboplatin or cisplatin, % Mean (SD)	83.0 3.6 (0.8)	72.4 3.4 (1.0)	81.1 3.6 (0.8)	78.9 3.6 (0.9)
Any grade AE, % imAE,[a] %	99.7 24.8	99.3 13.8	100 17.1	98.2 7.0
Grade 3–5 AE, % imAE,[a] %	70.1 10.5	66.2 4.8	59.5 4.5	64.9 3.5
Led to death, % TRAE, % irAE,[a] %	7.5 2.4 1.0	4.1 0.7 0	4.5 1.8 0	10.5 1.8 0
Led to discontinuation, all treatment, %	14.3	8.3	12.6	7.0
Led to discontinuation, any treatment, %	28.9	13.8	24.3	17.5

[a]Events were based on a list from the sponsor and considered regardless of attribution to treatment or immune relatedness by the investigator.
Data cutoff: November 8, 2017.
Rodriguez-Abreu D et al. Presented at ESMO Congress 2018. October 19-23, 2018; Munich, Germany. Abstract 1464P.

KN-189: AEs With Incidence ≥25% in Any Group and Incidence of Acute Kidney Injury (Among Patients Who Received ≥1 Dose of Pembrolizumab)



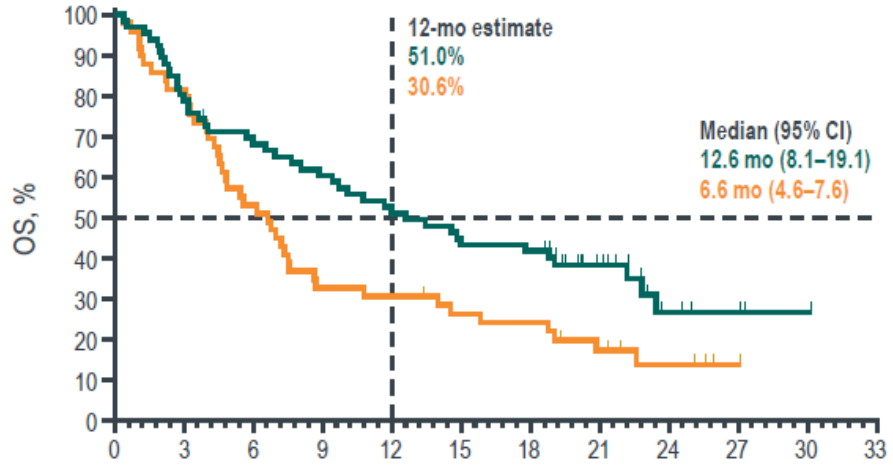
Data cutoff: November 8, 2017.

Rodriguez-Abreu D et al. Presented at ESMO Congress 2018. October 19-23, 2018; Munich, Germany. Abstract 1464P.

KN-189: OS With Liver Metastases

With Liver Metastases

	Events, n (%)	HR (95% CI)
Pembrolizumab + chemo	43 (65.2)	0.62 (0.39–0.98)
Placebo + chemo	41 (83.7)	

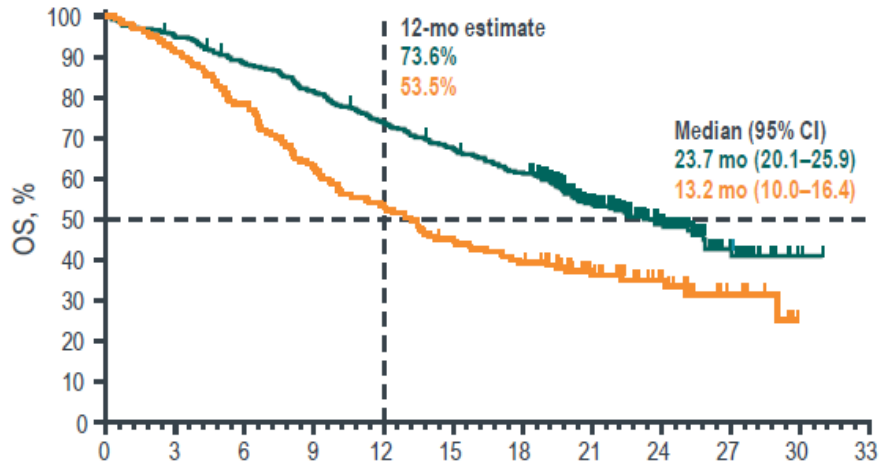


No. at risk												
Pembro + chemo	66	52	45	39	33	28	27	16	5	2	1	0
Placebo + chemo	49	40	26	16	15	12	11	7	4	0	0	0

Median follow-up: 18.7 months. Data cutoff: September 21, 2018.
Gadgeel S et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505-1517.

Without Liver Metastases

	Events, n (%)	HR (95% CI)
Pembrolizumab + chemo	170 (49.4)	0.58 (0.45–0.74)
Placebo + chemo	103 (65.6)	



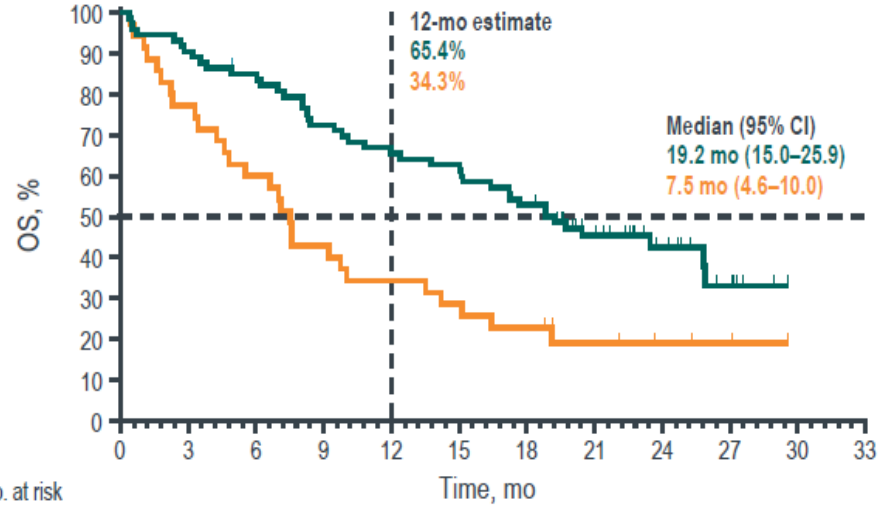
No. at risk												
Pembro + chemo	344	325	301	277	250	228	207	128	74	26	1	0
Placebo + chemo	157	143	123	99	84	70	61	38	22	10	0	0

Figures reprinted with permission from American Society of Clinical Oncology:
Gadgeel S et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505-1517.

KN-189: OS With Brain Metastases

With Brain Metastases

	Events, n (%)	HR (95% CI)
Pembrolizumab + chemo	42 (57.5)	0.41 (0.24–0.67)
Placebo + chemo	28 (80.0)	

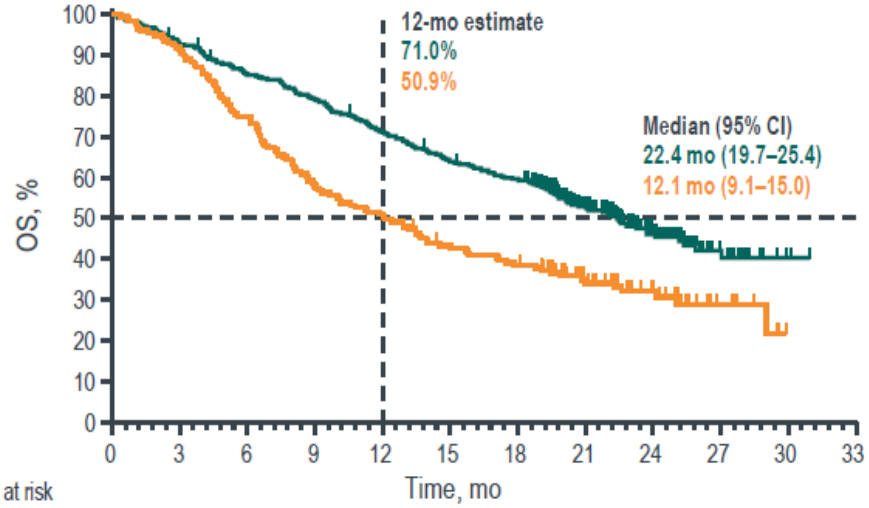


No. at risk												
Pembro + chemo	73	66	61	52	47	45	38	25	14	5	0	0
Placebo + chemo	35	27	21	15	12	10	8	5	3	1	0	0

Median follow-up: 18.7 months.
Data cutoff: September 21, 2018.
Gadgeel S et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(14):1505-1517.

Without Brain Metastases

	Events, n (%)	HR (95% CI)
Pembrolizumab + chemo	171 (50.7)	0.59 (0.46–0.75)
Placebo + chemo	116 (67.8)	



No. at risk												
Pembro + chemo	337	311	285	264	236	211	196	119	65	23	2	0
Placebo + chemo	171	156	128	100	87	72	64	40	23	9	0	0

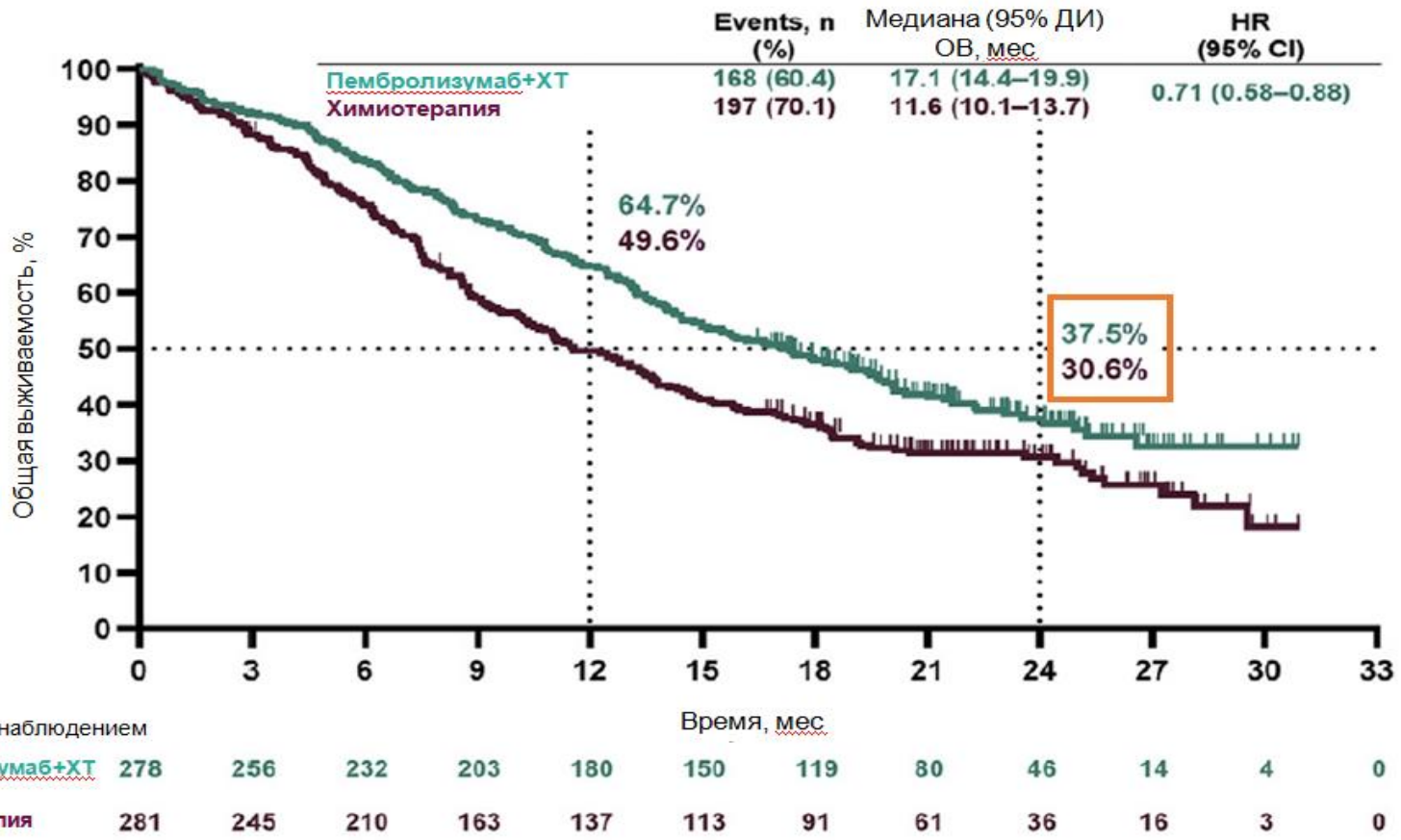
Figures reprinted with permission from American Society of Clinical Oncology:
Gadgeel S et al. *J Clin Oncol*. 2020:38(14):1505-1517.

KN-189: All-cause AEs With Frequency ≥20%



Median follow-up: 18.7 months.
Data cutoff: September 21, 2018.
Garassino MC et al. Presented at AACR 2019. March 29-April 3, 2019; Atlanta, GA. Abstract CT043.

KEYNOTE-407: Увеличение общей выживаемости в 1-ой линии плоскоклеточного НМРЛ Пембро + ХТ (паклитаксел\наб-паклитаксел+карбоплатин AUC6) vs ХТ



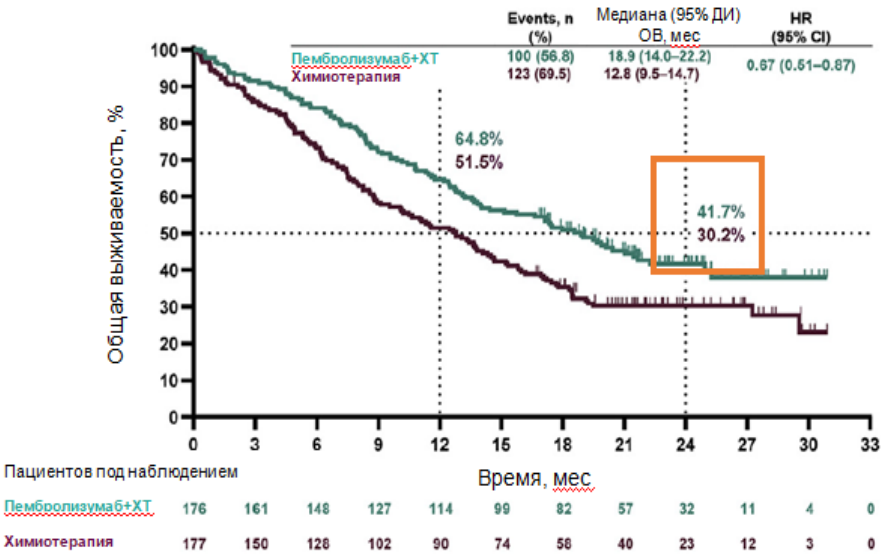
L.Paz-Ares. Journal of Thoracic Oncology, 2020

кроссовер

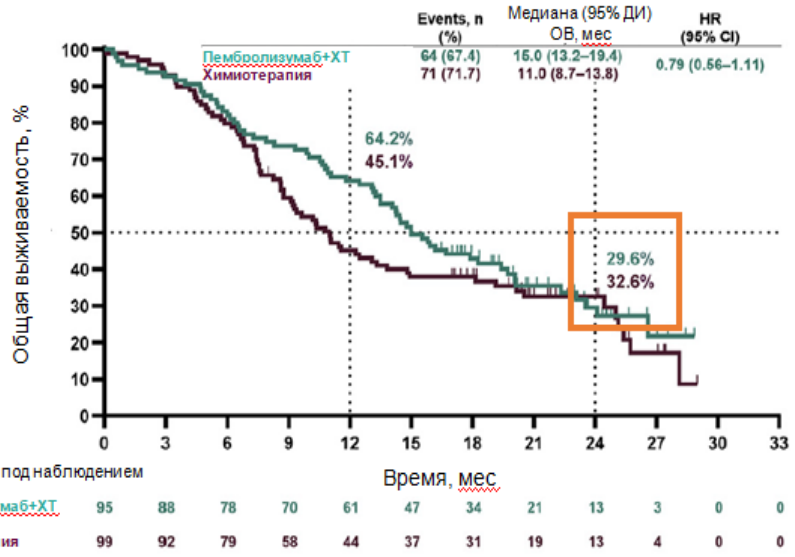
RU-KEY-00829_02.2021

KEYNOTE-407: 24-мес. общая выживаемость в зависимости от экспрессии PD-L1

PD-L1 ≥1%



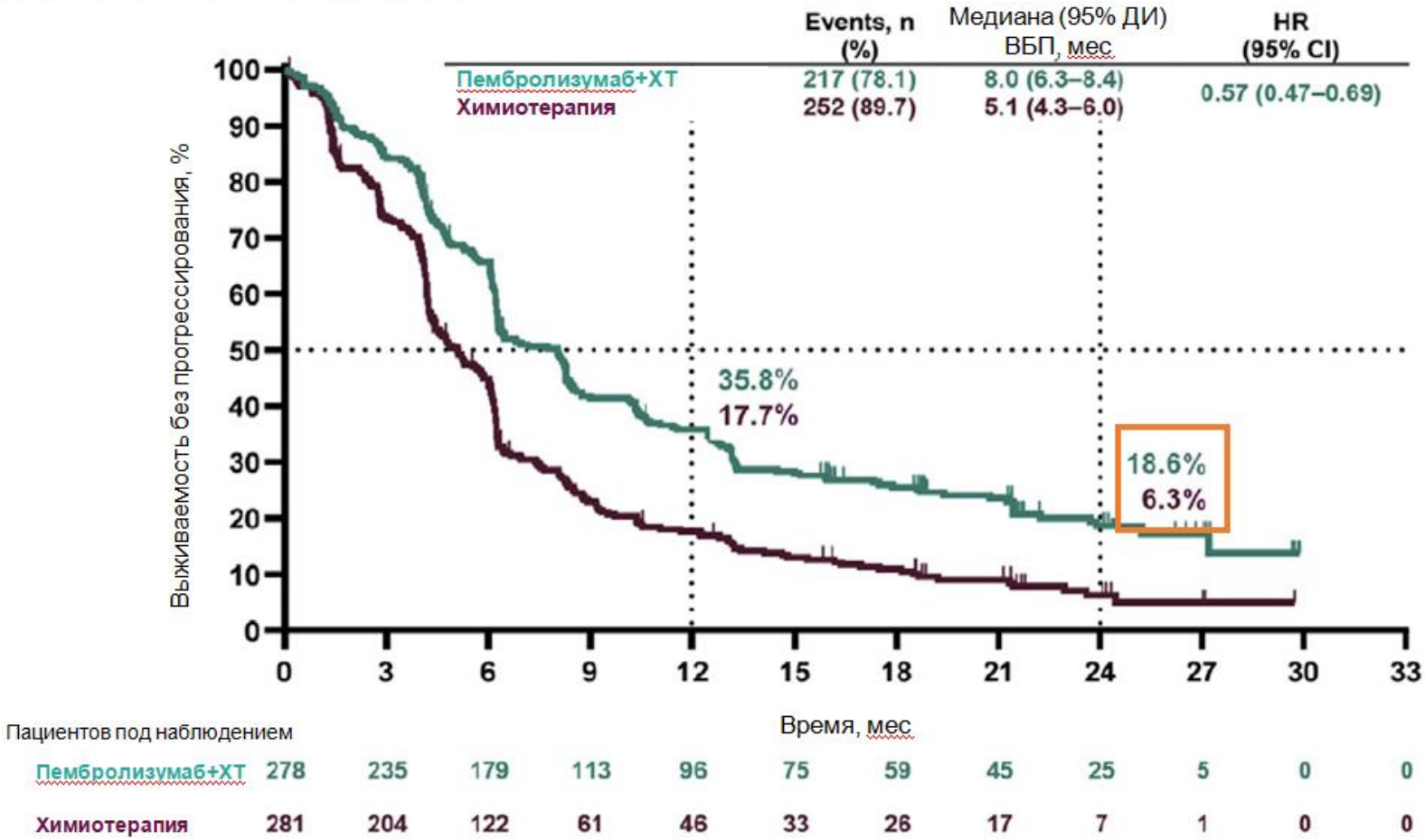
PD-L1 <1%



L.Paz-Ares. Journal of Thoracic Oncology, 2020

RU-KEY-00829_02.2021

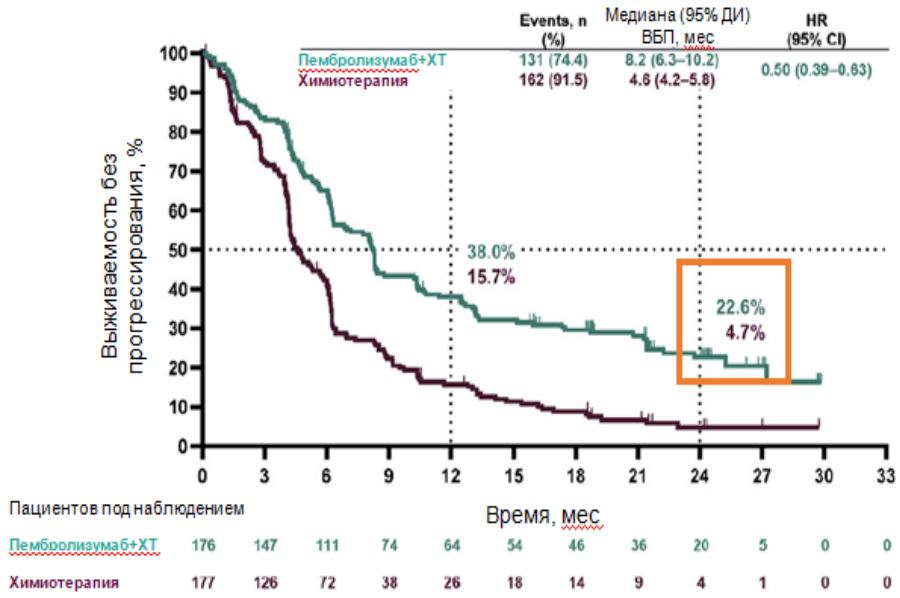
KEYNOTE-407: 24-мес. выживаемость без прогрессирования



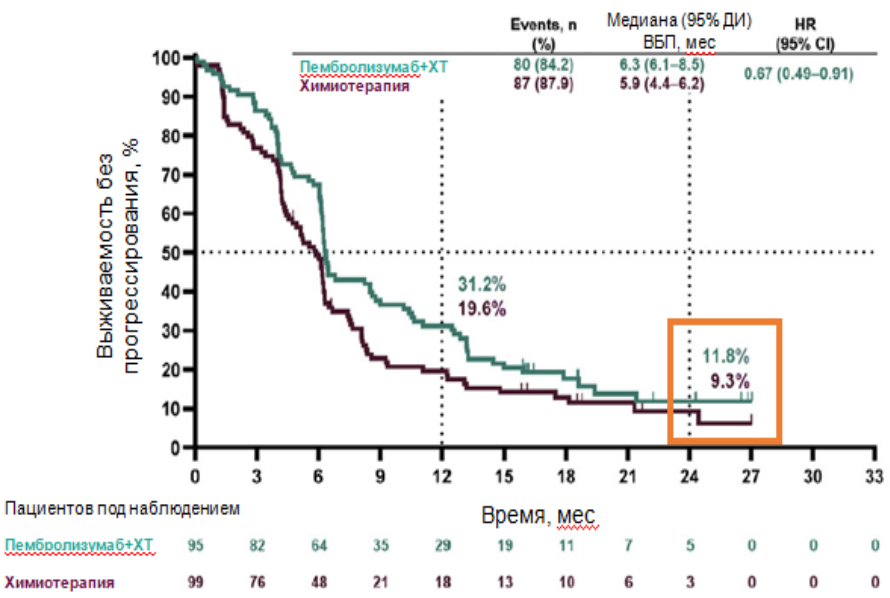
L.Paz-Ares. Journal of Thoracic Oncology, 2020

KEYNOTE-407: 24-мес. выживаемость без прогрессирования в зависимости от экспрессии PD-L1

PD-L1 ≥1%



PD-L1 <1%



L.Paz-Ares. Journal of Thoracic Oncology, 2020

KEYNOTE-407: объективный ответ на терапию

	Пембролизумаб + ХТ n=278	ХТ n=281
Объективный ответ, n (%)	174 (62,6)	108 (38,4)
Наилучший объективный ответ ответ, n (%)		
Полный ответ	6 (2,2)	9 (3,2)
Частичный ответ	168 (60,4)	99 (35,2)
Стабилизация заболевания	65 (23,4)	103 (36,7)
Прогрессирование заболевания	17 (6,1)	40 (14,2)

L.Paz-Ares. Journal of Thoracic Oncology, 2020

RU-KEY-00829_02.2021

KN-407 Final Analysis: Incidence of All-cause AEs and imAEs and Infusion Reactions

Event	Pembrolizumab + chemotherapy[a] n=278	Placebo + chemotherapy[a] n=281
Any AE	274 (98.6)	275 (98.2)
Grade 3–5	206 (74.1)	195 (69.6)
Leading to discontinuation		
Any treatment	76 (27.3)	37 (13.2)
All treatments[b]	45 (16.2)	20 (7.1)
Leading to death	31 (11.2)	19 (6.8)
Treatment-related	12 (4.3)	5 (1.8)
imAEs and infusion reactions	98 (35.3)	25 (8.9)
Grade 3–5	37 (13.3)	9 (3.2)

[a]Data are presented as n (%). [b]Includes patients who discontinued pembrolizumab or placebo, carboplatin, and taxane for an AE at any time and patients who discontinued pembrolizumab or placebo for an AE after completing 4 cycles of carboplatin and taxane.

Data cutoff: May 9, 2019.

1. Paz-Ares L et al. Presented at ESMO Congress 2019; September 27–October 1, 2019; Barcelona, Spain. Abstract LBA852. **2.** Paz-Ares L et al. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1657-1669.

KN-407 Final Analysis: All-cause AEs With Frequency ≥15%

	Pembrolizumab + Chemo n=278		Placebo + Chemo n=280	
	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Anemia	152 (54.7)	44 (15.8)	146 (52.1)	58 (20.7)
Alopecia	128 (46.0)	1 (0.4)	105 (37.5)	3 (1.1)
Neutropenia	105 (37.8)	64 (23.0)	91 (32.5)	69 (24.6)
Nausea	100 (36.0)	4 (1.4)	91 (32.5)	3 (1.1)
Diarrhea	92 (33.1)	12 (4.3)	70 (25.0)	7 (2.5)
Thrombocytopenia	86 (30.9)	23 (8.3)	65(23.2)	19 (6.8)
Decreased appetite	76 (27.3)	7 (2.5)	82 (29.3)	4 (1.4)
Constipation	70 (25.2)	2 (0.7)	62 (22.1)	3 (1.1)
Fatigue	67 (24.1)	13 (4.7)	74 (26.4)	12 (4.3)
Asthenia	63 (22.7)	6 (2.2)	63 (22.5)	12 (4.3)
Peripheral neuropathy	61 (21.9)	3 (1.1)	48 (17.1)	2 (0.7)
Arthralgia	60 (21.6)	6 (2.2)	43 (15.4)	2 (0.7)
Vomiting	50 (18.0)	1 (0.4)	33 (11.8)	6 (2.1)
Cough	49 (17.6)	2 (0.7)	56 (20.0)	3 (1.1)
Rash	49 (17.6)	2 (0.7)	32 (11.4)	0
Pruritus	48 (17.3)	0	24 (8.6)	1 (0.4)
Dyspnea	42 (15.1)	5 (1.8)	47 (16.8)	3 (1.1)
Pyrexia	42 (15.1)	2 (0.7)	38 (13.6)	5 (1.8)

Data cutoff: May 9, 2019.

1. Paz-Ares L et al. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1657-1669.

KN-407 Final Analysis: imAEs and Infusion Reactions

	Pembrolizumab + Chemo n=278		Placebo + Chemo n=280	
	Any Grade	Grade 3-5	Any Grade	Grade 3-5
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Immune-mediated AEs and infusion reactions	98 (35.3)	37 (13.3)	25 (8.9)	9 (3.2)
Adrenal insufficiency	2 (0.7)	1 (0.4)	0	0
Colitis	9 (3.2)	7 (2.5)	4 (1.4)	3 (1.1)
Hepatitis	6 (2.2)	6 (2.2)	0	0
Hyperthyroidism	19 (6.8)	1 (0.4)	2 (0.7)	0
Hypophysitis	4 (1.4)	2 (0.7)	0	0
Hypothyroidism	34 (12.2)	1 (0.4)	5 (1.8)	0
Infusion reactions	15 (5.4)	5 (1.8)	7 (2.5)	1 (0.4)
Nephritis	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)	2 (0.7)
Pneumonitis	23 (8.3)	9 (3.2)	6 (2.1)	3 (1.1)
Severe skin reactions	6 (2.2)	4 (1.4)	1 (0.4)	1 (0.4)
Thyroiditis	3 (1.1)	1 (0.4)	0	0

Data cutoff: May 9, 2019.

1. Paz-Ares L et al. *J Thorac Oncol*. 2020;15(10):1657-1669.

тошнота

- Субъективное тягостное ощущение в глотке или эпигастральной области, позывы к рвоте
- Сопровождается различными вегетативными расстройствами (слабостью, головокружением, потливостью, побледнением кожных покровов, гиперсаливацией)
- Тошнота субъективна



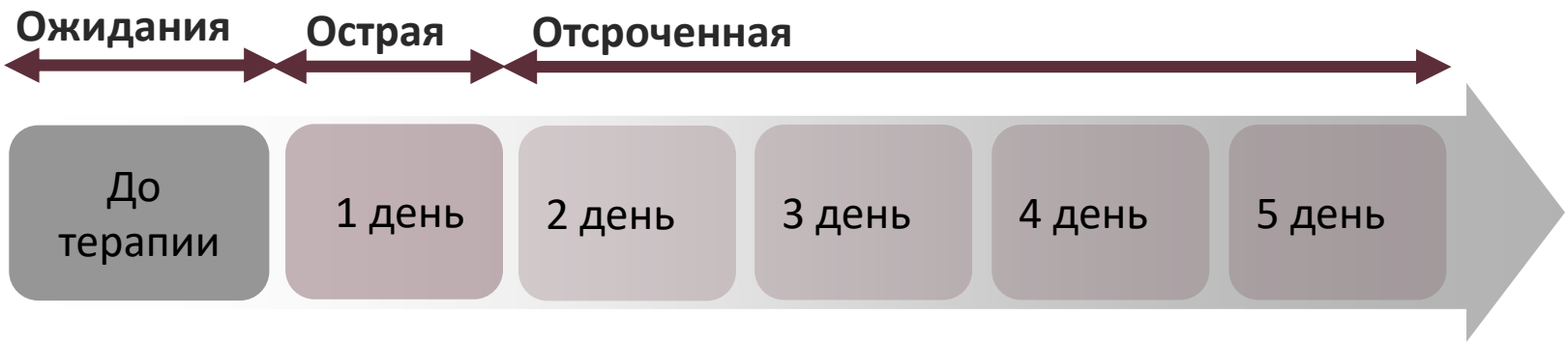
рвота

- Сложнорефлекторный акт непроизвольного выбрасывания содержимого желудка через пищевод, глотку, полость рта, носовые ходы
- Рвота объективна (можно посчитать количество раз)
- Возможно медикаментозное воздействие



Классификация рвоты

- **Острая рвота** развивается в первые 24 ч после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.
- **Отсроченная рвота** развивается на 2–5-е сутки после начала химиотерапии, менее интенсивна, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой.
- **Условно-рефлекторная рвота** представляет собой классический условный рефлекс на химиотерапию и / или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку. Формируется в тех случаях, когда противоопухолевая терапия сопровождается тошнотой и рвотой. Риск её развития увеличивается пропорционально числу проведённых курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания химиотерапии.



Цитирование: Владимирова Л. Ю., Гладков О. А., Королева И. А., Румянцев А. А., Семиглазова Т. Ю., Трякин А. А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).37

Классификация рвоты

- **Неконтролируемая (breakthrough — «прорывная») тошнота и рвота** развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции.
- **Рефрактерная рвота** возникает на последующих циклах химиотерапии при неэффективности противорвотной профилактики и / или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения.

Цитирование: Владимирова Л. Ю., Гладков О. А., Королева И. А., Румянцев А. А., Семиглазова Т. Ю., Трякин А. А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).37

Отсроченная тошнота /рвота встречается чаще, чем острая

Отсроченные эметические осложнения развиваются в целом в 2.5 раза чаще, чем острые

- При **умеренноэметогенной химиотерапии**
  - Отсроченная тошнота встречается чаще острой на 16%
  - Отсроченная ТРВХ встречается чаще острой на 15%
- При **высокоэметогенной химиотерапии**
  - Отсроченная тошнота встречается чаще острой на 27%
  - Отсроченная ТРВХ встречается чаще острой на 38%

Grunberg SM, et al. Cancer. 2004;100:2261.

Тошнота и рвота в начале 80-х годов XX века считались ведущими нежелательными явлениями при проведении противоопухолевой химиотерапии



«Тошнота и рвота – это два проявления токсичности химиотерапии, которых боятся больше всего»… [1983 год]

Coates A, et al. Eur J Cancer Clin Oncol , 1983.19:203.

Тошнота и рвота продолжали оставаться наиболее тяжелыми осложнениями химиотерапии по оценке пациентов!...

	1983[1]	1993[2]	1995[3]	1999[4]
1.	**Рвота**	**Тошнота**	**Тошнота**	**Тошнота**
2.	**Тошнота**	Утомляемость	Выпадение волос	Выпадение волос
3.	Выпадение волос	Выпадение волос	**Рвота**	Утомляемость
4.	Необходимость ехать на лечение	Влияние на семейные отношения	Утомляемость	**Рвота**
5.	Длительность лечения	**Рвота**	Необходимость делать инъекции	Изменение вкуса

1. Coates A, et al. Eur J Cancer Clin Oncol. 1983;19:203-208
2. Griffin AM, et al. Ann Oncol. 1996;7:189-195
3. De Boer-Dennert M, et al. Br J Cancer. 1997;76:1055-1061
4. Lindley C, et al. Cancer Pract. 1999;7:59-65

Одна из причин, по которой пациенты продолжают испытывать тошноту/рвоту – это неадекватная профилактика эметических расстройств



Отсутствие приверженности современным стандартам снижает контроль эметических осложнений

Antiemetic Guideline Consistency and Incidence of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in US Community Oncology Practice: INSPIRE Study

By James W. Gilmore, PharmD, Nancy W. Peacock, MD, Anna Gu, MD, PhD, Stephen Szabo, MD,

В СООТВЕТСТВИИ С РЕКОМЕНДАЦИЯМИ NCCN

БЕЗ УЧЕТА РЕКОМЕНДАЦИЙ NCCN



ПОЛНЫЙ ОТВЕТ
Отсутствие рвоты и тошноты в течение 5 дней после ХТ

Проспективное наблюдательное исследование, n=1295 (ВЭХ и УЭХ)

Антиэметическая профилактика

Gilmore JW et al., 2014

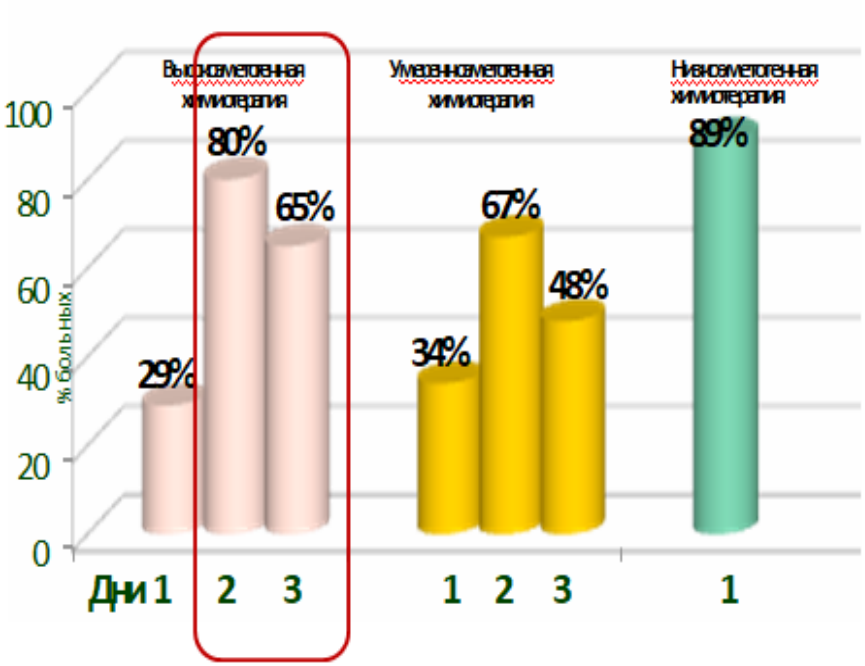
Наблюдательное исследование: адекватность назначения антиэметической профилактики с учетом рекомендаций ESMO (n=299)

Support Care Cancer. 2012 Jan;20(1):141-7. doi: 10.1007/s00520-010-1079-3. Epub 2011 Jan 14.

Adherence to ESMO clinical recommendations for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting.

Burmeister H[1], Aebi S, Studer C, Fey MF, Gautschi O.

% пациентов, которым проводилась профилактика неадекватно

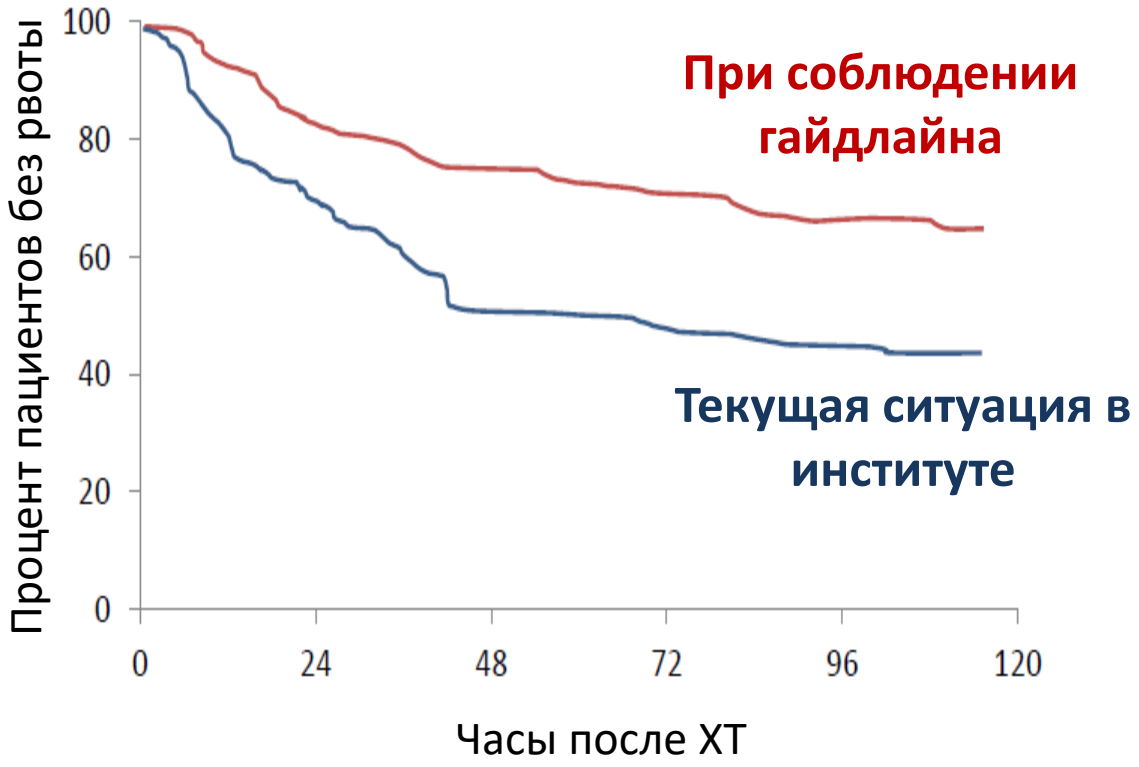


ПРИЧИНЫ:

- НИЗКАЯ ПРИВЕРЖЕННОСТЬ КЛИНИЧЕСКИМ РЕКОМЕНДАЦИЯМ
- НЕ ПРИМЕНЯЛИ АНТ-NK1 ПРИ ВЭХ
- НЕКОРРЕКТНО НАЗНАЧАЛИ АНТИ- 5НТ3
- ФИНАНСОВАЯ ЭКОНОМИЯ
- ПРИВЕРЖЕННОСТЬ СТАРЫМ СХЕМАМ

Burmeister H et al., Support Care Cancer.2012;20(1):141-7

При соблюдении врачами рекомендаций по профилактике ТРВХ при высокоэметогенной терапии число пациентов, не испытывающих рвоту, значительно увеличивается



Edward Li, Pharm.D., BCOP
Associate Professor
University of New England College of Pharmacy
Portland, Maine

Burmeister H, et al. Supportive Care Cancer.2012;20(1): 141-7.

- Наиболее оптимальный подход в управлении тошнотой и рвотой, индуцированных химиотерапией онкологических заболеваний, - это их предупреждение

- При адекватном применении антиэметических препаратов тошнота и рвота могут предупреждаться у большинства больных, получающих противоопухолевое лечение

Индуцированная химиотерапией тошнота и рвота

- Более 1 миллиона пациентов получают противоопухолевую химиотерапию ежегодно
  - 20% - высокоэметогенную химиотерапию (ВЭХ)
- Индуцированная химиотерапией тошнота/рвота (Chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV)
  - Является наиболее стрессирующим нежелательным явлением при проведении химиотерапии
  - Нарушает повседневную жизнь пациентов
  - Может приводить к прерыванию химиотерапии
  - Вызывает целый ряд осложнений: электролитные нарушения, обезвоживание организма и др.

J Clin Oncol 1997;15(1):103-9
American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures* 2001

Последствия неразрешившихся эметических осложнений химиотерапии

- Серьезные метаболические нарушения
- Истощение и анорексия
- Повреждение слизистых пищевода
- Расхождение швов
- Ухудшение физического и психического статуса пациента
- Снижение функциональной активности и способности к самообслуживанию
- **Прекращение противоопухолевой терапии**



  - **Ухудшает прогноз онкологического заболевания**

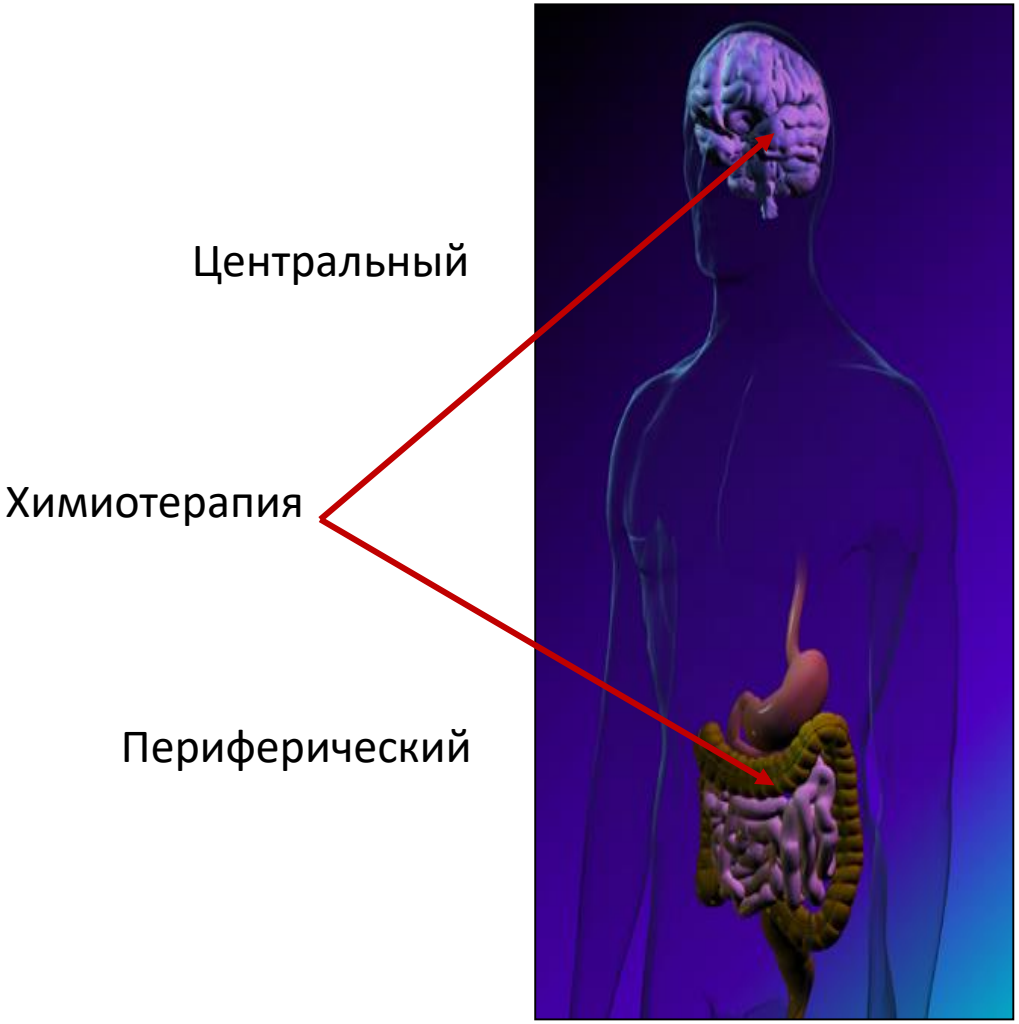
NCCN Practice Guidelines in Oncology–Version 2. 2016. Antiemesis.

Трансмиттеры, вовлеченные в процесс развития тошноты/рвоты



Adapted from Andrews PL, Naylor RJ, Joss RA. Supportive Care Cancer. 1998;6:197-203.

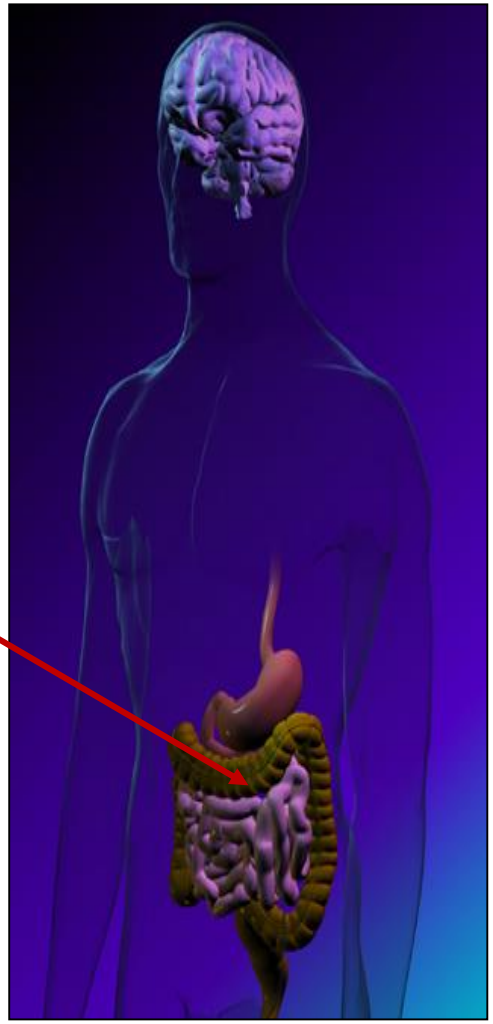
Механизмы индуцированной химиотерапией тошноты/рвоты



Механизмы индуцированной химиотерапией тошноты/рвоты

Химиотерапия

Периферический



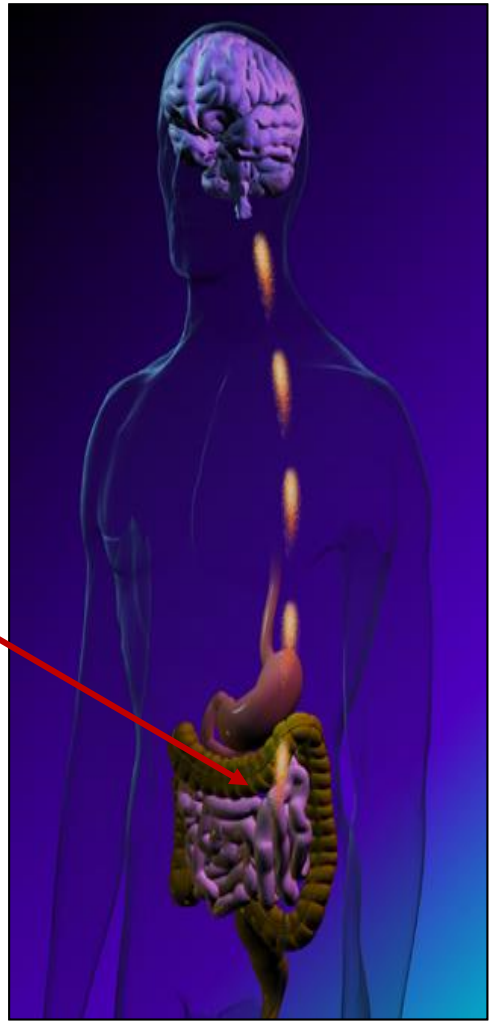
Энтерохромафинные клетки

Высвобождение серотонина

Механизмы индуцированной химиотерапией тошноты/рвоты

Химиотерапия

Периферический



Энтерохромафинные клетки
Высвобождение серотонина

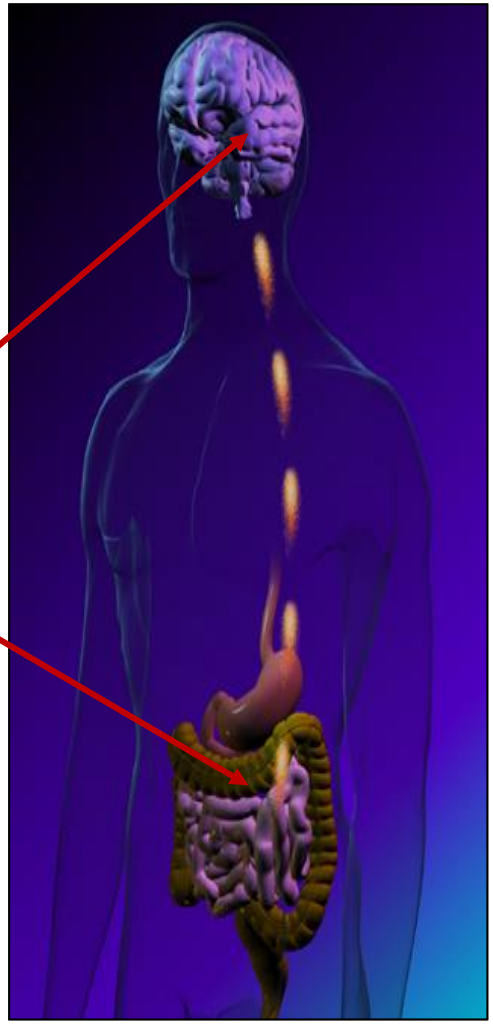
Афферентные 5-HT_3 рецепторы вагуса

Механизмы индуцированной химиотерапией тошноты/рвоты

Центральный

Химиотерапия

Периферический



Дорзальный вагусный комплекс в Area postrema

Энтерохромафинные клетки **Высвобождение серотонина**

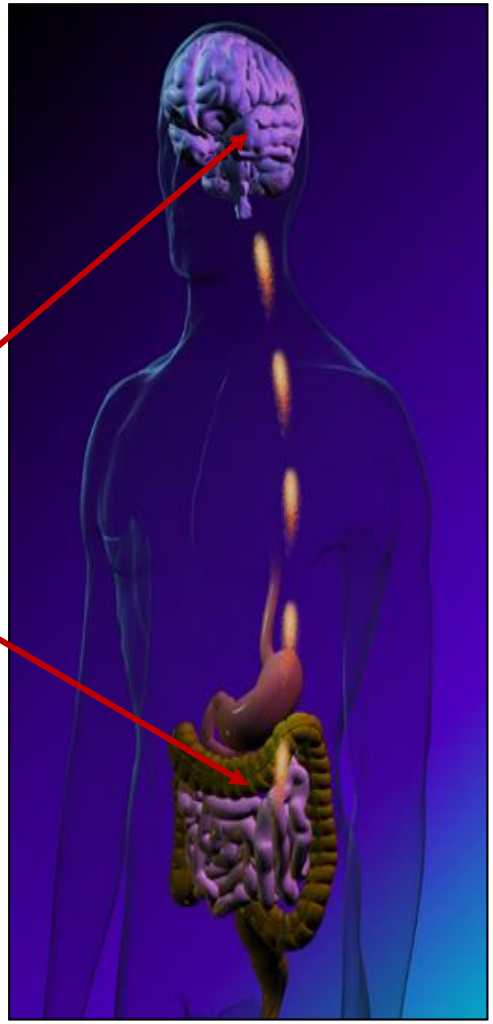
Афферентные 5-HT_3 рецепторы вагуса

Механизмы индуцированной химиотерапией тошноты/рвоты

Центральный

Химиотерапия

Периферический



NK_1 рецепторы ствола мозга Субстанция Р

Дорзальный вагусный комплекс в Area postrema

Энтерохромафинные клетки **Высвобождение серотонина**

Афферентные $5\text{-}HT_3$ рецепторы вагуса

RU-KEY-00829_02.2021

4 группы противоопухолевых препаратов в зависимости от риска развития эметических осложнений

Высокий риск	**> 90% пациентов**
Умеренный риск	**30% - 90% пациентов**
Низкий риск	**10% - 30% пациентов**
Минимальный риск	**менее 10% пациентов**

RU-KEY-00829_02.2021

Таблица 1. Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов (в монотерапии), схем и режимов. Рекомендации MASCC/ESMO 2016 г., ASCO 2017 г.

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутрь
Высокий (рвота у 90% больных и более)	• Антрациклин/циклофосфамид • дакарбазин • кармустин > 250 мг/м² • стрептозоцин • циклофосфамид > 1500 мг/м² • цисплатин • карбоплатин AUC ≥ 4 • доксорубицин ≥ 60 мг/м² • ифосфамид ≥ 2000 мг/м² (одна доза) • эпирубицин > 90 мг/м²	• Гексаметилмеламин • прокарбазин
Умеренный (рвота у 30–90% больных)	• Азацитидин • алемтузумаб • бендамустин • даунорубицин • доксорубицин < 60 мг/м² • идарубицин • интерферон альфа ≥ 10 млн МЕ/м² • иринотекан • ифосфамид < 2000 мг/м² (одна доза) • карбоплатин AUC < 4 • кармустин < 250 мг/м² • клофарабин • метотрексат ≥ 250 мг/м² • оксалиплатин • темозоломид • тиотепа • трабектедин • циклофосфамид ≤ 1500 мг/м² • цитарабин > 200 мг/м² • эпирубицин ≤ 90 мг/м²	• Босутиниб • винорельбин • иматиниб • кризотиниб • ленватиниб • темозоломид • церитиниб • циклофосфамид • олапариб • этопозид

Цитирование: Владимирова Л. Ю., Гладков О. А., Королева И. А., Румянцев А. А., Семиглазова Т. Ю., Трякин А. А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).37

Таблица 1. Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов (в монотерапии), схем и режимов. Рекомендации MASCC/ESMO 2016 г., ASCO 2017 г.

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутрь
Низкий (рвота у 10–30%)	• Атезолизумаб • афлиберцепт • блинатумомаб • бортезомиб • брентуксимаб • винфлунин • гемцитабин • доксорубицин пегилированный липосомальный • доцетаксел • иксабепилон • ипилимумаб • кабазитаксел • карфилзомиб • катумаксумаб • метотрексат > 50 мг/м²–< 250 мг/м² • митоксантрон • митомицин • наб-паклитаксел • паклитаксел • панитумумаб • пеметрексед • пертузумаб • темсиролимус • топотекан • трастузумаб-эмтанзин • цетуксимаб • цитарабин 100–200 мг/м² • элотузумаб • эрибулин • этопозид • 5-фторурацил	• Аксатиниб • афатиниб • вандетаниб • венетоклакс • вориностат • дабрафениб • дазатиниб • ибрутиниб • иксазомиб • капецитабин • кобиметиниб • лапатиниб • леналидомид • нилотиниб • осимертиниб • пазопаниб • палбоциклиб • панобиностат • регорафениб • сунитиниб • тегафур • урацил • траметиниб • флударабин • эверолимус
Минимальный (< 10% больных)	• Бевацизумаб • блеомицин • бусульфан • винбластин • винкристин • винорельбин • даратумумаб • кладрибин • ниволумаб • обинутузумаб • офатумумаб • пембролизумаб • пиксантрон • рамуцирумаб • ритуксимаб • трастузумаб • флударабин	• Вемурафениб • висмодегиб • гефитиниб • гидроксиуреа • мелфалан • метотрексат • помалидомид • руксолитиниб • сорафениб • хлорамбуцил • эрлотиниб • 6-тиогуанин • L-фенилаланин мустард

Цитирование: Владимирова Л. Ю., Гладков О. А., Королева И. А., Румянцев А. А., Семиглазова Т. Ю., Трякин А. А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).37

RU-KEY-00829_02.2021

Принципы современной противорвотной терапии

- Назначение терапии профилактически, исходя из эметогенности режима
- Обязательность проведения, начиная с первого курса терапии
- Введение антиэметиков до начала инфузии или приема первого цитостатика
- Применение наиболее эффективных стандартных противорвотных комбинаций
- Применение каждого антиэметика, входящего в комбинацию, в адекватных дозах
- Соблюдение адекватной продолжительности противорвотной терапии
- Соблюдение необходимых для сохранения эффективной концентрации интервалов между приемами антиэметиков
- Использование антиэметиков перед каждым последующим курсом терапии

Цитирование: Владимирова Л. Ю., Гладков О. А., Королева И. А., Румянцев А. А., Семиглазова Т. Ю., Трякин А. А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).37

Препараты для профилактики тошноты и рвоты

Двухкомпонентная схема

- Кортикостероиды: дексаметазон
- Антагонисты 5-НТ3 рецепторов: палоносетрон, ондансетрон, гранисетрон, трописетрон
- Антагонисты NK1 рецепторов: апрепитант, фосапрепитант
- Бензодиазепины - Оланзапин
- Препараты резерва:
  бензамины – метоклопрамид;
  фенотиазины – аминазин;
  бутирофеноны – дроперидол;

Трехкомпонентная схема

Четырехкомпонентная схема

Психотерапия, гипноз, акупунктура, арт-терапия, системная десенсибилизация



3.1. Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты

• Определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ (табл. 1).
• Назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ, начиная с первого курса.
• Назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии.
• В случае развития тошноты и рвоты внести изменения в профилактическую терапию на последующих циклах ХТ.

Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение острого и отсроченного периода.

Цитирование: Владимирова Л. Ю., Гладков О. А., Королева И. А., Румянцев А. А., Семиглазова Т. Ю., Трякин А. А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).37

Факторы, влияющие на риск эметических осложнений

демографические	молекулярные	поведенческие
Возраст	Экспрессия цитохрома P450	Предшествующая рвота при проведении химиотерапии
Пол	Мутация 5-НТ3 рецепторов	Тревожность
Потребление алкоголя		Ожидание НЯ
Морская болезнь в анамнезе		
Утреннее недомогание		

Почему важно обеспечить эффективную профилактику ТРВХ с первого дня химиотерапии?

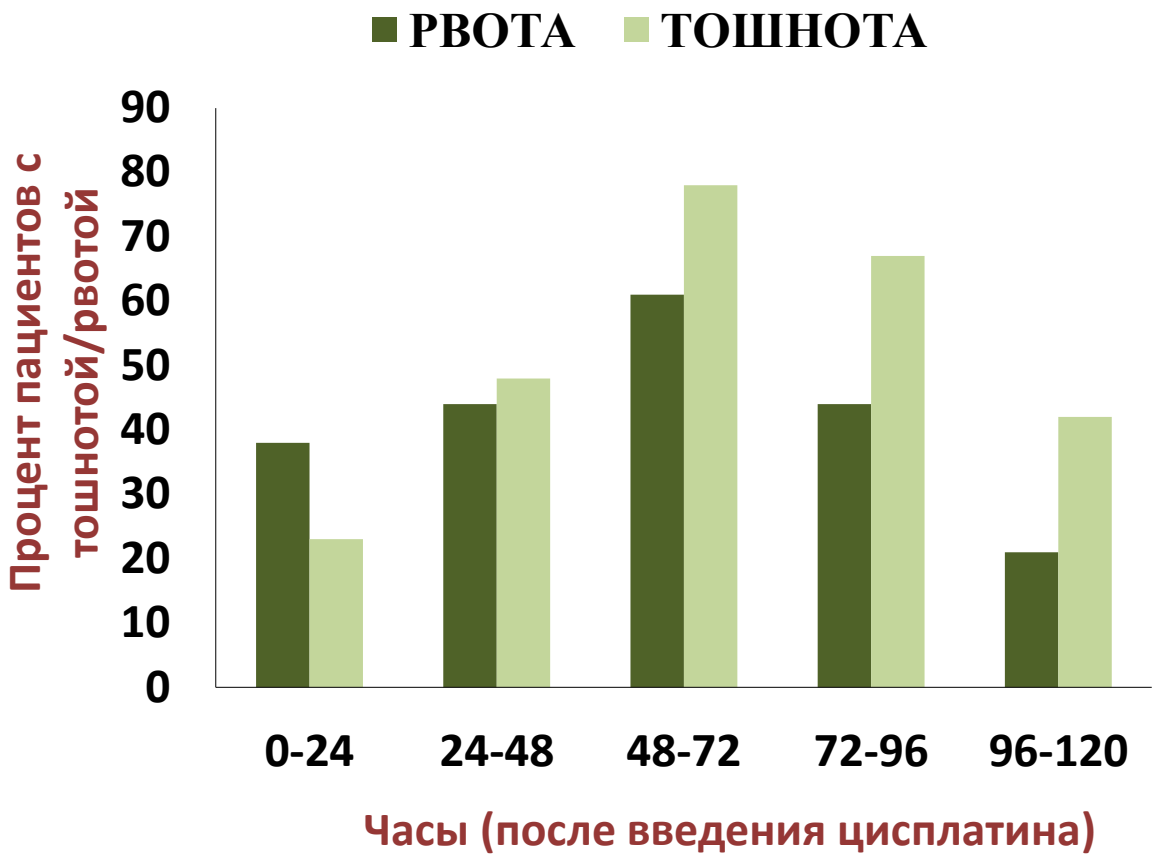
- Успешный контроль ТРВХ в течение 1-го цикла химиотерапии ассоциирован с меньшей вероятностью развития эметических осложнений на последующих курсах*

- Пациенты с полным контролем тошноты/рвоты в 1-й день цикла ХТ (острая фаза) менее подвержены развитию эметических осложнений в отсроченную фазу**

*Cohen L, de Moor CA, Eisenberg P, Ming EE, Hu H. Support Care Cancer. 2007;15(5): 497–503.
Morrow GR, Roscoe JA, Hickok JT, et al. Oncology (Williston Park). 1998;12(3 Suppl 4):32–37.
Hesketh PJ. N Engl J Med. 2008;358(23):2482–2494.
**Warr DG, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. Eur J Cancer. 2005;41(9):1278–1285.

--

При применении цисплатина начиная со 2-х суток тошнота превалирует над рвотой



Kris, J Clin Oncol , 1985. 3:1379

Кортикостероиды

- Точный механизм противорвотного действия кортикостероидов неизвестен, хотя они давно и эффективно используются для профилактики острых и отсроченных эметических реакций.

Рекомендуемые дозы кортикостероидов для профилактики острой тошноты и рвоты

Препарат	Путь введения	Рекомедуемые дозы	
		УЭХ	ВЭХ
Дексаметазон	Внутрь Внутривенно	8 мг	20 мг
Метилпреднизолон	Внутрь внутривенно	40мг 125мг	40мг 125 мг

При проведении многодневной ВЭХ большинство российских экспертов использует дексаметазон в дозе 12 мг в сутки.
Дексаметазон не назначают дополнительно при проведении режимов ХТ, уже содержащих дексаметазон.
Дексаметазон противопоказан при терапии интерлейкином-2 и интерферонами.

Режимы дозирования антагонистов 5-НТ3-рецепторов: профилактика острой тошноты и рвоты при высокоэметогенной и умеренноэметогенной химиотерапии

Антагонист 5-НТ3	Путь введения	Суточная доза
Ондансетрон *	внутрь за 30 минут до ХТ	16 мг
	внутривенно за 30 минут до ХТ	8 мг - 16 мг *
	ректально за 1-2 часа до ХТ	16 мг
Гранисетрон	внутрь за 30 минут до ХТ	2 мг
	внутривенно за 30 минут до ХТ	1 мг – 3 мг
Трописетрон	внутрь за 30 минут до ХТ	5мг
	внутривенно за 30 минут до ХТ	5мг
Палоносетрон**	внутрь за 60 минут до ХТ	500 мг
	внутривенно за 30 минут до ХТ	250 мг

***** Рекомендованной дозой ондансетрона пациентов моложе 60 лет является 8 мг внутривенно и 16 мг перорально (8 мг п/о х 2 раза в сутки).

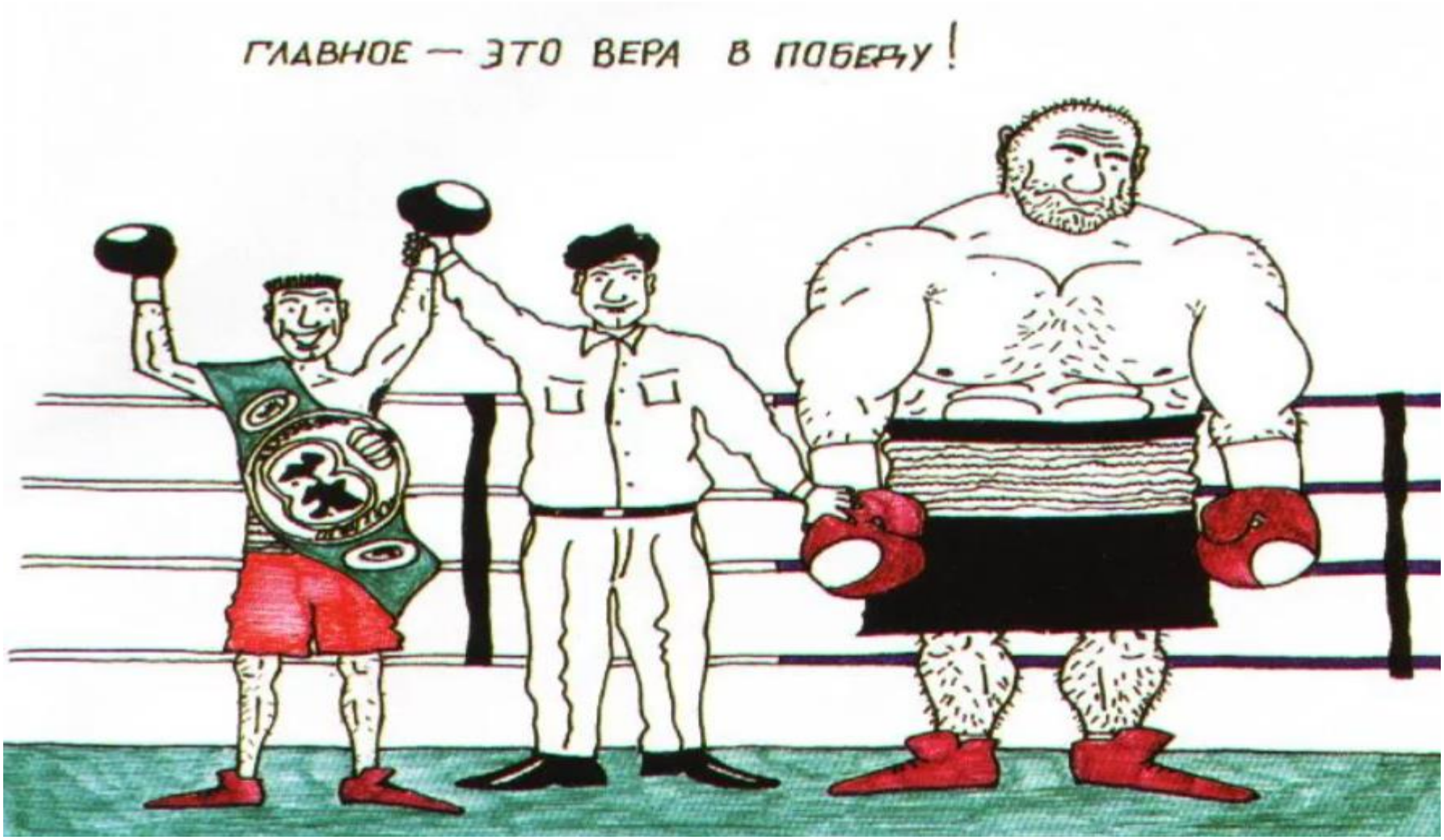
У пациентов старше 60 лет рекомендованная доза ондансетрона 8 мг внутривенно или 8 мг перорально

****** Палоносетрон назначается 1 раз в 3 дня. В контролируемых исследованиях Палоносетрон показал преимущество над другими 5НТ3 антагонистами, особенно при профилактике отсроченной ТРВХ.

RU-KEY-00829_02.2021

Не все одинаковы и кто лучший????

Что мы не учитываем в битве гигантов



Рекомендации по поддерживающей терапии

MASCC™
Multinational Association of Supportive Care in Cancer

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

Welcome to the EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY, the leading European professional organisation representing medical oncologists.

myESMO | Sign in | How can we help you? | SEARCH

Membership | Guidelines | Conferences | Career Development | Research | Patients | Policy | Science & Education on OncologyPRO

ESMO / GUIDELINES / Supportive Care

Breast Cancer

Cancers of Unknown

ESMO Clinical Practice Guidelines: Supportive Care

RosOncoWeb
ИНТЕРНЕТ-ПОРТАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ В СОСТАВЕ ПРОЕКТА ONCOLOGY.ru

RUSSCO

oncology.ru

ПОИСК

Об обществе | Мероприятия | Рабочие группы | Газета | Журнал | Общественная деятельность

Рекомендации по поддерживающей и сопроводительной терапии RUSSCO

- НУТРИТИВНАЯ ПОДДЕРЖКА
- ОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ
- ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ
- ЭКСТРАВАЗАЦИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ХИМИОПРЕПАРАТОВ
- СИНДРОМ АНОРЕКСИИ-КАХЕКСИИ

NCCN Guidelines® | NCCN Compendia | NCCN Templates® | Educational Events & Programs | Subscriptions & Products | Clinical & Business Resources | NCCN Global

NCCN Guidelines®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) are posted with the latest update date and version number.

The NCCN Guidelines are copyrighted by the NCCN. All rights reserved. NCCN Guidelines and illustrations (including algorithms) may not be reproduced in any form for any purpose without the express written permission of the NCCN. Permissions Requests Section.

Click here to view the NCCN Guidelines Panel Members individual disclosures

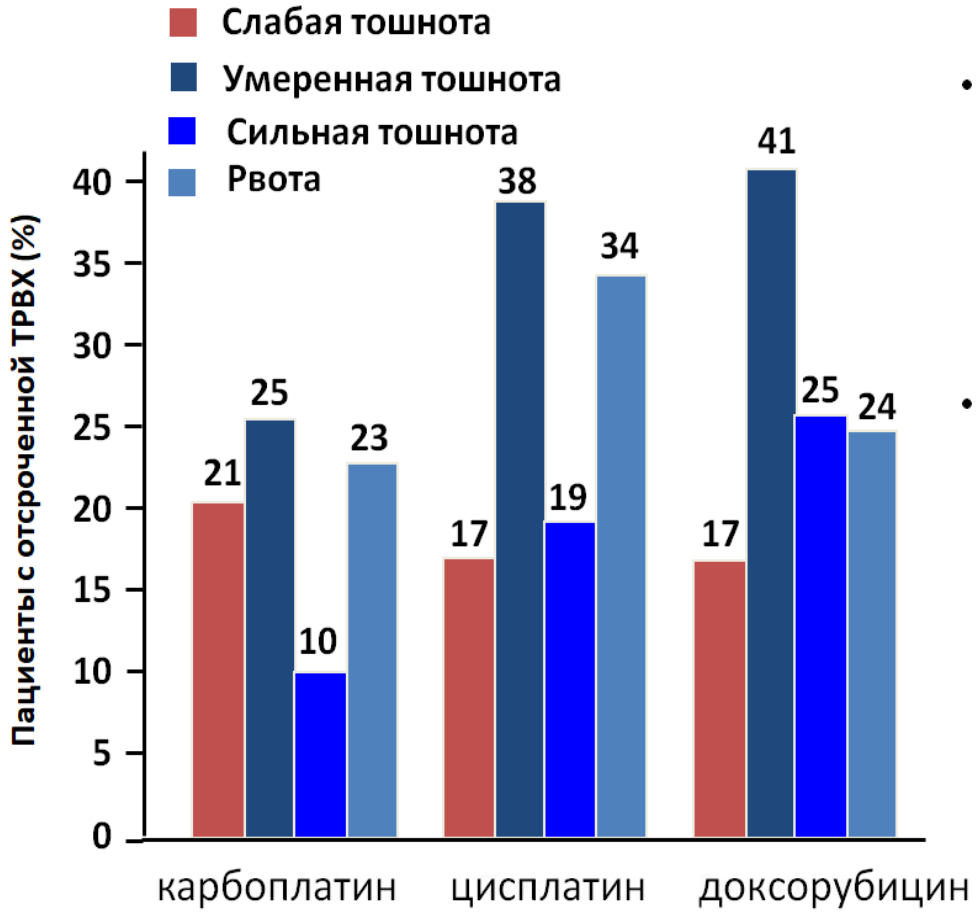
NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by Site

NCCN Guidelines for Detection, Prevention, & Risk Reduction

NCCN Guidelines for Supportive Care

«ПРИМЕНЕНИЕ 5-НТ3 АНТАГОНИСТОВ СЛЕДУЕТ ИЗБЕГАТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМ ДОЛГОСРОЧНЫМ QT-СИНДРОМОМ И АРИТМИЯМИ, ЗА ИСКЛЮЧЕНИЕМ ПАЛОНОСЕТРОНА, КОТОРЫЙ НЕ ОКАЗЫВАЕТ ВЛИЯНИЯ НА ИНТЕРВАЛ QT_c».

Антагонисты 5-HT_3 рецепторов неэффективны в качестве контроля отсроченной ТРВХ у значительной части пациентов



- 360 пациентов в 18 частных медицинских онкологических группах были включены в данное исследование
  - 322 закончили 1 цикл химиотерапии
- Антиэметический режим:
  - День 1: за 30 мин до ХТ введение ондансетрона (24 мг PO или 20 мг в/в) + дексаметазон (12 мг PO или 10 мг в/в)
  - Остальные дни ХТ: согласно практике, принятой в лечебном учреждении

Hickok JT, et al. Cancer. 2003;97:2880.

Пероральные антагонисты $5HT_3$ рецепторов 1-го поколения недостаточно эффективны при отсроченной ТРВХ

- Рвота
  - Значительно большее число пациентов с как минимум 1-м эпизодом рвоты в отсроченный период (34%), чем в день введения цитостатика (19%), $p < 0.01$
- Тошнота
  - Степень выраженности тошноты была значительно больше в течение отсроченного периода, чем в день поведения ХТ, $p < 0.01$

Hickock et al ASCO 2005 Final Results URCC-CCOP

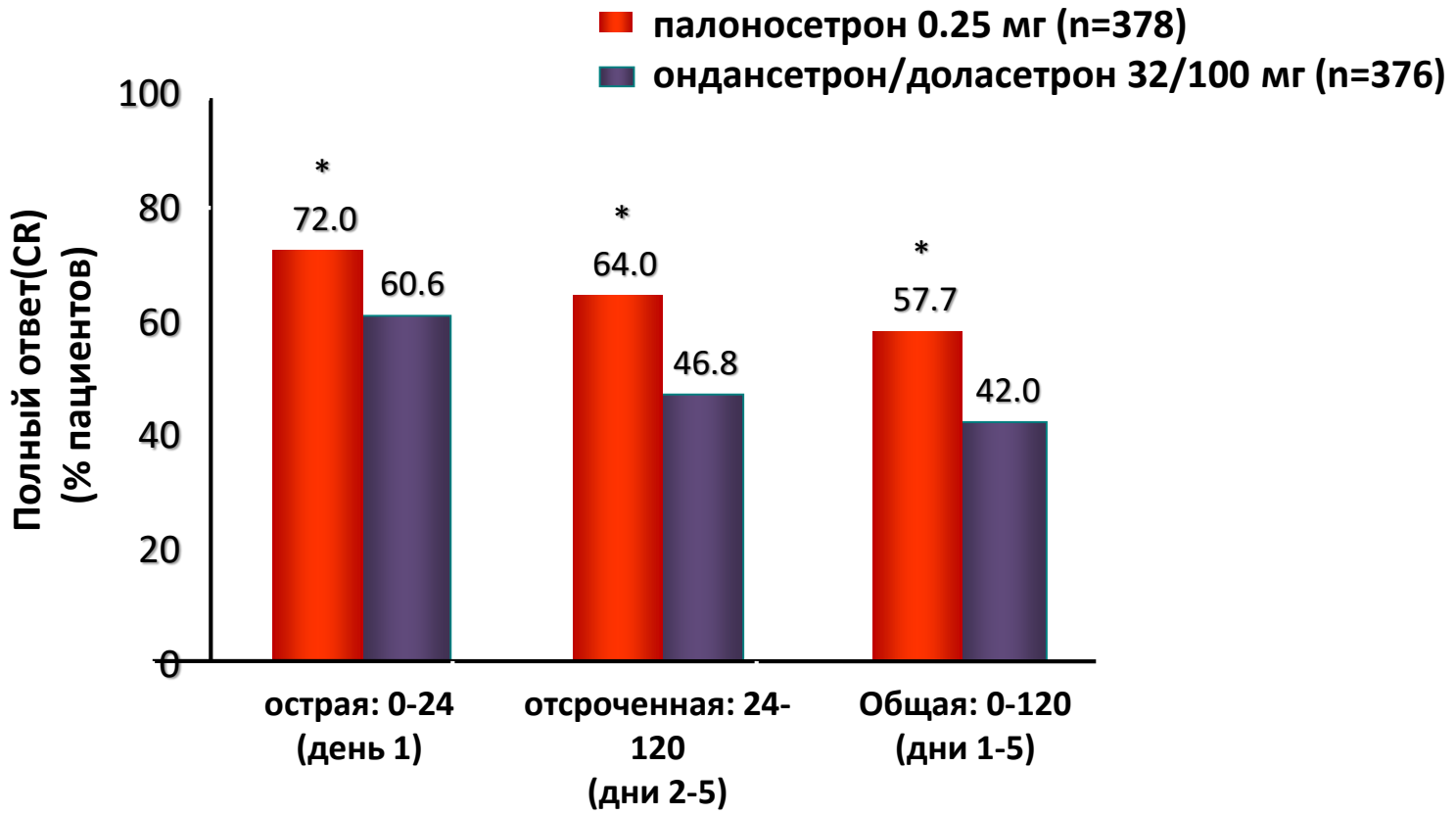
Палоносетрон

- Антагонист 5-HT_3 рецептора 2-го поколения

- Фармакологические отличия от антагонистов 5-HT_3 рецептора 1-го поколения
  - Пролонгированный период полувыведения (~40 часов)
  - Повышенная аффинность к рецептору (30-кратная)

- Режимы применения
  - В/венно 0.25 мг перед ХТ (острая/отсроченная фаза, высоко- и умеренноэметогенная ХТ)
  - Перорально 0.50 мг перед ХТ (острая фаза, умеренноэметогенная ХТ)

Палоносетрон *vs* антагонисты рецептора 5-НТ3 1-го поколения: Полные ответы



CR = отсутствие эметических эпизодов или применения другой терапии

*$p<0.025$

Gralla R et al. *Ann Oncol*. 2003; Eisenberg P et al. *Cancer*. 2003. Rubenstein EB et al. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2003. Abstract 2932.

Исследование III фазы палоносетрон vs гранисетрон при высокоэметогенной ХТ

	Палоносетрон + дексаметазон (n=555) %	Гранисетрон + дексаметазон (n=558) %	P
Полный ответ, острая фаза (0-24 часа)	73.7	72.1	ND
ПО, отсроченная фаза (24-120 часов)	53.0	42.4	0.0003
ПО, в целом (0-120 часов)	47.9	38.1	0.0007
Без тошноты: 0-120 часов	32	25	0.01
Без рвоты: 0-120 часов	58	49	0.006

Палоносетрон более эффективен, но…

Saito M et al. Lancet Oncol. 2009;10(2):115-24

Исследование III фазы палоносетрон vs гранисетрон при высокоэметогенной ХТ

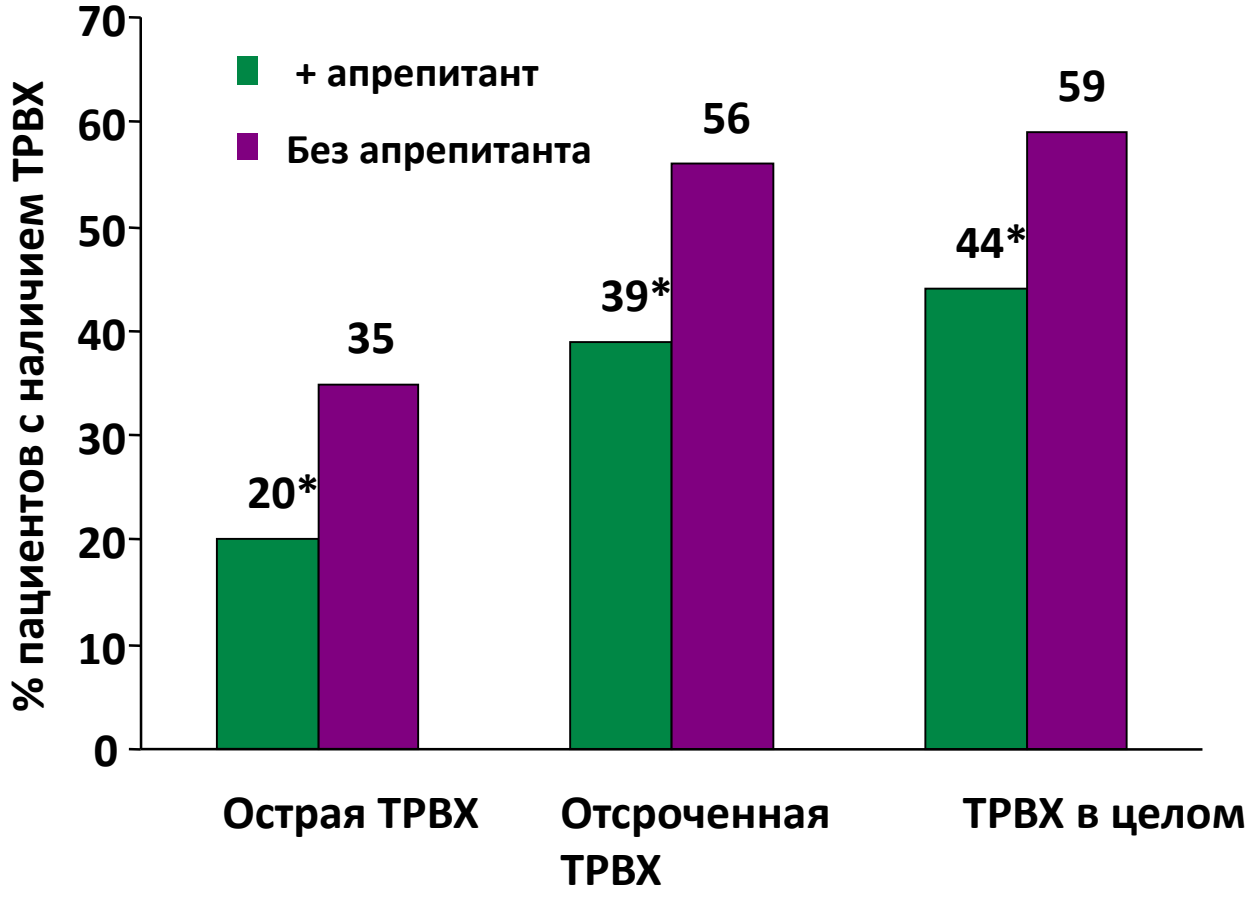
Но!

	Палоносетрон + дексаметазон (n=555) %	Гранисетрон + дексаметазон (n=558) %	P
Полный ответ, острая фаза (0-24 часа)	73.7	72.1	-
ПО, отсроченная фаза (24-120 часов)	53.0 47%	57,6% 42.4	0.0003
ПО, в целом (0-120 часов)	47.9 52,1%	61,9% 38.1	0.0007
Без тошноты: 0-120 часов	32 68%	75% 25	0.01
Без рвоты: 0-120 часов	58 42%	51% 49	0.006

Не ответили на терапию

Saito M et al. Lancet Oncol. 2009;10(2):115-24

Встречаемость ТРВХ на терапии, включающей апрепитант, значительно ниже



**P* >.001 в сравнении с 2-компонентной терапией

Poli-Bigelli S, et al. Cancer. 2003;97:3090.

Апрепитант – первый антиэметик с центральным механизмом действия

- Антагонист NK_1 рецепторов (субстанция Р)
- Специфичный, с высокой аффинностью к человеческим NK_1 рецепторам (IC_{50} = 0.12 nM)
- Принимается 1 раз в день (при пероральном приеме)
- Нет необходимости коррекции дозового режима в зависимости от:
  - Возраста, пола, расы, массы тела
  - Нарушений функции почек и печени
- Проникает через гемато-энцефалический барьер

Апрепитант является важным компонентом комплексной антиэметической профилактики

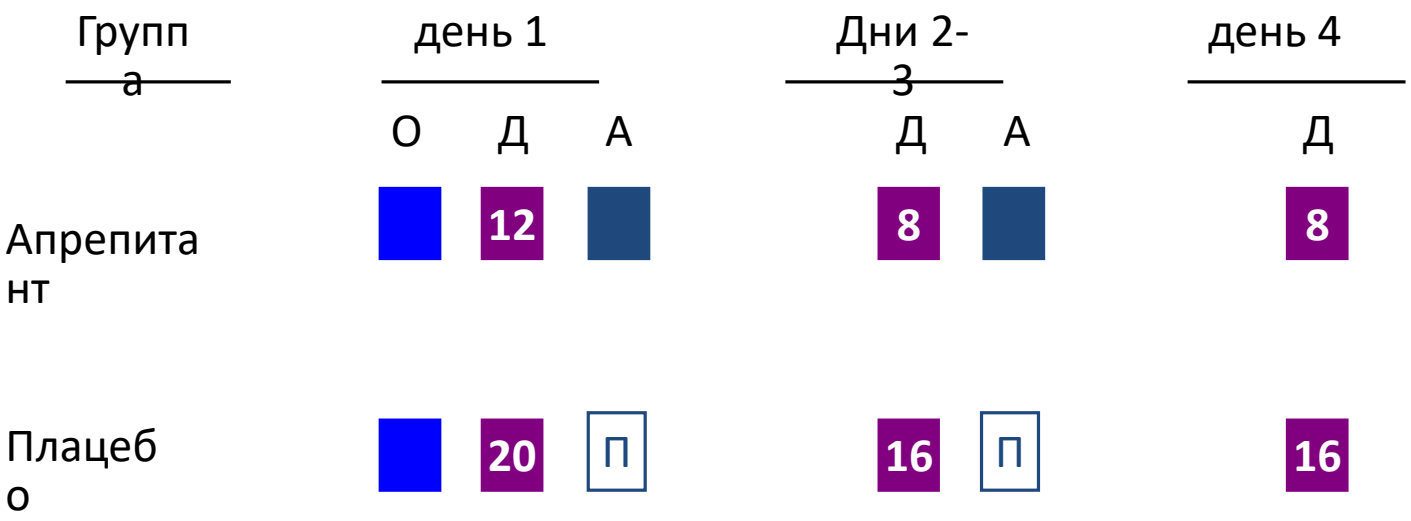
Апрепитант + 2-компонентный режим

- **Предупреждает развитие тошноты и рвоты при проведении высокоэметогенной химиотерапии**
  - Эффективнее, чем 2-компонентный режим
  - Более эффективен как в острую, так и в отсроченную фазу
  - Эффективность не снижается при проведении последующих циклов
- **Улучшает качество жизни пациентов**
- **Демонстрирует благоприятный профиль безопасности**
  - Сопоставимый с 2-компонентным режимом
  - Имеет хорошо изученный профиль взаимодействия с другими препаратами

Исследования III фазы (протоколы 052 и 054)

Критерий включения
Доза цисплатина ≥70 мг/м²

Первичные группы терапии

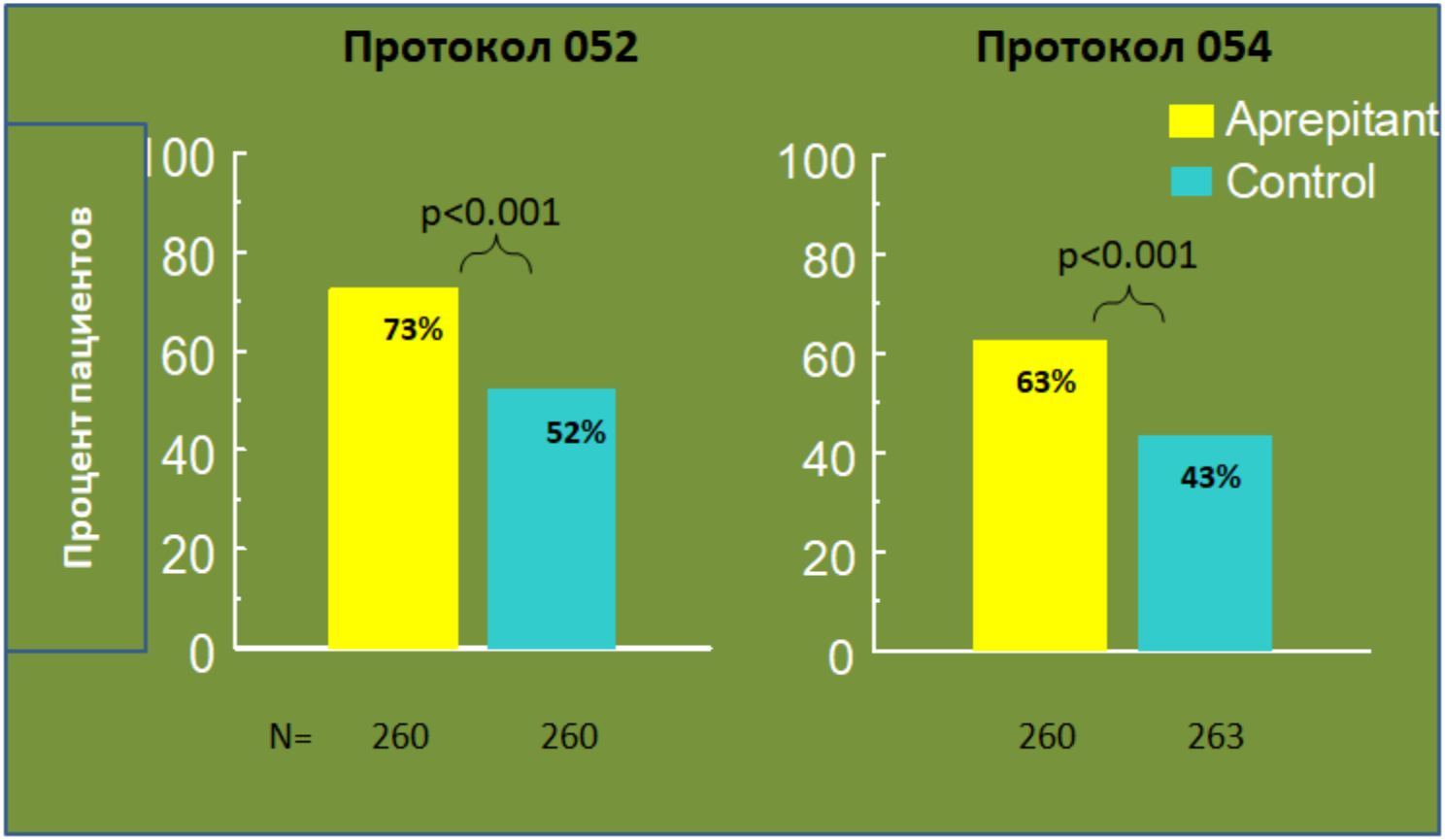


О=ондансетрон; Д=дексаметазон; А=апрепитант; П=плацебо

Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. J Clin Oncol. 2003;21(22):4112–4119.
Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Cancer. 2003;97:3090–3098.

Исследования III фазы (протоколы 052 и 054): цикл 1

Первичная точка: уровень полных ответов **+20%**



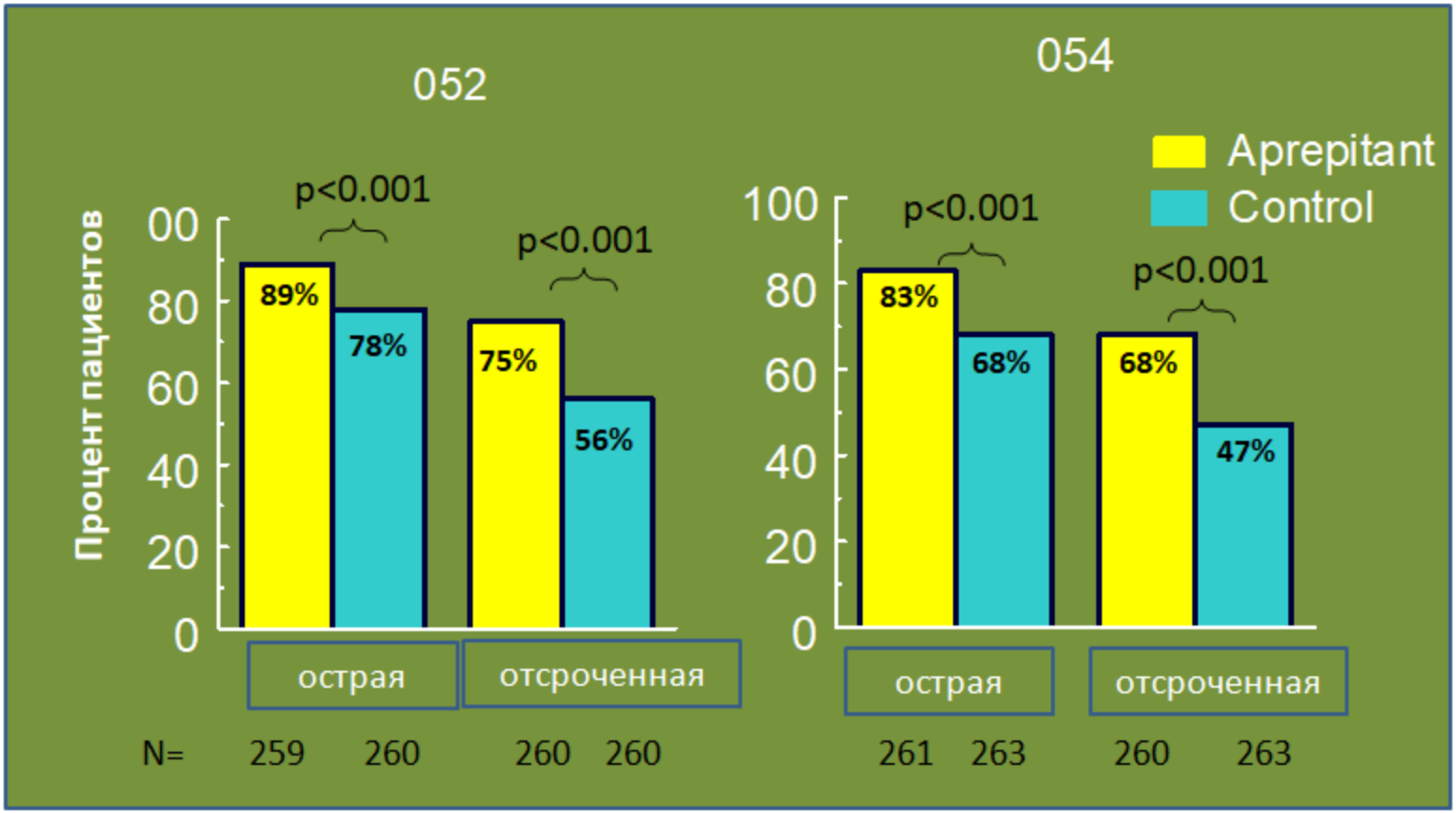
Апрепитант является важным компонентом комплексной антиэметической профилактики

Апрепитант + 2-компонентный режим

- **Предупреждает развитие тошноты и рвоты при проведении высокоэметогенной химиотерапии**
  - Эффективнее, чем 2-компонентный режим
  - Более эффективен как в острую, так и в отсроченную фазу
  - Эффективность не снижается при проведении последующих циклов
- **Улучшает качество жизни пациентов**
- **Демонстрирует благоприятный профиль безопасности**
  - Сопоставимый с 2-компонентным режимом
  - Имеет хорошо изученный профиль взаимодействия с другими препаратами

Исследования III фазы: цикл 1

Полный ответ: острая и отсроченная фазы



Исследования III фазы:выводы

- **Апрепитант высоко эффективен**
  - В целом на 20% меньше пациентов имели рвоту или требовалось назначение терапии спасения для контроля тошноты/рвоты ($p<0.001$)
- **Преимущества 3-компонентного режима установлено**:
  - Как в острую, так и в отсроченную фазу
  - Как для рвоты, так и для применения терапии спасения (2 конечные точки исследования)
  - У пациентов, получающих цисплатин в комбинации с другой эметогенной терапией (анализ post-hoc)

Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. J Clin Oncol. 2003;21(22):4112–4119.
Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Cancer. 2003;97:3090–3098.

Фосфапрепитант – в/венно 1 день: эффективность в сравнении с пероральным апрепитантом (3 дня)

EASE: Дизайн исследования[1]

Высокоэметогенная химиотерапия

Пациенты с гистологически подтвержденным злокачественным заболеванием, ранее не получавшие терапию цисплатином

Первый курс х/терапии с цисплатином в дозе ≥70 мг/м²



Фосапрепитант	**Апрепитант**
150 мг в/в (n=1 147)	внутрь в течение 3 дней (n=1 175)

- Международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование

3 фазы со стратификацией по полу

в/в - внутривенно

[1] *Grunberg S et al. J Clin Oncol. 2011;29(11):1495–1501.*

Результаты исследования 3 фазы подтверждают сопоставимую эффективность 3-дневного применения апрепитанта перорально и 1-дневного в/венного введения фосфапрепитанта

Уровень полных ответов при применении 3-компонентного режима антиэметической терапии у пациентов, получающих цисплатин
2322 пациента
Дизайн исследования - Non-inferiority

Период исследования	Полный ответ (%)	
	фосфапрепитант	апрепитант
День 1	89	88
Дни 2-5	74	74
Дни 1-5	72	72

Группы сравнения:
Дексаметазон (4 дня) + ондансетрон (1 день) + апрепитант РО (3 дня)
Дексаметазон (4 дня) + ондансетрон (1 день) + фосапрепитант в/венно (1 день)

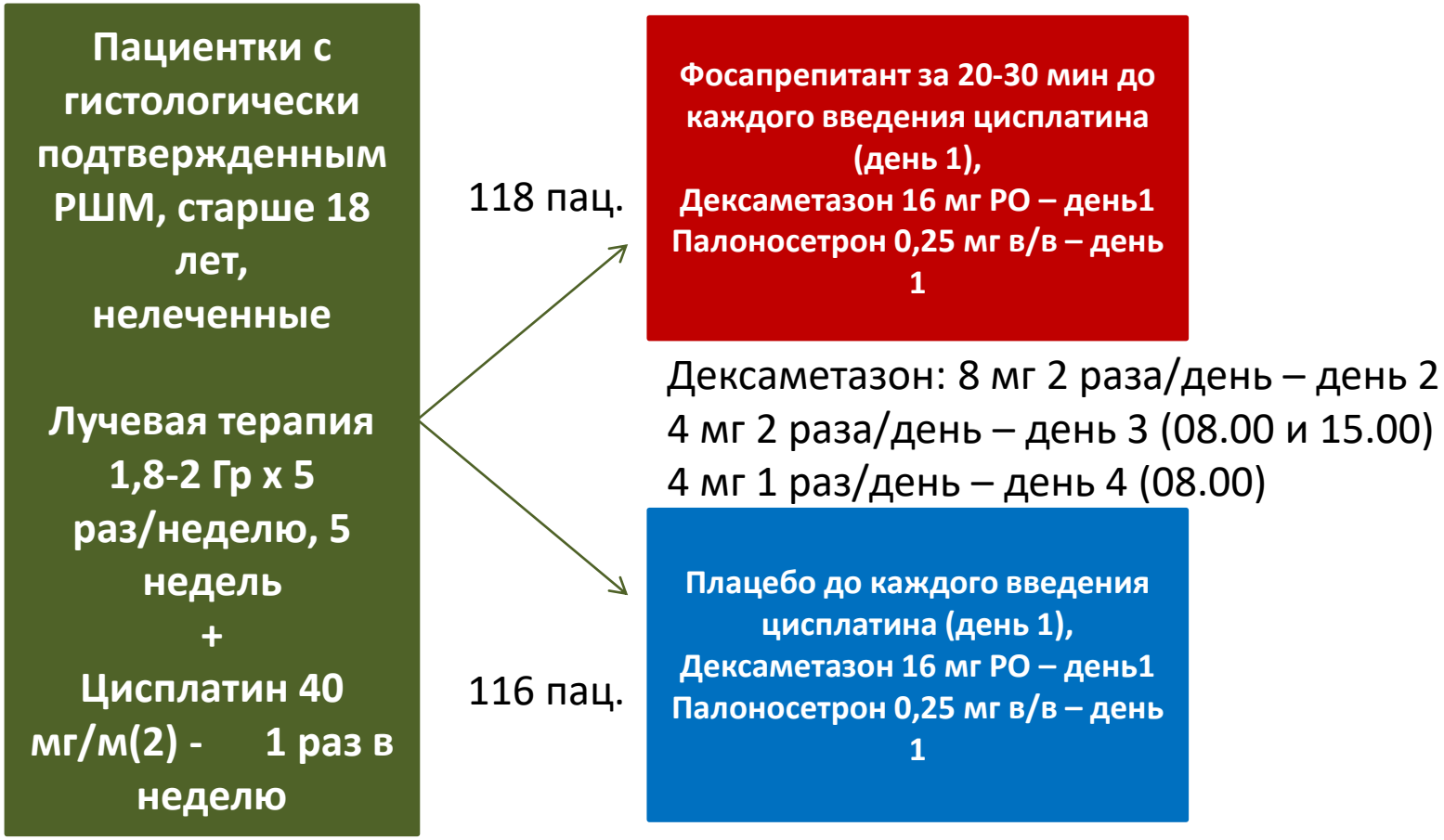
Grunberg S, et al. J Clin Oncol. 2011 Apr 10;29(11):1495-501.

Применение 3-компонентного режима при проведении химиолучевого лечения с еженедельным введением цисплатина

Химиолучевое лечение **с еженедельным введением цисплатина** применяется при следующих опухолях:

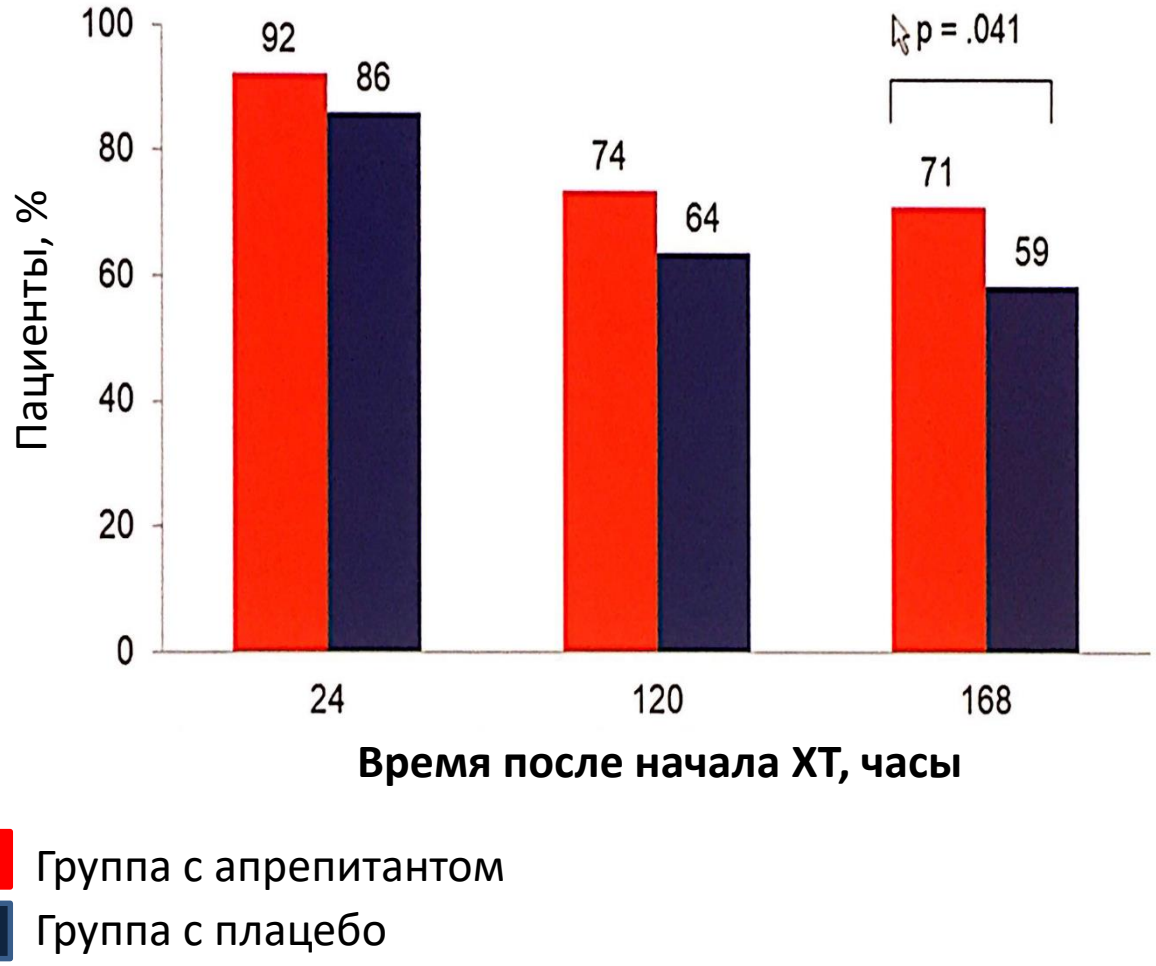
- Плоскоклеточные раки головы и шеи (рак гортани, носо- и ротоглотки, языка, др.)
- Рак пищевода
- Рак шейки матки

Рандомизированное, двойное слепое исследование эффективности и переносимости фосфапрепитанта в комбинации с антагонистом 5-НТ3-рецепторов и дексаметазоном при проведении химиолучевого лечения РШМ



Ruhlmann CH, et al. Lancet Oncol. 2016 Apr;17(4):509-18.

Уровень полных ответов на цикле 1: эффект сохраняется на более высоком уровне к началу очередного введения цисплатина

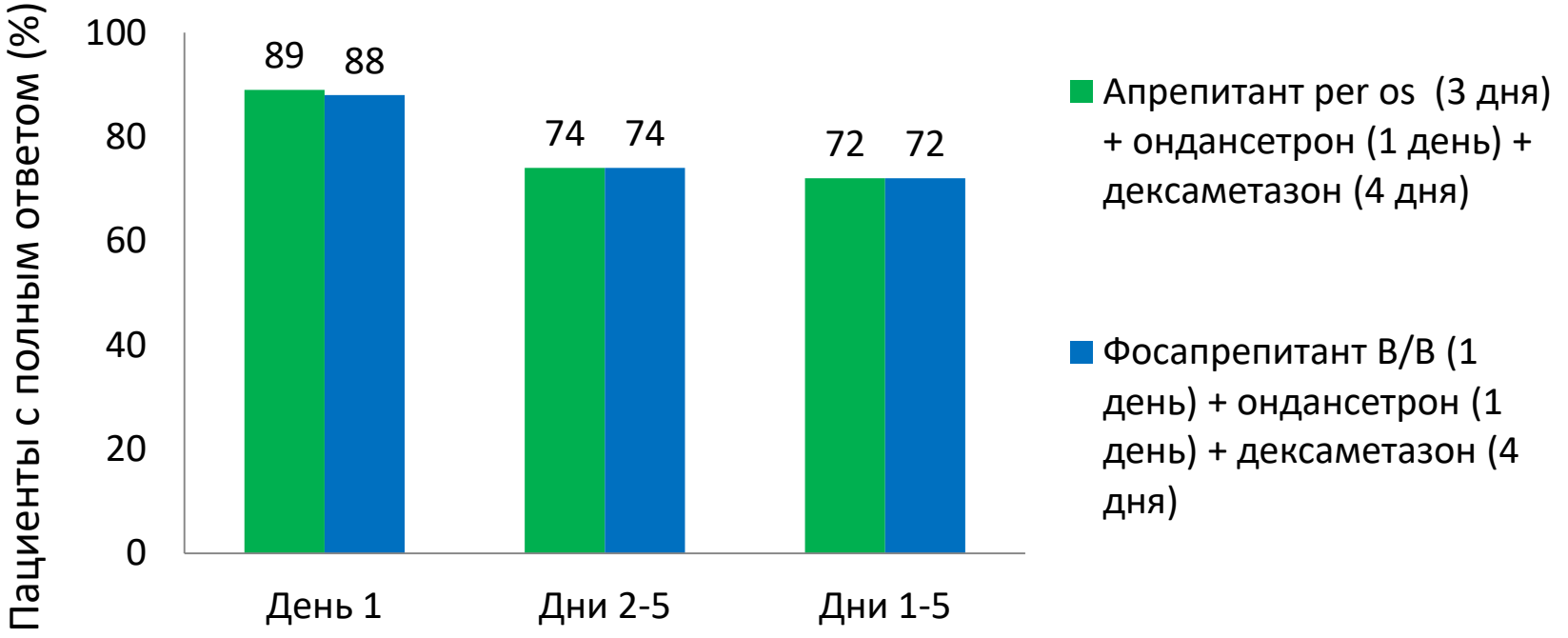


Ruhlmann CH, et al. Lancet Oncol. 2016 Apr;17(4):509-18.

Эффективность антиэметического режима с апрепитантиом или фосапрепитантом выше.

Результаты исследования 3 фазы подтверждают сопоставимую эффективность однократного в/венного введения фосфапрепитанта и 3-дневного применения апрепитанта перорально

Уровень полных ответов у пациентов получающих цисплатин 70 мг/м2 и более



Grunberg S, et al. J Clin Oncol. **2011** Apr 10;29(11):1495-501.

RU-KEY-00829_02.2021

Добавление апрепитанта к антагонисту 5-НТ3 рецепторов и дексаметазону достоверно улучшает контроль эметических осложнений при высокоэметогенной ХТ

	Полный ответ	Без рвоты	Без дополнительного лечения
Hesketh et al, 2003			
В целом	72.7 vs 52.3 (p<0.001)	77.7 vs 55.0 (p<0.01)	80.8 vs 70.8 (p<0.01)
Острая	89.2 vs 78,1 (p<0.001)	90.0 vs 79.3 (p<0.01)	94.2 vs 88.8 (p<0.05)
Отсроченная	75.4 vs 55.8 (p<0.001)	80.8 vs 58.8 (p<0.01)	81.2 vs 73.5 (p<0.05)
Poli-Bigelli et all, 2003			
В целом	62.7 vs 43.3 (p<0.001)	66 vs 44 (p<0.01)	82 vs 73 (p<0.01)
Острая	82.8 vs 68.4 (p<0.001)	84 vs 69 (p<0.01)	96 vs 90 (p<0.01)
Отсроченная	67.7 vs 46.8 (p<0.001)	72 vs 48 (p<0.01)	83 vs 74 (p<0.05)
Schmoll et al, 2006			
В целом	72.0 vs 60.6 (p<0.01)	76.5 vs 62.2 (p<0.001)	82.3 vs 79.7 (НЗ)
Острая	87.7 vs 79.3 (p<0.01)	88.9 vs 80.5 (p<0.01)	94.2 vs 92.9 (НЗ)
Отсроченная	74.1 vs 63.1 (p<0.01)	79.0 vs 64.3 (p<0.001)	83.5 vs 81.7 (НЗ)

НЗ – не значимо

vs – сравнение с 2-компонентным режимом в том же исследовании

Добавление апрепитанта к антагонисту 5-НТ3-рецепторов и дексаметазону достоверно улучшает контроль эметических осложнений при ХТ – данные большого мета-анализа (51 исследование)

Subgroups	ORs, 95% CIs, and *P* values		
	overall CR	acute CR	delayed CR
Age			
Children and adolescents	3.05[1.93, 4.83] *P* < .001	1.95[0.61, 6.25] *P* = .26	2.42[1.05, 5.57] *P* = .04
Adults	1.84 [1.67, 2.03] *P* < .001	1.90 [1.60, 2.26] *P* < .001	1.93 [1.66, 2.23] *P* < .001
5-HT3RA treatment time length			
Intervention and control: 1 day	2.04 [1.80, 2.33] *P* < .001	1.88 [1.59, 2.22] *P* < .001	2.19 [1.92, 2.50] *P* < .001
Intervention and control: more than 1 day	2.16 [1.45, 3.22] *P* < .001	3.88 [2.11, 7.15] *P* < .001	2.78 [0.81, 9.51] *P* = .10
Intervention: 1 day; control: more than 1 day	1.54 [1.31, 1.80] *P* < .001	1.63 [1.12, 2.38] *P* = .01	1.43 [1.22, 1.68] *P* < .001
Race			
Asian	1.76 [1.51, 2.05] *P* < .001	1.52 [1.22, 1.89] *P* < .001	1.83 [1.51, 2.20] *P* < .001
Non-asian	1.87 [1.66, 2.12] *P* < .001	1.96 [1.69, 2.29] *P* < .001	1.87 [1.51, 2.31] *P* < .001
Emetogenic risk of chemotherapy			
HEC	2.08 [1.81, 2.38] *P* < .001	2.12 [1.68, 2.68] *P* < .001	2.28 [1.99, 2.62] *P* < .001
MEC	1.60[1.37, 1.87] *P* < .001	1.66[1.09, 2.54] *P* = .02	1.41[1.20, 1.65] *P* < .001
Dexamethasone dose in the intervention group			
Adjusted	1.77 [1.59, 1.97] *P* < .001	1.73 [1.42, 2.09] *P* < .001	1.70 [1.47, 1.96] *P* < .001
Not adjusted	2.17 [1.73, 2.74] *P* < .001	2.70 [1.84, 3.97] *P* < .001	2.53 [1.90, 3.35] *P* < .001

5-HT3RA = 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, CIs = confidence intervals, CR = complete response, HEC = highly emetogenic chemotherapy, MEC = moderate emetogenic chemotherapy, ORs = odd ratios.

RU-KEY-00829_02.2021

Qiu T, Men P, Xu X, Zhai S, Cui X. Medicine (Baltimore). 2020;99(33):e21559. doi:10.1097/MD.0000000000021559

Апрепитант обладает благоприятным профилем безопасности – данные большого мета-анализа (51 исследование)

Safety outcomes	Studies	Participants	ORs, 95% CIs and *P* values
Asthenia/fatigue	30	6657	0.99 [0.80, 1.23] *P*=.91
Constipation	35	7455	0.85 [0.74, 0.97] *P*=.01
Diarrhea	23	6132	1.02 [0.87, 1.21] *P*=.79
Nausea	13	4999	1.12 [0.95, 1.33] *P*=.18
Anorexia	14	4670	0.90 [0.76, 1.07] *P*=.23
Headache	12	3209	0.85 [0.68, 1.06] *P*=.14
Hiccup	24	5003	1.26 [1.05, 1.51] *P*=.01
Febrile neutropenia	11	4934	1.07 [0.77, 1.48] *P*=.70
Discontinuation due to adverse event	11	5453	1.39 [0.93, 2.06] *P*=.11
Serious adverse event	13	6033	1.15 [0.95, 1.38] *P*=.15
More than 1 adverse event	10	4621	0.97 [0.85, 1.11] *P*=.64

CIs = confidence intervals, ORs = odd ratios.

Qiu T, Men P, Xu X, Zhai S, Cui X. Medicine (Baltimore). 2020;99(33):e21559. doi:10.1097/MD.0000000000021559

Российские протоколы RASSC и рекомендации RUSSCO

Профилактика тошноты и рвоты при однодневной высокоэметогенной химиотерапии

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
Блокаторы NKI-рецепторов	Апрепитант или	125 мг внутрь 1 раз в день за 60 мин. до ХТ	80 мг внутрь 1 раз утром	80 мг внутрь 1 раз утром	–
	Фосапрепитант	150 мг в/в капельно (однократно) за 30 мин. до ХТ	–	–	–
Глюкокортикоид	Дексаметазон	12 мг внутривенно 1 раз за 30-60 минут до ХТ	8 мг внутрь 1 раз в день	8 мг внутрь 1 или 2** раза в день	8 мг внутрь 1 или 2** раза в день, ± 5 день
Блокатор 5-HT_3-рецепторов	Ондансетрон Гранисетрон Трописетрон Палоносетрон**	8 мг в/в или 8–16 мг* внутрь за 30–60 минут до ХТ 1–3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30–60 минут до ХТ 5 мг в/в или внутрь за 30–60 минут до ХТ 0,25 мг в/в или 0,5 мг внутрь за 30–60 минут до ХТ			
± Бензодиазепины	Лоразепам				
± H2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы					

Применение 3-компонентного режима (апрепитант, палоносетрон, дексаметазон) у пациентов, получающих цисплатин- и карбоплатин-содержащую ХТ при раке легкого

Режимы химиотерапии:

Умеренноэметогенная ХТ, n=85	**Высокоэметогенная ХТ, n=48**
Карбоплатин + пеметрексед, n=38	Цисплатин + винорельбин, n=17
Карбоплатин + иринотекан, n=16	Цисплатин + иринотекан, n=10
Карбоплатин + паклитаксел, n=12	Цисплатин + пеметрексед, n=8
Карбоплатин + гемцитабин, n=6	Цисплатин + этопозид, n=6
Карбоплатин + тегафур, n=5	Цисплатин + доцетаксел, n=2
Карбоплатин + амрубицин, n=3	Цисплатин + гемцитабин, n=2
Карбоплатин + этопозид, n=3	Цисплатин + тегафур, n=1
Карбоплатин + доцетаксел, n=2	Цисплатин + 5-фторурацил, n=1
	Цисплатин + амрубицин, n=1

n – число курсов

Kitazaki T, et al. Support care Cancer.2015;23:185-90.

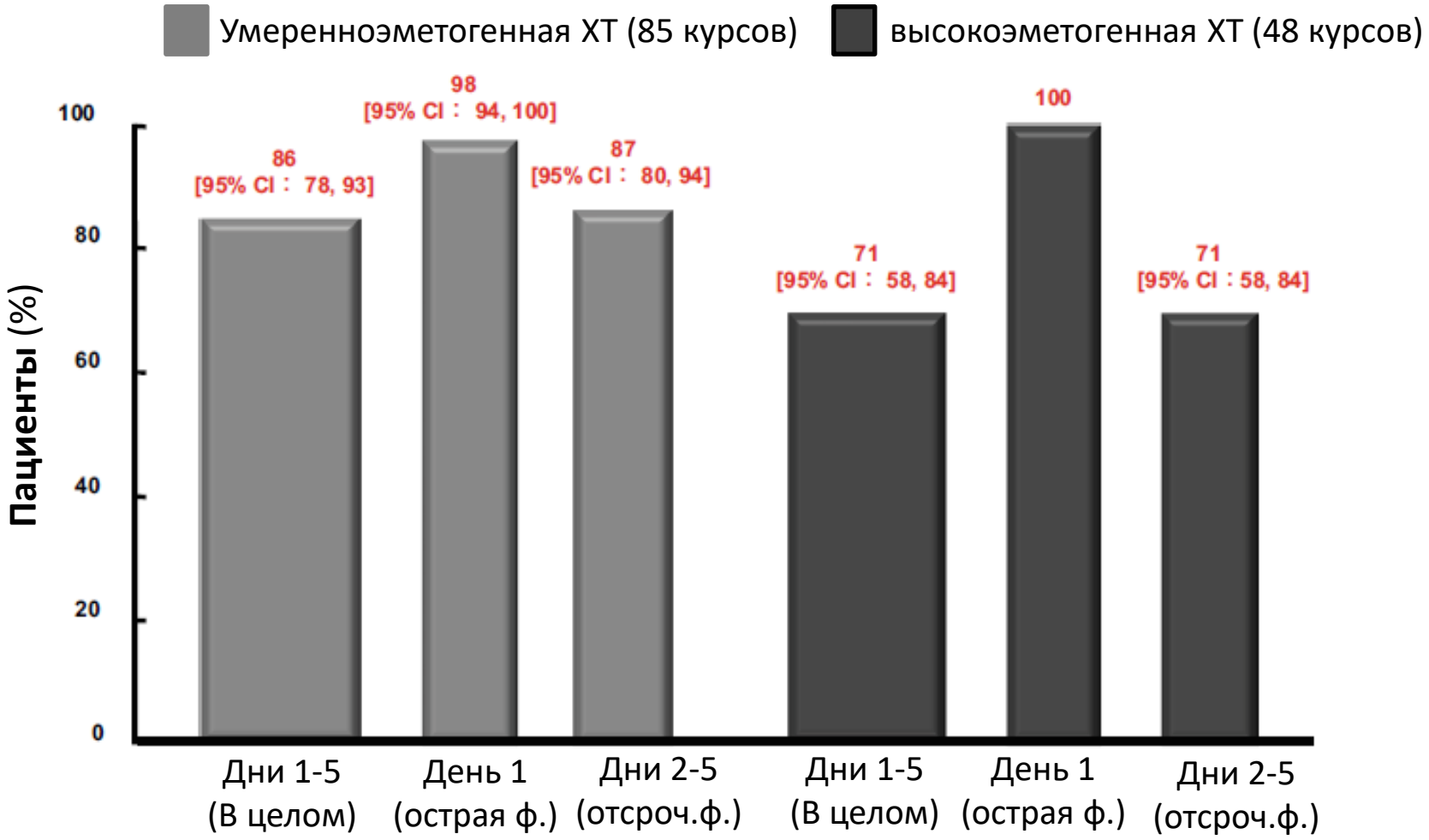
Применение 3-компонентного режима (апрепитант, палоносетрон, дексаметазон) у пациентов, получающих цисплатин- и карбоплатин-содержащую ХТ при раке легкого

Режимы антиэметической терапии

режим	препарат	День 1	День 2	День 3
Умеренно-эметогенная ХТ Карбоплатин-содержащая, n=85	Апрепитант PO	125 мг	80 мг	80 мг
	Палоносетрон в/в	0,75 мг	-	-
	Дексаметазон в/в	3,3 мг	-	-
Высоко-эметогенная ХТ Цисплатин-содержащая, n=48	Апрепитант PO	125 мг	80 мг	80 мг
	Палоносетрон в/в	0,75 мг	-	-
	Дексаметазон в/в	9,9 мг	3,3	3,3

Kitazaki T, et al. Support care Cancer.2015;23:185-90.

Уровень полного ответа при применении 3-компонентного режима с включением апрепитанта



Kitazaki T, et al. Support care Cancer.2015;23:185-90.

RU-KEY-00829_02.2021

Безопасность фосапрепитанта оценена в мультицентровом, рандомизированном, двойном-слепом, плацебо-контролируемом исследовании 3 фазы

	Группа фосфапрепитанта (n=174)		**Группа плацебо** (n=170)	
Нежелательные явления, %	**Степ.4**	**Все степени**	**Степ.4**	**Все степени**
лейкопения	5,7	59,2	8,2	55,3
Снижение аппетита	0	51,7	0	47,6
нейтропения	19,5	50,6	22,9	53,5
запор	0	39,7	0	32,9
тромбоцитопения	2,3	33,3	2,9	36,5
икота	0	31,6	0	34,7
недомогание	0	29,3	0	27,1
анемия	1,1	24,1	1,8	25,3
Увеличение уровня мочевины крови	0	22,4	0	19,4

Saito H, et al. Annals of Oncology.2013;24:1067-73.

Пациенты с нарушениями функции почек

- Фармакокинетика апрепитанта была изучена у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и у пациентов с выраженной почечной недостаточностью, находившихся на гемодиализе

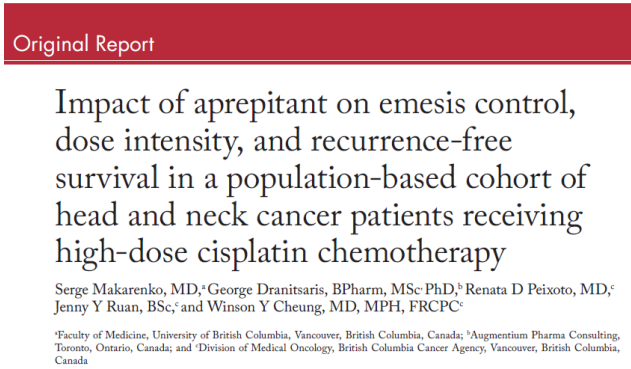
- Подтверждено, что почечная недостаточность и проведение гемодиализа не оказывают клинически значимых эффектов при применении дозы апрепитанта 240 мг

Bergman AJ, Marbury T, Fosbinder T, Effect of impaired renal function and haemodialysis on the pharmacokinetics of aprepitant. Clin Pharmacokinet 2005;44:637-47

Адекватная сопроводительная терапия позволяет не только улучшить качество жизни пациентов, но и увеличить эффективность проводимой противоопухолевой ХТ

Включение апрепитанта в схему антиэметической терапии у пациентов с опухолями головы и шеи, получавших ХТ на основе цисплатина, позволило:

- достичь лучшего контроля ТРВХ
- обеспечить интенсивность дозы ХТ
- обеспечить кратность проведения ХТ
- повысить безрецидивную выживаемость


Original Report

Impact of aprepitant on emesis control, dose intensity, and recurrence-free survival in a population-based cohort of head and neck cancer patients receiving high-dose cisplatin chemotherapy

Serge Makarenko, MD,[a] George Dranitsaris, BPharm, MSc PhD,[b] Renata D Peixoto, MD,[c] Jenny Y Ruan, BSc,[c] and Winson Y Cheung, MD, MPH, FRCPC[c]

[a]Faculty of Medicine, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada; [b]Augmentium Pharma Consulting, Toronto, Ontario, Canada; and [c]Division of Medical Oncology, British Columbia Cancer Agency, Vancouver, British Columbia, Canada

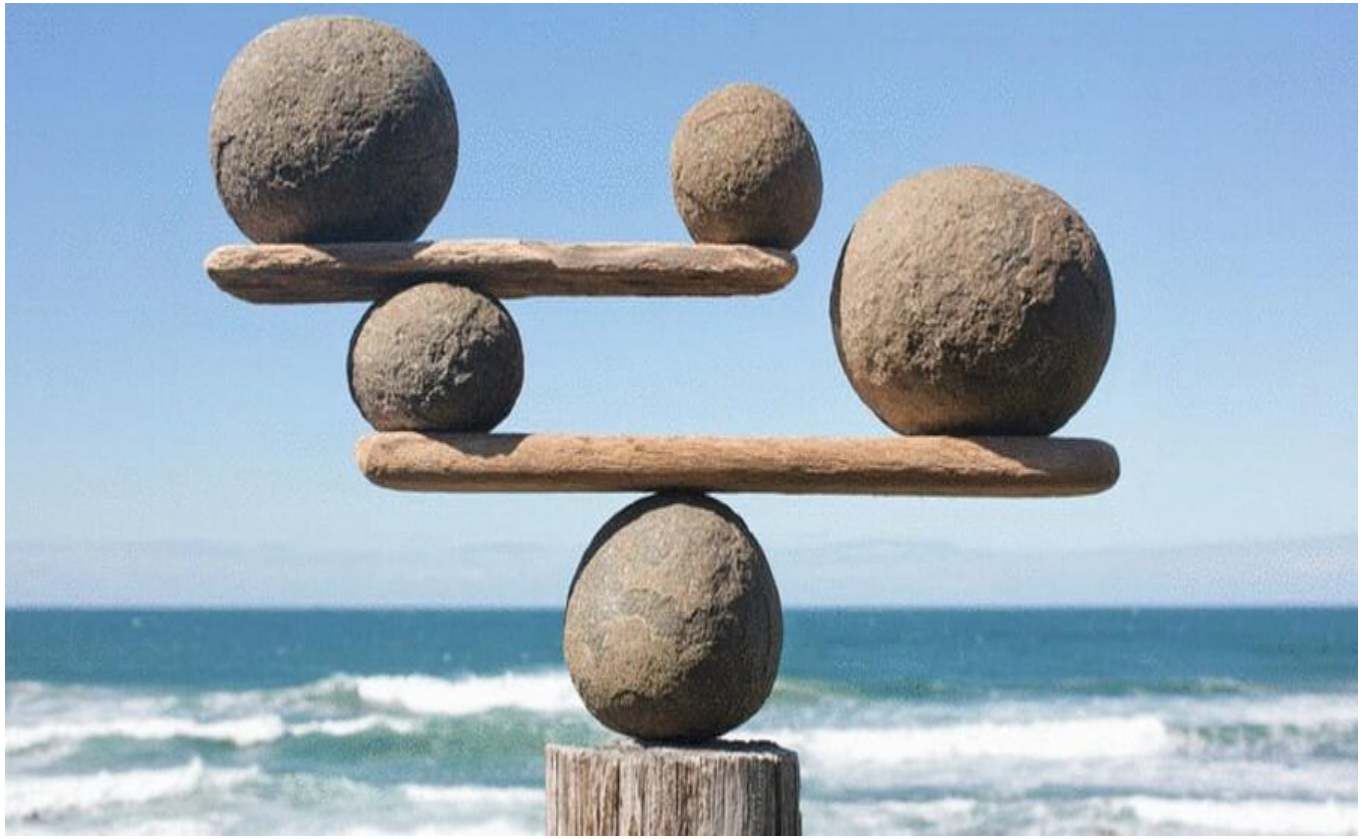
Makarenko S, Dranitsaris G, Peixoto RD et al. The Journal of Community and Supportive Oncology 2014; 12 (11): 394-399

Не-фармакологические советы по ведению эметических осложнений

Советуйте Вашим пациентам:

Ешьте продукты меньшими порциями, но часто
Ешьте продукты, которые подаются при комнатной температуре или холодными
Ешьте фрукты, мороженое, сэндвичи, белый сыр
Пейте жидкости за один час до или 1 час после еды
Ешьте крекеры, тосты, соленый бисквит,- если рвота происходит в первой половине дня
Полезна ходьба на короткое расстояние на открытом воздухе, воздух вдыхать глубоко и медленно
Избегайте запахи пищевых продуктов, парфюмерии и перегара
Наденьте удобную одежду
Не ложитесь спать сразу после ужина
После прекращения тошноты и/или рвоты начать есть легкую пищу (суп, йогурт, пюре)
Добавляйте в рацион имбирь и мяту

Балансируя между ожидаемой эффективностью, токсичностью и качеством жизни……



Карабина Е.В., «Тульский областной онкологический диспансер» Научное задание, 2021 (ссылка из личного архива).