Современные стандарты и старые вопросы противорвотной терапии в онкологии

ЖУКОВ Н.В.

ФГБУ ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева

РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Раскрытие информации о потенциальном конфликте интересов

Жуков Николай Владимирович, д.м.н.

Руководитель отдела оптимизации лечения онкологических заболеваний у подростков и взрослых, ФГУ ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева, Москва

Доцент кафедры онкологии и лучевой терапии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

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

Научные гранты/клинические исследования:	**Р-ФАРМ, Д-ФАРМ, Российское общество клинической онкологии, Российский научный фонд, Фонд Сколково**
Лектор:	**АстраЗенека, Амджен, Глаксо Смит Кляйн, Новартис, Хоффман Ля РОШ, Мерк Сероно, Тева, Такеда, Толмар, Эйсай, Пьер-Фабр, Мерк Шарп Доум, Биокад, Российское общество клинической онкологии**
Член научного (консультативного) совета:	**Российское общество клинической онкологии**
Консультант:	**Новартис, Глаксо Смит Кляйн, Р-ФАРМ, ПОНКЦ**
Сотрудник (в том числе – частичная занятость):	

Преданья старины глубокой…

- «If the terror of VAMP was death by infection … the terror of MOPP was more visceral: death by nausea … Many of the patients on the protocol were flown in from nearby cities every fortnight. The trip back home…was, for many, a nightmare even worse than their disease.»
- «Если ужас режима VAMP заключался в смерти от инфекции, то ужас MOPP был более «висцеральным»: смерть от тошноты… Многие пациенты приезжали на лечение из близлежащих городов и обратная поездка после химиотерапии была для них страшнее самой болезни.»



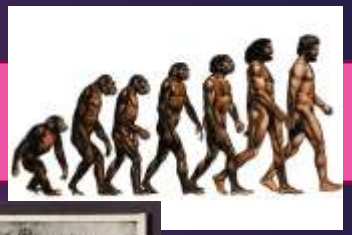
- «…Even today, nurses on oncology floors who tended to patients in the XXXX can vividly recollect the violent jolts of nausea that suddenly descended on patients and brought them dry-heaving to the ground. In nursing slang, the drug came to be known as “cisflatten.»
- «Даже сейчас старые сестры отделений химиотерапии живо вспоминают, как у пациента внезапно начиналась рвота, заставлявшая его содрогаться от бесконечных позывов и полностью обессиливавшая больного. На профессиональном сленге сестер цисплатин получил название «цис-тошнин»»



Siddhartha Mukherjee. The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer, 2010







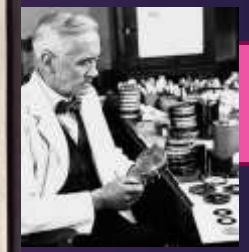










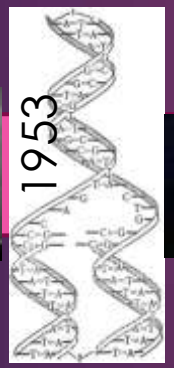




1942



1945



1953



1957



1964



1969



1976



1983



1991

Почему же тема противорвотной терапии заслуживает особого внимания?

Каждый из нас хоть раз встречался с тошнотой и рвотой

Алкогольный эксцесс



Укачивание (кинетозы)



Токсикоз при беременности



Отравление/кишечная инфекция



И вряд ли кто-то хочет испытывать их снова…

Если бы он заболел не 1996, а в 1980-м его могло бы не быть с нами
Лэнс Армстронг

1996 год

- Герминогенная опухоль яичка с метастазами в
  - Головной мозг,
  - Легкие
  - Забрюшинные лимфатические узлы



1999 – 2005

- Трое детей
- 7 выигранных велогонок Тур Де Франс

Эффективная цисплатин-содержащая терапия герминогенных опухолей появилась в 1970-х

До появления препаратов платины участь больных была крайне печальна

(Roswell Park Memorial Institute, n=414, 1920 – 1965 г.г.)

3-летняя общая выживаемость в зависимости от гистологического типа и стадии

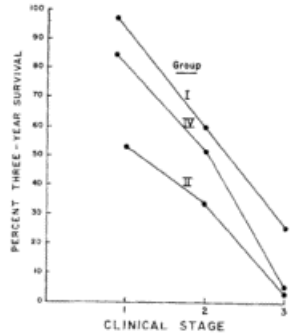
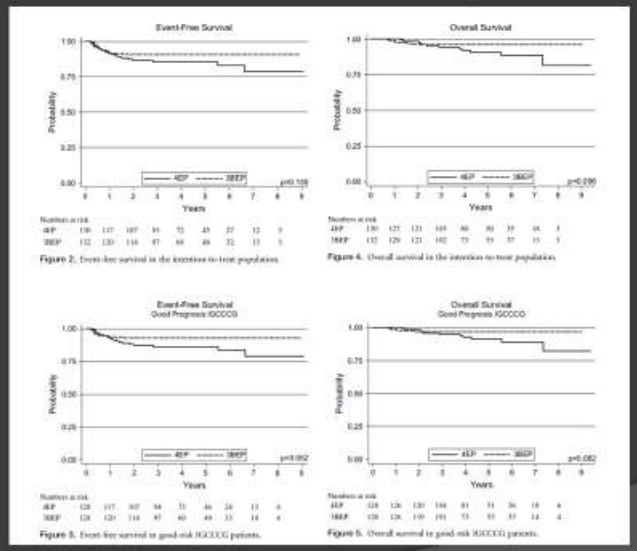


Fig. 1. Relationship of histologic group and clinical stage on 3-year survival rate.

Группы
I – семинома
II – эмбриональня карцинома
IV – тератокарцинома
Стадии
1 – в пределах яичка
2 – метастазы в брюшной полости
3 – метастазы выше диафрагмы

Boctor, Z. N., et al. "Current results from therapy of testicular tumors." *Cancer* 24.5 (**1969**): 870-875.

Эффективность терапии BEP



Culine S, et al. Annals of Oncology 18: 917–924, 2007

НИ ОДИН ИЗ НОВОМОДНЫХ ТАРГЕТНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПОКА ДАЖЕ НЕ ПРИБЛИЗИЛСЯ К ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕЖИМА ВЕР ПРИ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЯХ

До 1990-х годов…

- Согласно опросам тошнота и рвота оставались самой значимой проблемой для онкологических пациентов
- После цисплатинсодержащей терапии больные в среднем испытывали 12 эпизодов рвоты за сутки на протяжении нескольких дней
- **До 10% больных отказывались от продолжения высокоэметогенной химиотерапии, предпочитая умереть, чем испытывать вызванную ей тошноту и рвоту**

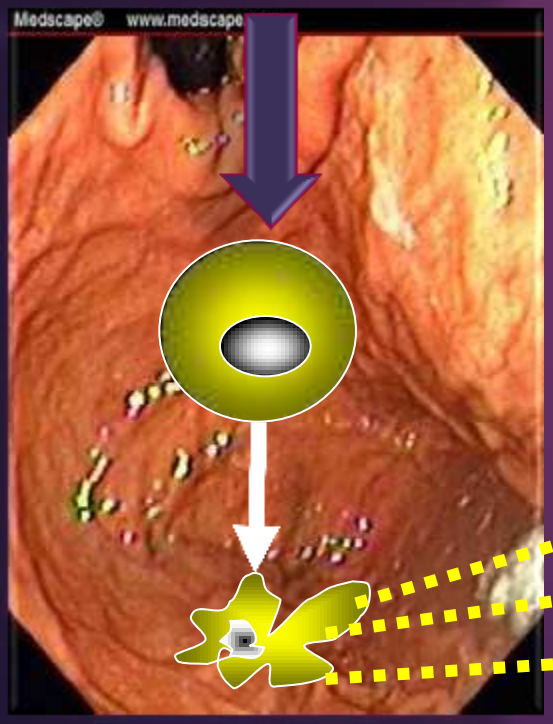
На осознание этого факта нужно было время Разные взгляды на одну проблему

- “When doctors say that the side effects are tolerable or acceptable, they are talking about life-threatening things,” she wrote. “But if you just vomit so hard that you break the blood vessels in your eyes… they don’t consider that even mentionable.” She wrote sarcastically, “The smiling oncologist does not know whether his patients vomit or not.”
- «Когда доктора говорят, что побочные эффекты переносимы или приемлемы, они говорят о жизнеугрожающих ситуациях»… «Но когда вас рвет так, что лопаются сосуды в глазах… они не считают это заслуживающим внимания.» …

Rose Kushner, “Is Aggressive Adjuvant Chemotherapy the Halsted Radical of the ’80s?”, 1984, draft 9.
Siddhartha Mukherjee. The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer, 2010

Механизмы развития тошноты и рвоты

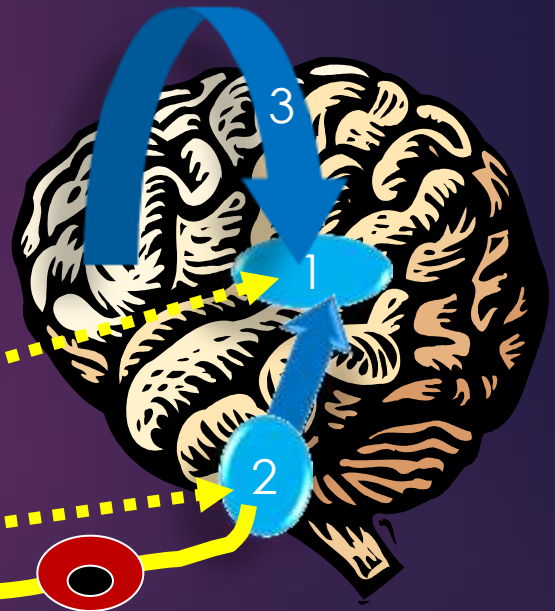
Цитостатики
Лучевое повреждение



Энтерохромафинные клетки ЖКТ

Биологически Активные Вещества (БАВ):

- гистамин
- брадикинин
- вазопрессин
- простагландины
- **СЕРОТОНИН**



n. vagus

1 – рвотный центр
2 – триггерная зона
3 – условный рефлекс

PRESCRIBING INFORMATION

ZOFRAN®
(ondansetron hydrochloride)
Injection

4 января 1991 г.

Ондансетрон 0,15 мг/кг * 3 раза в сутки vs. плацебо
(двойное слепое рандомизированное исследование)

- Отсутствие химиотерапии в анамнезе (n=28)
- Цисплатин в дозе 50-120 мг/м^2



Антагонисты 5-HT_3 (серотониновых) рецепторов

- Ондансетрон
- Трописетрон
- Гранисетрон

- **Значимо улучшили ситуацию с острой тошнотой и рвотой, индуцированной химиотерапией, но…**

PRESCRIBING INFORMATION

ZOFRAN®
(ondansetron hydrochloride)
Injection

4 января 1991 г.

Ондансетрон 0,15 мг/кг * 3 раза в сутки vs. плацебо
(двойное слепое рандомизированное исследование)

- Отсутствие химиотерапии в анамнезе (n=28)
- Цисплатин в дозе 50-120 мг/м^2



Каковы причины неудач противорвотной терапии? Не все пациенты одинаковы. Типы рвоты различны

Полный противорвотный эффект



5-HT_3 антагонист

серотонин

Тошнота и рвота



5-HT_3 антагонист

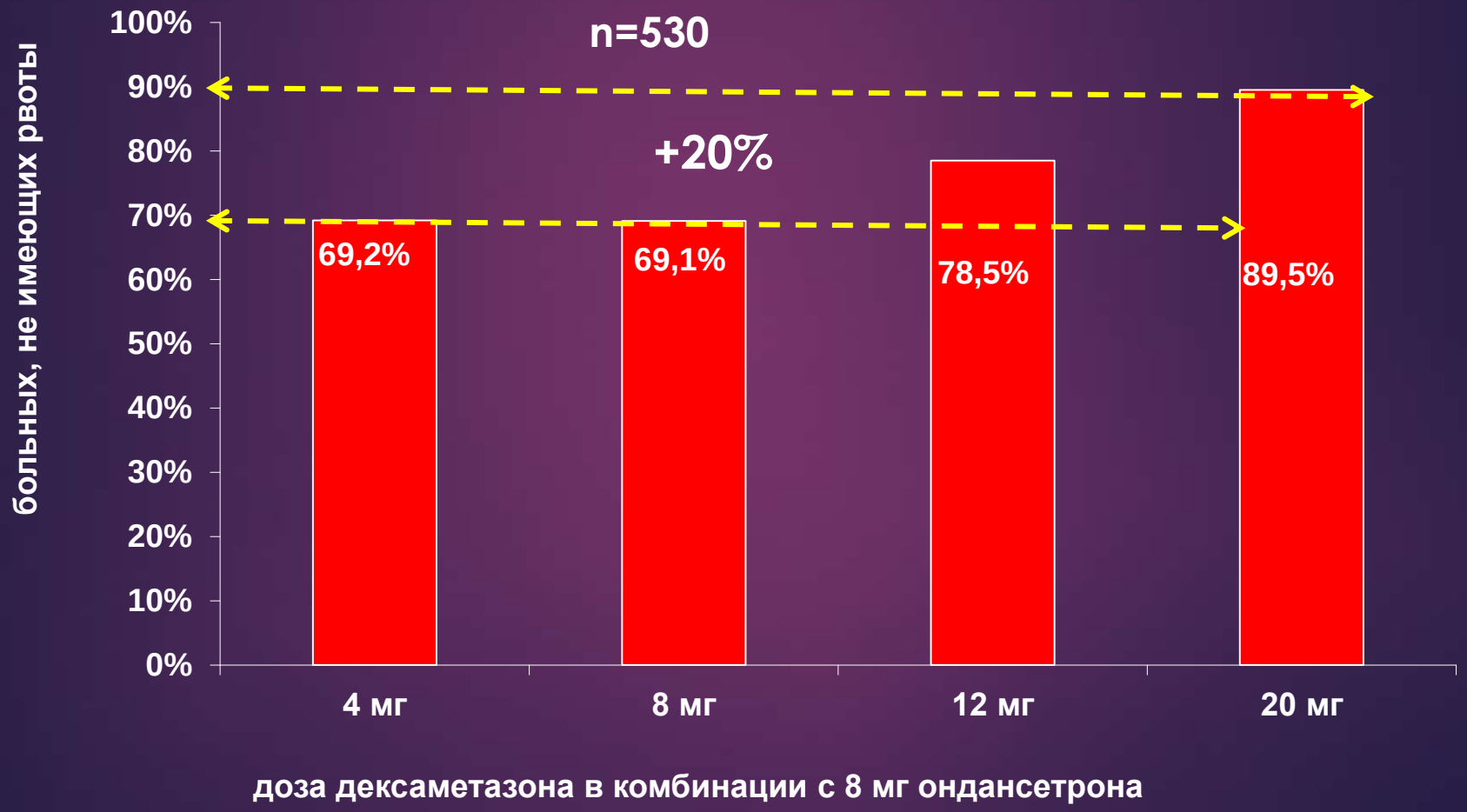
серотонин

?

Виды тошноты и рвоты

Тип	Возникновение	Интенсивность / длительность	Медиатор
Острая	<24 час. после х/т	+++/+	серотонин +++ субстанция Р ++ вазопрессин ?++ допамин +
Отсроченная	>24 час. после х/т	++/+++	субстанция Р +++ вазопрессин +++ допамин + серотонин +
Предшествующая	до х/т	любая	условный рефлекс

Добавление дексаметазона увеличивает противорвотную эффективность 5-HT_3 антагонистов у больных , получающих цисплатин 50-120 мг/м^2



Italian Group for Antiemetic Research. J Clin Oncol. 1998; 16:2937-42

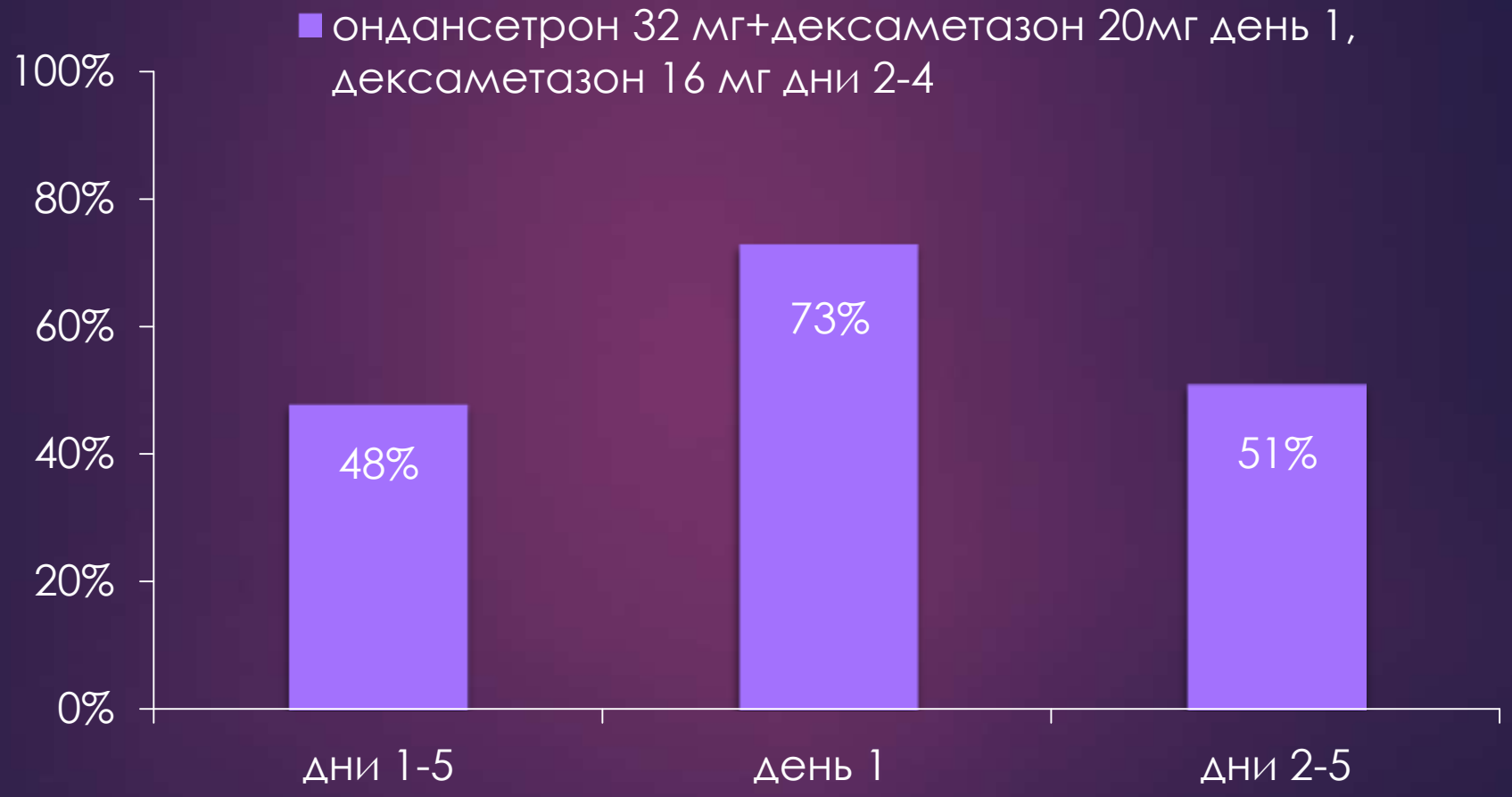
Используете ли вы дексаметазон в комбинации с 5-HT_3 антагонистами? Ответы Российских онкологов (n=60)



Добавление дексаметазона к 5-HT_3 антагонистам при минимальных материальных затратах позволяет снизить риск развития острой рвоты после высокоэметогенной химиотерапии на 20%

25% из опрошенных Российских онкологов не дают своим пациентам этого шанса

Полный контроль рвоты у больных, получающих цисплатин



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

Каковы причины неудач противорвотной терапии? Не все пациенты одинаковы. Типы рвоты различны

Полный противорвотный эффект



5-HT_3 антагонист

Полный противорвотный эффект



5-HT_3 антагонист

Дексаметазон

Тошнота и рвота



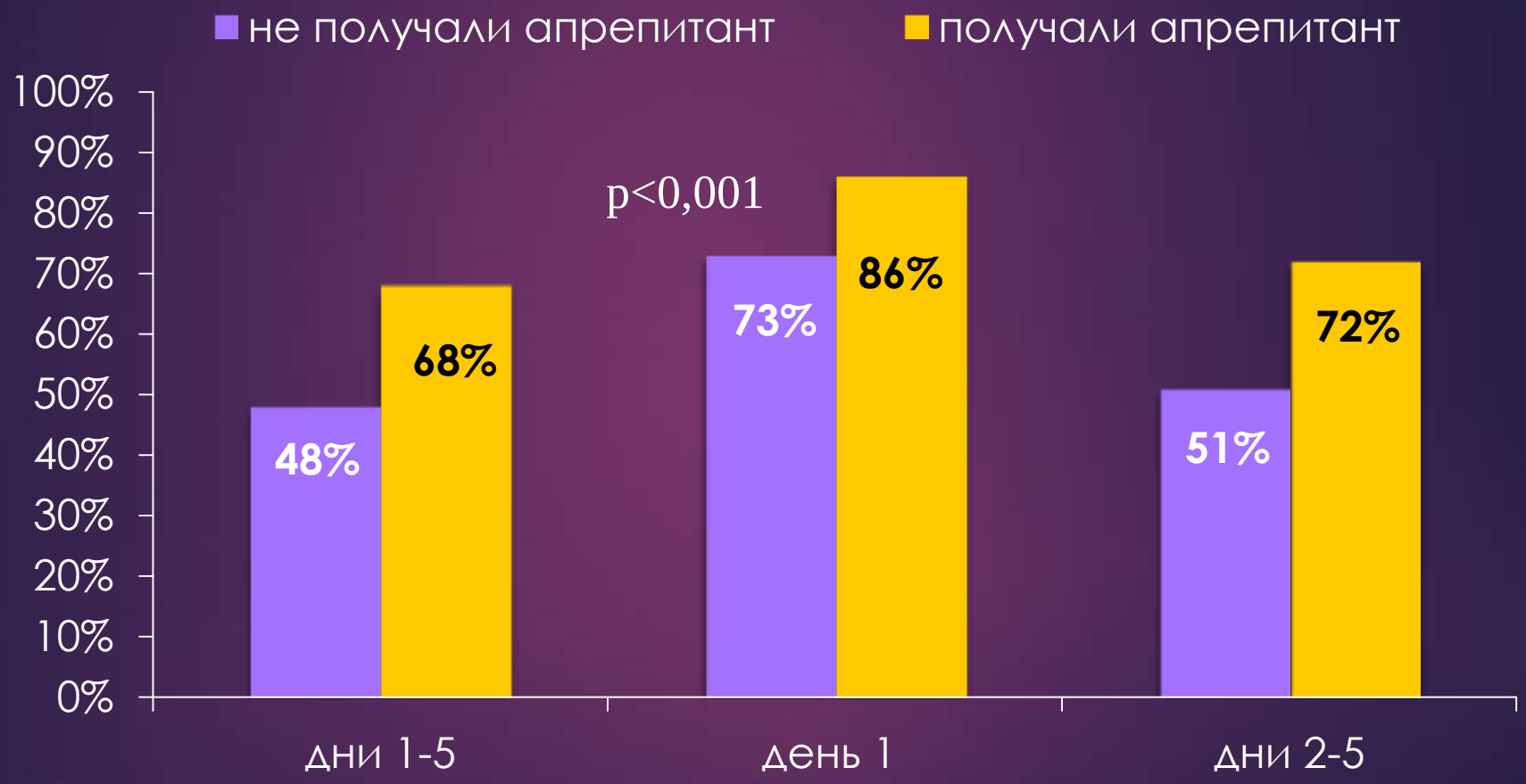
5-HT_3 ант нист

Декс етазон

Апрепитант

- селективный высокоаффинный антагонист рецепторов нейрокинина 1 (NK_1), расположенных в ретикулярной формации головного мозга, отвечающих за **ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ ПУТЬ ЭМЕТОГЕННЫХ СТИМУЛОВ** (субстанция Р)
- избирательность связывания апрепитанта с NK_1-рецепторами в 3000 раз выше, чем с дофаминовыми и серотониновыми рецепторами (мишени существующих препаратов для предотвращения тошноты и рвоты при химиотерапии)

Полный контроль рвоты при высокоэметогенной химиотерапии



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

Современная противорвотная терапия при высокоэметогенной химиотерапии



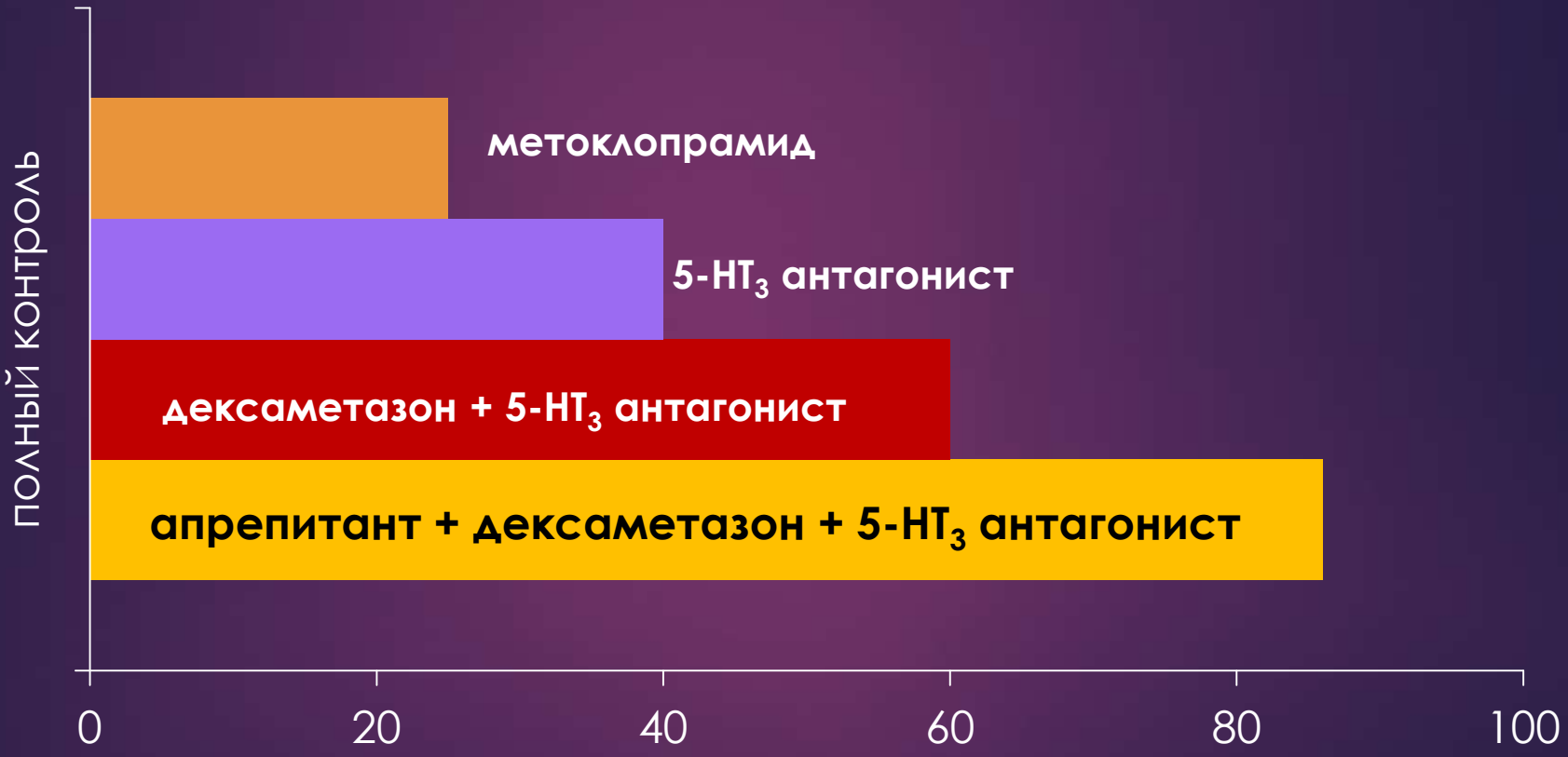
Полный противорвотный эффект

5-HT_3 антагонист

Апрепитант/ Фосапрепитант

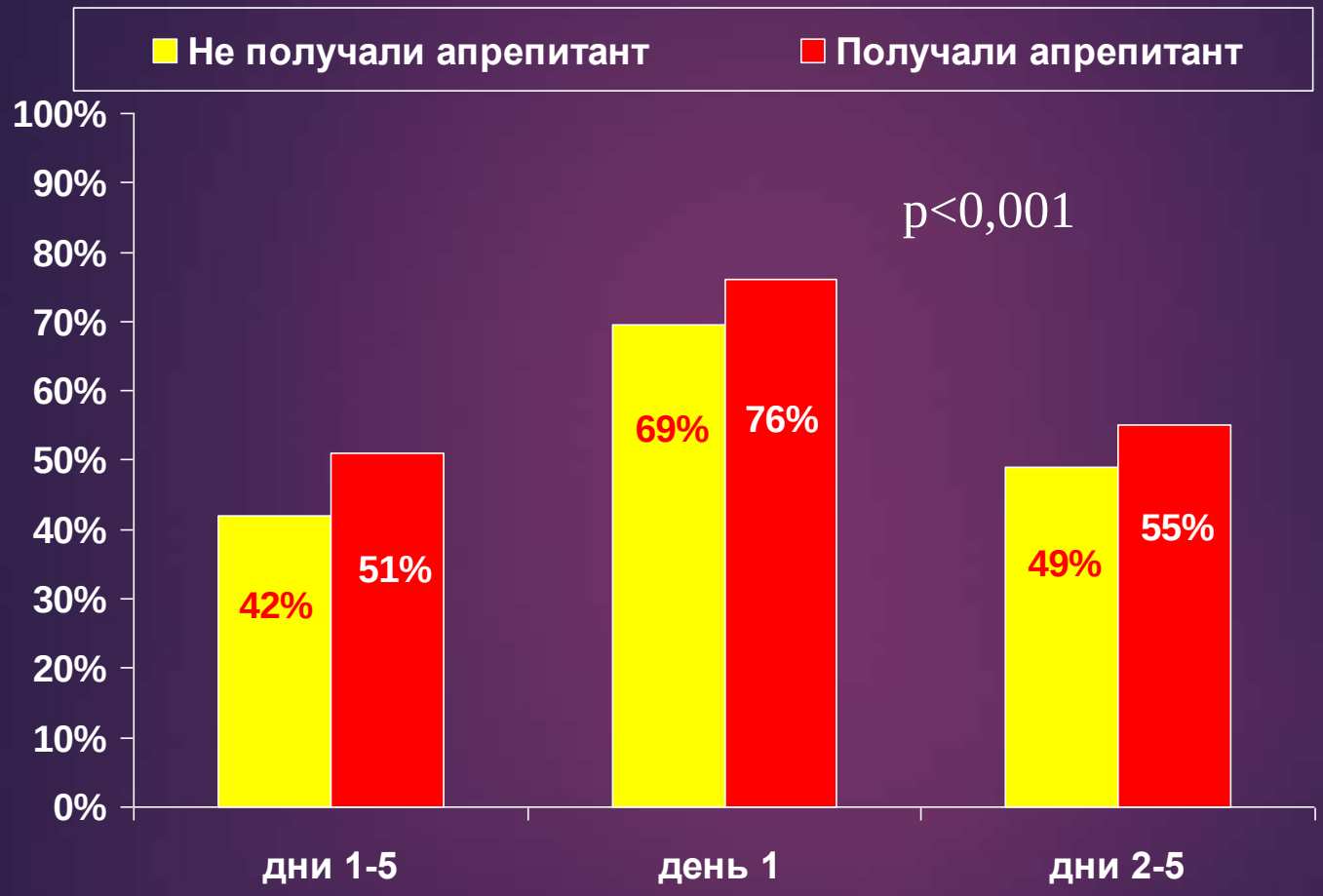
Дексаметазон

Эволюция противорвотной профилактики при высокоэметогенной химиотерапии



Эволюция представлений о высокоэметогенной терапии

Полный контроль рвоты у пациентов, получающих антрациклины и циклофосфамид



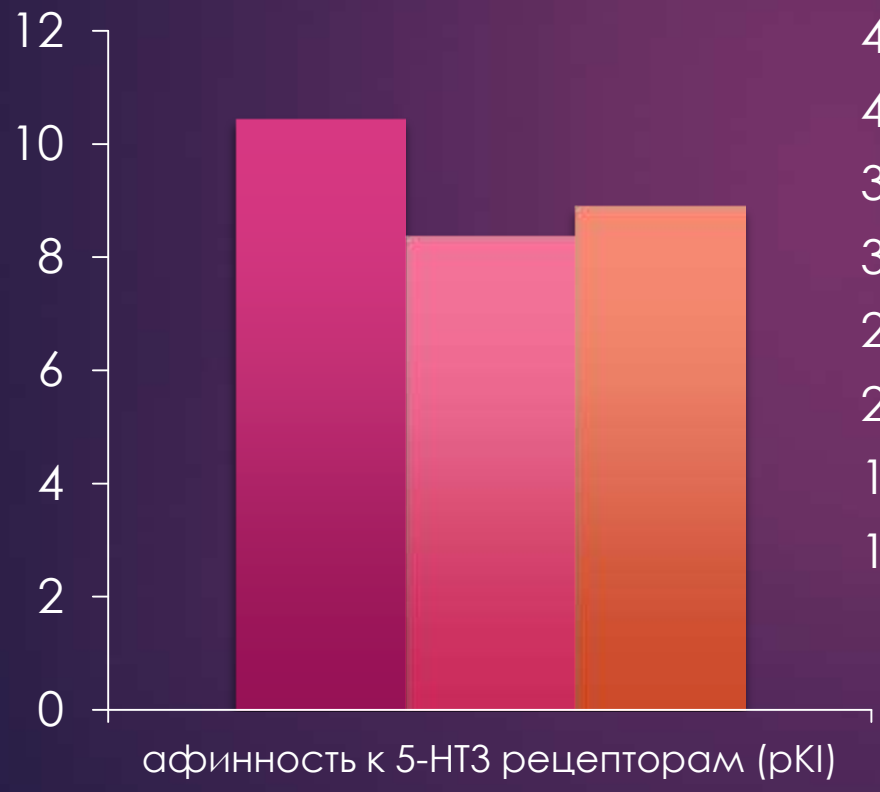
Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ et al. J Clin Oncol 2005; 23: 2822–2830.

Новые возможности антиэметической терапии

ПАЛОНОСЕТРОН
ФОСАПРЕПИТАНТ

Палоносетрон

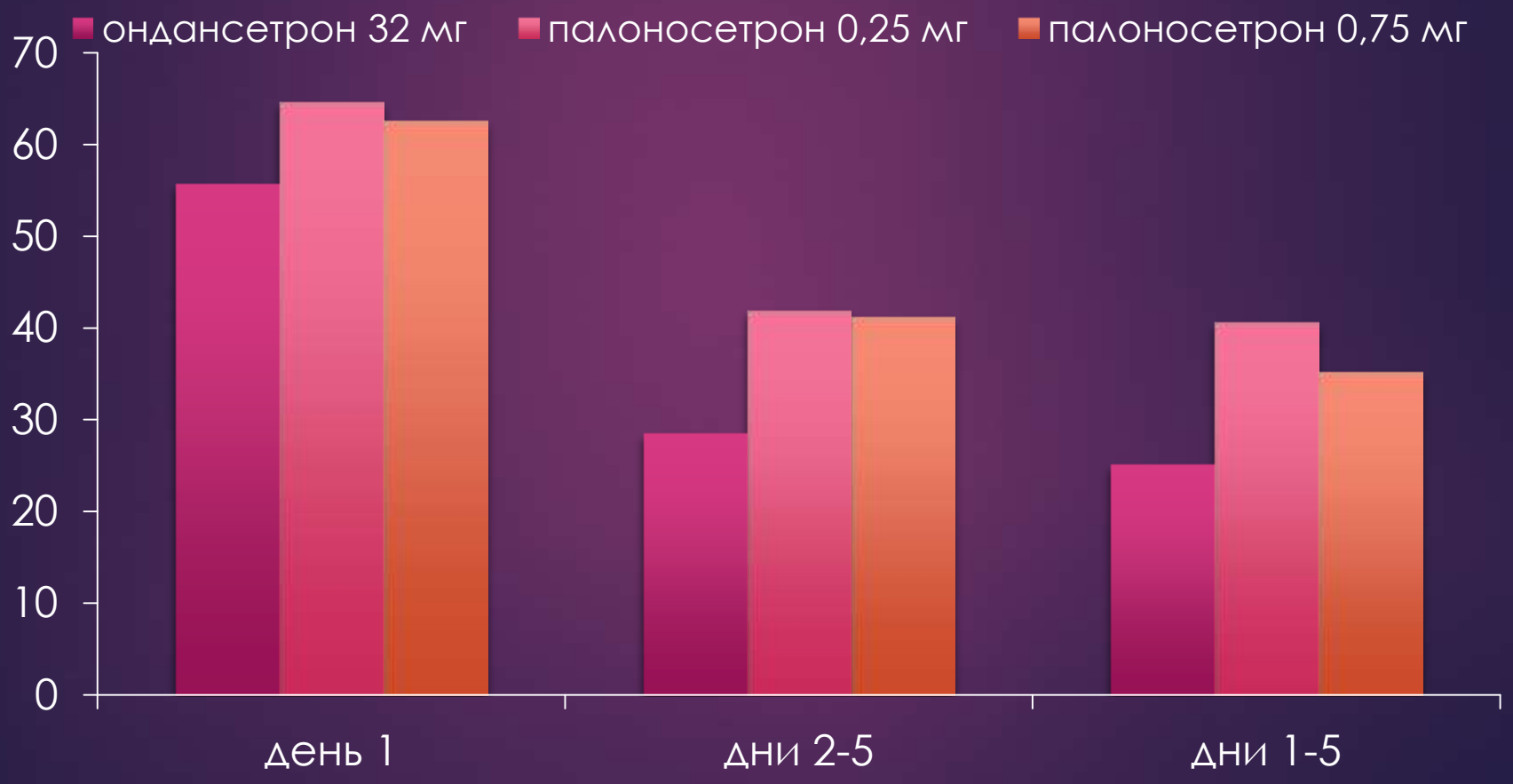
- 5-HT_3 антагонист второго поколения
- Связывается с несколькими сайтами 5-HT_3 рецептора
- Способствует интернализации и нейтрализации 5-HT_3 рецептора





Полный контроль рвоты при высокоэметогенной химиотерапии (цисплатин ≥ 60 мг/м^2).

С профилактическим использованием дексаметазона 20 мг



Aapro M. et al. An of Oncol 2006

Палоносетрон – один из антагонистов 5-НТ3 рецепторов

- Скорее всего, самый активный из них, но все же – один из…
- Препарат является партнером (предпочтительным), но не заменой двум другим составляющим (дексаметазону и антагонистам субстанции Р)

Фосапрепитант
(для внутривенного введения)

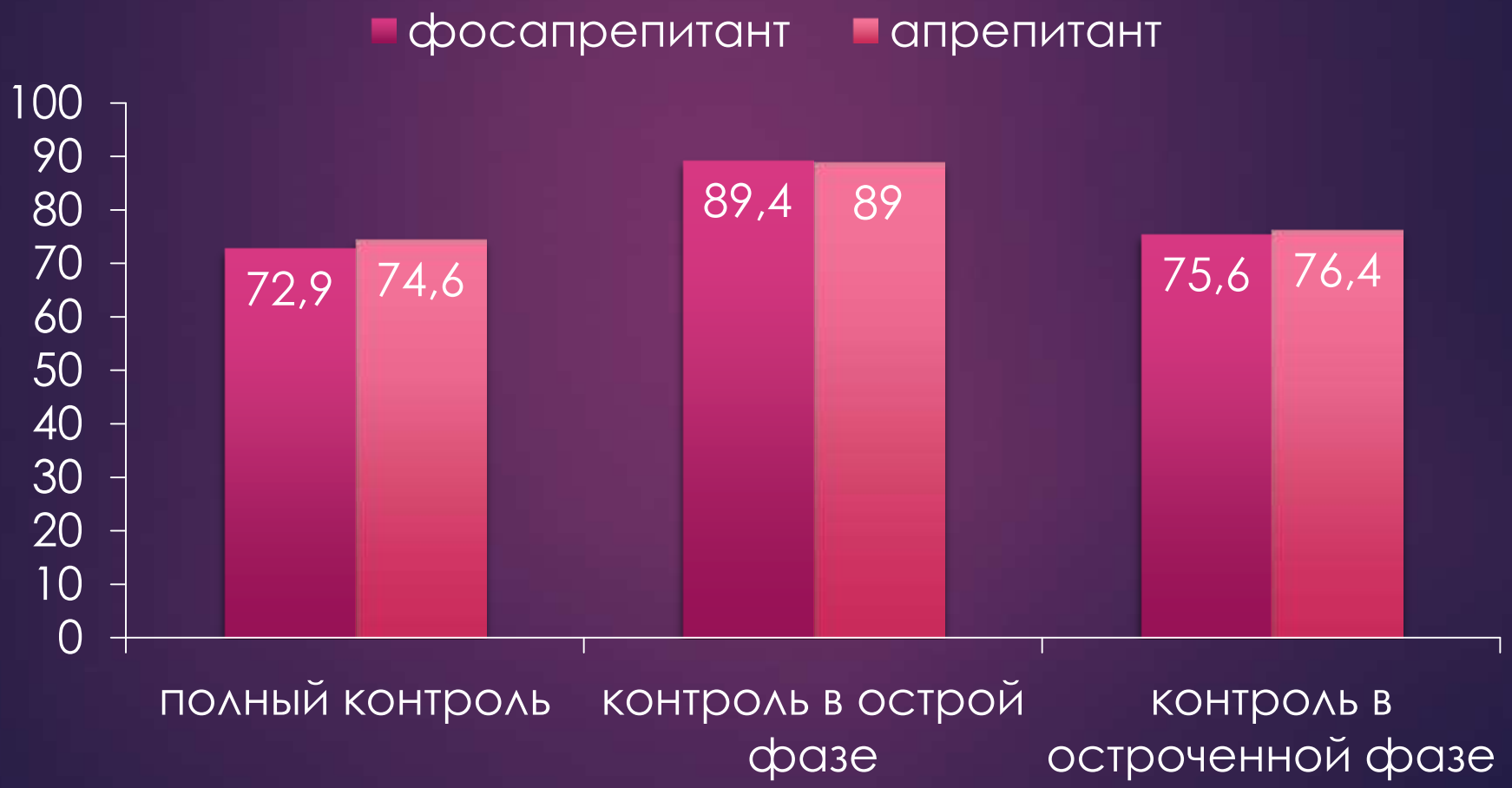
- Pro-drug
  - при метаболизме фосапрепитанта, от молекулярного комплекса отщепляется фосфатная группа, в результате чего остается активное вещество - апрепитант
- Однократная внутривенная доза фосапрепитанта 150 мг у здоровых молодых добровольцев демонстрировала 100 % связывание NK1-рецепторов головного мозга через 24 часа, не менее 97 % через 48 часов и 75 % через 120 часов
- Доля связанных NK1-рецепторов коррелирует с концентрацией апрепитанта в плазме
- Продемонстрирована эквивалентность фосапрепитанта (в/в) и апрепитанта (внутрь) в отношении связывания NK1-рецепторов головного мозга[1]

1. K Van Laere, J De Hoon, G Bormans et al. Clinical Pharmacology & Therapeutics (2012); **92** 2, 243–250

Полный контроль рвоты

результаты исследования EASE

* n=2322
* высокоэметогенная химиотерапия (цисплатин 70 мг/м^2)

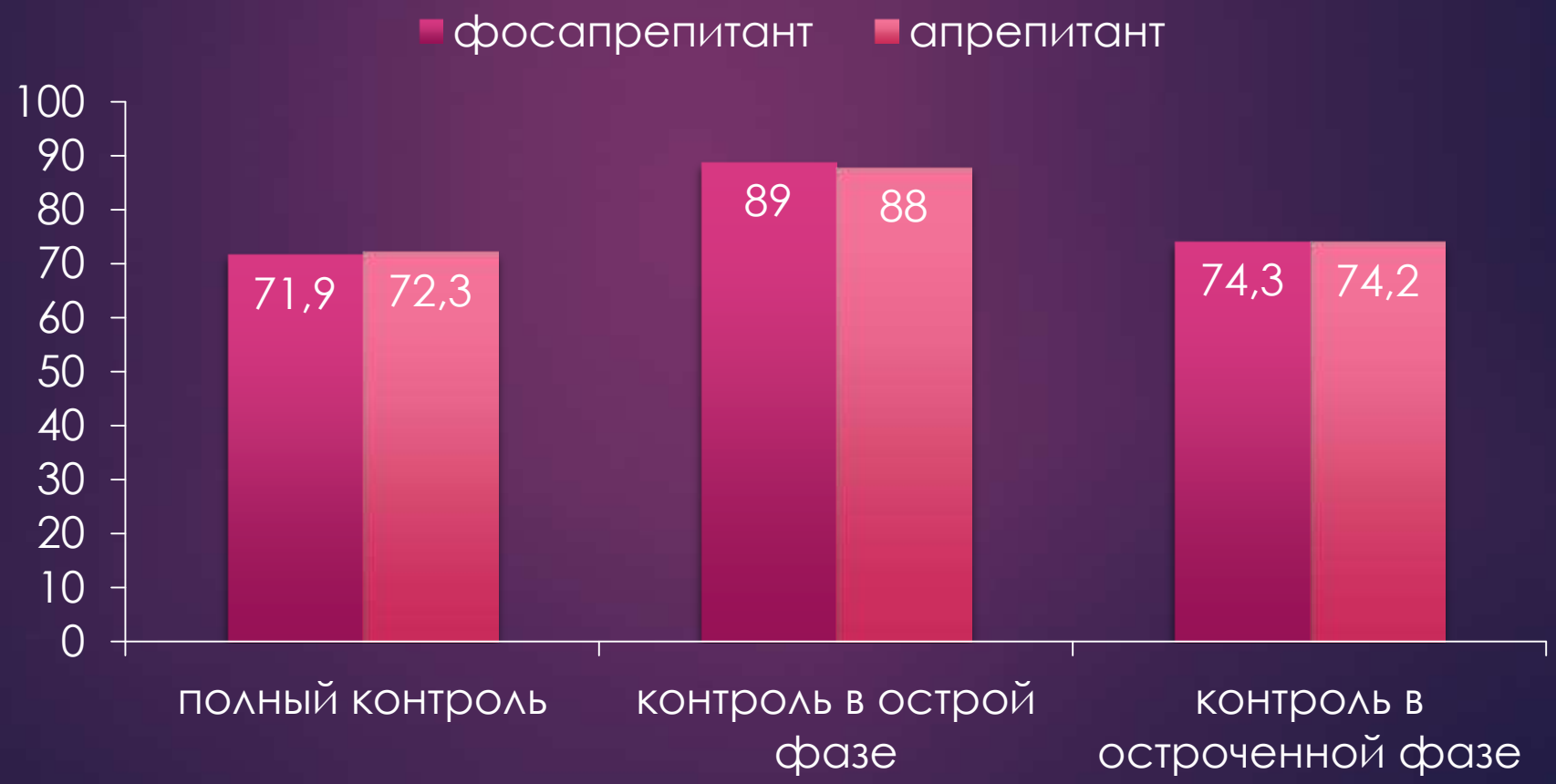


Grunberg S et al. J Clin Oncol. 2011;29(11):1495–1501.

Полный контроль тошноты и рвоты

результаты исследования EASE

- n=2322
- высокоэметогенная химиотерапия (цисплатин 70 мг/м^2)



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

Исследование EASE

нежелательные явления

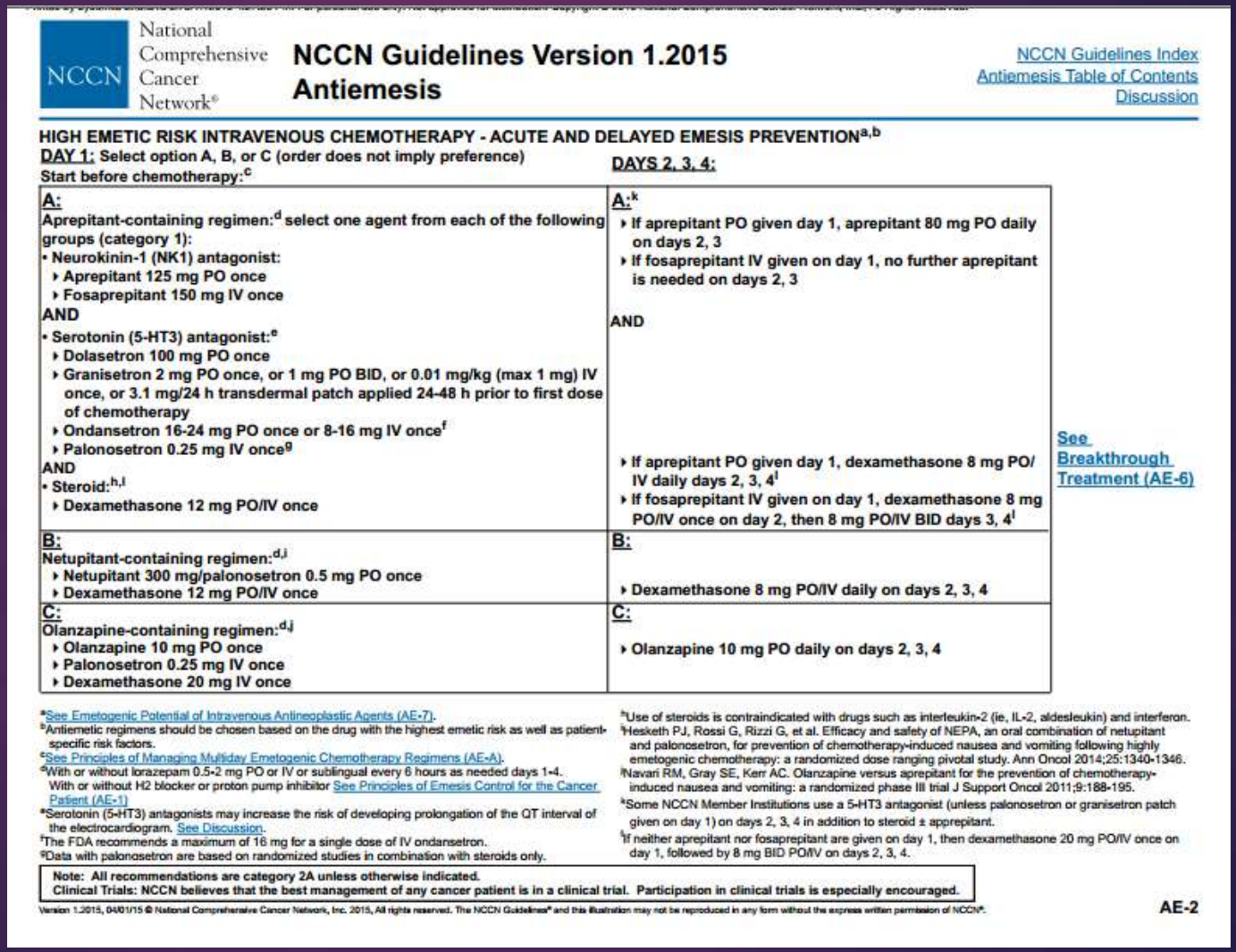
Нежелательное явление	Фосапрепитант (n=1 143)	Апрепитант (n=1 169)
Запор	10,6	9,6
Слабость	8,6	11,6
Диарея	7,8	8,7
Рвота	6,6	5,6
Анорексия	6,6	9,1
Тошнота	5,9	6,9
Икота	5,6	6,3
Местные реакции	2,2	0,4

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

Рекомендации MASCC

Эметогенность терапии	Антиэметики
Высокая	5-HT_3 + DEX + APR/FOS
Доксорубицин + Циклофосфамид	5-HT_3 + DEX + APR/FOS
Средняя (кроме АС)	PALO + DEX
Низкая	DEX или 5-HT_3 или DRA
Минимальная	Рутинной профилактики не требуется

Высокоэметогенная химиотерапия



National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2015
Antiemesis

NCCN Guidelines Index
Antiemesis Table of Contents
Discussion

HIGH EMETIC RISK INTRAVENOUS CHEMOTHERAPY - ACUTE AND DELAYED EMESIS PREVENTION[a,b]

DAY 1: Select option A, B, or C (order does not imply preference) Start before chemotherapy:[c]	**DAYS 2, 3, 4:**	
A: Aprepitant-containing regimen:[d] select one agent from each of the following groups (category 1): • Neurokinin-1 (NK1) antagonist: ▸ Aprepitant 125 mg PO once ▸ Fosaprepitant 150 mg IV once AND • Serotonin (5-HT3) antagonist:[e] ▸ Dolasetron 100 mg PO once ▸ Granisetron 2 mg PO once, or 1 mg PO BID, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24 h transdermal patch applied 24-48 h prior to first dose of chemotherapy ▸ Ondansetron 16-24 mg PO once or 8-16 mg IV once[f] ▸ Palonosetron 0.25 mg IV once[g] AND • Steroid:[h,l] ▸ Dexamethasone 12 mg PO/IV once	**A:**[k] ▸ If aprepitant PO given day 1, aprepitant 80 mg PO daily on days 2, 3 ▸ If fosaprepitant IV given on day 1, no further aprepitant is needed on days 2, 3 AND ▸ If aprepitant PO given day 1, dexamethasone 8 mg PO/IV daily days 2, 3, 4[l] ▸ If fosaprepitant IV given on day 1, dexamethasone 8 mg PO/IV once on day 2, then 8 mg PO/IV BID days 3, 4[l]	See Breakthrough Treatment (AE-6)
B: Netupitant-containing regimen:[d,j] ▸ Netupitant 300 mg/palonosetron 0.5 mg PO once ▸ Dexamethasone 12 mg PO/IV once	**B:** ▸ Dexamethasone 8 mg PO/IV daily on days 2, 3, 4	
C: Olanzapine-containing regimen:[d,j] ▸ Olanzapine 10 mg PO once ▸ Palonosetron 0.25 mg IV once ▸ Dexamethasone 20 mg IV once	**C:** ▸ Olanzapine 10 mg PO daily on days 2, 3, 4	

[a] See Emetogenic Potential of Intravenous Antineoplastic Agents (AE-7).
[b] Antiemetic regimens should be chosen based on the drug with the highest emetic risk as well as patient-specific risk factors.
[c] See Principles of Managing Multiday Emetogenic Chemotherapy Regimens (AE-A).
[d] With or without lorazepam 0.5-2 mg PO or IV or sublingual every 6 hours as needed days 1-4. With or without H2 blocker or proton pump inhibitor See Principles of Emesis Control for the Cancer Patient (AE-1)
[e] Serotonin (5-HT3) antagonists may increase the risk of developing prolongation of the QT interval of the electrocardiogram. See Discussion.
[f] The FDA recommends a maximum of 16 mg for a single dose of IV ondansetron.
[g] Data with palonosetron are based on randomized studies in combination with steroids only.
[h] Use of steroids is contraindicated with drugs such as interleukin-2 (ie, IL-2, aldesleukin) and interferon.
[i] Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose ranging pivotal study. Ann Oncol 2014;25:1340-1346.
[j] Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial J Support Oncol 2011;9:188-195.
[k] Some NCCN Member Institutions use a 5-HT3 antagonist (unless palonosetron or granisetron patch given on day 1) on days 2, 3, 4 in addition to steroid ± apprepitant.
[l] If neither aprepitant nor fosaprepitant are given on day 1, then dexamethasone 20 mg PO/IV once on day 1, followed by 8 mg BID PO/IV on days 2, 3, 4.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2015, 04/01/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

Среднеэметогенная химиотерапия

Printed by Lyudmila Zhukova on 5/17/2015 4:27:25 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2015
Antiemesis

NCCN Guidelines Index
Antiemesis Table of Contents
Discussion

MODERATE EMETIC RISK INTRAVENOUS CHEMOTHERAPY - ACUTE AND DELAYED EMESIS PREVENTION[a,b]

DAY 1: Select option A, B, or C (order does not imply preference)
Start before chemotherapy:[c]

DAYS 2 and 3:

DAY 1	DAYS 2 and 3
A: Serotonin (5-HT3) antagonist + steroid (category 1) ± NK-1 antagonist[d] • Serotonin (5-HT3) antagonist (Select one):[e] ▸ Dolasetron 100 mg PO once ▸ Granisetron 2 mg PO once, or 1 mg PO BID, or 0.01 mg/kg (max 1 mg) IV once, or 3.1 mg/24 h transdermal patch applied 24-48 h prior to first dose of chemotherapy ▸ Ondansetron 16-24 mg PO once or 8-16 mg IV once[f] ▸ Palonosetron 0.25 mg IV once[g] (preferred) AND • Steroid:[h] ▸ Dexamethasone 12 mg PO/IV once WITH/WITHOUT • Neurokinin-1 (NK1) antagonist:[m] ▸ Aprepitant 125 mg PO once ▸ Fosaprepitant 150 mg IV once	**A:** • Serotonin (5-HT3) antagonist monotherapy[o] (Select one):[e] ▸ Dolasetron 100 mg PO daily on days 2, 3 ▸ Granisetron 1-2 mg PO daily or 1 mg PO BID or 0.01 mg/kg (maximum 1 mg) IV daily on days 2, 3 ▸ Ondansetron 8 mg PO BID or 16 mg PO daily or 8-16 mg IV daily on days 2, 3[f] OR • Steroid monotherapy:[h] ▸ Dexamethasone 8 mg PO/IV daily on days 2, 3 OR • NK1 antagonist ± steroid: [h,m,l] ▸ Aprepitant used day 1: Aprepitant 80 mg PO daily on days 2, 3 ± dexamethasone 8 mg PO/IV daily on days 2, 3 ▸ Fosaprepitant used day 1: ± dexamethasone 8 mg PO or IV daily on days 2, 3
B: Netupitant-containing regimen:[d,n] ▸ Netupitant 300 mg/palonosetron 0.5 mg PO once ▸ Dexamethasone 12 mg PO/IV once	**B:** ▸ ± Dexamethasone 8 mg PO/IV daily on days 2, 3
C: Olanzapine-containing regimen:[d,j] ▸ Olanzapine 10 mg PO once ▸ Palonosetron 0.25 mg IV once ▸ Dexamethasone 20 mg IV once	**C:** ▸ Olanzapine 10 mg PO daily days 2, 3

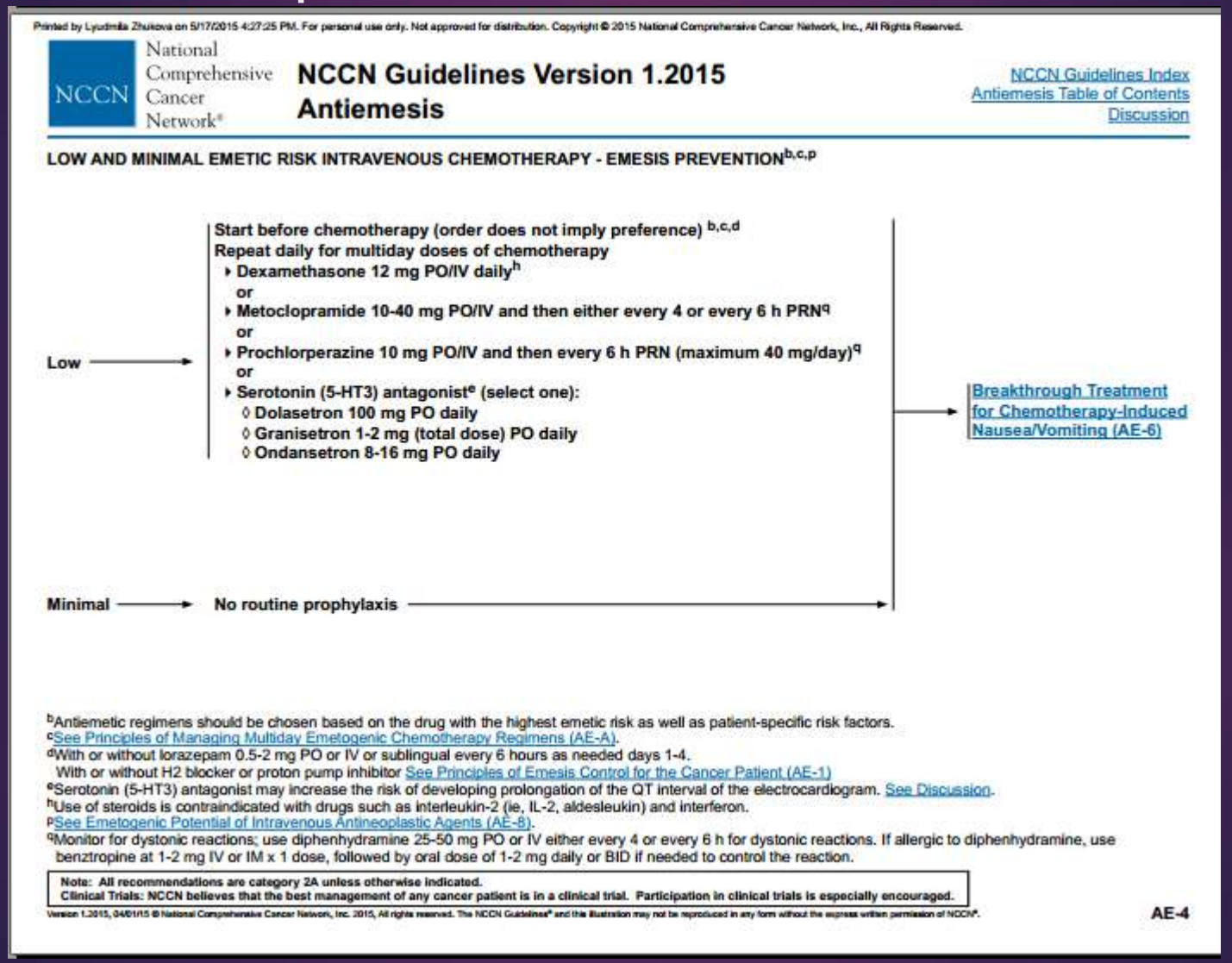
See Breakthrough Treatment (AE-6)

[a] See Emetogenic Potential of Intravenous Antineoplastic Agents (AE-7).
[b] Antiemetic regimens should be chosen based on the drug with the highest emetic risk as well as patient-specific risk factors.
[c] See Principles of Managing Multiday Emetogenic Chemotherapy Regimens (AE-A).
[d] With or without lorazepam 0.5-2 mg PO or IV or sublingual every 6 hours as needed days 1-4. With or without H2 blocker or proton pump inhibitor See Principles of Emesis Control for the Cancer Patient (AE-1)
[e] Serotonin (5-HT3) antagonists may increase the risk of developing prolongation of the QT interval of the electrocardiogram. See Discussion.
[f] The FDA recommends a maximum of 16 mg for a single dose of IV ondansetron.
[g] Data with palonosetron are based on randomized studies in combination with steroids only.
[h] Use of steroids is contraindicated with drugs such as interleukin-2 (ie, IL-2, aldesleukin) and interferon.
[j] Navari RM, Gray SE, Kerr AC. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. J Support Oncol 2011;9:188-195.
[l] If neither aprepitant nor fosaprepitant are given on day 1, dexamethasone 20 mg PO/IV once on day 1, followed by 8 mg BID PO/IV on days 2, 3, 4.
[m] As per high emetic risk prevention, aprepitant or fosaprepitant should be added (to dexamethasone and a 5-HT3 antagonist regimen) for select patients with additional risk factors or who have failed previous therapy with a steroid + 5HT3 antagonist alone (See AE-2).
[n] Aapro M, Rugo H, Rossi G, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. Ann Oncol 2014;25:1328-1333.
[o] No further therapy required if palonsetron or granisetron patch given on day 1.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2015, 04/01/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

Низко- и минимально эметогенная химиотерапия



Printed by Lyudmila Zhukova on 5/17/2015 4:27:25 PM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.

National Comprehensive Cancer Network®

NCCN Guidelines Version 1.2015
Antiemesis

NCCN Guidelines Index
Antiemesis Table of Contents
Discussion

LOW AND MINIMAL EMETIC RISK INTRAVENOUS CHEMOTHERAPY - EMESIS PREVENTION[b,c,p]

Low

Start before chemotherapy (order does not imply preference) [b,c,d]
Repeat daily for multiday doses of chemotherapy
- **Dexamethasone 12 mg PO/IV daily[h]**
  or
- **Metoclopramide 10-40 mg PO/IV and then either every 4 or every 6 h PRN[q]**
  or
- **Prochlorperazine 10 mg PO/IV and then every 6 h PRN (maximum 40 mg/day)[q]**
  or
- **Serotonin (5-HT3) antagonist[e] (select one):**
  - **Dolasetron 100 mg PO daily**
  - **Granisetron 1-2 mg (total dose) PO daily**
  - **Ondansetron 8-16 mg PO daily**

→ Breakthrough Treatment for Chemotherapy-Induced Nausea/Vomiting (AE-6)

Minimal → **No routine prophylaxis**

[b]Antiemetic regimens should be chosen based on the drug with the highest emetic risk as well as patient-specific risk factors.
[c]See Principles of Managing Multiday Emetogenic Chemotherapy Regimens (AE-A).
[d]With or without lorazepam 0.5-2 mg PO or IV or sublingual every 6 hours as needed days 1-4.
With or without H2 blocker or proton pump inhibitor See Principles of Emesis Control for the Cancer Patient (AE-1)
[e]Serotonin (5-HT3) antagonist may increase the risk of developing prolongation of the QT interval of the electrocardiogram. See Discussion.
[h]Use of steroids is contraindicated with drugs such as interleukin-2 (ie, IL-2, aldesleukin) and interferon.
[p]See Emetogenic Potential of Intravenous Antineoplastic Agents (AE-8).
[q]Monitor for dystonic reactions; use diphenhydramine 25-50 mg PO or IV either every 4 or every 6 h for dystonic reactions. If allergic to diphenhydramine, use benztropine at 1-2 mg IV or IM x 1 dose, followed by oral dose of 1-2 mg daily or BID if needed to control the reaction.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2015, 04/01/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015, All rights reserved. The NCCN Guidelines® and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN®.

Разные взгляды на одну проблему должны уйти в прошлое

- "When doctors say that the side effects are tolerable or acceptable, they are talking about life-threatening things," she wrote. "But if you just vomit so hard that you break the blood vessels in your eyes… they don't consider that even mentionable." She wrote sarcastically, "The smiling oncologist does not know whether his patients vomit or not."
- «Когда доктора говорят, что побочные эффекты переносимы или приемлемы, они говорят о жизнеугрожающих ситуациях»… «Но когда вас рвет так, что лопаются сосуды в глазах… они не считают это заслуживающим внимания.» …

Rose Kushner, "Is Aggressive Adjuvant Chemotherapy the Halsted Radical of the '80s?", 1984, draft 9.
Siddhartha Mukherjee. The Emperor of All Maladies: A Biography of Cancer, 2010

Адекватная противорвотная терапия должна использоваться с первого же курса лечения

- Во-первых, это гуманно…
- Во-вторых, выгодно
  - Снижение риска развития отсроченной тошноты и рвоты
  - Снижение риска предшествующей тошноты и рвоты

