



**ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СОЮЗ
ОБЩЕСТВЕННЫХ ОБЪЕДИНЕНИЙ
АССОЦИАЦИЯ ОНКОЛОГОВ РОССИИ**

ПРОЕКТ

**Клинические рекомендации по профилактике и лечению тошноты
и рвоты у больных, получающих химио- и лучевую
противоопухолевую терапию**

Коллектив авторов (в алфавитном порядке):

**Абрамов М.Е., Болотина Л.В., Булавина И.С., Возный Э.К., Горубунова В.А., Давиденко
И.С., Жукова Л.Г., Королева И.А., Казанцева М.В., Личиницер М.Р., Манихас Г.М.,
Поддубная И.В., Птушкин В.В., Серяков А.П., Снеговой А.В., Тюляндин С.А., Хасанов
Р.Ш.**

Москва 2014

Представленные рекомендации составлены с учетом консенсуса экспертов, рекомендаций профессионального общества онкологов-химиотерапевтов России от 2014 года и данных непосредственных и отдаленных результатов крупных рандомизированных и ретроспективных исследований.

Введение

Тошнота и рвота являются одним из наиболее частых побочных эффектов химиотерапии (ХТ) и существенно ухудшают качество жизни больных. В настоящее время действуют различные рекомендации по профилактике и лечению эметических реакций при проведении цитотоксической терапии. Группа российских экспертов разработала данные рекомендации с учетом рекомендаций Международной ассоциации по поддерживающей терапии при раке (MASCC), Европейского общества по медицинской онкологии (ESMO), Национальной сети по распространению подробных знаний о раке (NCCN), Американского общества по клинической онкологии (ASCO) и с учетом зарегистрированных на территории Российской Федерации антиэметических препаратов.

Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты

- Определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ.
- Назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ.
- Назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии.
- Внести изменения в профилактическую терапию тошноты/рвоты на последующих циклах ХТ.

Эметогенный потенциал противоопухолевого препарата

Под уровнем эметогенности понимается риск развития рвоты у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии. Например, высокий уровень эметогенности означает, что после введения препарата рвота будет развиваться более чем у 90% больных. Классификация

противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC/ESMO представлена в табл. 1 [1].

Таблица 1. Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов (**в монорежиме**). Рекомендации MASCC/ESMO 2010 г.

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приема per os
Высокий (рвота у 90% больных и более)	Цисплатин Мехлорэтамин Стрептозоцин Циклофосфан ≥ 1500 мг/м ² Кармустин (BCNU) Дакарбазин Схема AC: -Эпирубицин 100 мг/м ² или -Доксорубицин 60 мг/м ² + Циклофосфамид 600 мг/м ²	Гексаметилмеламин Прокарбазин
Умеренный (рвота у 30-90% больных)	Оксалиплатин Цитарабин > 1 г/м ² Карбоплатин Ифосфамид Циклофосфамид < 1500 мг/м ² Доксорубицин Даунорубицин Эпирубицин Идарубицин Иринотекан Азацидин Бендамустиин Клофарабин <i>Алемтузумаб</i>	Циклофосфамид Темозоломид Винорельбин <i>Иматиниб</i>
Низкий (рвота у 10-30%)	Паклитаксел Доцетаксел Митоксантрон Доксорубицин липосомальный	Капецитабин Тегафур Флюдарабин Этопозид

	Иксабепилон Топотекан Этопозид Пеметрексед Метотрексат Митомицин Гемцитабин Цитарабин ≤ 1000 мг/м ² 5-фторурацил <i>Темсиrolimus</i> <i>Бортезомиб (Вилкейд)</i> <i>Цетуксимаб</i> <i>Трастузумаб</i> <i>Панитумумаб</i> <i>Катумаксумаб</i>	<i>Сунитиниб</i> <i>Эверолимус</i> <i>Ланатиниб</i> Леналидомид Талидомид
Минимальный (<10% больных)	Блеомицин Бусульфан 2-хлордеоксиаденозин Флюдарабин Винбластин Винкристин Винорельбин <i>Бевацизумаб</i>	Хлорамбуцил Гидроксиуреа L-фенилаланин мустард б-тиогуанин Метотрексат <i>Гефитиниб</i> <i>Эрлотиниб</i> <i>Сорафениб</i>

Курсивом выделены таргетные препараты.

Эметогенный потенциал препаратов для внутривенного введения определяется, как правило, для режима однократного введения, т.е. определяется эметогенность разовой дозы. В основу эметогенной классификации таблетированных препаратов положен учет эметогенности полного курса лечения.

Эметогенность комбинированного режима химиотерапии определяется, как правило, препаратом, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэметогенные цитостатики. Комбинация среднеэметогенных цитостатиков может повышать эметогенность режима в целом. Современные рекомендации MASCC/ESMO и NCCN относят комбинацию антрациклинов с циклофосфаном к высокоэметогенной химиотерапии (ВЭХТ).

Типы тошноты и рвоты

По срокам и механизму развития выделяют 3 основных типа тошноты и рвоты, вызванной цитостатиками: острую, отсроченную и условно-рефлекторную (anticipatory – переводят также как «предшествующую», «преждевременную», «рвоту ожидания»), дополнительно выделяют неконтролируемую (breakthrough – «прорывную») и рефрактерную.

Острая рвота развивается в первые 24 ч после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.

Отсроченная рвота развивается на 2–5 сутки после начала химиотерапии, менее интенсивна, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой. Механизмы развития остаются неясными. Ведущая роль отводится субстанции P, серотонин имеет меньшее значение.

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 ее развития увеличивается пропорционально числу проведенных курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания химиотерапии. Ведущую роль в формировании условного рефлекса играет многодневная умеренная или тяжелая тошнота. Лучшим методом профилактики условно-рефлекторной тошноты и рвоты является адекватная антиэметическая защита пациента уже с первого курса химиотерапии.

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.

Противорвотные препараты

Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов являются эффективными антиэметиками для профилактики острой тошноты и рвоты. Препараты обладают низкой токсичностью, включающей, главным образом, головную боль, запоры, реже наблюдаются диарея, головокружение, гипо- или гипертензия, преходящее нарушение зрения, слабость. В России зарегистрированы и успешно используются 4 представителя данной группы: ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палонсетрон. В контролируемых исследованиях Палонсетрон показал преимущество над другими 5НТЗ антагонистами, особенно при профилактике отсроченной тошноты и рвоты.

В связи с тем, что антагонисты 5-НТЗ-рецепторов имеют различный метаболизм в печени, у ряда пациентов с так называемым сверхбыстрым метаболическим фенотипом может наблюдаться ускоренное выведение трописетрона из организма, а следовательно – развитие неконтролируемой или рефрактерной рвоты. В данной ситуации целесообразна смена антиэметика.

Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение 24 ч (период развития острой рвоты) с момента введения противоопухолевых препаратов.

В настоящее время результаты проведенных сравнительных исследований позволяют рекомендовать внутривенный или пероральный прием 5-НТЗ-антагонистов за 30 мин до введения цитостатиков для профилактики тошноты и рвоты как при высокоэметогенной химиотерапии (ВЭХТ), так и при среднеэметогенной химиотерапии (СЭХТ).

Кортикостероиды

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

Дексаметазон не назначают дополнительно при проведении режимов ХТ, уже содержащих дексаметазон. Дексаметазон противопоказан при терапии интерлейкином-2 и интерферонами.

Антагонисты нейрокининовых рецепторов-1 (NK1)

Первым представителем нового класса антиэметиков, внедренным в клиническую практику, является селективный блокатор рецепторов NK1 апрепитант (Эменд). Препарат выпускается в форме желатиновых капсул, биодоступность которых составляет 60–65%, не зависит от приема пищи, максимальная концентрация в плазме наблюдается через 4 ч, период полувыведения – 9–13 ч.

Фосапрепитант (Эменд для внутривенного введения) - лиофилизат для приготовления раствора для инфузий 150 мг. Активным метаболитом фосапрепитанта является апрепитант.

Апрепитант, как и другие представители этого класса препаратов, является умеренным ингибитором и индуктором CYP3A4, что необходимо учитывать при одновременном использовании препаратов, метаболизирующихся этой же системой (например, апрепитант снижает эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем необходимо использование альтернативных методов контрацепции). Апрепитант практически не влияет на фармакокинетику 5-НТ3-антагонистов, но повышает концентрацию кортикостероидов. В комбинации с апрепитантом доза дексаметазона должна быть снижена приблизительно на 50%.

При назначении апрепитанта/фосапрепитанта у пациентов, получающих антивитамины К (варфарин) необходимо дополнительно, до 2 раз в неделю, контролировать уровень МНО (международного нормализованного отношения) в связи с влиянием апрепитанта/фосапрепитанта на активность цитохромов.

Апрепитант назначается в дозе 125 мг в 1-й день за 1 ч до введения цитостатиков (в сочетании с антагонистом 5-НТ3-рецепторов и дексаметазоном) и в дозе 80 мг во 2 и 3-й дни цикла ВЭХТ.

Фосапрепитант назначается в дозе 150 мг применяют в 1-й день химиотерапии в виде внутривенной инфузии продолжительностью от 20 -30 минут примерно за 30 минут до введения цитостатиков.

Блокаторы рецепторов допамина

Подразделяются на замещенные бензамиды (метоклопрамид, итоприд), фенотиазины (хлорпромазин, или аминазин, прометазин, метопемазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол).

Бензамиды используются как антиэметики при отсроченной тошноте, рвоте и как препараты резерва для купирования неконтролируемой и рефрактерной рвоты.

Бензодиазепины (диазепам, лоразепам, альпразолам) используются в комбинированных режимах для усиления противорвотного эффекта других препаратов, профилактики условно-рефлекторной рвоты благодаря их седативным и анксиолитическим свойствам, а также в комплексной терапии неконтролируемой и рефрактерной рвоты.

Принципы современной противорвотной терапии

- Обязательность проведения, начиная с первого курса химиотерапии.
- Введение антиэметиков до начала введения 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.

Режимы профилактики и терапии эметических реакций у больных, получающих химио- и лучевую противоопухолевую терапию

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высокоэметогенной однодневной химиотерапии

В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая антагонист NK1-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-HT3) + дексаметазон. Добавление бензодиазепинов и блокаторов H2-рецепторов гистамина или ингибиторов протонной помпы проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача (см. табл. 2)

Таблица 2. Профилактика рвоты и тошноты при однодневной высокоэметогенной химиотерапии

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
Блокаторы NK1-рецепторов	Апрепитант	125 мг внутрь 1 раз в день за 60 мин до ХТ	80 мг внутри 1 раз утром	80 мг внутри 1 раз утром	---
	или Фосапрепитант	150 мг в/в капельно (однократно) за 30 минут до химиотерапии	---	---	---
Глюкокортикоид	Дексаметазон	12 мг внутривенно 1 раз за 30-60 минут до ХТ	8 мг внутри 1 раз в день	8 мг внутри 1 или 2** раз в день	8 мг внутри 1 или 2** раз в день, ± 5 день
Блокатор 5-HT3-рецепторов	Ондансетрон Гранисетрон Трописетрон Палонсетрон	8 мг в/в или 8-16мг* 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	Лорезапам	0,5–2,0 мг внутрь или внутривенно каждые 4–6 ч			
± H2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы					

* Рекомендованной дозой ондансетрона пациентов моложе 60 лет является 8 мг внутривенно и 16 мг перорально (в контролируемых исследованиях 8 мг п/о x 2 раза в сутки). У пациентов старше 60 лет рекомендованная доза ондансетрона 8 мг внутривенно и 8 мг перорально

** При использовании фосапрепитанта, доза дексаметазона в 3,4,5 дни составляет 8 мг внутри 2 раза в день

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при среднеэметогенной однодневной химиотерапии

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии препаратами со средним эметогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии (см. табл.3).

При использовании комбинации на основе антрациклинов и циклофосфана для предотвращения острой и отложенной рвоты должна быть использована терапия, включающая антагонист NK1-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон как при высокоэметогенной химиотерапии (см. табл. 2). При некоторых среднеэметогенных режимах (ВЕР – блеомицин, этопозид и цисплатин и режимы включающие карбоплатин) рекомендовано назначение апрепитанта/фосапрепитанта в комбинации с 5-НТЗ антагонистом и дексаметазоном при профилактике острой тошноты и рвоты и апрепитанта/фосапрепитанта при профилактике отсроченной тошноты и рвоты (см. табл. 2).

Таблица 3. Профилактика рвоты и тошноты при среднеэметогенной однодневной химиотерапии

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3
Глюкокортикоид	Дексаметазон	8-12 мг внутривенно или внутрь за 30-60 минут до ХТ	8 мг внутрь	8 мг внутрь
Блокатор 5-НТЗ-рецепторов	Ондансетрон	8 мг в/в или 8-16мг* внутрь за 30-60 минут до ХТ		
	Гранисетрон	1 мг в/в или 2 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ		
	Трописетрон	5 мг в/в или внутрь за 30-60 минут до ХТ		
	Палонсетрон	0.25 мг в/в или 0.5 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ		
± бензодиазепины	Лорезапам	0,5–2,0 мг внутрь или внутривенно каждые 4–6 ч		
± H2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы				

* Рекомендованной дозой ондансетрона пациентов моложе 60 лет является 8 мг внутривенно и 16 мг перорально (в контролируемых исследованиях 8 мг п/о x 2 раза в сутки). У пациентов старше 60 лет рекомендованная доза ондансетрона 8 мг внутривенно и 8 мг перорально

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низкоэметогенной однодневной химиотерапии

- Дексаметазон 8 мг внутрь или внутривенно в день 1.

Или:

- 5-НТЗ-блокатор внутрь, в свечах или внутривенно однократно за 30–60 мин до ХТ.

Или:

- Метоклопрамид 10–40 мг внутрь или внутривенно за 30–60 мин до ХТ.

Профилактика тошноты и рвоты при минимально эметогенной однодневной химиотерапии

Профилактика не требуется.

Профилактика тошноты и рвоты при многодневной химиотерапии с высоким риском эметогенности

У пациентов, получающих многодневную химиотерапию, граница между острой и отсроченной тошнотой и рвотой стирается, перекрываются острый и отсроченный периоды, при этом имеет значение как индивидуальная эметогенность цитостатиков, так и их сочетания. Риск развития отсроченных эметических реакций зависит как от эметогенности режима, так и от эметогенного потенциала последнего введенного цитостатика. Поэтому профилактика тошноты и рвоты должна проводиться с 1-го дня цикла ХТ и еще в течение 2–3 дней после ее окончания. Антиэметики назначают ежедневно на основе эметогенного потенциала цитостатиков, вводимых в тот или иной день. Выбор противорвотной комбинации осуществляется на основе препарата, обладающего наибольшей эметогенностью.

- Антагонист 5-НТЗ-рецепторов должен быть назначен до первого введения средне- или высокоэметогенного препарата.
- Дексаметазон должен быть назначен в 1-й день для средне- и высокоэметогенных препаратов внутрь или внутривенно, затем 2–3 дня после окончания ХТ. Дексаметазон не добавляют к режимам, уже содержащим дексаметазон.
- Апропитант может быть назначен при высокоэметогенной многодневной химиотерапии с высоким риском развития отсроченной тошноты и рвоты в дозе 125 мг в день 1 и 80 мг в дни 2–5.

Терапия неконтролируемой (breakthrough) тошноты и рвоты

При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты, несмотря на плановое назначение стандартной для эметогенности данного режима химиотерапии антиэметической схемы, необходимо:

1. Исключить причины, не связанные с непосредственным назначением цитостатиков:

- обструкция или парез (винкристин) кишечника;
- метастазы в головной мозг;
- гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия;
- уремия;
- назначение опиатов;
- психофизиологические (рвота ожидания).

В случае их исключения перевести пациента на схему профилактики для более высокоэметогенного потенциала: с низкоэметогенного на среднеэметогенный и со среднеэметогенного на высокоэметогенный.

2. При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне стандартных противорвотных схем (без использования апрепитанта или фосапрепитанта) необходимо при последующих курсах ввести в противорвотный режим апрепитант или фосапрепитант.

3. При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне 3-компонентной противорвотной схемы стандартного подхода нет.

Можно:

а. Добавить к назначенному режиму один из препаратов иного класса из резервного списка:

- бензодиазепины (лоразепам по 0,5–2 мг каждые 4–6 ч);
- D2-блокаторы (метоклопрамид по 20 мг каждые 6 ч);
- фенотиазины (аминазин 25 мг х 4 раза в сутки);

- бутирофеноны (галоперидол 1–2 мг каждые 4–6 ч).

б. Заменить назначенный 5-НТЗ-блокатор другим представителем данного класса препаратов:

- ондансетрон 24 мг внутрь или внутривенно в день;

- гранисетрон 2 мг внутрь или 1 мг внутривенно в день.

в. Назначать антиэметики строго по часам, а не при появлении тошноты или рвоты.

г. Предпочтительным является парентеральный путь введения препаратов либо в ректальных свечах.

д. Гидратация, коррекция электролитов.

е. При диспепсии добавить H₂-блокаторы или блокаторы протонной помпы.

Если тошнота/рвота контролируется – продолжать терапию, если не контролируется – проанализировать дозы препаратов и назначить другую комбинацию препаратов.

Профилактика условно-рефлекторной рвоты

1. Применение оптимальной профилактики тошноты и рвоты при каждом цикле ХТ.

2. Лоразепам по 0,5–2 мг на ночь накануне и утром перед химиотерапией.

3. Психотерапия, гипноз, акупунктура, арт-терапия.

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии

Высокоэметогенная лучевая терапия (тотальное облучение всего тела, тотальное облучение лимфоузлов)

1. Антагонисты 5-НТЗ рецепторов:

- Ондансетрон 16–24 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно или ректально. Либо:

- Гранисетрон 2 мг внутрь или 1–3 мг внутривенно или внутримышечно.

Либо:

- Трописетрон 5 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно.

2. Дексаметазон 4 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно

Препараты применяют за 30–60 мин до облучения

Среднеэметогенная лучевая терапия (на область верхней части живота, верхней части туловища, НВІ)

1. Антагонисты 5-НТЗ рецепторов:

- Ондансетрон 16–24 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно или ректально. Либо:

- Гранисетрон 2 мг внутрь или 1–3 мг внутривенно или внутримышечно.

Либо:

- Трописетрон 5 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно.

2. Дексаметазон 4 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно.

Препараты применяют за 30–60 мин до облучения.

Низкоэметогенная (облучение головного мозга, краниоспинальное, области головы – шеи, нижней части грудной клетки, таза) и минимально эметогенная (области молочных желез, конечностей) лучевая терапия. У данной группы пациентов проведения профилактики тошноты и рвоты не требуется. В случае если они начинают испытывать чувство тошноты и рвоты, можно назначить:

- Ондансетрон 16 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно или ректально. Либо:

- Гранисетрон 2 мг внутрь или 1–3 мг внутривенно или внутримышечно.

Либо:

- Трописетрон 5 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно.

Препараты применяют за 30–60 мин до облучения.

Химиотерапия + лучевая терапия.

При проведении лучевого воздействия на фоне химиотерапии схема антиэметической профилактики рекомендуется по максимально эметогенному воздействию (по зоне лучевой нагрузки или по цитостатику), но может быть

поднята на одну ступень при наличии 3 или более факторов риска (женский пол, малый прием алкоголя, страх перед лечением, возраст моложе 55 лет и тошнота и рвота в анамнезе).

Приложение №1.

Приложение №2.

Приложение 1. Режимы химиотерапии требующие обязательного назначения ингибиторов NK₁-рецепторов (Апрепитанта или Фосапрепитанта) для профилактики тошноты и рвоты.

Диагноз	Химиотерапевтический режим
НМРЛ	Паклитаксел 50 мг/м ² - 1, 8, 15 дни в/в Цисплатин 25 мг/м ² - 1, 8, 15 дни в/в в комбинации с лучевой терапией # Этопозид 50 мг/м ² - 1-5 дни, 29-33 дни Цисплатин 50 мг/м ² - 1, 8, день и 29, 36 дни в комбинации с лучевой терапией # Этопозид 120 мг/м ² -1-3 день в/в Цисплатин 80 мг/м ² - 1 день в/в Каждые 3 недели # Винорельбин 25 мг/м ² -1,8 день в/в Цисплатин 80 мг/м ² -1 день в/в Каждые 3 недели # Гемцитабин 1000-1250 мг/м ² -1 и 8 дни Цисплатин 80 мг/м ² -1 день Каждые 3 недели # Пеметрексед 500 мг/м ² -1 день Цисплатин 75 мг/м ² -1 день Каждые 3 недели # Паклитаксел 175 мг/м ² -1 день Цисплатин 80 мг/м ² -1 день Каждые 3 недели
МРЛ	Этопозид 120 мг/м ² -1-3 день в/в Цисплатин 75-80 мг/м ² - 1 день в/в Каждые 3 недели # Иринотекан 65 мг/м ² -1,8 дни в/в Цисплатин 75 мг/м ² -1 день в/в

	Интервал 3 недели
Мезотелиома плевры	Цисплатин 80-100 мг/м ² -1день в/в Гемцитабин 1250 мг/м ² -1, 8, 15 дни в/в
Нейроэндокринные опухоли легких и тимуса	Цисплатин 75 мг/м ² -1день в/в Этопозид 120 мг/м ² -1, 2, 3 дни в/в # 5-фторурацил 400 мг/м ² -1, 2, 3 дни в/в Доксорубицин 50 мг/м ² -1день в/в Цисплатин 70 мг/м ² -1день в/в
Рак головы и шеи	5-фторурацил 1000 мг/м ² в день в виде постоянной инфузии в 1-5 дни Цисплатин 75-100 мг/м ² -1 день циклы повторяют каждые 28 дней # Доцетаксел 75 мг/м ² -1день в/в Цисплатин 75 мг/м ² -1 день в/в 5-фторурацил 1000 мг/м ² в виде постоянной инфузии в 1-5 дни циклы повторяют каждые 28 дней # Гемцитабин 1250 мг/м ² -1 и 8 дни в/в Цисплатин 80 мг/м ² -1день в/в цикл повторяют через каждые 3 недели # 5-фторурацил 1000 мг/м ² в/в в виде постоянной инфузии в 1-3 дни Блеомицин 15 мг в/м ² -1-3 дни в/в Цисплатин 100 мг/м ² -4 день в/в цикл повторяют через каждые 4 недели # Метотрексат 40 мг/м ² -1 и 15 дни в/в Блеомицин 10 мг/м ² -1, 8, 15 дни в/в Цисплатин 50 мг/м ² -4 день в/в цикл повторяют через каждые 4 недели # Цетуксимаб 400 мг/м ² в день 1 первой недели, 250 мг/м ² в день 1 последующих недель, в/в Цисплатин 100 мг /м ² -1 день, каждые 3 недели

		<p>#</p> <p>Цисплатин 20 мг/м² -1-5 дни в/в</p> <p>Доксорубицин 50 мг/м²-1 день в/в</p> <p>Блеомицин 15 мг в/в, 1-5 дни</p> <p>цикл повторяют через каждые 3 недели</p> <p>#</p> <p>Доксорубицин 30 мг/м² -1 и 8 дни в/в</p> <p>Цисплатин 50 мг/м² - 1 и 8 дни в/в</p> <p>#</p> <p>Комбинации химиотерапии и лучевой терапии</p>
Рак молочной железы		<p>Доксорубицин 60 мг/м²-1день в/в</p> <p>Циклофосфамид 600 мг/м² в/в,</p> <p>1 раз в 3 недели</p>
Рак яичников		<p>Паклитаксел 175 мг/м² в/в 3 часа в 1-й день, Цисплатин 75 мг/м² в/в 2 часа в 1-й день 21-дневного цикла</p> <p>#</p> <p>Доцетаксел 75 мг/м² в/в 1 час в 1-й день, Цисплатин 75 мг/м² в/в 2 часа в 1-й день 21-дневного цикла</p> <p>#</p> <p>Цисплатин 75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла в сочетании с одним из нижеследующих препаратов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Паклитаксел 175 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла (или 60-80 мг/м² в/в в 1, 8, 15-ый дни 21-дневного цикла), • Доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла, • Доксорубицин 40-50 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла, • Липосомальный Доксорубицин 30 мг/м² в/в 1-й день 21-дневного цикла, • Гемцитабин 1000 мг/м² в/в в 1, 8-й дни 21-дневного цикла, • Винорельбин 25 мг/м² в/в в 1, 8-й дни 21-дневного цикла, • Этопозид 100 мг внутрь в 1-7-й дни 21-дневного цикла, • Топотекан 1,5 мг/м² в/в 1-5-й дни 21-дневного цикла.
Неэпителиальные яичников	опухоли	<p>Блеомицин 30 мг в/в 1, 8, 15 день</p> <p>Этопозид 100 мг/м² в/в1–5 дни</p> <p>Цисплатин 20 мг/м² в/в1–5 дни</p> <p>интервал 21 день</p> <p>#</p> <p>Этопозид 100 мг/м² в/в1–5 дни</p>

	<p>Цисплатин 20 мг/м² в/в 1–5 дни интервал 21 день</p> <p>#</p> <p>Паклитаксел 175 мг/м² в/в -1день Цисплатин 25 мг/м² в/в - 2-5 дни Ифосфамид 1500 мг/м² в/в - 2-5 дни Месна 400 мг/м² x3 в/в - 2-5 дни интервал 21 день</p> <p>#</p> <p>Винбластин 0,11 мг/кг в/в 1,2 день Ифосфамид 1200 мг/м² в/в 1-5 дни Цисплатин 20 мг/м² в/в 1-5 дни Месна 400 мг/м² x3 в/в 1-5 дни интервал 21 день</p>
Рак шейки матки	<p>Цисплатин 50 мг/м², в/в, раз в 21 день или Цисплатин 50 мг/м², в/в, в 1 день 5-Фторурацил 500 мг/м², в/в, с 1-3 дни с интервалом в 3 недели</p> <p>#</p> <p>Паклитаксел 175 мг/м², в/в, 1 день Цисплатин 75 мг/м², в/в, 1 день с интервалом 3 недели</p> <p>#</p> <p>Паклитаксел 175 мг/м², в/в, 1 день Карбоплатин AUC 5-6, в/в, 1 день с интервалом 3 недели</p> <p>#</p> <p>Цисплатин 50 мг/м², в/в, в 1 день Топотекан 0,75 мг/м², в/в, в 1-3 дни с интервалом 3 недели</p> <p>#</p> <p>Цисплатин 50 мг/м², в/, в 1 день Ифосфамид 5000 мг/м² x 24-часовая инфузия Уромитексан 400 мг/м² x 3 раза в день в 1 день каждые 3 недели</p> <p>#</p> <p>Цисплатин 50 мг/м², в/в, в 1 день Гемцитабин 1000 мг/м², в/в, в 1, 8 дни</p>

	<p>с интервалом 3 недели</p> <p>#</p> <p>Цисплатин 40 мг/м², в/в, в 1, 8 дни</p> <p>Иринотекан 60 мг/м², в/в, в 1, 8 дни</p> <p>с интервалом 3 недели</p>
Рак тела матки	<p>Доксорубицин 60 мг/м², в/в, в 1 день</p> <p>Цисплатин 75 мг/м², в/в, в 1 день</p> <p>каждые 3 недели</p>
Меланома кожи	<p>Дакарбазин 1000 мг/м², в/в, 1 день,</p> <p>интервал 21-28 дней</p> <p>#</p> <p>Дакарбазин 250 мг/м², в/в, 1-5 дни,</p> <p>интервал 21-28 дней</p>
Саркома Юинга	<p>Винкристин 1,5 мг/м² (не более 2 мг), в/в, стр., в 1 день</p> <p>Доксорубицин 75 мг/м², в/в, кап., в 1 день</p> <p>Циклофосфамид 1200 мг/м², в/в кап., в течение 1 часа, в 1 день (с уромитексаном)</p> <p>После достижения кумулятивной дозы доксорубицина (у детей до 16 лет) 375 мг/м²</p> <p>назначается Дактиномицин в дозе 1.25 мг/м²</p> <p>---</p> <p>Этопозид 100 мг/м² в/в, кап., в 1-5 дни</p> <p>Ифосфамид 1800 мг/м² в/в, кап., в течение 1-4 часов, в 1-5 дни (с уромитексаном)</p> <p>Интервал между циклами 3 недели</p> <p>#</p> <p>Ифосфамид 2000 мг/м², в/в, 1-5 дни</p> <p>Уромитексан 120% по схеме</p> <p>Винкристин ОД 2 мг, в/в, в 1 день</p> <p>Доксорубицин 25 мг/м², в/в, 1-3 дни</p> <p>Интервал 21 день</p> <p>#</p> <p>Винкристин 1,5 мг/м² (не более 2 мг) в/в, стр., в 1 день 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 недели</p> <p>Доксорубицин 20 мг/м², в/в, кап., в течение 4х часов в 1-3 дни 1, 7, 13, 19, 25, 31, 37 недели</p> <p>Циклофосфамид 1200 мг/м², в/в, кап., в течение 1 часа в 1 день 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 недели (с уромитексаном)</p>

	<p>Дактиномицин 0,5 мг/м², в/в, стр. в 1-3 дни 4, 10, 16, 22, 28, 34, 40 недели</p> <p>Интервал между циклами 3 недели</p> <p>#</p> <p>Винкристин 1,5 мг/м² (не более 2 мг), в/в, стр. в 1 день 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 недели</p> <p>Доксорубицин 20 мг/м², в/в, кап., в течение 4х часов в1–3 дни 1, 7, 13, 19, 25, 31, 37 недели</p> <p>Ифосфамид 2000 мг/м², в/в, кап., в течение 1 часа, в 1 день 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22, 25, 28, 31, 34, 37, 40 недели (с уромитексаном)</p> <p>Дактиномицин 0,5 мг/м², в/в, стр., в 1-3 дни 4, 10, 16, 22, 28, 34, 40 недели</p> <p>Интервал между циклами 3 недели</p> <p>#</p> <p>Винкристин 1,5 мг/м² (не более 2 мг), в/в, стр., в 1 день</p> <p>Доксорубицин 20 мг/м², в/в, кап., в течение 4х часов, в 1–3 дни</p> <p>Этопозид 150 мг/м², в/в, кап., в течение 1 часа, в1–3 дни</p> <p>Ифосфамид 3000 мг/м², в/в, кап., в течение 1-4 часов, в1–3 дни (с уромитексаном)</p> <p>интервал между циклами 3 недели</p>
Остеогенная саркома	<p>Доксорубицин 90 мг/м², в/в, 96-часовая инфузия</p> <p>Цисплатин 120 мг/м², в/в или внутриартериальная инфузия в 1 день каждые 3 недели</p>
Саркома мягких тканей	<p>Уромитексан ОД 8000 мг/м² в виде 96 часовой инфузии (2000мг/м²/сутки 4 дня)</p> <p>Доксорубицин 60 мг/м² в виде 72 часовой инфузии в/в</p> <p>Ифосфамид 6000 мг/м² в виде 72 часовой инфузии или по 2000 мг/м² в/в в виде 4 часовой инфузии 1-3 дни</p> <p>Дакарбазин 900 мг/м² в виде 72 часовой инфузии, растворенный вместе с доксорубицином</p> <p>интервал 3-4 недели</p> <p>#</p> <p>Доксорубицин 90 мг/м², в виде 96 часовой инфузии в/в</p> <p>Дакарбазин 900 мг/м², в виде 96 часовой инфузии растворенный вместе с доксорубицином</p> <p>интервал 3-4 недели</p> <p>#</p> <p>Циклофосфамид 600 мг/м², в/в в 1 день</p> <p>Доксорубицин 60 мг/м², в виде 96 часовой инфузии в/в</p>

	<p>Дакарбазин 1000 мг/м², в виде 96 часовой инфузии растворенный вместе с доксорубицином</p> <p>интервал 3-4 недели</p>
Опухоли невыявленной первичной локализации	<p>Этопозид 120 мг/м² -1-3 день в/в</p> <p>Цисплатин 80 мг/м² - 1 день в/в</p> <p>Каждые 3 недели</p> <p>#</p> <p>Блеомицин 30 мг в/в 1, 8, 15 день</p> <p>Этопозид 100 мг/м² в/в1–5 дни</p> <p>Цисплатин 20 мг/м² в/в1–5 дни</p> <p>интервал 21 день</p> <p>#</p> <p>Гемцитабин 1200 мг/м², в/в -1день</p> <p>Цисплатин 100 мг/м², в/в -1 день</p> <p>Каждые 3 недели</p>
Рак пищевода	<p>Цисплатин 75-100мг/м², в/в, в 1-день</p> <p>5-фторурацил длительные инфузии 1000мг/м²/сут в 1-4 дни, каждые 4 недели</p> <p>#</p> <p>Эпирубицин 50 мг/м²,</p> <p>либо доксорубицин 40мг/м², в/в, в 1 день</p> <p>Цисплатин 60 мг/м², в/в, в 1 день</p> <p>5-фторурацил 200 мг/м²/сутки постоянная внутривенная инфузия,</p> <p>цикл повторяется каждые 3 недели</p> <p>#</p> <p>Химиолучевая терапия</p> <p>#</p> <p>Доцетаксел 75 мг/м², в/в, в 1 день</p> <p>Цисплатин 75 мг/м², в/в, в 1 день</p> <p>5-фторурацил длительные инфузии 750мг/м²/сут в 1-5 дни, каждые 3 недели (только для молодых больных в хорошем общем состоянии, в специализированных центрах)</p> <p>#</p> <p>Иринотекан 65 мг/м², в/в, 1, 8 дни</p>

	<p>Цисплатин 30 мг/м², в/в, 1, 8 дни, повторение цикла каждые 21 день</p> <p>#</p> <p>Цисплатин 80мг/м², в/в, в 1 день</p> <p>Капецитабин 1000мг/м², 2 раза в день с 1-ого по 14-й дни цикла + трастузумаб 8 мг/кг (нагрузочная доза) в 1 день, далее–в поддерживающей дозе 6 мг/кг в 1-й день, каждые 3 недели (только у больных с аденокарциномой с гиперэкспрессией HER2/neu в опухоли)</p>
Рак желудка	<p>Цисплатин 75-100мг/м², в/в, в 1-день</p> <p>5-фторурацил длительные инфузии 1000мг/м²/сут в 1-4 дни, каждые 4 недели</p> <p>#</p> <p>Эпирубицин 50 мг/м², либо доксорубицин 40мг/м², в/в, в 1 день</p> <p>Цисплатин 60 мг/м², в/в, в 1 день</p> <p>5-фторурацил 200 мг/м²/сутки постоянная внутривенная инфузия, цикл повторяется каждые 3 недели</p> <p>#</p> <p>Цисплатин 80мг/м², в/в, в 1 день</p> <p>Капецитабин 1000мг/м², 2 раза в день с 1-ого по 14-й дни цикла, каждые 3 недели</p> <p>#</p> <p>Доцетаксел 75 мг/м², в 1 день</p> <p>Цисплатин 75 мг/м², в/в, в 1 день</p> <p>5-фторурацил длительные инфузии 750мг/м²/сут в 1-5 дни, каждые 3 недели (только у молодых больных в хорошем общем состоянии, в специализированных центрах)</p> <p>#</p> <p>Цисплатин 80мг/м², в/в, в 1день</p> <p>Капецитабин 1000мг/м², 2 раза в день с 1-ого по 14-й дни цикла + трастузумаб 8 мг/кг (нагрузочная доза) в 1 день, далее–в поддерживающей дозе 6 мг/кг в 1 день, каждые 3 недели (только у больных с гиперэкспрессией HER2/neu в опухоли)</p>
Первичный рак печени	<p>Гемцитабин 1000 мг/м², в/в, 1 и 8 дни</p> <p>Цисплатин 25 мг/м², в/в, 1 и 8 дни</p> <p>Интервал 3 недели</p>
Рак желчного пузыря и желчевыводящих путей	<p>Гемцитабин 1000 мг/м², в/в, 1 и 8 дни</p> <p>Цисплатин 25 мг/м², в/в, 1 и 8 дни</p>

	Интервал 3 недели
Рак поджелудочной железы	Оксалиплатин 80 мг/м ² , в/в капельно в 1 день Иринотекан 180 мг/м ² , в/в капельно в 1 день Лейковорин 400 мг/м ² , в/в капельно в 1 день 5-Фторурацил 400 мг/м ² , в/в струйно в 1 день 5-Фторурацил 2400 мг/м ² , в/в капельно в течение 46 часов Интервал между циклами 2 недели
Нейроэндокринные опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы	Этопозид 120 мг/м ² -1-3 день в/в Цисплатин 75 мг/м ² - 1 день в/в Каждые 3 недели
Рак мочевого пузыря	Цисплатин 80-100 мг/м ² , в/в,1 день Гемцитабин 1000 мг/м ² /сут, в/в, 1, 8 день Интервал 21 день # Метотрексат 30 мг/м ² , в/в, 1, 15, 22 дни Винбластин 3мг /м ² , в/в, 2, 15, 22 дни Доксорубицин 30мг/м ² , в/в, 2 день Цисплатин 70 мг/м ² , в/в, 2 день Интервал 28 дней
Герминогенные опухоли	Этопозид 100 мг/м ² в/в, 40 мин1-5 дни Цисплатин 20 мг/м ² в/в, 1 час1-5 дни # Блеомицин 30 мг в/в, 2-20 мин 1,3,5 дни Этопозид 100 мг/м ² в/в, 40 мин 1-5 дни Цисплатин 20 мг/м ² в/в, 1 час 1-5 дни # Этопозид 75 мг/м ² в/в, 40 мин 1-5 дни Ифосфамид 1200 мг/м ² в/в, 1-2 часа 1-5 дни Цисплатин 20 мг/м ² в/в, 1 час 1-5 дни Уромитексан 800 мг в/в, струйно* 1-5 дни # Ифосфамид 1200 мг/м ² , в/в, 1-2 часа, 1-5 дни Цисплатин 20 мг/м ² , в/в, 1 час,1-5 дни Уромитексан 800 мг, в/в, струйно*,1-5 дни Винбластин 0,11 мг/кг, в/в струйно, 1,2 дни

	#
	Ифосфамид 1200 мг/м ² , в/в, 1-2 часа, 1-5 дни
	Цисплатин 20 мг/м ² , в/в, 1 час, 1-5 дни
	Уромитексан 800 мг, в/в, струйно*, 1-5 дни
	Паклитаксел 175 мг/м ² , в/в, 3 часа, 1 день
	#
	Паклитаксел 80 мг/м ² в/в, 1 час, 1,8 дни
	Гемцитабин 800 мг/м ² в/в, 30 мин., 1,8 дни
	Цисплатин 50 мг/м ² в/в, 1 час, 1,8 дни
	#
	Циклофосфамид 400 мг/м ² , в/в, 30 мин, 1,2 дни
	Доксорубицин 40 мг/м ² , в/в, 30 мин, 1,2 дни
	Цисплатин# 50 мг/м ² , в/в, 1 час, 1,2 дни

Приложение №2. Курсы химиотерапии, применяемые в гематологии **с высокой эметогенностью** (профилактически применяется комбинация апрепитанта/фосапрепитанта, 5-НТ₃ антагониста и дексаметазона – при использовании глюкокортикоида в основной схеме дексаметазон дополнительно не назначается)

1. DHAP (цисплатин, цитарабин, дексаметазон)
2. ESHAP (этопозид, цисплатин, цитарабин, преднизолон)
3. ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид)
4. ABVD (доксорубицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин)
5. CHOP (доксорубицин, циклофосфан, винкристин, преднизолон) при высоком индивидуальном риске (женский пол, возраст менее 55 лет, малый прием алкоголя, тошнота и рвота в анамнезе)

Курсы химиотерапии, применяемые в гематологии **со средней эметогенностью** (профилактически применяется комбинация 5НТ₃ антагониста и дексаметазона – при использовании глюкокортикоида в основной схеме дексаметазон дополнительно не назначается)

1. 3+7 (если применяется идарубицин или доза цитарабина превышает 200 мг/м² в сутки)
2. НАМ (высокие дозы цитарабина плюс антрациклин)
3. Бендамустин
4. Курсы с мельфаланом (алкераном)
5. Азацитидин
6. Клофорабин
7. Комбинации с кармустином (BCNU)

