

Эдвард Б. Рубенштейн¹, Дуглас Е. Петерсон², Марк Шуберт³, Дороти Кифи⁴, Дебора МакГир⁵,
Джозел Эпштайн⁶, Линда С. Элтинг⁷, Филип С. Фокс⁸, Кэтрин Кукслей⁷, Штефен Т. Сонис⁹

Практическое клиническое руководство по профилактике и лечению орального мукозита и мукозита желудочно-кишечного тракта после противоопухолевой раковой терапии

¹Онкологический центр Андерсона, Техасский университет, Хьюстон, Техас

²Центр здоровья Коннектикутского университета, Фармингтон, Коннектикут

³Онкологический центр Хатчинсона, Сизл, Вашингтон

⁴Клиника Роял Аделаид, Аделаида, Австралия

⁵Пенсильванский университет, Филадельфия, Пенсильвания

⁶Стоматологический колледж, Чикаго, Иллинойс

⁷Онкологический центр Андерсон, Техасский университет, Хьюстон, Техас

⁸Каролинский медицинский центр, Северная Каролина

⁹Бригэмский женский госпиталь, Бостон, Массачусетс

При поддержке образовательных грантов в направлении исследований
Национальной ассоциации по борьбе с раком и Международной ассоциации оральной онкологии

Предпосылки. Воспалению слизистой оболочки ротовой полости и желудочно-кишечного тракта могут подвергаться до 100 % пациентов, переносящих химиотерапию в высоких дозах и трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток, 80 % пациентов со злокачественными опухолями головы и шеи, получающих лучевую терапию, а также большое количество пациентов, получающих химиотерапию. Воспаление слизистой пищеварительного тракта повышает смертность и заболеваемость и способствует увеличению расходов на охрану здоровья. По этим причинам Международная ассоциация специалистов в области симптоматической терапии злокачественных новообразований и Международное общество онкологии полости рта собрали группу экспертов, чтобы изучить литературу об этом вопросе и создать на основе фактических данных методические рекомендации для предотвращения, оценки и лечения мукозита.

Методы. В период с января 1966 года по май 2002 года было опубликовано 36 экспертных обзоров литературы. В результате первой встречи в январе 2002 года был создан предварительный проект руководства, который рассмотрели на втором совещании в том же году. После этого редакционный комитет подготовил отчет о патогенезе, эпидемиологии и оценке (что также включено в предмет описания) воспалительных процессов в слизистой оболочке рта и ЖКТ, а также практические рекомендации.

Результаты. Эксперты разработали рекомендации, начиная с наиболее обоснованных клинических данных и заканчивая предложениями, когда уровень доказательности был ниже, но экспертная группа достигла консенсуса в толковании фактов. Эксперты выявили пробелы в некоторых фактах, из-за чего определенные препараты нельзя рекомендовать или не рекомендовать к применению.

Выводы. Воспаление слизистой оболочки полости рта и желудочно-кишечного тракта является распространенным побочным эффектом применения различной противоопухолевой терапии. Научно обоснованные клинические руководства представлены практикующим врачам в качестве ориентира для применения в режиме ежедневного ухода за соответствующими пациентами и как отправная точка для клинических исследователей при проведении дальнейших качественных исследований в областях, где данные либо отсутствуют, либо противоречивы.

Ключевые слова: стоматит, оральный мукозит, мукозит желудочно-кишечного тракта, практическое клиническое руководство.

Клиническая практика. Руководство по профилактике и лечению мукозита ЖКТ

Лучевая терапия: профилактика

Сульфасалазин

Методические рекомендации: эксперты предлагают использование 500 мг сульфасалазина орально дважды в день для уменьшения частоты и тяжести радиационной энтеропатии у пациентов, получающих дистанционную лучевую терапию в области таза (*уровень доказательности II, категория рекомендации B*). Радиационная энтеропатия с болями в животе и диареей возникают у 75–90 % пациентов и, как правило, начинаются на вторую или третью неделю лечения у пациентов, получающих дистанционную

лучевую терапию таких общих тазовых злокачественных новообразований, как рак простаты, прямой кишки или шейки матки. (Kilic) Кыльч и др. провели хорошо организованное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование сульфасалазина (500 мг дважды в день) или плацебо у 87-и пациентов, имеющих различные тазовые злокачественные новообразования, у которых было запланировано для приема 46–50 Грей в 23–25-ти фракциях дистанционной лучевой терапии на всю область таза. В то время как частота возникновения диареи 1–4-й степени составила 55 % среди лечившихся сульфасалазином, среди пациентов, получавших плацебо ($P = 0,001$), этот показатель составил 86 %. Ни один из пациентов в «сульфасалазин-группе» не испытал понос 4-й степени по сравнению с 16 % пациентов в группе,

получавшей плацебо. Не было никакого существенного различия в токсичности между двумя группами лечения. Чтобы объяснить механизм, лежащий в основе разницы между сульфасалазином и другими тесно связанными соединениями, такими как 5-аминосалициловая кислота (5-АСК), месалазин и олсалазин, требуется дальнейшая работа (см. ниже).

Сукральфат

Методические рекомендации: оральные сукральфат не устраняет острую диарею у пациентов с тазовыми злокачественными новообразованиями, проходящими дистанционную лучевую терапию. По сравнению с плацебо было установлено, что применение сукральфата связано с увеличением количества побочных эффектов в ЖКТ, в том числе ректального кровотечения. Следовательно, эксперты не рекомендуют использовать оральный сукральфат (*уровень доказательности 1, категория рекомендации А*).

Северная центральная группа лечения рака провела хорошо продуманное рандомизированное контролируемое исследование применения орального сукральфата (1,5 г каждые шесть часов) и плацебо у 125-ти пациентов, получавших 45–53,5 Грей дистанционной лучевой терапии в дозах 1,7–2,1 Грей в день. Среди 123-х анализируемых больных у 53 % пациентов, получавших сукральфат, диарея была от умеренной до тяжелой степени и только у 41 % пациентов, получавших плацебо. Значительно больше пациентов «сукральфат-группы» сообщили о недержании кала, о необходимости защиты одежды и более интенсивной тошноте по сравнению с группой, получавшей плацебо ($P < 0,05$ для всех сравнений). В ходе многоцентрового двойного слепого исследования с участием пациентов с клинически локализованными злокачественными новообразованиями предстательной железы, у которых было запланировано получение заключительной лучевой терапии (≥ 60 Грей, максимальное количество поля под большой седалищной вырезкой), 335 пациентов были рандомизированы для получения 3 г сукральфата или плацебо два раза в день. По самоотчетам пациентов, не было никакого существенного различия в частоте стула, консистенции, слизи или боли ($P > 0,20$ для всех сравнений); однако в «сукральфат-группе» зафиксировано увеличение количества случаев обращения с кровотечением прямой кишки (64 %) по сравнению с группой, получавшей плацебо (47 %; $P = 0,001$).

О'Брайен и др. оценивали использование сукральфат-ректальных клизм по сравнению с плацебо, начиная с начала лучевой терапии злокачественных новообразований простаты и продолжая в течение двух недель после завершения лучевой терапии для предотвращения острого проктита. Пациенты оценивались ежемесячно в течение трех месяцев, а затем каждые шесть месяцев в течение пяти лет. Сукральфат проявил себя не лучше, чем плацебо, в снижении риска возникновения острого радиационно-индуцированного проктита. Пропорциональное моделирование рисков применения Кокса показало, что самооценка пациента умеренной или тяжелой ректальной боли было лучшим прогностическим фактором последующего развития отдаленных последствий излучения, связанных с токсичностью. Не было никаких существенных различий в отдаленных ректальных кровотечениях между «сукральфат» и «плацебо-обработанными» группами.

5-АСК, месалазин и олсалазин

Методические рекомендации: эксперты не рекомендуют 5-АСК и сопутствующие примеси месалазина и олсалазина для профилактики возникновения желудочно-кишечного мукозита (*уровень доказательности I, категория рекомендации А*). В трех отдельных исследова-

ниях было установлено, что 5-АСК, месалазин и олсалазин не принесли никакой пользы или вызвали понос больше, чем это произошло с «плацебо-пациентами», получающими лучевую терапию в области таза. Vaughan и др. рандомизировали 73-х пациентов, которые проходили лучевую терапию в области таза, получили 5-АСК или плацебо и в результате сообщили о более сильной диарее ($P = 0,070$), более тяжелой диарее ($P = 0,014$) и большем количестве дней в неделю с диареей ($P = 0,026$) в группе, получавшей 5-АСК, по сравнению с группой, получавшей плацебо. В двойном слепом многоцентровом исследовании Resbeut и др. рандомизировали 153 пациента, получавших ≥ 45 Грей дистанционной лучевой тазовой терапии для получения 4 г месалазина или плацебо в день. Показатели частоты случаев диареи были одинаковыми в обеих группах (69 % – «месалазин-группа», 66 % – «группа плацебо»; $P = 0,22$), хотя зафиксированы обращения «месалазин-группы» с более тяжелой диареей на 15-й день по сравнению с группой, получавшей плацебо ($P = 0,006$). Martenson и др. рандомизировали пациентов, которые проходили лучевую терапию в области таза, для получения 500 мг олсалазина или плацебо перорально два раза в день. Авторы рано прекратили изучение эффекта лечения у 58-и анализируемых больных, потому что диарея встречалась чаще и была более тяжелой у «олсалазин-пациентов».

Лучевая терапия: лечение

Сукральфат-клизмы

Методические рекомендации: группа экспертов предлагает использование сукральфат-клизм для управления хроническим радиационно-индуцированным проктитом у пациентов с ректальным кровотечением (*уровень доказательности III, категория рекомендации B*). Считается, что хронический радиационный проктит или проктосигмоидит возникает из-за фиброза кишечной стенки вместе со склерозом сосудов, ведущим к ишемии. Его частота находится в диапазоне от 2 до 20 %. Факторы риска возникновения проктита радиационного происхождения включают более высокие дозы радиационной терапии, внутриполостной радиотерапии, а также использование радиосенсибилизаторов. Это условие может чаще встречаться у пациентов, которые испытали проктит ранее. Клинические проявления включают диарею, тенезмы, urgency и кровотечение из прямой кишки, которые часто являются довольно серьезными состояниями, требующими переливания крови. Кочхар и соавт. рандомизировали 37 последовательных пациентов с радиационно-индуцированным проктитом для 4-недельного курса приема сульфасалазина (3 г орально плюс ректальные «преднизолон-клизмы» два раза в день) или ректальных «сукральфат-клизм» два раза в день плюс плацебо орально. Обе схемы были связаны со значительным клиническим улучшением и улучшением при эндоскопической оценке. Во втором исследовании те же исследователи оценили 26 последовательных пациентов с радиационно-индуцированным проктитом и устойчивым ректальным кровотечением, чье состояние не улучшилось в ответ на применение слабительных препаратов, сульфасалазина и кортикостероидов местного действия. Все пациенты получали сукральфат-ректальные клизмы (20 мл 10 % суспензии сукральфата, растворенного в воде, два раза в день). После четырех недель терапии все 26 пациентов сообщили о снижении тяжести ректального кровотечения ($P < 0,01$). При среднем периоде наблюдения 45,5 месяца у 17-ти пациентов не было никаких дальнейших кровотечений.

Другие методы лечения хронического лучевого проктита с кровотечением включают аргоновую коагуляцию, электрокоагуляцию, лечение формалином, а также гипербарическое лечение кислородом. Хотя эти методы

лечения не были рассмотрены в рандомизированных контролируемых исследованиях, результаты когортных исследований обнадеживают, особенно при лазерном и формалин-лечении. Из-за отсутствия рандомизированных исследований и ограниченного опыта лечения этими методами группа экспертов считает, что в настоящее время конкретные рекомендации о лечении этими методами не являются оправданными.

Стандартная доза химиотерапии: профилактика

Ранитидин и омепразол

Методические рекомендации: эксперты рекомендуют ранитидин или омепразол для профилактики боли в эпигастрии после лечения циклофосфамидом, метотрексатом, а также 5-ФУ или после лечения 5-ФУ с фолиевой кислотой слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (или с < 3-эрозий) были рандомизированы в группы с применением мизопростала (400 мкг дважды в день), омепразола (20 мг один раз в день) или плацебо до лечения циклофосфамидом, метотрексатом и 5-ФУ или только 5-ФУ. Через семь дней после завершения второго курса химиотерапии все пациенты прошли последующую эндоскопию. Для снижения клинически значимой боли в эпигастрии и/или изжоги омепразол был более эффективен, чем мизопростол или плацебо, а уменьшение количества возникновения язв желудка и двенадцатиперстной кишки было связано с его использованием. В последующем исследовании 228 пациентов с эндоскопически нормальной эпигастрией и слизистой двенадцатиперстной кишки (или с < 3-эрозий) были рандомизированы для приема омепразола (20 мг один раз в день), ранитидина (300 мг один раз в день) или плацебо перед лечением циклофосфамидом, метотрексатом и 5-ФУ или с 5-ФУ. Общие эндоскопические показатели после химиотерапии были значительно выше, чем до начала лечения, у пациентов, рандомизированных для получения плацебо или ранитидина, но не омепразола. Острые язвы встречались реже у больных, получавших омепразол ($P = 0,0001$) или ранитидин ($P = 0,0315$), по сравнению с пациентами, получавшими плацебо; аналогично боли в эпигастриальной области и изжога возникали в общем значительно реже в группе получения омепразола ($P = 0,00124$) и ранитидина ($P = 0,038$) по сравнению с «плацебо-группой».

Стандартная доза химиотерапии: лечение

Октреотид

Методические рекомендации: когда лоперамид не справляется с диареей, вызванной стандартной дозой или высокодозной химиотерапией, связанной с ТКСК, экспертная группа рекомендует применять октреотид в дозе не менее 100 мкг подкожно два раза в день (*уровень доказательности II, категория рекомендации A*). Диарея, индуцированная химиотерапией, является распространенной клинической проблемой, связанной с использованием некоторых лекарств для лечения рака толстой кишки и других твердых (солидных) опухолей (5-ФУ, иринотекан) и с высокодозной химиотерапией в сочетании с ТКСК. Иринотекан-индуцированная диарея возникает во второй фазе: острый синдром (в течение первых 24-х часов), который опосредуется ацетилхолином и блокируется атропином, с последующей

задержкой фазы, являющейся воспалительной. По данным Национального института общих критериев токсичности рака, диарея 3–4-й степени с задержкой фазы может достигнуть 25 %.

Октреотид, аналог соматостатина, регулирует кишечные воды и транспортировку электролита, ингибирует гормоны кишки (серотонин, вазоактивный кишечный пептид, гастрин, инсулин, секретин, глюкагоны и панкреатический полипептид), а также сохраняет барьерную функцию эпителия. Множественные клинические испытания октреотида показали, что он эффективен при уменьшении диареи, вызванной химиотерапией, связанной со стандартными дозами. Четыре исследования с участием пациентов, которые получали высокие дозы химиотерапии с ТКСК, показывают, что октреотид также является эффективным препаратом в таких условиях. В доклинических моделях фракционированной радиотерапии снижение как острой, так и последующей хронической кишечной токсичности связано с применением октреотида во время облучения и в течение двух недель после завершения облучения. Необходимы дополнительные исследования, чтобы определить роль октреотида в защите слизистой пациентов, получавших радиотерапию с сопутствующей химиотерапией или без нее.

Комбинация химио- и лучевой терапии: профилактика

Амифостин

Методические рекомендации: группа экспертов предлагает использовать амифостин для подавления эзофагита, вызванного химио- и радиотерапией у пациентов с немелкоклеточным раком легких (*уровень доказательности III, категория рекомендации C*).

Использование комбинированной модели терапии, такой как сопутствующая радио- и химиотерапия, при лечении немелкоклеточного рака легких повышает степень влияния на опухоли, но связано с более высокими показателями острого и хронического эзофагита. Следовательно, исследователи применяли стратегии, использующие радиопротекторы для минимизации токсичности. Недавно Komaki и соавт. сообщили о промежуточных результатах проспективного рандомизированного исследования III фазы комбинированной химиотерапии и лучевой терапии с учетом амифостина и без него пациентов с немелкоклеточным раком легких. Обе группы получали 1,2 Грей за фракцию по две фракции в день, вводимые пять раз в неделю вместе с эпопозидом (50 мг дважды в день), их вводили орально за 30 минут до лучевой терапии на 1–10-й дни и повторяли введение на 29-й день, а цисплатин (50 мг/м²) вводили внутривенно на 1, 8, 29 и 36-й дни. Амифостин-принимавшая группа получила 500 мг амифостина внутривенно два раза в неделю перед химиолучевой терапией. Тяжелая форма эзофагита (определенная по потребности в приеме морфина для контроля боли) была значительно ниже в группе, получавшей амифостин (7,4 %), по сравнению с группой, которая его не получала (31 %; $P = 0,03$). У 53-х пациентов предварительные выводы также показали более низкий уровень острой пневмонии (3,7 %) среди пациентов, получавших амифостин, по сравнению с контрольной группой (23 %; $P = 0,037$). Переходная гипотония достоверно чаще встречается у пациентов, которые получали амифостин (70 %), по сравнению с контрольной группой (3,8 %; $P = 0,0001$); однако только один пациент прекратил терапию из-за гипотонии.

Эксперты ограничили свои рекомендации по конкретной клинической ситуации, описанной выше, и предлагают разъяснить свою точку зрения на данные факты. Амифостин является тиол-содержащей лекарственной

формой, которая дефосфорилируется при участии щелочной фосфатазы в активный метаболит WR-1065, который действует как мощный поглотитель АФК. Теоретически, этот механизм действия будет служить рациональной основой для использования амифостина в качестве препарата для предотвращения появления мукозита, вызванного химиотерапией, лучевой терапией и сопутствующей химиорадиотерапией. В настоящее время амифостин утверждается Управлением по надзору за пищевыми продуктами и медикаментами США (FDA) только для снижения совокупной почечной токсичности, связанной с повторными дозами приема цисплатина у больных с распространенным раком яичников или немелкоклеточным раком легких и для снижения остроты состояния от умеренной до тяжелой сухости во рту у пациентов, перенесших послеоперационную лучевую терапию злокачественных новообразований головы и шеи. Некоторые отчеты показали, что использование амифостина связано с уменьшением воспаления слизистой оболочки у пациентов, получающих лучевую терапию головы и шеи, таза и грудной клетки, в то время как другие исследования не смогли продемонстрировать аналогичные результаты.

Использование амифостина осложняется его острой токсичностью (а именно возникновением тошноты, рвоты, артериальной гипотензии, аллергических реакций и нарушения вкуса), которая может вызвать необходимость приостановить или прекратить амифостин-терапию. Кроме того, неясно, можно ли острую токсичность амифостина уменьшить путем подкожного введения в отличие от внутривенного введения, которое является утвержденным методом. Другой значительной проблемой использования амифостина является селективность его действия на нормальные ткани по сравнению с действием на опухолевые клетки. Существуют теоретические опасения, что амифостин может защитить не только нормальную ткань, но и опухолевые клетки от воздействия лучевой терапии. Были опубликованы не слишком убедительные факты проведенных испытаний по данному вопросу, хотя клинические испытания, описанные в литературе, не предполагают, что лечение пациентов амифостином имеет недостаточную эффективность по сравнению с контрольными группами. Соответственно, эксперты считают доказательства целесообразности использования амифостина недостаточными для разработки методических рекомендаций в рамках раздела лучевой и химиотерапии.

Обсуждение

Используя современный, научно обоснованный подход, группа экспертов MASCC/ISOO оценила медицинскую литературу последних 36-ти лет. В целом качество сообщаемых клинических испытаний не отвечает современным стандартам. Это не означает, что исследования не имеют ценности; тем не менее методологические недостатки ставят под сомнение способность экспертов разработать обстоятельное методическое руководство. Следовательно, группа экспертов предлагает изложенные материалы в качестве промежуточной оценки и отправной точки для последующей доработки. Учитывая данные выводы в текущем контексте, эксперты также настаивают, чтобы авторский коллектив обобщил последние материалы на данную тематику, опубликованные после завершения работы группы экспертов над обзором.

С момента последней совместной работы группы экспертов на международных конференциях в кратких обзорах, научных статьях и специализированных выпусках прессы описан ряд препаратов для профилактики и лечения воспаления слизистой оболочки. Хотя некоторые из

этих препаратов являются многообещающими, а доказательства в пользу их использования имеют довольно высокий уровень, эксперты не могли оценить изложенные факты с той же строгостью, как литературу, которая была тщательно изучена. Тем не менее эти препараты вызывают обоснованный интерес, чтобы оправдать краткое резюме о них.

Последние обзоры

Фактор роста кератиноцитов человека 2 (ФРК-2; *kerifermin*) был оценен в многоцентровом испытании II фазы при участии 42-х пациентов с различными злокачественными новообразованиями, получившими кондиционирующий режим химиотерапии перед прохождением аутологичных ТКСК. *Kerifermin* значительно снижает заболеваемость оральным мукозитом 2–4-й категории. Рекомбинантный человеческий фактор роста кератиноцитов 1 (*rHuKGF-1*; палифермин) был оценен при многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациентов II фазы с раком головы и шеи, которые получали стандартную или гиперфракционированную дозу лучевой терапии с сопутствующей химиотерапией. «Палифермин-группа» показала более низкий уровень и короткую продолжительность заболевания мукозитом по сравнению с группой, получавшей плацебо. III ключевая фаза испытаний с участием пациентов, перенесших трансплантацию после лечения различных гематологических злокачественных заболеваний, показала, что палифермин значительно снижает заболеваемость и продолжительность тяжести орального мукозита ($P < 0,0001$).

AES-14, который вводится в составе L-глутамина, увеличивающего эффективность его всасывания, оценивался III фазой испытаний пациентов с солидными (твердыми) опухолями и высоким риском проявления орального мукозита, вызванного химиотерапией. Пациенты, получавшие AES-14, имели более низкую степень мукозита (Grade ≥ 2) по сравнению с пациентами, получавшими плацебо.

Isegapan, аналог *protegrin-1* и природный пептид с широким спектром бактерицидной активности, был оценен в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании пациентов, перенесших трансплантацию, которые получали стоматотоксическую терапию. К сожалению, 102 пациента (32 %) оказались под воздействием ошибочно полученной дозы препарата, вызванной недостатками компьютеризированной системы распределения. Среди 163-х пациентов, рандомизированных на получение *isegapan*, и 160 пациентов – на получение плацебо заболеваемость оральным мукозитом не показала статистически значительной разницы. В подгруппе пациентов, запланированных на ТКСК и прошедших кондиционированный режим химиотерапии с высокой вероятностью развития мукозита, оральный триклозан демонстрирует снижение заболеваемости и продолжительности язвенного орального мукозита.

В 2002 году *Gelclair* был одобрен Управлением по надзору за пищевыми продуктами и медикаментами как средство первого класса для лечения и облегчения боли, связанной с поражениями ротовой полости различной этиологии, в том числе орального мукозита или стоматита, которые могут быть вызваны химиотерапией или радиотерапией. В открытом исследовании с участием 30-ти пациентов *Gelclair* проявил себя как безопасное и эффективное средство при улучшении оценки болевых, глотательных и пищевых показателей. Контролируемые данные клинических испытаний еще недоступны для таких препаратов, как поливинилпирролидон, гиалуронат натрия и глициретиновая кислота.

Препараты с недостаточными доказательствами для включения в рекомендации

Препарат	Применение	Ссылка(и)
Орально		
Amifostine	Профилактика	Antonadou et al., 2001; Komaki et al., 2002
Azelastine	Профилактика	Osaki et al., 1994
Chamomile	Профилактика и лечение	Carl and Emrich, 1991; Fidler et al., 1996
Chlorhexidine	Профилактика	McGaw and Belch, 1985; Ferretti et al., 1990; Rutkauskas and Davis, 1993; Epstein et al., 1992; Dodd et al., 1996
Clarithromycin	Профилактика	Yuen et al., 2001
Clindamycin	Терапия	Donnelly et al., 1993
Coatings for surface, mucoadherent (various)	Обезболивание	Ishii et al., 1990; LeVeque et al., 1992; Oguchi et al., 1998; Redding and Haveman, 1999; Yamamura et al., 1999
Cyanoacrylate-based tissue adhesives	Обезболивание	Kutcher, 2001; Perez et al., 2000; Narang, 2001
Cytokines and growth factors		
Granulocyte–colony-stimulating factor	Профилактика и лечение	Crawford et al., 1999; Schneider et al., 1999; Mascarin et al., 1999; Karthaus et al., 1998
Granulocyte-macrophage–colony-stimulating factor	Профилактика и лечение	Makkonen et al., 2000; Tejedor et al., 2000; Crawford et al., 1999; Wagner et al., 1999; Chi et al., 1995; Bez et al., 1999; Saarilahti et al., 2001; Hejna et al., 2001; Sprinzl et al., 2001; van der Lelie et al., 2001; Cartee et al., 1995
Gelclair	Лечение	Smith, 2001; Innocenti et al., 2002
Immunoglobulin	Профилактика	Schedler et al., 1994; Schedler et al., 1997; Mose et al., 1997
Nonsteroidal antiinflammatory drugs	Лечение	Pillsbury et al., 1986; Rymes et al., 1996; Tanner et al., 1981
Pilocarpine	Профилактика и лечение	Warde et al., 2002; Awidi et al., 2001
Polaprezinc	Профилактика	Masayuki et al., 2002
PTA	Лечение	Bondi et al., 1997
Povidone iodine	Профилактика	Rahn et al., 1997; Adamietz et al., 1998
Prostaglandin E2analogue	Профилактика и лечение	Matejka et al., 1990; Porteder et al., 1988; Pretnar et al., 1989; Labar et al., 1993; Hanson et al., 1997
Prostaglandin inhibitor	Лечение	Pillsbury et al., 1986; Tanner et al., 1981
Silver nitrate	Лечение	Maciejewski et al., 1991
Sodium alginate	Лечение	Oshitani et al., 1990
Steroids	Лечение	Leborgne et al., 1998; Barrett, 1990; Wolff et al., 1998
Tetrachlorodecaoxide	Лечение	Malik et al., 1997
Traumeel S	Лечение	Oberbaum, 1998; Oberbaum et al., 2001
Tretinoin cream (0.1 %)	Лечение	Cohen et al., 1997
Gastrointestinal		
Amifostine	Лечение	Kligerman et al., 1992; Mitsuhashi et al., 1993; Montana et al., 1992
Butyric acid	Лечение	Vernia et al., 2000
Glutamine	Лечение	Daniele et al., 2001; Savarese et al., 2000; Decker-Baumann et al., 1999
Misoprostol	Лечение	Khan et al., 2000

Недостаточность доказательств

Для облегчения будущих исследований и с целью обратить внимание на области, которые могут принести пользу от качественно проведенных испытаний, группа специалистов представляет ряд собранных рассмотренных ранее фактов, определенных как недостаточные для рекомендаций в пользу или против использования некоторых препаратов (табл.). Обоснования и возможные механизмы действия исследованных препаратов в потенциальной терапии весьма разнообразны, включая препараты для защиты поверхности слизистой оболочки, противовоспалительные и антимикробные средства, факторы роста и препараты, которые трудно классифицировать. С точки зрения механизма действия этих препаратов, некоторые из них являются потенциально привлекательными, т. к. подразумевают нацеленность на конкретные факторы, участвующие в этиологии воспаления слизистой оболочки; тем не менее доказательств в поддержку эффективности этих препаратов недостаточно убедительны для разработки методических рекомендаций. Амифостин является хорошим примером одного из таких препаратов. Логическое обоснование использования других потенциальных препаратов для профилактики или лечения воспаления слизистой оболочки представляются ограниченными, базируясь на нашем текущем понимании патофизиологии мукозита. На основе предложенных механизмов действия противомикробных препаратов, таких как комбинированный полимиксин E, тобгугуцил и амфотерицин или монопрепарат isegapan, можно показать отсутствие соответствующих обоснованных механизмов действия для профилактики воспаления слизистой оболочки и, вероятно, обеспечить некоторый положительный эффект только для пациентов с поздней стадией язвенного мукозита и проявлениями бактериальной суперинфекции.

Обучающие занятия и будущие направления

Группа экспертов считает, что многие из изученных препаратов потенциально полезны, но недостатки исследований исключают возможность их включения в разработку методических рекомендаций. Испытания включали одиночные исследования, недостаточно убедительные, недостаточно качественно контролируемые при осведомленности исследователей и исследуемых о применяемых препаратах, а также содержащих другие конструктивные недостатки. В других случаях многочисленные исследования продемонстрировали противоречивые результаты, которые не позволили группе экспертов включить основанные на них рекомендации или предложения в методическое руководство. Новые, хорошо разработанные, достаточно убедительные, а также надлежащим образом выполненные исследовательские работы необходимы для того, чтобы определить значимость применения различных препаратов, которые могут или не могут быть эффективными при предотвращении или лечении мукозита. Чтобы быть полезными и получить возможность сравнить их друг с другом, новые исследования должны включать механизм контроля, который представлен текущим стандартом медицинской помощи, и использовать шкалу воспаления слизистой оболочки с четко установленными психометрическими свойствами. Стандартные протоколы ухода за полостью рта должны быть минимальными для контролирования. Эти стандартные элементы должны сочетаться с протоколом-предписанием анальгетиков и другой поддерживающей терапией наряду с отсутствием осведомленности о применяемых препаратах в процессе исследования как со стороны исследователя, так и со стороны пациента. Будущие исследования мукозита должны иметь соответствующие параметры выборки для проверки гипотез.

Испытания радиопротекторов должны включать описание долгосрочных последствий терапии для расчета периода развития заболевания наряду с показателями уровня реагирования и выживаемости, чтобы убедиться, что пациенты не страдают от недостаточного контроля опухоли в интересах лучшей поддерживающей терапии. Кроме того, эти исследования должны приводить показатель досрочного прекращения участия в исследовании, уровень нежелательных событий, а также причины их снятия с исследования. Различия в причинах исключения из исследования важны, и исследователи должны учитывать пациентов, которые отказались от лечения воспаления слизистой оболочки из-за неэффективности или токсичности тестируемого препарата, так же, как и пациентов, которые отказываются по причине токсичности противораковой терапии. Важные конечные показатели исследования должны включать данные об использовании ресурсов, функциональные результаты, пищевые показатели, уровень инфицирования и критерии оценки кровотечения.

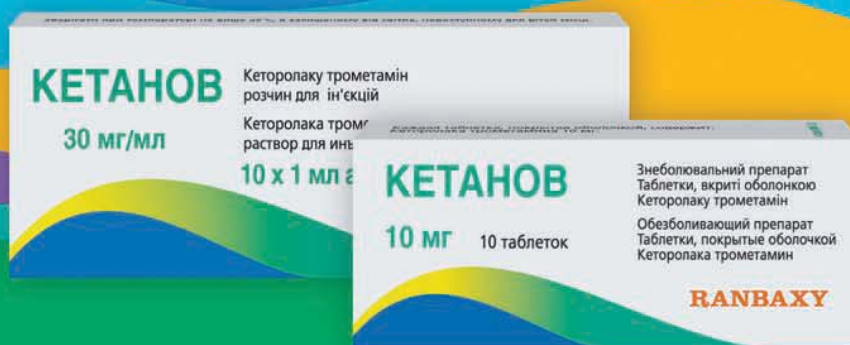
Мукозит алиментарного тракта, включающий в себя оральный мукозит и мукозит ЖКТ, – сложный процесс. Крайне маловероятно, что единичная терапия будет предотвращать или лечить этот побочный эффект противоопухолевой терапии. Локальное или местное лечение может быть полезным при определенных обстоятельствах, их можно объединить с другими препаратами местного действия или препаратами системного действия. Биодоступность локальной терапии нужно оценивать на ранних стадиях до середины стадии в процессе разработки клинических программ. Вполне вероятно, что в будущем комбинации препаратов будут использоваться для предотвращения или лечения сложных проявлений мукозита у пациентов, получающих сопутствующую химиотерапию и радиотерапию рака головы и шеи, рака легких, или у пациентов, получающих высокие дозы химиотерапии с аллогенной трансплантацией стволовых клеток. Неоднократно сообщалось о заболеваемости мукозитом детей, получающих противоопухолевую терапию. Кроме того, исследования противомукозитных препаратов в педиатрическом обществе встречаются редко. Группа экспертов поддерживает программы развития клинических исследований перспективных препаратов для лечения детей, больных раком, которые подвергаются риску возникновения мукозита алиментарного тракта, а также клиническим исследователям предлагается публиковать факты об интенсивности мукозита в результате лечения противораковыми методами в порядке, аналогичном тому, в котором они публикуются для взрослых. Наконец, область исследования влияния мукозита нуждается в разработке системы оценки или классификации для определения мукотоксического потенциала режимов противоопухолевой терапии. Группа экспертов поддерживает исследователей, сообщающих об исследованиях новых стратегий противоопухолевой терапии, для представления данных об интенсивности мукозита в результате применения этих стратегий лечения с использованием стандартизированных методов отчетности. Смешивание всех видов мукозита в одну группу останавливает изучение экспертами симптоматической терапии потенциала новых методов лечения мукозита. Система классификации необходима для использования в клинических испытаниях новых препаратов, которые могут предотвратить или вылечить этот серьезный побочный эффект противоопухолевой терапии, также она необходима для сравнения испытаний перспективных препаратов.

Список литературы находится в редакции.

КЕТАНОВ

(KETANOV)

- ✓ Не має відомого впливу на опіатні рецептори¹
- ✓ Відпускається за звичайним рецептом¹
- ✓ Наявність протизапальної дії¹



Характеристика.

Склад: діюча речовина: ketorolac trometamine. Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні і протиревматичні засоби. Код АТХ M01A B15. Спосіб застосування та дози. Таблетки бажано приймати під час або після їди. Препарат рекомендується лише для короточасного застосування (до 7 діб). З метою мінімізації побічних ефектів препарат слід застосовувати у найменшій ефективній дозі протягом найкоротшого періоду часу, що необхідний для контролю симптомів. Рекомендована початкова доза кеторолаку трометаміну, розчину для внутрішньом'язових ін'єкцій, становить 10 мг із наступним введенням по 10-30 мг кожні 4-6 годин (за необхідності). У початковому післяопераційному періоді кеторолаку трометаміну при необхідності можна вводити кожні 2 години. Слід призначати мінімальну ефективну дозу. Загальна добова доза не має перевищувати 90 мг для пацієнтів молодого віку, 60 мг – для пацієнтів літнього віку, пацієнтів з нирковою недостатністю та масою тіла менше 50 кг. Максимальна тривалість лікування не має перевищувати 2 дні.

Лікувальні властивості.

Показання (таблетки). Короточасне лікування болю помірної інтенсивності, включаючи післяопераційний біль.

Показання (ін'єкції). Купірування помірного та сильного післяопераційного болю протягом нетривалого часу.

Побічні реакції.

З боку травного тракту: пептична виразка, перфорація або шлунково-кишкова кровотеча, іноді: фатальна (особливо у людей літнього віку), нудота, диспепсія, шлунково-кишковий біль, відчуття дискомфорту у животі, криваве блювання, гастрит, езофагіт, діарея, відрижка, запор, метеоризм, відчуття переповнення шлунка, мелена, ректальна кровотеча, виразковий стоматит, блювання, крововиливи, перфорація, панкреатит; загострення коліту та хвороба Крона. З боку центральної нервової системи: тривожність, порушення зору, неарит зорового нерва, сонливість, запаморочення, головний біль, підвищена пітливість, сухість у роті, нервозність, парестезія, функціональні порушення, депресія, ейфорія, судороги, посилена спрага, нездатність сконцентруватися, безсоння, нездужання, підвищена втомлюваність, збудження, вертиго, порушення смакових відчуттів та зору, міалгія, незвичайні сновидіння, сплутаність свідомості, галюцинації, гіперкінезія, втрата слуху, дзвін у вухах, асептичний менингіт з відповідною симптоматикою, психотичні реакції, порушення мислення. З боку сечовидільної системи: підвищена частота сечовипускання, олігурія, гостра ниркова недостатність, гіпонатріємія, гіперкаліємія, гемолітичний уремійний синдром, біль у боці (з/без гематурії), підвищений вміст сечовини та креатиніну у сироватці крові, інтерстиціальний нефрит, затримка сечі, нефротичний синдром, безплідність, ниркова недостатність. З боку печінки: порушення функції печінки, гепатит, жовтяниця та печінкова недостатність. З боку серцево-судинної системи: приливи крові до обличчя, брадикардія, блідість, артеріальна гіпертензія, пальпітація, біль у грудній клітці, виникнення набряків, серцева недостатність. Дані клінічних та епідеміологічних досліджень свідчать, що застосування деяких НПЗЗ, особливо у високих дозах та тривалий час, може бути асоційоване з підвищеним ризиком розвитку артеріальних тромбоемболічних ускладнень (інфаркт міокарда або інсульт). З боку системи дихання: задишка; астма, набряк легень. З боку системи крові: пурпура, тромбоцитопанія, нейтропенія, агранулоцитоз, апластична та гемолітична анемія. З боку шкіри: свербіж, кропив'янка, фоточутливість шкіри, синдром Лайєлла, бульозні реакції, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (дуже рідко), екзофоліативний дерматит, макулопапульозні висипання. Гіперчутливість: повідомлялось про розвиток реакцій підвищеної чутливості, що включають неспецифічні алергічні реакції та анафілаксію, реактивність респіраторного тракту, включаючи астму, погіршення перебігу астми, бронхоспазм, набряк гортані або задишку, а також різноманітні порушення з боку шкіри, що включають висипання різних типів, свербіж, кропив'янку, пурпуру, ангіоневротичний набряк та у поодиноких випадках – екзофоліативний та бульозний дерматит (включаючи епідермальний некроліз та мультиформну еритему). Такі реакції можуть спостерігатися у пацієнтів з або без відомої гіперчутливості до кеторолаку або до інших нестероїдних протизапальних засобів. Вони також можуть спостерігатися в осіб, у яких в анамнезі був ангіоневротичний набряк, бронхоспазматична реактивність (наприклад, астма та поліпи в носі). Анафілактоїдні реакції, такі як анафілаксія, можуть мати фатальний наслідок. Інші: післяопераційна кровотеча з рани, гематома, носова кровотеча, подовження тривалості кровотечі, астенія, набряки, збільшення маси тіла, підвищення температури тіла.

1. Інструкція з медичного застосування препарату Кетанов.

Дана інформація не є рекламою та призначена виключно для дипломованих спеціалістів медичної сфери для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах на медичну тематику.

Увага! Є протипоказання!

Рекомендуємо ознайомитися з інструкцією по використанню, яка додається до лікарського засобу.

Р.П. № UA/2596/01/01 від 15.02.2010. Р.П. № UA/2596/02/01 від 14.05.2010.

RANBAXY
www.ranbaxy.com.ua

