

Профилактика и лечение тошноты и рвоты у больных, получающих химио- и лучевую противоопухолевую терапию

Тошнота и рвота являются одним из наиболее частых побочных эффектов химиотерапии (ХТ) и существенно ухудшают качество жизни больных.

Типы тошноты и рвоты

- Острая рвота развивается в первые 24 ч после ХТ, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.
- Отсроченная рвота развивается на 2-5 сутки после начала ХТ, менее интенсивна, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой.
- Условно-рефлекторная рвота представляет собой классический условный рефлекс на ХТ 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 ХТ.
- Неконтролируемая (breakthrough – «прорывная») тошнота и рвота развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции.
- Рефрактерная рвота возникает на последующих циклах ХТ при неэффективности противорвотной профилактики и/или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения.

Эметогенный потенциал противоопухолевого препарата

Под уровнем эметогенности понимается риск развития рвоты у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии. Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC/ESMO представлена в табл. 1.

Таблица 1.

Эметогенный потенциал противоопухолевых препаратов (в монотерапии), схем и режимов.

Рекомендации MASCC / ESMO 2016 г., ASCO 2017 г.

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приема внутрь
Высокий (рвота у 90% больных и более)	антрациклин/циклофосфамид комбинация дакарбазин кармустин мехлорэтамин	гексаметилмеламин прокарбазин

	стрептозоцин циклофосфамид $\geq 1500 \text{ мг/м}^2$ цисплатин	
Умеренный (рвота у 30–90% больных)	азацитидин алемтузумаб бендамустин даунорубицин доксорубицин идарубицин иринотекан ифосфамид карбоплатин клофарабин оксалиплатин темозоломид тиотепа трабектедин циклофосфамид $< 1500 \text{ мг/м}^2$ цитарабин $> 1000 \text{ мг/м}^2$ эпирубицин	бозутиниб винорельбин иматиниб кризотиниб ленватиниб темозоломид церитиниб циклофосфамид
Низкий (рвота у 10–30%)	атезолизумаб афлиберцепт блинатумомаб бортезомиб брентуксимаб ведотин винфлунин гемцитабин доксорубицин пегилированный липосомальный доцетаксел иксабепилон ипилимумаб кабазитаксел карфилзомиб катумаксомаб метотрексат митоксантрон	акситиниб афатиниб вандетаниб венетоклакс вориностат дабрафениб дазатиниб ибрутиниб иксазомиб капецитабин кобиметиниб лапатиниб леналидомид нилотиниб олапариб осимертиниб

	митомицин наб-паклитаксел паклитаксел панитумумаб пеметрексед пертузумаб темсиролимус топотекан трастузумаб эмтанзин цетуксимаб цитарабин $\leq 1000 \text{ мг/м}^2$ элотузумаб эрибулин этопозид 5-фторурацил	пазопаниб палбоциклиб панобиностат регорафениб сунитиниб тегафур урацил траметиниб флударабин эверолимус этопозид
Минимальный (<10% больных)	бевацизумаб блеомицин бусульфан винбластин винкристин винорельбин даратумумаб кладрибин ниволумаб обинутузумаб офатумумаб пембролизумаб пиксантрон рамуцирумаб ритуксимаб трастузумаб флударабин	вемурафениб висмодегиб гепитиниб гидроксимочевина мелфалан метотрексат помалидомид руксолитиниб сорафениб хлорамбуцил эрлотиниб б-тиогуанин

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

Эметогенность комбинированного режима ХТ 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.

Курсы ХТ, применяемые в гематологии, с высокой эметогенностью:

- DHAP
- ESHAP
- ICE
- ABVD
- CHOP при высоком индивидуальном риске (женский пол, возраст <55 лет, малый прием алкоголя, тошнота и рвота в анамнезе)

Курсы ХТ, применяемые в гематологии, со средней эметогенностью

- 3+7 (если применяется идарубицин или доза цитарабина превышает 200 мг/м² в сутки)
- HAM (высокие дозы цитарабина плюс антрациклин)
- Комбинации с мелфаланом
- Комбинации с кармустином (BCNU)

Противорвотные препараты

Основные препараты для профилактики тошноты и рвоты, а также особенности их использования представлены в табл. 2.

Таблица 2.

Группы препаратов и препараты для лечения тошноты и рвоты

Группы препаратов/препараты	Особенности применения
Антагонисты 5-HT ₃ -рецепторов: ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палоносетрон	У пациентов с врожденным долгосрочным QT-синдромом следует избегать применения препаратов первого поколения 5-HT ₃ -антагонистов, за исключением палоносетрона, который не оказывает влияния на параметры ЭКГ (интервал QT). Рекомендуется мониторинг ЭКГ у больных с признаками кардиальных нарушений, включая сердечную недостаточность, брадиаритмию. Также необходимо оценить показатели калия и магния и провести

	<p>симптоматическую терапию в случае клинически значимых отклонений.</p> <p>Палоносетрон является препаратом последнего поколения, имеет самый длительный период полувыведения (до 40 часов), в 100 раз более сильное сродство к 5HT₃ рецепторам, чем препараты первого поколения. Применяется однократно с 1-го дня 1-го цикла при однодневном курсе ХТ и через день - при многодневном курсе ХТ.</p>
Кортикостероиды: дексаметазон	<p>Дексаметазон не назначают дополнительно при проведении режимов ХТ, уже содержащих дексаметазон. Дексаметазон противопоказан при терапии интерлейкином-2 и интерферонами.</p>
Антагонисты NK ₁ -рецепторов: апрепитант, фосапрепитант	<p>Являются умеренными ингибиторами и индукторами CYP3A4, что необходимо учитывать при одновременном использовании препаратов, метаболизируемых этой же системой (например, апрепитант снижает эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем необходимо использование альтернативных методов контрацепции). Апрепитант повышает концентрацию кортикостероидов. В комбинации с апрепитантом доза дексаметазона должна быть снижена приблизительно на 50 %. 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.</p>
Блокаторы рецепторов допамина: бензамиды (метоклопрамид, итоприд),	<p>Обладают седативными и анксиолитическими свойствами.</p>

фенотиазины (хлорпромазин или аминазин, прометазин, метопемазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), бензодиазепины (диазепам, лоразепам, альпрозолам)	
Нейролептики: оланзапин	Использование его в дозе 10 мг может вызвать седацию, особенно у пожилых

Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты

- Определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ (табл.1).
- Назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ, начиная с первого курса.
- Назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии.
- В случае развития тошноты и рвоты внести изменения в профилактическую терапию на последующих циклах ХТ.
- Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение 24 часов (период развития острой рвоты) с момента введения противоопухолевых препаратов.

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высокоэметогенной однодневной ХТ.

- Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении ХТ с умеренно эметогенным потенциалом, должна начинаться до начала ХТ и проводиться не менее 3 дней после ее окончания. 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 (табл. 3).

Таблица 3.

Профилактика рвоты и тошноты при однодневной высокоэметогенной ХТ

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
Блокаторы NK1-рецепторов	Апрепитант или	125 мг внутрь 1 раз в день за 60 мин до ХТ	80 мг внутрь 1 раз утром	80 мг внутрь 1 раз утром	-
	фосапрепитант	150 мг в/в, капельно (однократно)з а 30 минут до ХТ	-	-	-
Блокатор 5-HT3-рецепторов	Палонсетрон или	0,25 мг в/в (однократно) за 30–60 минут до ХТ	-	-	-
	ондансетрон или	8 мг в/в или 8–16 мг внутри за 30–60 минут до ХТ	-	-	-
	гранисетрон или	1–3 мг в/в или 2 мг внутри за 30–60 минут до ХТ	-	-	-
	трописетрон	5 мг в/в или внутри за 30–60 минут до ХТ	-	-	-
Глюкокортик оиды	Дексаметазон	12 мг внутривенно 1 раз	8 мг внутрь или в/м	8 мг внутрь или в/м	8 мг внутрь или в/м

		за 30–60 минут до ХТ	2 раза в день	2 раза в день	2 раза в день, до 5 дней
± Бензодиазепины	Лоразепам	0,5–2,0 мг внутрь или внутривенно каждые 4–6 ч.			
± H2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы					

Рекомендованной дозой ондансетрона для пациентов моложе 60 лет является 8 мг внутривенно и 16 мг перорально (в контролируемых исследованиях 8 мг внутрь 2 раза в сутки). Для пациентов старше 60 лет рекомендованная доза ондансетрона – 8 мг внутривенно и 8 мг перорально.

При использовании фосапрепитанта в 1-й день дексаметазон на 2-5 дни может не назначаться или использоваться в дозе 8 мг 1 раз в день.

Рандомизированные исследования показали, что на фоне применения палонсетрона доза дексаметазона может быть уменьшена до 8 мг в 1-й день профилактики и не использоваться на 2-й и 3-й дни.

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при умеренноэметогенной однократной ХТ

- Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении ХТ с умеренно эметогенным потенциалом, должна начинаться до начала ХТ и проводиться не менее 3 дней после ее окончания. В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая (табл. 4): антагонист рецепторов серотонина (5-НТ3) + дексаметазон.
- При некоторых умеренноэметогенных режимах, включающих карбоплатин, рекомендовано назначение апрепитанта/фосапрепитанта в комбинации с 5-НТ3-антагонистом и дексаметазоном.

Таблица 4.

Профилактика рвоты и тошноты при умеренно эметогенной однодневной ХТ

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3
Блокатор 5-НТЗ-рецепторов	Палоносетрон или	0,25 мг в/в (однократно) за 30–60 минут до ХТ	-	-
	ондансетрон или	8 мг в/в или 8–16 мг внутрь за 30–60 минут до ХТ	-	-
	гранисетрон или	1–3 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	-	-
Глюкокортикоид ы	Дексаметазон	8–12 мг в/в или внутрь за 30–60 минут до ХТ	8 мг внутрь или в/м	8 мг внутрь или в/м
± Бензодиазепины	Лоразепам	0,5–2,0 мг внутрь или в/в каждые 4–6 ч.		
± Н2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы				

Назначение дексаметазона на 2-й – 3-й дни производится при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача. Исключение составляют схемы, содержащие карбоплатин, АС, ВЕР, при которых дексаметазон назначается, как при высокоэметогенной ХТ.

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низкоэметогенной однократной ХТ

Для профилактики тошноты и рвоты при химиотерапии с низкой эметогенностью следует использовать только один из препаратов: дексаметазон, антагонист 5-HT₃-рецепторов или антагонист рецепторов допамина (например, метоклопрамид) (табл. 5).

Таблица 5.

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низкоэметогенной однократной ХТ

Группа	Препарат
Глюкокортикоиды	Дексаметазон 8 мг внутрь или внутривенно в день 1
<i>или</i>	
Блокатор 5-HT ₃ -рецепторов	Ондансетрон внутрь, в свечах или внутривенно, однократно, за 30–60 мин до ХТ или гранисетрон 1–3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30–60 минут до ХТ или трописетрон 5 мг в/в или внутрь за 30–60 минут до ХТ или палонсетрон 0,25 мг в/в за 30–60 минут до ХТ
<i>или</i>	
Блокатор рецепторов допамина	Метоклопрамид 10–40 мг внутрь или в/в за 30–60 мин до ХТ

Профилактика тошноты и рвоты при минимальноэметогенной однократной ХТ

Профилактика не требуется

Профилактика тошноты и рвоты при многодневной ХТ с высоким риском эметогенности

- У пациентов, получающих многодневную ХТ, 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 его окончания. Антиэметики назначают ежедневно (исключение – палонсетрон – через

день) 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 умеренно- или высокоэметогенного препарата. По данным клинических исследований, при многодневных курсах ХТ возможно введение палоносетрона, которое осуществляется через день, то есть рекомендуемая доза составляет 0,25 мг в 1-й, 3-й, 5-й дни ХТ.

Дексаметазон должен быть назначен в 1-й день для умеренно и высокоэметогенных препаратов внутрь или внутривенно, затем через 2–3 дня после окончания ХТ. Дексаметазон не добавляют к режимам, уже содержащим дексаметазон.

Апрепитант может быть назначен при высокоэметогенной многодневной ХТ в дозе 125 мг в 1 день и 80 мг в 2–5 дни.

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии (ЛТ).

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей на фоне ЛТ, проводится с учетом зоны облучения (табл. 6). При недостаточной эффективности антагонистов 5-НТЗ-рецепторов в монотерапии возможно присоединение глюкокортикоидов. Предпочтительно использовать препараты в пероральных формах.

Таблица 6.

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении ЛТ

Зона облучения	Группа	Препараты
Область верхней части живота, краниоспинальной зоны	Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов	Палоносетрон 0,25 мг в/в однократно в день (через день) или ондансетрон 16–24 мг в день внутрь, ректально (предпочтительно), в/в или в/м или гранисетрон 2 мг в день внутрь (предпочтительно) или 1–3 мг в день в/в или в/м или трописетрон 5 мг в день внутрь (предпочтительно) или в/в или в/м

	Глюкокортикоиды (в сочетании с антагонистами 5-НТЗ-рецепторов при недостаточной их эффективности в монотерапии)	Дексаметазон 4 мг внутрь (предпочтительно), в/в или в/м за 30–60 мин до облучения
1. Облучение черепа, области головы–шеи, нижней части грудной клетки, таза 2. Области молочных желез, конечностей	У данной группы пациентов проведения профилактики тошноты и рвоты не требуется. В случае наличия тошноты и рвоты можно назначить любой препарат из группы антагонистов 5-НТЗ-рецепторов. Препараты применяют за 30–60 мин до облучения. Предпочтительны пероральные формы.	

Проведение профилактики тошноты и рвоты при сочетании ХТ и ЛТ

При проведении лучевого воздействия на фоне ХТ в качестве антиэметической профилактики рекомендуется:

- Определять эметогенный потенциал по максимально эметогенному воздействию (по зоне лучевой нагрузки или по цитостатику).
- 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) эметогенность может быть поднята на одну степень выше.

Терапия неконтролируемой тошноты и рвоты

При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты, несмотря на плановое назначение стандартной для эметогенности данного режима ХТ антиэметической схемы, необходимо 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 необходимо перевести пациента на схему профилактики для более высокоэметогенного потенциала: с низкоэметогенного на умеренно эметогенный и с умеренно эметогенного на высокоэметогенный.

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.

При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне трехкомпонентной противорвотной схемы стандартного подхода нет. Следует рассмотреть следующие варианты:

- 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 4 раза в сутки);
 - бутирофеноны (галоперидол 1–2 мг каждые 4–6 ч).
- В связи с тем, что антагонисты 5-HT₃-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 5-HT₃-блокатора другим представителем данного класса препаратов:
 - палонсетрон 0,25 мг внутривенно однократно через день;
 - ондансетрон 24 мг внутрь или внутривенно в день;
 - гранисетрон 2 мг внутрь или 1 мг внутривенно в день.

Кроме того, следует выполнять ряд общих принципов профилактики и лечения тошноты и рвоты:

- Назначать антиэметики строго по часам, а не при появлении тошноты или рвоты.
- Предпочтительным является парентеральный путь введения препаратов либо введение в ректальных свечах.
- Осуществлять адекватную гидратацию и коррекцию электролитов.
- При диспепсии добавить H₂-блокаторы или блокаторы протонной помпы.

Возможно также использование альтернативного варианта профилактики тошноты и рвоты:

- оланзапин 5–10 мг в сутки внутрь с 1 по 3 дни;
- палонсетрон 0,25 мг в/в за 60 минут до ХТ в 1 день однократно;
- дексаметазон 20 мг в/в за 30 минут до ХТ в 1 день.

При эффективном контроле тошноты/рвоты следует продолжать терапию, при отсутствии контроля проанализировать дозы препаратов и назначить другую комбинацию препаратов.

Профилактика и терапия условно-рефлекторной рвоты

Для профилактики и лечения условно-рефлекторной тошноты и рвоты применяются:

- Оптимальная профилактика тошноты и рвоты при каждом цикле ХТ.
- Бензодиазепины: лоразепам по 0,5-2 мг на ночь накануне и утром перед ХТ.
- Психотерапия, гипноз, акупунктура, арт-терапия, системная десенсибилизация.