

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. 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.

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)	Гексаметилмеламин Прокарбазин

	Дакарбазин	
Умеренный (рвота у 30-90% больных)	Оксалиплатин Цитарабин > 1 г/м ² Карбоплатин Ифосфамид Циклофосфамид < 1500 мг/м ² Доксорубицин Даунорубицин Эпирубицин Идарубицин Иринотекан Азациитидин Бендамустиин Клофарабин <i>Алемтузумаб</i>	Циклофосфамид Темозоламид Винорельбин <i>Иматиниб</i>
Низкий (рвота у 10-30%)	Паклитаксел Доцетаксел Митоксантрон Доксорубицин липосомальный Иксабепилон Топотекан Этопозид Пеметрексед Метотрексат Митомицин Гемцитабин Цитарабин ≤ 1000 мг/м ² 5-фторурацил <i>Темсиролимус</i> <i>Бортезомиб</i> <i>Цетуксимаб</i> <i>Трастузумаб</i> <i>Панитумумаб</i> <i>Катумаксумаб</i>	Капецитабин Тегафур Флюдарабин Этопозид <i>Сунитиниб</i> <i>Эверолимус</i> <i>Лопатиниб</i> Леналидомид Талидомид
Минимальный (<10% больных)	Блеомицин Бусульфан 2-хлордеоксиаденозин Флюдарабин Винбластин Винкристин Винорельбин <i>Бевацизумаб</i>	Хлорамбуцил Гидроксиуреа L-фенилаланин мустард 6-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).

Курсы химиотерапии, применяемые в гематологии с высокой эметогенностью:

- DHAP
- ESHAP
- ICE
- ABVD
- CHOP 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 3+7 (если применяется идарубицин или доза цитарабина превышает 200 мг/м² в сутки

- НАМ (высокие дозы цитарабина плюс антрациклин)
- Бендамустин
- Курсы с мелфаланом
- Азациитидин
- Клофарабин
- Комбинации с кармустином (BCNU)

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-HT₃-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 5HT₃ антагонистами, особенно при профилактике отсроченной тошноты и рвоты.

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 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-HT₃-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.

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-HT₃-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-HT₃-рецепторов и дексаметазоном) и в дозе 80 мг во 2 и 3-й дни цикла ВЭХТ.

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 однократной 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 однократной 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 внутрь 1 раз утром	80 мг внутрь 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 внутрь 1 раз в день	8 мг внутрь 1 раз в день	8 мг внутрь 1 раз в день ± в день 5
Блокатор 5-НТ3-рецепторов	Ондансетрон Гранисетрон Трописетрон Палоносетрон	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

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 (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-HT3) + дексаметазон как при высокоэметогенной химиотерапии (табл. 2). При некоторых среднеэметогенных режимах (ВЕР – блеомицин, этопозид, цисплатин и режимы включающие карбоплатин) рекомендовано назначение апрепитанта/фосапрепитанта в комбинации с 5-HT3 антагонистом и дексаметазоном при профилактике острой тошноты и рвоты и апрепитанта/фосапрепитанта при профилактике отсроченной тошноты и рвоты (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		
± Н2-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-HT3-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.
- Аппетитант 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) необходимо при последующих курсах ввести в противорвотный режим апрепитант.
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.
4. 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

1. Высокоэметогенная лучевая терапия (тотальное облучение всего тела, тотальное облучение лимфоузлов)
 - а. 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.
 - б. Дексаметазон 4 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно
Препараты применяют за 30–60 мин до облучения
2. Среднеэметогенная лучевая терапия (на область верхней части живота, верхней части туловища, HBI)

а. Антагонисты 5-HT₃ 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.

б. Дексаметазон 4 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно.

Препараты применяют за 30–60 мин до облучения.

3. 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:

- а. Ондансетрон 16 мг внутрь или внутривенно или внутримышечно или ректально. Либо:
- б. Гранисетрон 2 мг внутрь или 1–3 мг внутривенно или внутримышечно. Либо:
- с. 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).