Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой:

ДМН, профессор Зуков Руслан Александрович

РЕФЕРАТ

«Профилактика и лечение тошноты и рвоты у онкологических больных»

Выполнил:

клинический ординатор 2-го года обучения

кафедры онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Ковалев Иван Александрович

Красноярск 2023

Содержание

[**Введение** 3](#_Toc125305525)

[**Степень эметогенности химиопрепаратов** 4](#_Toc125305526)

[**Типы тошноты и рвоты** 5](#_Toc125305527)

[**Противорвотные препараты** 6](#_Toc125305528)

[**Принципы современной противорвотной терапии** 7](#_Toc125305529)

[**Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты** 8](#_Toc125305530)

[**Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высокоэметогенной химиотерапии** 8](#_Toc125305531)

[**Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при умеренно эметогенной химиотерапии** 9](#_Toc125305532)

[**Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низкоэметогенной химиотерапии** 10](#_Toc125305533)

[**Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии** 10](#_Toc125305534)

[**Заключение** 12](#_Toc125305535)

[**Список литературы** 13](#_Toc125305536)

# **Введение**

Тошнота — это неприятное, безболезненное, субъективное ощущение, предшествующее рвоте. Рвота — это рефлекторный акт выталкивания содержимого желудка через рот.

Несмотря на значительный прогресс, достигнутый за последние 25 лет, рвота и, в особенности, тошнота продолжают оставаться двумя основными побочными эффектами химиотерапии (ХТ), влияющими на качество жизни пациентов.

Современная противорвотная терапия позволяет снизить частоту развития острой рвоты до 20-30 %, в то время как эффективность профилактики тошноты намного выше.

Негативной стороной химиотерапии остаются побочные эффекты противоопухолевых препаратов, обусловленные низкой селективностьо действия большинства из них. Это сопровождается проявлением токсичности, нарушением физиологических функций организма и служит серьезным ограничением в достижении максимального лечебного эффекта.

# **Степень эметогенности химиопрепаратов**

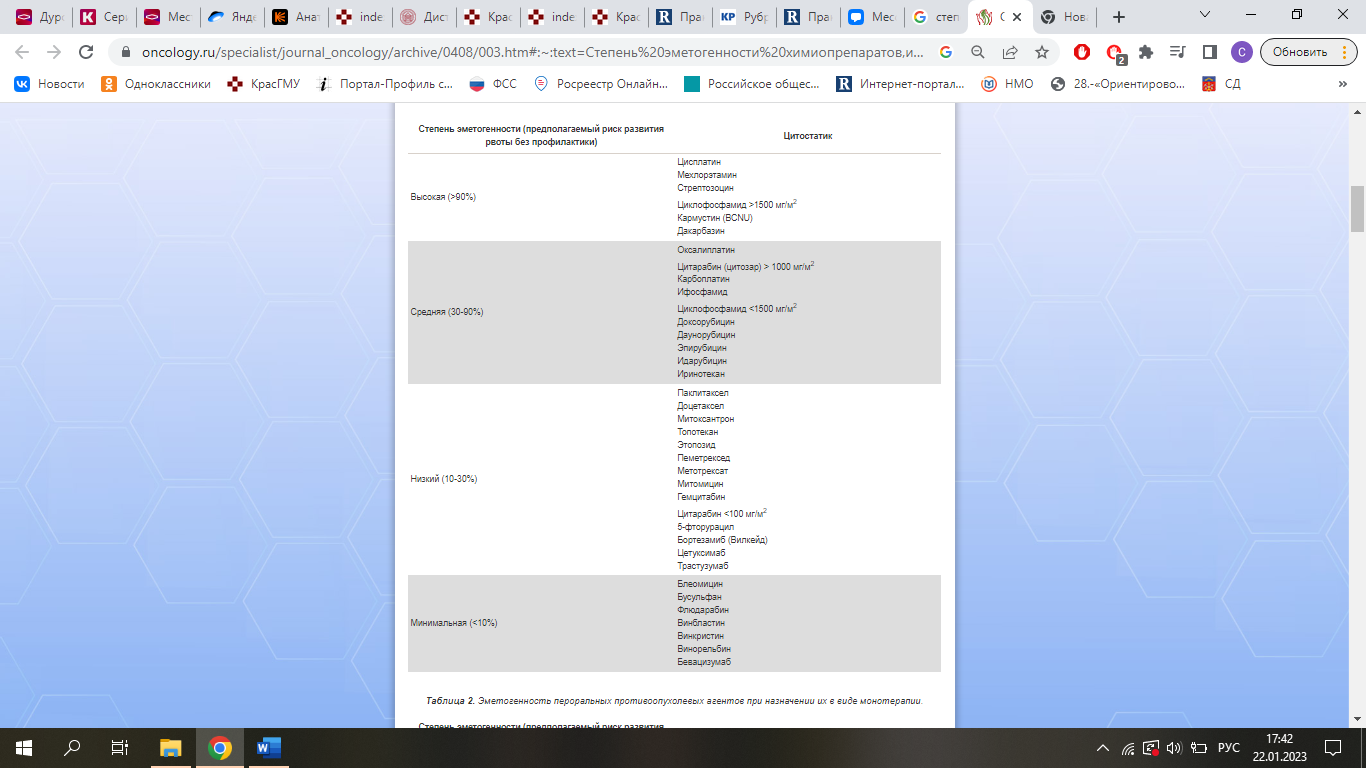
Под степенью эметогенности понимается риск развития рвоты у больных, получающих тот или иной цитостатик без противорвотной терапии. Например, высокая степень эметогенности подразумевает, что более 90% больных, получающих терапию данным препаратом, будет иметь тошноту и рвоту в отсутствие адекватной противорвотной терапии.

Определение эметогенности химиопрепаратов имеет как минимум две цели. Во-первых, это позволяет систематизировать рекомендации по противорвотной терапии для различных видов цитостатиков. Во-вторых, более рационально организовывать последующие исследования по противорвотной терапии. До настоящего времени было предложено несколько классификаций эметогенности химиопрепаратов, разделявших их на несколько групп (от 3 до 5).

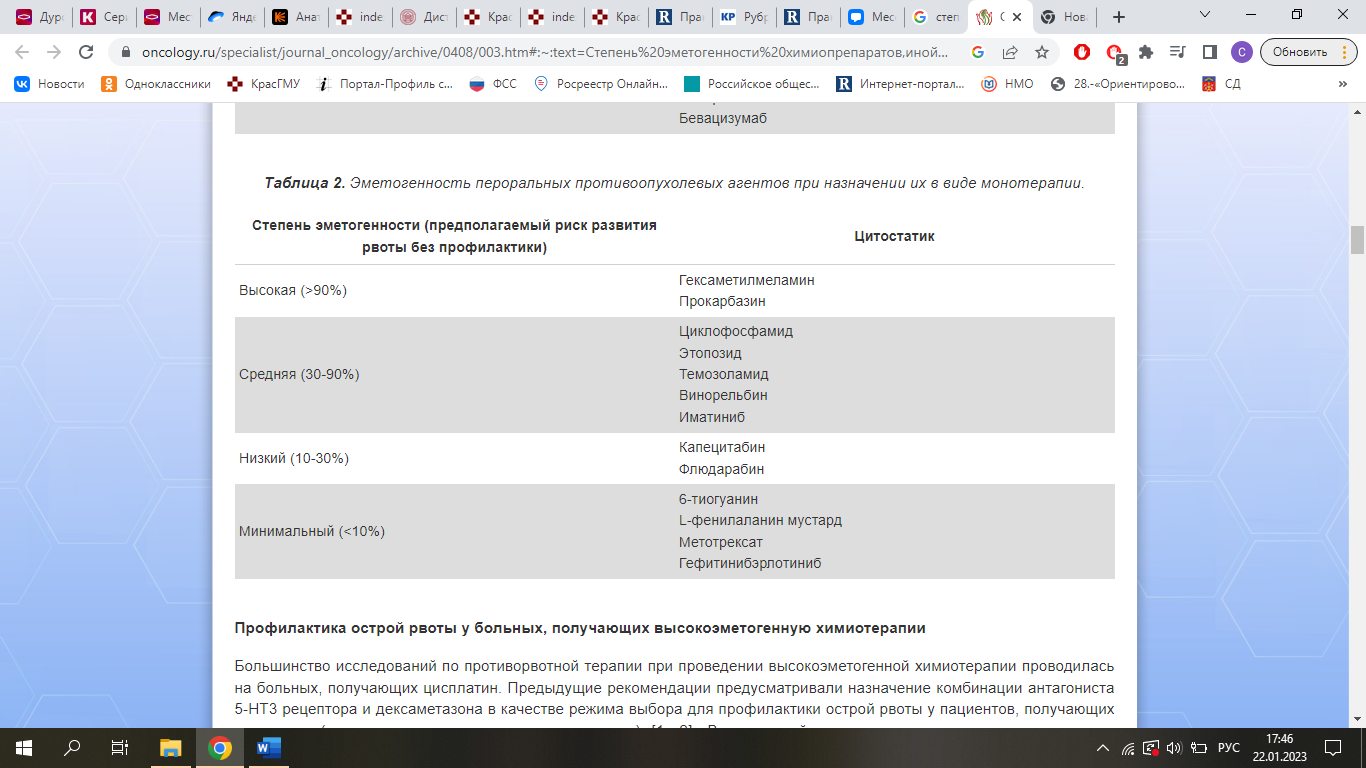
Новую проблему для оценки степени эметогенности представляют и бурно развивающиеся в настоящее время направления – пероральная цитостатическая терапия и целевая (target) терапия, обычно предусматривающие длительное назначение препаратов. В такой ситуации (если препарат назначается перорально на протяжении нескольких дней или недель) различие между острой и отсроченной рвотой теряются.

По классификации, принятой консенсусной конференцией, по рекомендациям MASCC/ESMO/NCCN, внутривенные цитостатики разделены на 4 группы по риску развития рвоты: высокоэметогенные, среднеэметогенные, низкоэметогенные и минимально эметогенные (таблица 1). Отдельно указываются препараты для перорального приема, которые также разделены на 4 группы (таблица 2). В связи с тем, что пероральные препараты чаще назначаются в течение нескольких дней или даже недель, определение их эметогенности указано только по отношению к начальному периоду приема. Степень эметогенности и, соответственно, противорвотные режимы для пероральных цитостатиков могут различаться с рекомендованными для однократного внутривенного их использования.

**Таблица 1. Эметогенность внутривенных противоопухолевых препаратов при назначении в виде монотерапии однократно**



**Таблица 2. Эметогенность пероральных противоопухолевых агентов при назначении их в виде монотерапии**



# **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.

1. **Острая рвота** развивается в первые 24 ч после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.
2. **Отсроченная рвота** развивается на 2-5-е сутки после начала химиотерапии, менее интенсивна, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой. Механизмы развития остаются неясными. Ведущая роль отводится субстанции Р, серотонин имеет меньшее значение.
3. **Условно-рефлекторная рвота** представляет собой классический условный рефлекс на химиотерапию 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.
4. **Неконтролируемая (breakthrough - «прорывная») тошнота** и рвота развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции.
5. **Рефрактерная рвота** возникает на последующих циклах химиотерапии при неэффективности противорвотной профилактики и/или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения.

Факторы риска развития тошноты и рвоты:

* женский пол;
* отсутствие злоупотребления алкоголем в анамнезе;
* страх перед лечением;
* возраст моложе 55 лет;
* тошнота и рвота в анамнезе.

# **Противорвотные препараты**

Основные препараты для профилактики тошноты и рвоты, а также особенности их использования представлены в таблице 3.

**Таблица 3. Группы препаратов и препараты для лечения тошноты и рвоты**

|  |  |
| --- | --- |
| **Группы препаратов/препараты** | **Особенности применения** |
| *Антагонисты 5-HT3-рецепторов:* ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палоносетрон | У пациентов с синдромом врождённого удлинения интервала QT следует избегать применения препаратов первого поколения 5-HT3-антагонистов. Палоносетрон не оказывает влияния на параметры ЭКГ (интервал QT).  Применяется однократно с 1-го дня 1-го цикла. При многодневных курсах химиотерапии возможно применение препарата через день. |
| *Глюкокортикостероиды:* дексаметазон | Механизм противорвотного действия ГКС неизвестен, хотя они давно применяются 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, а также при применении CAR-T клеточной терапии. |
| *Антагонисты NK1-рецепторов:* апрепитант, фосапрепитант, нетупитант | Являются умеренными ингибиторами и индукторами 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 повышает концентрацию кортикостероидов. Следует рассмотреть возможность снижения дозы дексаметазона у пациентов, получающих апрепитант или фосапрепитант. У пациентов, получающих антивитамины К (варфарин), необходимо дополнительно, до 2 раз в неделю, контролировать уровень МНО (международного нормализованного отношения). |
| *Блокаторы рецепторов допамина*: бензамиды (метоклопрамид, итоприд), фенотиазины (хлорпромазин или аминазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол) | Обладают седативными и анксиолитическими свойствами. Метоклопрамид может вызывать экстрапирамидные расстройства, в связи с чем прием его должен быть ограничен и не превышать 12 недель. |
| *Бензодиазепины* (диазепам, лоразепам, альпрозолам) | Обладают седативными и анксиолитическими свойствами. Целесообразно использовать при наличии тошноты и рвоты ожидания |
| *Нейролептики*: оланзапин | Обладает аффинностью к множеству рецепторов в центральной нервной системе, участвующих в патогенезе тошноты и рвоты на фоне проведения химиотерапии, включая 5-HT3 рецепторы, H1-гистаминорецепторы, D1–4-рецепторы. Может вызвать седацию, особенно у пожилых. Предпочтительно применение препарата в вечернее время (перед сном).  По данным некоторых рандомизированных исследований оланзапин обеспечивает лучший контроль тошноты по сравнению с апрепитантом. Не рекомендуется использовать метоклопрамид у пациентов, получающих оланзапин. |

# **Принципы современной противорвотной терапии**

Рекомендуется соблюдение основных принципов проведения современной противорвотной терапии больным, получающим противоопухолевое лекарственное или лучевое, или химиолучевое лечение:

– 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.

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.

# **Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты**

Рекомендуется использование основных принципов проведения современной противорвотной терапии больным, перед выполнением противоопухолевого лекарственного или лучевого, или химиолучевого лечения:

• определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ (таблица 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 острого и отсроченного периода.

Для пациентов с низким индивидуальным риском развития тошноты и рвоты на фоне химиотерапии возможно применение двухкомпонентных режимов профилактики тошноты и рвоты (ондансетрон/дексаметазон и другие препараты) при обязательной эскалации противорвотной терапии при развитии тошноты и рвоты после проведения 1 курса лечения.

# **Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высокоэметогенной химиотерапии**

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с высокоэметогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии. В настоящее время наиболее эффективной антиэметическими режимами являются ***комбинации противорвотных препаратов***, включающие:

1. Антагонист NK1-рецепторов+оланзапин+антагонист рецепторов серотонина (5-HT3) +дексаметазон
2. Антагонист NK1-рецепторов+антагонист рецепторов серотонина (5-HT3) +дексаметазон
3. Оланзапин+антагонист рецепторов серотонина (5-HT3) +дексаметазон

При проведении первого курса высокоэметогенной терапии допустимо применение как 2-х, так и 3-и 4-компонентных режимов профилактики.

При недостаточном эффекте стандартного подхода, а также при наличии антисипаторного компонента при тошноте/рвоте целесообразно добавление бензодиазепинов и блокаторов H2-гистаминорецепторов, возможно, назначение ингибиторов протонной помпы (особенно при наличии диспепсических явлений). Проведение данной терапии осуществляется по показаниям на усмотрение лечащего врача.

**Апрепитант (коммерческое название Эменд)** - является первым и пока единственным коммерчески доступным препаратом этой группы. Наиболее активно данный препарат изучался для предотвращения рвоты, индуцируемой введением цисплатина.

Ряд рандомизированных двойных слепых исследований II фазы показали, что препарат увеличивает противорвотную активность стандартной комбинации, ранее использовавшейся для профилактики тошноты и рвоты после высокоэметогенной химиотерапии (антагонист 5-НТ3 рецептора + дексаметазон). Редукция дозы дексаметазона в комбинации с апрепитантом объясняется данными фармакокинетических исследований, показавших, что апрепитант увеличивает уровень дексаметазона в крови примерно в 2 раза.

# **Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при умеренно эметогенной химиотерапии**

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с умеренно эметогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии. В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая: ***антагонист рецепторов серотонина (5-HT3) +дексаметазон***.

При наличии других индивидуальных факторов риска развития тошноты и рвоты рекомендуется рассмотреть возможность назначения трехкомпонентных режимов профилактики тошноты и рвоты с использованием апрепитанта/фосапрепитанта или оланзапина.

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

Дексаметазон должен быть назначен при умеренно эметогенной терапии однократно утром в 1 день. Пациентам с умеренно эметогенной терапией, а также при плохой переносимости глюкокортикоидов и (или) отсутствием отсроченной тошноты и рвоты на предыдущем курсе терапии допустимо введение дексаметазона только в 1 день.

# **Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низкоэметогенной химиотерапии**

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).***

Рекомендуется не проводить профилактику тошноты и рвоты у пациентов при применении минимально эметогенной однодневной терапии при отсутствии факторов риска.

# **Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии**

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей на фоне лучевой терапии, проводится с учётом зоны облучения (таблица 4). При недостаточной эффективности антагонистов 5-НТ3-рецепторов в монотерапии возможно присоединение глюкокортикоидов. Предпочтительно использовать препараты в пероральных формах.

**Таблица 4. Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Зона облучения** | **Группа** | **Препараты** |
| Область верхней части живота, краниоспинальной зоны | Антагонисты 5-НТ3-рецепторов | **Палоносетрон** 0,25 мг внутривенно однократно в день (через день) или **ондансетрон** 16–24 мг внутрь или ректально (предпочтительно) или внутривенно, или внутримышечно в день или **гранисетрон** 2 мг внутрь (предпочтительно) или 1–3 мг внутривенно или внутримышечно в день или **трописетрон** 5 мг внутрь (предпочтительно) или внутривенно или внутримышечно в день |
| Глюкокортикоиды (в сочетании с антагонистами 5-НТ3-рецепторов при недостаточной их эффективности в монотерапии) | **Дексаметазон** 4 мг внутрь (предпочтительно) внутривенно или внутримышечно. Препараты применяют за 30–60 мин до облучения |
| Облучение черепа, области головы–шеи, нижней части грудной клетки, таза.  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-НТ3-рецепторов. Препараты применяют за 30–60 мин до облучения. Предпочтительны пероральные формы. | |

# **Заключение**

Консенсусная конференция обобщила наиболее новые данные по противорвотной терапии у онкологических пациентов, получающих различные химиопрепараты и радиотерапевтические режимы. Наибольшие изменения со времени первых консенсусов MASCC и ASCO прошедших в 1998/1999 годах представлены следующим:

1. Исследования по новому антагонисту 5-НТ3 рецепторов палоносетрону
2. Исследования по антагонисту NK1-рецепторов – апрепитанту
3. Исследования по определению оптимальной дозы дексаметазона для профилактики острой рвоты после средне- и высокоэметогенной химиотерапии.

Палоносетрон явился эффективным антагонистом 5-НТ3 рецепторов. Однако необходимы дальнейшие исследования для сравнения его с другими антиэметиками из этой группы при использовании в режимах рекомендованных консенсусными конференциями (в комбинации с дексаметазоном +/- апрепитант).

Использование апрепитанта в настоящее время включено в стандарты профилактики рвоты у пациента, получающего высоко и среднеэметогенную химиотерапию.

# **Список литературы**

1. Портал российского общества клинической онкологии – <https://rosoncoweb.ru/>
2. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных / Л.Ю. Владимирова, О.А. Гладков, Л.М. Когония и др. // Злокачественные опухоли – 2018. – С. 502-511
3. Оланзапин в профилактике и лечении тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией / А.А. Румянцев, И. Покатаев, М.Ю. Федянин и др. // Злокачественные опухоли. – 2018. – № 3. – С. 21-30
4. Антагонисты нейрокининовых рецепторов: использование в клинической практике и новые перспективы / Н.А. Шумилова, С.И. Павлова // Acta Medica Eurasica. – 2020.