

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ТОШНОТЫ И РВОТЫ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Коллектив авторов: Владимирова Л. Ю., Гладков О. А., Когония Л. М., Королева И. А., Семиглазова Т. Ю.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-502-511

Ключевые слова: поддерживающая терапия, антиэметики, тошнота и рвота при химиотерапии, профилактика тошноты и рвоты

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

1. КЛАССИФИКАЦИЯ

1.1. Типы тошноты и рвоты

- Острая рвота развивается в первые 24 ч после химиотерапии, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.
- Отсроченная рвота развивается на 2-е–5-е сутки после начала химиотерапии, менее интенсивна, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой.
- 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 её развития увеличивается пропорционально числу проведённых курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания 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.

Цитирование: Владимирова Л. Ю., Гладков О. А., Когония Л. М., Королева И. А., Семиглазова Т. Ю. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 502–511

1.2. 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.

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 учёт 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.

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 приёма внутрь
Высокий (рвота у 90% больных и более)	Антрациклин / циклофосфамид комбинация дакарбазин кармустин мехлорэтамин стрептозоцин циклофосфамид ≥ 1500 мг/м ² цисплатин	Гексаметилмеламин прокарбазин
Умеренный (рвота у 30–90% больных)	Азациитидин алемтузумаб бендамустин даунорубицин доксорубицин идарубицин иринотекан ифосфамид карбоплатин клофарабин оксалиплатин темозолomid тиотепа трабектедин циклофосфамид < 1500 мг/м ² цитарабин > 1000 мг/м ² эпирубицин	Босутиниб винорельбин иматиниб кризотиниб ленватиниб темозолomid церитиниб циклофосфамид

Уровень зметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приема внутрь
Низкий (рвота у 10–30%)	Атезолизумаб афлиберцепт блинатумомаб бортезомиб брентуксимаб винфлунин гемцитабин доксорубин пегилированный липосомальный доцетаксел иксабепилон ипилумумаб кабазитаксел карфилзомиб катумаксумаб метотрексат митоксантрон митомицин наб-паклитаксел паклитаксел панитумумаб пеметрексед пертузумаб темсиролимус топотекан трастузумаб-эмантанзин цетуксимаб цитарабин ≤ 1000 мг/м ² элотузумаб эрибулин этопозид 5-фторурацил	Аксатиниб афатиниб вандетаниб венетоклак вориностат дабрафениб дазатиниб ибрутиниб иксазомиб капецитабин кобиметиниб лапатиниб леналидомид нилотиниб олапариб осимертиниб пазопаниб палбоциклиб панобиностат регорафениб сунитиниб тегафур урацил траметиниб флударабин зверолимус этопозид
Минимальный (< 10% больных)	Бевацизумаб блеомицин бусульфан винбластин винкристин винорельбин даратумумаб кларидрин ниволумаб обинутузумаб офатумумаб пембролизумаб пиксантрон рамуцирумаб ритуксимаб трастузумаб флударабин	Вемурафениб висмодегид гефитиниб гидроксиуреа мелфалан метотрексат помалидомид руксолитиниб сорафениб хлорамбуцил эрлотиниб 6-тиогуанин L-фенилаланин мустард

2. ЛЕЧЕНИЕ

2.1. 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-НТЗ-рецепторов: ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палонсетрон	У пациентов с врожденным долгосрочным QT-синдромом следует избегать применения препаратов первого поколения 5-НТЗ-антагонистов, за исключением палонсетрона, который не оказывает влияния на параметры ЭКГ (интервал QT). Рекомендуется мониторинг ЭКГ у больных с признаками кардиальных нарушений, включая сердечную недостаточность, брадикардию. Также необходимо оценить показатели калия и магния и провести симптоматическую терапию в случае клинически значимых отклонений. Палонсетрон является препаратом последнего поколения, имеет самый длительный период полувыведения (до 40 часов), в 100 раз более сильное средство к 5НТЗ рецепторам, чем препараты первого поколения. Применяется однократно с 1-го дня 1-го цикла при однодневном курсе химиотерапии и через день — при многодневном курсе химиотерапии.
Кортикостероиды: дексаметазон	Дексаметазон не назначают дополнительно при проведении режимов ХТ, уже содержащих дексаметазон. Дексаметазон противопоказан при терапии интерлей-кином-2 и интерферонами.
Антагонисты NK1-рецепторов: апрепитант, фосапрепитант	Являются 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 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.
Блокаторы рецепторов дофамина: бензамиды (метоклопрамид, итоприд), фенотиазины (хлорпромазин или аминазин, прометазин, метопемазин), бутирофеноны (дроперидол, галоперидол), бензодиазепины (диазепам, лоразепам, альпрозолам)	Обладают седативными и анксиолитическими свойствами.
Нейрорептики: оланзапин	Использование его в дозе 10 мг может вызвать седатацию, особенно у пожилых

3. ПРОФИЛАКТИКА

3.1. 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.

3.2. Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты

3.2.1. Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высокоэметогенной однодневной 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 NK1-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-НТЗ) + 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 химиотерапии

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) за 30 минут до ХТ	-	-	-
Блокатор 5-НТЗ-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 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	-	-	-
Глюкокортикостероиды	Дексаметазон	12 мг внутривенно 1 раз за 30-60 минут до ХТ	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день	8 мг внутрь или в/м 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 п/о 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-й–5-й 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.

3.2.2. Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при умеренноэметогенной однодневной 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 (табл. 4): **антагонист рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон**.
- При некоторых умеренноэметогенных режимах, включающих карбоплатин, рекомендовано назначение **апепитанта/фосапрепитанта** в комбинации с 5-НТЗ-антагонистом и **дексаметазоном**.

Таблица 4. Профилактика рвоты и тошноты при умеренно эметогенной однодневной химиотерапии

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3
Блокатор 5-НТЗ-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 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	–	–
Глюкокортикоиды	Дексаметазон	8–12 мг внутривенно 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 внутривенно каждые 4–6 ч.		
± H2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы				

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

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

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 ВЭХТ.

3.2.3. Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низкоэметогенной однодневной химиотерапии

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

Таблица 5. Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при низкоэметогенной однодневной химиотерапии

Группа	Препарат
Глюкокортикоиды	Дексаметазон 8 мг внутрь или внутривенно в день 1
или	
Блокатор 5-НТЗ-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 палonosетрон 0,25 мг в/в за 30–60 минут до ХТ
или	
Блокатор рецепторов допамина	Метоклопрамид 10–40 мг внутрь или внутривенно за 30–60 мин до ХТ

3.2.4. Профилактика тошноты и рвоты при минимальноэметогенной однодневной химиотерапии

Профилактика не требуется

3.2.5. 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 ещё 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 химиотерапии возможно введение **палонсетрона**, которое осуществляется через день, то есть рекомендуемая доза составляет 0,25 мг в 1-й, 3-й, 5-й дни химиотерапии.

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 химиотерапии в дозе 125 мг в 1 день и 80 мг в 2–5 дни.

3.2.6. Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении лучевой терапии

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей на фоне лучевой терапии, проводится с учётом 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 лучевой терапии.

Зона облучения	Группа	Препараты
Область верхней части живота, краниоспинальной зоны	Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов	Палонсетрон 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-НТЗ-рецепторов при недостаточной их эффективности в монотерапии)	Дексаметазон 4 мг внутрь (предпочтительно) внутривенно или внутримышечно. Препараты применяют 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.	

3.2.7. Проведение профилактики тошноты и рвоты при сочетании химиотерапии и лучевой терапии

При проведении лучевого воздействия на фоне химиотерапии при антиэметической профилактике 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 приём алкоголя, страх перед лечением, возраст моложе 55 лет и тошнота и рвота в анамнезе) эметогенность может быть поднята на одну степень выше.

3.3. Терапия неконтролируемой тошноты и рвоты

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

3.3.1. 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 умеренно эметогенный и с умеренно эметогенного на высокоэметогенный.

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

3.3.3. При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне трёхкомпонентной 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 сверхбы-

стрым метаболическим фенотипом может наблюдаться ускоренное выведение трописетрона из организма, а следовательно— развитие неконтролируемой или рефрактерной рвоты. В данной ситуации целесообразна смена 5-НТЗ-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-го по 3-й дни;
- палонсетрон 0,25 мг в/в за 60 минут до х/т в 1-й день однократно;
- дексаметазон 20 мг в/в за 30 минут до х/т в 1-й день.

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

3.4. 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 химиотерапией;
- психотерапия, гипноз, акупунктура, арт-терапия, системная десенсибилизация.