

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный университет имени
профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения
Российской Федерации
Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой:
д.м.н., профессор Зуков Руслан Александрович
Кафедральный руководитель ординатора:
к.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Реферат на тему
«Эметогенная терапия при лекарственном лечении ЗН»

Выполнила: клинический ординатор
Липунцова Анастасия Сергеевна

Красноярск, 2022 год

Содержание

1. Введение
2. Типы тошноты и рвоты
3. Классификация препаратов
4. Алгоритмы профилактики
5. Заключение
6. Список литературы

Введение

Насущная проблема химиотерапии злокачественных опухолей – предотвращение тошноты и рвоты. Любой человек хоть раз в жизни испытал продолжительную тошноту – это крайне мучительно. Первый эпизод рвоты в такой ситуации воспринимался как благо, потому как после нее на некоторое время тошнота отступала. После 2-3-кратной рвоты нарастала такая слабость, что мысленно прощался с жизнью. Но если рвота продолжалась, то такая жизнь теряла свою ценность и была уже не нужна. Ухудшение качества жизни – это только одно из последствий, другое – создание весьма опасных предпосылок для самой жизни. Гиповолемия как последствие рвоты не только ухудшает сердечную деятельность, но может стать причиной смерти. Известно, что частота венозных тромбозов у онкологических больных достигает 40-50%. Цитостатики повреждают эндотелий, создавая предпосылки для образования тромбов. На таком весьма неблагоприятном фоне изменение реологических свойств крови в результате введено-электролитных нарушений, вызываемых рвотой в совокупности с вынужденной малоподвижностью из-за слабости, может привести к клинической манифестации тромбоза: ТЭЛА, инфаркту миокарда, острой сердечной недостаточности или фатальной аритмии. Причиной тошноты и рвоты у онкологических больных бывает не только специфическое лечение, лекарственное или лучевое, в терминальной стадии довольно часто эметогенная реакция сопутствует интоксикации. Адекватная эметогенная профилактика существенно улучшает качество жизни больных, проходящих лечение.

Типы тошноты и рвоты

Острая рвота развивается в первые 24 часа 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.

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.

Классификация препаратов

Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов (ондансетрон, гранисетрон, трописетрон, палонсетрон) являются наиболее эффективными антиэметиками для профилактики острой тошноты и рвоты. Препараты обладают низкой токсичностью, включающей главным образом головную боль, запоры, реже наблюдается диарея, головокружение, гипо- или гипертензия, преходящее нарушение зрения, слабость. В России используется в основном 3 представителя данной группы: ондансетрон (зофран, латран, эмесет), гранисетрон (китрил), трописетрон (навобан, тропиндол).

При назначении 5НТЗ антагонистов необходимо учитывать ряд клинических характеристик препаратов:

- наличие минимальной эффективной пороговой дозы и «плато» в терапевтическом эффекте;
- равная эффективность внутривенного введения и приема внутрь;
- равная эффективность однократного и дробного введения.

5НТЗ антагонисты обладают минимальной пороговой дозой, при которой начинает проявляться противорвотный эффект, постепенное увеличение дозы сопровождается увеличением противорвотного эффекта, однако при достижении определенной дозы наступает «плато» в терапевтическом эффекте (достигнута максимально возможная блокада 5-НТЗ рецепторов) и дальнейшая эскалация дозы не приводит к росту антиэметического эффекта. Таким образом, антагонисты 5-НТЗ рецепторов должны применяться в оптимальной дозе. Введение антиэметиков в субоптимальных дозах не приводит к адекватной защите от тошноты и рвоты, использование в дозах, превышающих оптимальные, бессмысленно, т.к. не увеличивает противорвотный эффект.

Глюкокортикостероиды (дексаметазон) - повышает эффект антагонистов 5НТЗ-рецепторов на 20-30% и хорошо купирует отсроченную тошноту и рвоту. Противопоказан при терапии интерлейкином-2 и интерферонами. Для профилактики острой тошноты и рвоты при умеренноэметогенной химиотерапии дексаметазон рекомендован в разовой дозе 8мг.

Антагонисты NK1-рецепторов (апрепитант, фосапрепитант, нетупитан) - 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. 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 (церукал, реглан) имеет центральный и периферический механизм действия, эффективность 42-62%, что обуславливает его широкое применение в химиотерапии. Начинает действовать через 10-15 минут после внутримышечного введения и через 1-3 минуты после внутривенного, при этом пути дополнительно блокирует и 5-HT₃ рецепторы. Несмотря на непродолжительный эффект, от 30 минут до 6 часов, максимальная суточная доза ограничена 0.5 мг/кг, при весе 70 кг – не более 35 мг, то есть не более 3-4 введений по 2 мл - 10 мг.

Бензодиазепины (диазепам, лоразепам, альпрозолам) - анксиолитики, снимающие тревогу, по-старому называют транквилизаторами. Препараты этой группы усиливают эффекты ГАМК (гамма-амино-масляная кислота) – главного тормозного медиатора в ЦНС. Слабо действуют на серотониновые и дофаминовые рецепторы. Эффекты обусловлены влиянием на различные отделы ЦНС: ретикулярную формацию ствола головного мозга и неспецифические ядра таламуса (седативный эффект), миндалевидные комплексы лимбической системы (анксиолитический), полисинапсы спинного мозга (миорелаксирующий) и гиппокампа (противосудорожный). Седация, вызываемая бензодиазепинами, проявляется подавлением реакции на постоянные раздражители со снижением уровня мышления и активности. Для них характерна антероградная амнезия, когда невозможно вспомнить случившееся во время действия препарата. При этом сохраняется контакт с больным. Это осложнение, кстати, может быть весьма удобным при неприятных медицинских манипуляциях, в том числе и химиотерапии. Препараты этой группы являются анестетиками и в комплексе с другими средствами могут использоваться в паллиативной онкологии именно как обезболивающие.

Для купирования отсроченной рвоты может пригодиться диазепам (сибазон, седуксен, реланиум), так как он имеет инъекционную форму. Диазепам более липофилен, чем лоразепам, поэтому эффекты последнего на ЦНС отсрочены.

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 седатацию, особенно у пожилых. Предпочтительно применение препарата в вечернее время (перед сном).

Профилактика тошноты и рвоты.

Степени эметогенности противоопухолевых препаратов

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> Антрациклин / циклофосфамид Дакарбазин Доксорубинин ≥ 60 мг / м² Ифосфамид ≥ 2000 мг / м² за одну дозу Кармустин > 250 мг / м² Карбоплатин AUC ≥ 4 	<ul style="list-style-type: none"> Мехлорэтамин Мелфалан ≥ 140 мг / м² Стрептозоцин Циклофосфамид > 1500 мг / м² Цисплатин Эпирубицин > 90 мг / м²
Средний	<ul style="list-style-type: none"> Алдеслейкин $> 12-15$ млнМЕ/м² Азацитидин Алемтузумаб Бендамустин Бусульфан Даунорубинин Дактиномицин 	<ul style="list-style-type: none"> Доксорубинин < 60 мг / м² Идарубинин Иринотекан Ифосфамид < 2000 мг / м² (одна доза) Карбоплатин AUC < 4 Кармустин < 250 мг / м² Клофарабин
Низкий	<ul style="list-style-type: none"> Алдеслейкин ≤ 12 млн МЕ / м² Амифостин ≤ 300 мг / м² Гемцитабин Доксорубинин пегилированный липосомальный Доцетаксел Иксабепилон 	<ul style="list-style-type: none"> Кабазитаксел Метотрекат > 50 мг / м² - < 250 мг / м² Митоксантрон Митомидин Наб-паклитаксел Паклитаксел Пеметрексед
Минимальный	<ul style="list-style-type: none"> Алемтузумаб Атезолизумаб Авелумаб Бевацизумаб Блеомицин Бортезомиб Валрубицин Винбластин Винкристин 	<ul style="list-style-type: none"> Винорельбин Даратумумаб Децитабин Дексразоксан Дурвалумаб Ипилиумаб Кладрибин Метотрекат ≤ 50 мг / м² Ниволумаб

Уровень эметогенности	Препараты для перорального применения			
Средний или высокий (риск тошноты и рвоты $> 30\%$)	<ul style="list-style-type: none"> Алтретамин Азацитидин Биниметиниб Босутиниб > 400 мг / сутки Бусульфан ≥ 4 мг / сутки Дабрафениб 	<ul style="list-style-type: none"> Иматиниб > 400 мг / сутки Капматиниб Кризотиниб Ленватиниб > 12 мг / сутки Ломустин Митотан 	<ul style="list-style-type: none"> Нирапариб Олапариб Прокарбазин Рукапариб Темозоломид > 75 мг/м²/сутки Федратиниб 	<ul style="list-style-type: none"> Циклофосфамид ≥ 100 мг/м²/сутки Церитиниб Эназидениб Энкарафениб Эстрамустин Этопозид
Минимальный или низкий (риск тошноты и рвоты $< 30\%$)	<ul style="list-style-type: none"> Абемациклиб Афатиниб Алектиниб Алпеллисиб Акситиниб Бексаротен Бригатиниб Босутиниб ≤ 400 мг/сутки Бусульфан < 4 мг/сутки Вандетаниб Вемурафениб Венетоклакс Висмодегиб Вориностат Гефитиниб Гидроксимочевина 	<ul style="list-style-type: none"> Дакомитиниб Дасатиниб Дувелисиб Иделасиб Иматиниб ≤ 400 мг/сутки Иксазомиб Кабозантиниб Капецитабин Кобиметиниб Лататиниб Ларотректиниб Ленватиниб ≤ 12 мг/сутки Лорлатиниб Мелфалан Меркаптопурин Метотрекат 	<ul style="list-style-type: none"> Нилотиниб Нератиниб Осимертиниб Палбоциклиб Панобиностат Пазопаниб Пемигатиниб Пексидартиниб Помалидомид Понатиниб Пралсетиниб Рибоциклиб Рипретиниб Руксолитиниб Сонидениб Сорафениб 	<ul style="list-style-type: none"> Сунитиниб Таземетостат Темозоломид ≤ 75 мг/м²/сутки Талидомид Тиогуанин Топотекан Траметиниб Третиноин Тукатиниб Флударабин Хлорамбуцил Циклофосфамид < 100 мг/м²/сутки Зверолимус Энтретиниб Эрлотиниб

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.
- 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.

Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при высокоэметогенной однодневной 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 эффективными антиэметическими режимами являются комбинации противорвотных препаратов, включающие:
 1. антагонист NK1-рецепторов + оланзапин + антагонист рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон;
 - 2 антагонист NK1-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон;
 3. оланзапин + антагонист рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон.
- При проведении первого курса высокоэметогенной терапии допустимо применение как 2 -, так и 3 - и 4-компонентных режимов профилактики. Профилактика должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии. Для пациентов с низким индивидуальным риском развития тошноты и рвоты на фоне химиотерапии возможно применение двухкомпонентных режимов профилактики (5-НТЗ-рецепторов, ондансетрон/дексаметазон и прочее) при обязательной эскалации противорвотной терапии при развитии ТiP после проведения 1 курса лечения.

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: антагонист рецепторов серотонина (5-НТЗ) + 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.

Профилактика должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии.

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)

Профилактика тошноты и рвоты при многодневной химиотерапии с высоким риском эметогенности

- 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 составляет палоносетрон, назначаемый 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 палоносетрона через день, то есть рекомендуемая доза составляет 0,25 мг в 1-й, 3-й, 5-й дни химиотерапии.

Дексаметазон должен быть назначен при высоко-и умеренно-эметогенной терапии однократно утром в 1 день, затем во 2 и 3 дни для режимов, с выраженной тошнотой. Пациентам с умеренно-эметогенной терапией, неплатиносодержащей высокоэметогенной химиотерапией с невысоким уровнем тошноты, а так же при плохой переносимости глюкокортикоидов, рекомендовано введение дексаметазона только в 1 день. Для пациентов с непереносимостью глюкокортикоидов, возможна замена дексаметазона на оланзапин.

При проведении первого курса высокоэметогенной терапии (режимы ВЕР, ЕР) рекомендуется применение 2–4-компонентных режимов профилактики. В случае же недостаточного контроля тошноты на последующих курсах обязательна эскалация профилактики.

Апрепитант рекомендуется назначать при высокоэметогенной многодневной (3–5-дневной) химиотерапии в стандартном режиме ИЛИ в дозе 125 мг в 1 день и 80 мг в 2–5 дни или в режиме 125 мг внутрь день 3, 80 мг внутрь в дни 4–7.

Рекомендуется применение оланзапина в дозе 5–10 мг внутрь в дни введения высокоэметогенных препаратов и до трех дней после завершения многодневной химиотерапии.

При проведении первого курса умеренноэметогенной многодневной терапии (режим XELOX, XELIRI) рекомендуется применение 2-компонентных режимов профилактики в течение первых 3 дней, затем переход на монотерапию антагонистом 5-НТЗ-рецепторов или антагонистом рецепторов допамина. В случае же недостаточного контроля тошноты на последующих курсах обязательна эскалация профилактики.

Терапия неконтролируемой тошноты и рвоты

При развитии прорывной тошноты и рвоты предлагается следующий алгоритм действий:

Дополнительная фармакологическая коррекция тошноты и рвоты:

Могут использоваться следующие лекарственные препараты:

- оланзапин 10 мг внутрь 1 раз в сутки внутрь в течение 3 дней (предпочтительно);
- дексаметазон 12 мг в/в или внутрь;
- метоклопрамид 10–20 мг в/в или внутрь до 3 раз в день;
- использование «дополнительной» дозы антагониста 5-НТЗ-рецепторов: ондансетрон 8–16 мг в/в или 16–24 мг внутрь ИЛИ гранисетрон 1 мг в/в или 1–2 мг внутрь ИЛИ палонсетрон 0,25 мг в/в 1
- лоразепам по 0,5–2 мг каждые 4–6 часов;
- аминазин 25 мг внутрь каждые 6 часов ИЛИ галоперидол 1–2 мг внутрь каждые 4–6 часов.

Оптимальный подход к фармакотерапии «прорывной» тошноты и рвоты на фоне химиотерапии в настоящее время не определен. По данным рандомизированного исследования оланзапин достоверно превосходит метоклопрамид при развитии данного осложнения в связи с чем применение данного препарата является предпочтительной опцией.

Профилактика и терапия условно-рефлекторной рвоты

Рекомендуется оптимальная профилактика тошноты и рвоты при каждом цикле ХТ для профилактики и лечения условно-рефлекторной тошноты и 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.

Заключение

Антиэметическая профилактика остается актуальной проблемой современной онкологии. Рациональное применение антиэметических средств позволяет улучшить качество жизни больных, оптимизировать их психоэмоциональный статус и, в конечном итоге, повысить результаты специфического противоопухолевого лечения.

Включение комбинированной АТ в сопроводительную терапию рака способствует выраженному снижению токсических эффектов цитостатиков. Введение в протокол комбинированной антиэметической терапии, помимо антагонистов 5-НТЗ-рецепторов, также и Н-1 и Н-2 блокаторов, седативных и гормональных препаратов, обеспечивало полный блок триггерной зоны рвоты и тошноты у больных, получивших ХТ при системных патологиях, адьювантную, неоадьювантную и паллиативную ХТ. Для улучшения качества жизни онкологических больных существует широкий спектр схем комбинированной антиэметической терапии при проведении ХТ с целью снижения токсических осложнений и улучшения переносимости цитостатиков.

Список литературы

1. Хофманн А., Аапро М., Федорова Т.А. и др. Менеджмент крови пациентов в онкологии в Российской Федерации. Резолюция во имя улучшения оказания помощи онкологическим больным. Современная онкология 2020;22(3): 59–78.
2. Жуков Н.В., Казакова Л.Л., Новичкова Г.А. Профилактика и лечение тошноты и рвоты у детей и подростков, получающих противоопухолевую терапию. Текущее состояние и потенциальные пути улучшения. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2020;19(4):205-223. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-4-205-223>
3. Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии. Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии (RASSC). Под ред. М.И. Давыдова. 2е издание, переработанное и дополненное. М.: АБВпресс, 2018. 224
4. Снеговой А.В. Рациональная тактика поддерживающей терапии лекарственного противоопухолевого лечения. Дис. ... дра мед. наук. М., 2017. 242 с.
5. Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А., Румянцев А.А., Семиглазова Т.Ю., Трякин А.А. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Злокачественные опухоли. 2020;10(3s2-2):24-34. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-37>