



# Управление тошнотой и рвотой, индуцированной химиотерапией. Основные данные

Сандра Куртин, RN, MS, AOCN, ANP-C

Медсестра расширенной практики в области  
онкологии/гематологии

Центр онкологии Аризоны

Доцент кафедры сестринского дела медицинского факультета

Университета Аризоны

Тусон, Аризона

Данный материал подготовлен экспертами ONS и переведен в рамках проекта Ассоциации медицинских сестер России, поддержанного Благотворительным фондом Бристоль-Майерс Сквибб

# Тошнота и рвота, индуцированные химиотерапией (CINV): суть проблемы

- Тошнота и рвота, индуцированные химиотерапией, являются самым распространенным, неприятным, и вызывающим страх пациентов побочным эффектом химиотерапии
- Приблизительно 70-80% всех пациентов, получающих химиотерапию, испытывают тошноту и рвоту
- Применение научно-обоснованных руководств способно предотвратить тошноту и рвоту у 70-80% пациентов

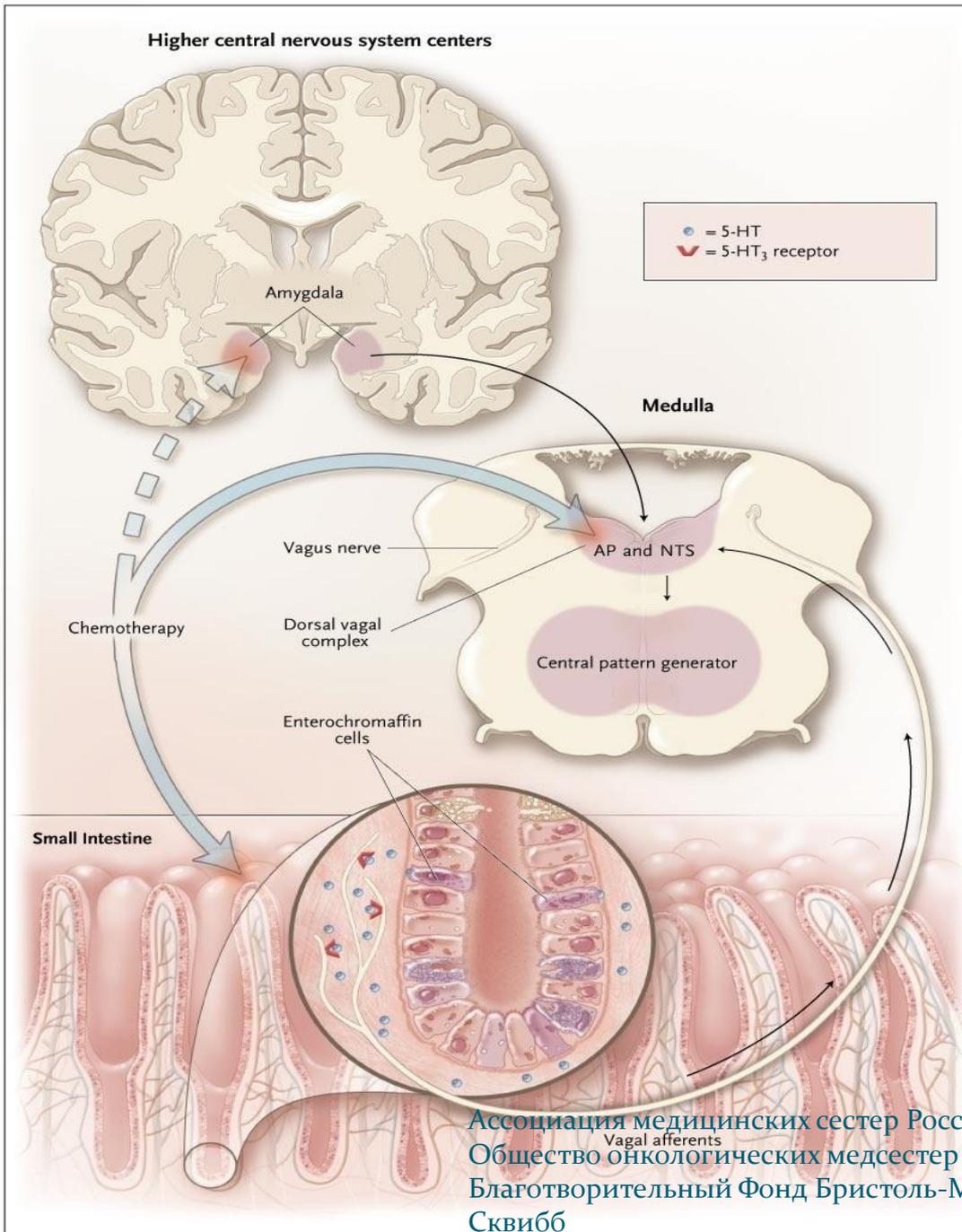
Ассоциация медицинских сестер России -

Общество онкологических медсестер -

Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс

Сквибб

# Патофизиология тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией



Комплексное взаимодействие, в котором участвуют рецепторы и нейротрансмиттеры, локализованные в стволе мозга, ЖКТ, корковой и лимбической системах

# Патофизиология

- Нейротрансмиттеры
- Ствол мозга
  - центральные генераторы упорядоченной активности (CPG)
  - Блуждающий нерв (DVC)
- Нервная система ЖКТ
  - Рецепторы молекул ЖКТ могут стимулировать блуждающий нерв Первичный механизм развития острой тошноты и рвоты
- Высшая корковая и лимбическая система
  - Определяет комплексное восприятие
  - Отвечает на сенсорные стимулы, восприятие, эмоции
  - Играет важную роль в развитии ожидаемой тошноты и рвоты

Ассоциация медицинских сестер России -  
Общество онкологических медсестер -  
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс  
Сквибб

# Факторы риска

- Возраст <50 лет
- Женщины > мужчины
- В анамнезе:
  - Умеренное употребление алкоголя
  - Рвота при предыдущем лечении химиопрепаратами
  - Укачивание в транспорте
  - Тошнота и рвота во время беременности
  - Тревожность

Ассоциация медицинских сестер России -  
Общество онкологических медсестер -

Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс  
СКВИОО

# Факторы риска

- Запоры
- Ксеростомия
- Гастропарез
- Икота
- Дегидратация
- Заболевания ЦНС
- Мигрени
- Заболевания сердца
- Гастрит
- Непроходимость кишечника
- Вирусная или бактериальная инфекция
- Медикаменты

Ассоциация медицинских сестер России -  
Общество онкологических медсестер -

Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс  
Сквибб

Kris et al, JCO 2006;24:2932-2947; Rolla F, et al. Ann Oncol 2006;17:26-28; Ettinger et al, JNCCN 2009; 7:572-595; Jordan et al Oncologist 2007;12:1143-1150..

# Закономерности возникновения

## ТОШНОТЫ И РВОТЫ

Х  
И  
М  
И  
О  
Т  
е  
Р  
а  
П  
И  
Я

**Острая  
В  
первые  
24 часа**

Опосредована в первую очередь серотонином  
Связана с эметогенным потенциалом режима  
Достигает пика интенсивности через 5-6 часов  
Главной стратегией является применение препаратов

**Отсроченная  
От 24 часов до 7  
дней**

Субстрат Р играет главную роль  
Эффективное управление острой тошноты и рвоты снижает тяжесть

Чаще всего возникает после применения цисплатина с длительным периодом полувыведения через 48-72 часов

**Ожидаемая – Начинается до введения препаратов**

Определяется опытом, сложно контролировать, постоянная  
Чаще возникает тошнота чем рвота

Ключевая роль принадлежит эффективному управлению острой и отложенной тошнотой и рвотой

**Рефракторная и Прорывная**

**Постоянная – может быть результатом заболевания**

# Параллельные и сопутствующие СИМПТОМЫ

- Нарушения сна
- Усталость
- Вздутие живота
- Воспаление горла
- Потливость
- Слабость
- Головокружение
- Головная боль
- Гриппоподобные симптомы
- Ощущение жара и холода

# Тошнота и рвота: основные принципы

## управления

- Эффективное управление тошнотой и рвотой требует упреждающего воздействия
- При введении высокоэметогенных препаратов требуется комбинированная противоземетогенная лекарственная терапия в течение нескольких дней
- При введении препаратов с длительным сроком полувыведения в течение нескольких дней, требуется соответствующее длительное применение противоземетогенных препаратов, либо применение длительно действующих препаратов
- Противоземетогенная терапия назначается последовательно исходя из препарата, длительности и механизма его действия
- Для эффективного управления требуется лечение основных проблем

# Высокоэметогенная (НЕС) химиотерапия >90% без противорвотных препаратов

- Цисплатин >50mg/m<sup>2</sup>
- Кармустин\*  
>250mg/m<sup>2</sup>
- Циклофосфамид  
≥1500mg/m<sup>2</sup>
- Дакарбазин
- Дактиномицин
- Ломустин\*
- Мехлорэтамин
- Пентостатин
- Прокарбазин\*
- Стрептозотоцин
- АС комплекс
  - Доксорубицин или Эпирубицин с циклофосфамидом

\*перорально

# Умеренно эметогенная (МЕС) химиотерапия 30%-70% без противорвотных

- Азацитидин
- Карбоплатин
- цитарабин  $>1\text{gm}/\text{m}^2$
- Циклофосфамид  $\leq 1500\text{mg}/\text{m}^2$
- Циклофосфамид \*
- Даунорубицин
- Децитабин
- Доксорубицин
- Эпирубицин
- Этопозид \*
- Идарубицин
- Ифосфамид
- Имантиниб \*
- Иринотекан
- Оксалиплатин  $>75\text{mg}/\text{m}^2$
- Темозоломид \*
- Винорелабин

\*перорально

# Основные противорвотные средства

<b>Антагонисты 5HT<sub>3</sub> рецептора</b> Высокий терапевтический индекс	<b>Антагонис ты рецептора Нейрокина- 1</b> Высокий терап. индекс	<b>Другие</b>	<b>Антагонисты рецептора Допамина</b> Низкий терапевтич. индекс
Доласетрон (анзамет) Перорально или в/в	Апрепитант (Эменд) перорально	Кортикостероиды Перорально или в/в Высокий терапевтич. индекс	Заменители бензамидов: Метоклопрамид
Гранисетрон (Кутрил) Перорально или в/в	Фозапрепитант (Эменд для инъекций) в/в	Каннабиноиды Дронабинол (Маринол) перор. Низкий терапевт. индекс	Фенотиазины Прохлорперазин Прометазин Заменители бензамидов
Ондансетрон (Зофран) Перорально или в/в		Бензодиазипины Лоразепам (Ативан) Перорально или в/в Высокий терапевтический индекс	Бутофеноны Галоперидол Перорально или в/в
Палонсетрон (Алокси) в/в			

# Режимы профилактики тошноты и рвоты в зависимости от степени риска: NCCN 2009

Высокий риск	Средний риск	Низкий и минимальный риск
В первый день антагонисты рецептора 5HT <sub>3</sub>	В первый день антагонисты 5-HT <sub>3</sub> рецептора	При низком риске в 1 день дексаметазон
Дексаметазон 12mg /в 1-й день 1, 8mg на 2-3 день	Дексаметазон в 1 день (+/- на 2-3 день)	Прохлорперазин или Метоклопрамид в 1 день
Апрепитант 125 mg оральнй первый день и 80 mg на 2-3 день	В первый день апрепитант оральнй 125 mg и 80 mg на 2-3 день	H <sub>2</sub> блокатор или ингибитор протоновой помпы
Лоразепам оральнй или в/в за 1-4 дня до лечения и затем каждые 4-6 часов по необходимости	За 1-3 дня до лечения лоразепам оральнй или в/в и далее каждые 4-6 часов по необходимости	При минимальном риске назначение по необходимости
H <sub>2</sub> блокатор или ингибитор протоновой помпы	H <sub>2</sub> блокатор или ингибитор протоновой помпы	

# Антагонисты серотонина

- Блокируют выработку серотонина (5HT<sub>3</sub> рецептор)
- Назначаются для лечения тошноты, вызванной от высоко- и умеренно эметогенной до максимально эметогенной химиотерапией
- Препараты включают Доласетрон, Гранисетрон, Ондансетрон, Палonosетрон
- Побочные эффекты: головная боль, запоры, изредка тревожность, головокружение, диарея, усталость

# Антагонисты Нейрокинина-1

- Блокируют рецепторы нейрокинина-1 (НК-1) в стволе мозга
- Эффективны при лечении острой и отсроченной тошноты и рвоты
- Препараты включают апрепитант и фозапрепитант
- Вероятные побочные эффекты: головная боль, боль в животе, анорексия, икота, незначительное повышение трансаминазы
- Назначаются в комбинации с кортикостероидами и 5НТ3

# Кортикостероиды

- Механизм действия до конца не изучен
- Назначаются для лечения острой и отсроченной тошноты и рвоты
- Применяются при проведении химиотерапии с высокой или средней эметогенностью
- Побочные эффекты: гипергликемия, ЦНС эффекты, изменчивость настроения, глаукома, катаракта, акне, ухудшение заживляемости ран, диспепсия, миопатия, повышение а/д, инфекции, недостаточность надпочечников

# Антагонисты Допамина

- Блокируют рецепторы Допамина в GI тракте, мозге и нервной системе
- Назначаются при острой и отсроченной тошноте и рвоте
- Назначаются при химиотерапии со средней эметогенностью
- Распространенные препараты: фенотиазины (прометазин, прохлоперазин), метоклорамид
- Побочные эффекты: седативный эффект, дистонические проявления (связанные с возрастом) особенно при высоких дозах, акатизия, диарея, ортостатическая гипотензия

# Другие препараты для лечения

## ТОШНОТЫ И РВОТЫ

- Бензодиазипины
  - Лоразепам
  - Применяется для лечения предшествующей тошноты и рвоты, тревожности
  - Побочные эффекты: сонливость, спутанность сознания
- Канабиоиды
  - Дронабинол
  - Наиболее эффективен для прорывной тошноты и рвоты
  - Побочные эффекты: головокружение, дисфория, галлюцинации
- Антигистамины
  - Ингибиторы H<sub>1</sub> могут содействовать снижению тошноты и рвоты, связанной с вестибулярным аппаратом
  - Ингибиторы H<sub>2</sub> и ингибиторы протоновой помпы помогают в снижении воспаления ЖКТ

# Нелекарственное лечение

- Рекомендации по диете
  - Перед химиотерапией рекомендуется прием небольшой порции пищи. Следует избегать химиотерапии на пустой желудок
  - Частое питание маленькими порциями
  - Сокращение пищевых и других запахов
  - Отказ от острой, соленой и жирной пищи, тех продуктов, которые могут вызвать тошноту
  - Своевременный прием противорвотных препаратов, так чтобы их эффект присутствовал до и после приема пищи

# Нелекарственное лечение

- Гипноз, музыкотерапия, прогрессивная мышечная релаксация
  - В целом помогает при лечении тошноты и рвоты, индуцированной химиотерапией
  - Помогает в лечении ожидаемой (предшествующей) тошноты и рвоты
  - Снижают интенсивность тошноты и рвоты
- Управление ожиданиями пациента
  - Обучение пациента помогает сократить формирование ожидания тошноты

# Нелекарственное лечение

## Эффективность не установлена

- Акупунктура, точечный массаж
- Упражнения, йога
- Имбирь
  - Существуют данные о том, что имбирь в качестве адьювантной терапии способен снижать тошноту
- Мята (Перечная мята)
  - Мята действует как внутренний блокатор кальциевого канала и приводит к мягкому расслаблению гладкой мускулатуры кишечника
  - Есть данные, подтверждающие дополнительное воздействие мяты на пациентов с диспепсией, синдромом раздраженного кишечника и в качестве внутрипросветного спазмолитического средства при постановке бариевой клизмы или эндоскопии

# Профилактика острой рвоты

- Предотвращение – основная цель
- Выбор препаратов в зависимости от степени эметогенного риска химиотерапии, а также рисков, связанных с пациентом
  - Риск тошноты и рвоты при высокоэметогенной х/т сохраняется в течение 4 дней
  - Риск тошноты и рвоты умеренно эметогенной х/т сохраняется в течение 3 дней
- Оральные и в/в формы обладают равнозначной эффективностью
- При многокомпонентной химиотерапии выбор противорвотных средств в зависимости от степени риска наиболее эметогенного компонента
- Рассмотреть применение блокатора H<sub>2</sub> или ингибитора протоновой помпы для профилактики диспепсии – расстройства пищеварения, которое может приводить к тошноте и рвоте маскируясь под тошноту, индуцированную х/т

# Ожидаемая тошнота и рвота

- Выработанная реакция, развивающаяся в качестве вторичной на плохо контролируруемую тошноту и рвоту, вызванную химиотерапией
- Пусковые механизмы могут различаться и включать вкусы, запахи, виды чего-либо, мысли или тревогу, связанную с химиотерапией
- Хуже поддается контролю по сравнению с острой или отсроченной тошнотой и рвотой
- Бензодиазепины (алпразолам, лоразепам) и поведенческая терапия могут быть наиболее эффективны

# Стратегии профилактики

## ожидаемой тошноты и рвоты

- Ключевую роль играет профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты
- Избегать факторов, способствующих возникновению тошноты и рвоты
  - Большие порции, продукты, вызывающие диспепсию или вздутие живота, горизонтальное положение в течение 2 часов после приема пищи, сильные запахи, физические упражнения после приема пищи
- Свежий воздух и свободная одежда
- Отвлечение внимания
  - Музыка, релаксация, биологическая обратная связь, гипноз, самогипноз
- Акупунктура

# Прорывная и рефракторная рвота

- Прорывная, непредотвратимая тошнота и рвота – это такая тошнота и рвота, которая возникает несмотря на противорвотную терапию и требует спасательного лечения
- Рефракторная рвота – это рвота, которая возникает в ходе последующих курсов химиотерапии когда противорвотная профилактика и/или спасательная терапия не принесли эффекта на ранних циклах х/т

# Управление рефракторной или прорывной тошнотой и рвотой

- Эффективное управление острой и отсроченной тошнотой и рвотой в зависимости от степени риска
- Повторная оценка управления рисками х/т режима и назначенного противорвотного лечения
- Соответствие противорвотного режима лечения имеющимся на сегодняшний день научным руководствам

# Управление рефракторной или прорывной тошнотой и рвотой

- Рассмотреть введение лоразепама или алпразолама
- Использовать препараты различных классов лекарственных средств
- Оценить скрытые причины тошноты и рвоты, включая препараты и факторы, связанные с заболеванием
- В тяжелых случаях и при неэффективности иных стратегий может возникнуть необходимость в изменении дозировки химиотерапии

# Возрастные риски тошноты и рвоты

- Повышенные риски тошноты и рвоты у пожилых:
  - Снижение оральной абсорбции
  - Снижение метаболизма печени и почечного клиренса
  - Взаимодействие лекарств может быть повышено вследствие приема множества препаратов, а метаболизм и клиренс препаратов может быть снижен

# Возрастные риски тошноты и рвоты

- У пожилых людей повышен сердечнососудистый риск вследствие токсичного воздействия препаратов
  - Некоторые противорвотные средства могут повысить этот риск
  - Доласетрон и трописетрон имеют маркировку, предупреждающую о сердечно-сосудистом риске и редком возникновении удлинения QT
  - О мерах предосторожности говорится и в инструкции к полонсетрону, однако до настоящего времени данных о серьезных сердечнососудистых последствиях не имеется

Ассоциация медицинских сестер России -  
Общество онкологических медсестер -  
Создательница сайта [www.onco-nurses.ru](http://www.onco-nurses.ru)

Сайт [www.onco-nurses.ru](http://www.onco-nurses.ru)

# Выводы

- Пациенты, получающие научно-обоснованное противорвотное лечение, лучше справляются
- Эффективная противорвотная терапия может быть экономически эффективной
- Барьерами для выполнения научных руководств по противорвотной терапии являются:
  - Политика возмещения затрат, общая терминология, стоимость новых препаратов, доступность препаратов в разных странах, недооценка значимости профилактики тошноты и рвоты, индуцированных химиотерапией