

# 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:** 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-466-476

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

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

## I. КЛАССИФИКАЦИЯ

### I.1. Типы тошноты и рвоты

- Острая рвота развивается в первые 24 ч после ХТ, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой.
- Отсроченная рвота развивается на 2–5-е сутки после начала ХТ, менее интенсивна, чем острая, и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой.
- Условно-рефлекторная рвота представляет собой классический условный рефлекс на ХТ 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 ХТ.
- Неконтролируемая тошнота и рвота развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции.
- Рефрактерная рвота возникает на последующих циклах ХТ при неэффективности противорвотной профилактики и/или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения.

## 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 однодневного введения, то есть определяют эметогенность разовой дозы. В основу эметогенной классификации таблетированных препаратов положен учет эметогенности полного курса лечения. Эметогенность комбинированного режима ХТ 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, комбинаций и режимов (Рекомендации MASCC/ESMO 2016 г.)**

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для в/в введения	Противоопухолевые препараты для приема внутрь
Высокий (рвота у $\geq 90\%$ больных)	Антрациклин/циклофосфамид комбинация Дакарбазин Кармустин Мехлорэтамин Стрептозоцин Циклофосфамид $\geq 1500$ мг/м <sup>2</sup> Цисплатин	Гексаметилмеламин Прокарбазин
Умеренный (рвота у 30–90% больных)	Азациитидин Алемтузумаб Бендамустин Даунорубицин Доксорубицин Идарубицин Иринотекан Ифосфамид Карбоплатин Клофарабин Оксалиплатин Темозоломид Тиотепа Трабектедин Циклофосфамид $< 1500$ мг/м <sup>2</sup> Цитарабин $> 1000$ мг/м <sup>2</sup> Эпирубицин	Босутиниб Винорелбин Иматиниб Кризотиниб Темозоломид Циклофосфамид

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для в/в введения	Противоопухолевые препараты для приема внутрь
Низкий (рвота у 10–30%)	Афлиберцепт Блинатумомаб <i>Бортезомиб</i> Брентуксимаб Винфундин <i>Гемцитабин</i> Доксорубицин пегилированный липосомальный <i>Доцетаксел</i> Иксабепилон Ипилимумаб Кабазитаксел Катумаксумаб <i>Метотрексат</i> <i>Митоксантрон</i> <i>Митомидин</i> Наб-паклитаксел <i>Паклитаксел</i> Панитумумаб <i>Пеметрексед</i> <i>Пертузумаб</i> Темсиролимуc Топотекан Трастузумаб-эманзин <i>Цетуксимаб</i> Цитарабин $\leq 1000$ мг/м <sup>2</sup> <i>Эрибулин</i> <i>Этопозид</i> <i>5-фторурацил</i>	Аксатиниб Афатиниб <i>Вандетаниб</i> Вориностат Дабрафениб <i>Дазатиниб</i> <i>Ибрутиниб</i> <i>Капецитабин</i> <i>Лапатиниб</i> <i>Леналидомид</i> <i>Нилотиниб</i> Олапариб Пазопаниб Регорафениб <i>Сунитиниб</i> Тегафур урацил <i>Флударабин</i> <i>Эверолимус</i> <i>Этопозид</i>
Минимальный (<10% больных)	<i>Бевацизумаб</i> <i>Блеомицин</i> <i>Бусульфан</i> <i>Винбластин</i> <i>Винкристин</i> <i>Винорелбин</i> <i>Кладрибин</i> <i>Ниволумаб</i> <i>Офатумумаб</i> <i>Пембролизумаб</i> <i>Ритуксимаб</i> <i>Трастузумаб</i> <i>Флударабин</i>	<i>Вемурафениб</i> <i>Висмодегиб</i> <i>Гефитиниб</i> <i>Гидроксиуреа</i> <i>Мелфалан</i> <i>Метотрексат</i> <i>Помалидомид</i> <i>Руксолитиниб</i> <i>Сорафениб</i> <i>Хлорамбуцил</i> <i>Эрлотиниб</i> <i>6-тиогуанин</i> <i>L-фенилаланин мустард</i>

## 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: <i>ондансетрон</i> , гранисетрон, трописетрон, палонсетрон	У пациентов с врожденным долгосрочным QT-синдромом следует избегать применения 5-НТЗ-антагонистов первого поколения, за исключением палонсетрона, который не оказывает влияния на параметры ЭКГ (интервал QT). Рекомендуется мониторинг ЭКГ у больных с признаками кардиальных нарушений, включая сердечную недостаточность, брадиаритмию. Необходимо оценить концентрацию в сыворотке 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 сродство к 5НТЗ рецепторам, чем препараты первого поколения. Применяется однократно с 1-го дня 1-го цикла при однодневном курсе ХТ и через день – при многодневном курсе ХТ
Кортикостероиды: <i>дексаметазон</i>	Дексаметазон не назначают дополнительно при проведении режимов ХТ, уже содержащих дексаметазон. Дексаметазон противопоказан при терапии ИЛ-2 и ИФН
Антагонисты NK1-рецепторов: <i>апрепитант</i> , <i>фосапрепитант</i>	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 ГКС. В комбинации с апрепитантом доза дексаметазона должна быть снижена приблизительно на 50%. У пациентов, получающих антивитамины К (варфарин), необходимо дополнительно, до 2 раз в нед., контролировать уровень МНО в связи с влиянием апрепитанта/фосапрепитанта на активность цитохромов
Блокаторы рецепторов дофамина: бензамиды ( <i>метоклопрамид</i> , <i>итоприд</i> ), фенотиазины ( <i>хлорпромазин</i> или <i>аминазин</i> , <i>прометазин</i> , <i>метопемазин</i> ), бутирофеноны ( <i>дроперидол</i> , <i>галоперидол</i> ), бензодиазепины ( <i>гидзепам</i> , <i>лоразепам</i> , <i>альпрозолам</i> )	Обладают седативными и анксиолитическими свойствами
Нейролептики: <i>оланзапин</i>	Использование его в дозе 10 мг может вызвать седацию, особенно у пожилых больных

### 3. ПРОФИЛАКТИКА И ТЕРАПИЯ

#### 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 дня 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 ХТ с высоким эметогенным потенциалом, должна начинаться до начала ХТ и проводиться не менее 3 дней после нее. 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 H<sub>2</sub>-рецепторов гистамина или ингибиторов протонной помпы проводится по показаниям на усмотрение лечащего врача (см. 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	<b>Апрепитант</b>	125 мг внутрь 1 раз в день за 60 мин. до ХТ	80 мг внутрь 1 раз утром	80 мг внутрь 1 раз утром	–
	<b>Фосапрепитант</b>	150 мг в/в, капельно (однократно) за 30 мин. до ХТ	–	–	–
Блокатор 5-НТЗ-рецепторов	<b>Палонсетрон</b>	0,25 мг в/в (однократно) за 30–60 мин. до ХТ	–	–	–
	<b>Онгансетрон</b>	8 мг в/в или 8–16 мг внутрь за 30–60 мин. до ХТ	–	–	–

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
	<b>Гранисетрон</b>	1–3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30–60 мин. до ХТ	–	–	–
	<b>Трописетрон</b>	5 мг в/в или внутри за 30–60 мин. до ХТ	–	–	–
Глюкокортико- стероиды	<b>Дексаметазон</b>	12 мг в/в 1 раз за 30–60 мин. 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
± бензодиазе- пины	<i>Лоразепам</i>	0,5–2,0 мг внутрь или в/в каждые 4–6 часов			
± H <sub>2</sub> -блокаторы или ингибиторы протонной помпы					

Рекомендованной дозой **ондансетрона** для пациентов моложе 60 лет является 8 мг в/в и 16 мг внутрь (в контролируемых исследованиях использовалась доза 8 мг внутрь × 2 раза в сутки). Для пациентов старше 60 лет рекомендованная доза **ондансетрона** – 8 мг внутривенно и 8 мг внутрь.

При использовании **фосапрепитанта** в 1-й день **дексаметазон** во 2–5-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 во 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 ХТ с умеренноэметогенным потенциалом, должна начинаться до ХТ и проводиться не менее 3 дней после нее. В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая **антагонист рецепторов серотонина (5-НТЗ) + дексаметазон** (табл. 4).
- При некоторых умеренноэметогенных режимах, включающих карбоплатин, рекомендовано назначение апрепитанта/фосапрепитанта в комбинации с 5-НТЗ-антагонистом и дексаметазоном.

**Таблица 4. Профилактика рвоты и тошноты при умеренноэметогенной однодневной химиотерапии**

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3
Блокатор 5-НТЗ-рецепторов	<b>Палонсетрон</b>	0,25 мг в/в (однократно) за 30–60 мин. до ХТ	–	–
	<b>Ондансетрон</b>	8 мг в/в или 8–16 мг внутрь за 30–60 мин. до ХТ	–	–
	<b>Гранисетрон</b>	1–3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30–60 мин. до ХТ	–	–
	<b>Трописетрон</b>	5 мг в/в или внутрь за 30–60 мин. до ХТ	–	–
Глюкокортикостероиды	<b>Дексаметазон</b>	8–12 мг в/в или внутрь за 30–60 мин. до ХТ	8 мг внутрь или в/м	8 мг внутрь или в/м
± бензодиазепины	<i>Лоразепам</i>	0,5–2,0 мг внутрь или внутривенно каждые 4–6 ч.		
± H <sub>2</sub> -блокаторы или ингибиторы протонной помпы				

Рекомендованной дозой **ондансетрона** для пациентов моложе 60 лет является 8 мг в/в или 16 мг внутрь (в контролируемых исследованиях использовалась доза 8 мг внутрь × 2 раза в сутки). У пациентов старше 60 лет рекомендованная доза **ондансетрона** – 8 мг в/в или 8 мг внутрь.

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

Назначение **дексаметазона** во 2-й и 3-й дни производится при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача. Исключение составляют режимы, содержащие карбоплатин, а также режимы AC и BEP, при которых **дексаметазон** назначается, как при высокоэметогенной ХТ.

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

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

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

Группа	Препарат
Глюкокортикостероиды	<b>Дексаметазон</b> 8 мг внутрь или в/в в 1-й день
или	
Блокатор 5-НТЗ-рецепторов	<b>Онгансетрон</b> внутрь, в свечах или в/в однократно за 30–60 мин до ХТ
	<b>Гранисетрон</b> 1–3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30–60 мин. до ХТ
	<b>Трописетрон</b> 5 мг в/в или внутрь за 30–60 мин. до ХТ
	<b>Палоносетрон</b> 0,25 мг в/в за 30–60 мин. до ХТ
или	
Блокатор рецепторов допамина	<b>Метоклопрамид</b> 10–40 мг внутрь или в/в за 30–60 мин. до ХТ

### 3.2.4. Профилактика тошноты и рвоты при минимально эметогенной однодневной химиотерапии

Профилактика не требуется

### 3.2.5. Профилактика тошноты и рвоты при многодневной химиотерапии с высоким риском эметогенности

- У пациентов, получающих многодневную ХТ, 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 его окончания. Антиэметики назначают ежедневно (исключение составляет палоносетрон, который вводится через день) с учетом 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 ХТ возможно введение **палоносетрона**, которое осуществляется через день, то есть рекомендуемая доза составляет 0,25 мг в 1-й, 3-й, 5-й дни ХТ.

**Дексаметазон (внутри или в/в)** должен быть назначен в 1-й день для умеренно и высокоэметогенных препаратов, затем – через 2–3 дня после окончания ХТ. **Дексаметазон** не добавляют к режимам, уже содержащим **дексаметазон**.



**Апрепитант** может быть назначен при высокоэметогенной многодневной ХТ в дозе 125 мг в 1-й день и 80 мг – во 2–5-й дни.

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

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей на фоне ЛТ, проводится с учетом зоны облучения (табл. 6). При недостаточной эффективности антагонистов 5-НТЗ-рецепторов в монотерапии возможно присоединение ГКС. 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	<b>Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов</b>	<b>Палonosетрон 0,25 мг/сут. в/в однократно ежедневно или через день</b>
		<b>Ондансетрон 16–24 мг/сут. внутрь или ректально (предпочтительно) или в/в или в/м</b>
		<b>Гранисетрон 2 мг/сут. внутрь (предпочтительно) или 1–3 мг/сут. в/в или в/м</b>
		<b>Трописетрон 5 мг/сут. внутрь (предпочтительно) или в/в или в/м</b>
	ГКС (в сочетании с антагонистами 5-НТЗ-рецепторов при недостаточной их эффективности в монотерапии)	<b>Дексаметазон 4 мг</b> внутрь (предпочтительно), в/в или в/м 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 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. Профилактика 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 цитостатике);
- при наличии трех и более факторов риска (женский пол, прием алкоголя в малых количествах, страх перед лечением, возраст <55 лет, и тошнота и рвота в анамнезе) эметогенность может быть поднята на одну степень выше.

## 3.3. Терапия неконтролируемой тошноты и рвоты

**3.3.1.** При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты, несмотря на плановое назначение стандартной для эметогенности данного режима ХТ антиэметической схемы, необходимо исключить причины, не связанные с непосредственным назначением цитостатиков:

- обструкция или парез (винкристин) кишечника;
- метастазы в головном мозге;
- гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия;
- уремия;
- назначение опиатов;
- психофизиологические факторы (рвота ожидания).

В случае их исключения перевести пациента на схему профилактики для более высокоэметогенного потенциала: с низкоэметогенного – на умеренноэметогенный и с умеренноэметогенного – 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 трехкомпонентной 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 часов);
  - D2-блокаторы (*метоклопрамид* по 20 мг каждые 6 часов);
  - фенотиазины (аминазин 25 мг × 4 раза в сутки);
  - бутирофеноны (*галоперидол* 1–2 мг каждые 4–6 часов);
- в связи с тем, что антагонисты 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов имеют различный метаболизм в печени, у ряда пациентов с так называемым сверхбыстрым

метаболическим фенотипом может наблюдаться ускоренное выведение тропisetрона 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;
- использовать парентеральный путь введения препаратов либо введение в ректальных свечах;
- осуществлять адекватную гидратацию и коррекцию электролитов;
- при диспепсии добавить H<sub>2</sub>-блокаторы или блокаторы протонной помпы.

Возможно также использование альтернативного варианта профилактики тошноты и рвоты:

- *оланзапин* 5–10 мг/сут. внутрь с 1-ого по 3-й дни;
- палонсетрон 0,25 мг в/в за 60 мин. до ХТ в 1-й день однократно;
- *дексаметазон* 20 мг в/в за 30 мин. до ХТ в 1-й день.

При эффективном контроле тошноты/рвоты следует продолжать терапию, при отсутствии контроля необходимо 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 ХТ;
- психотерапия, гипноз, акупунктура, арт-терапия, системная десенсибилизация.