

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-29-43

Цитирование: Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А., Румянцев А.А., Семиглазова Т.Ю., Трякин А.А. и соавт. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 29–43.

ТОШНОТА И РВОТА

Коллектив авторов: Владимирова Л.Ю., Гладков О.А., Королева И.А., Румянцев А.А., Семиглазова Т.Ю., Трякин А.А., Кутукова С.И., Овчинникова Е.Г., Новикова О.Ю., Корниецкая А.Л.

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

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

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

1. КЛАССИФИКАЦИЯ

1.1. Типы тошноты и рвоты и факторы риска

- 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.

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, в т. ч. тошнота и рвота на фоне беременности.

1.2. Эмезогенный потенциал противоопухолевого препарата

Под уровнем эмезогенности понимается риск развития рвоты у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии. Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эмезогенности по рекомендациям MASCC/ESMO/NCCN представлена в табл. 1.

Эмезогенный потенциал препаратов для внутривенного введения определяется, как правило, для режима однократного введения, то есть определяют эмезогенность разовой дозы. В основу эмезогенной классификации таблетированных препаратов положен учёт эмезогенности полного курса лечения.

Эмезогенность комбинированного режима химиотерапии определяется, как правило, препаратом, обладающим наибольшим эмезогенным потенциалом. Это положение является абсолютно верным для режимов, включающих высокоэмезогенные цитостатики. Комбинация умеренноэмезогенных противоопухолевых препаратов может повышать эмезогенность режима в целом (табл. 1).

Таблица 1. Эмезогенный потенциал противоопухолевых препаратов (в монотерапии), схем и режимов. Рекомендации MASCC 2016 (с редакцией 2019), ESMO 2016, ASCO 2018.

Уровень эмезогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутрь
Высокий (рвота у 90% больных и более)	<ul style="list-style-type: none"> • Антрациклин/циклофосфамид • Дакарбазин • Кармустин > 250 мг/м² • Стрептозоцин • Циклофосфамид > 1500 мг/м² • Цисплатин • Карбоплатин AUC ≥ 4 • Доксорубицин ≥ 60 мг/м² • Ифосфамид ≥ 2000 мг/м² (одна доза) • Эпирубицин > 90 мг/м² • Мехлоретамин • Трастузумаб дерукстекан • Сацитузумаб говитекан 	<ul style="list-style-type: none"> • Гексаметилмеламин • Прокарбазин

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутрь
Умеренный (рвота у 30–90% больных)	<ul style="list-style-type: none"> Азациитидин Бендамустин Даунорубицин Доксорубицин < 60 мг/м² Идарубицин Интерферон альфа ≥ 10 млн МЕ/м² Иринотекан Ифосфамид < 2000 мг/м² (одна доза) Карбоплатин AUC < 4 Кармустин < 250 мг/м² Клофарабин Метотрексат ≥ 250 мг/м² Оксалиплатин Темозоломид Тиотепа Трабектедин Циклофосфамид ≤ 1500 мг/м² Цитарабин > 200 мг/м² Эпирубицин ≤ 90 мг/м² Ромидепсин Дактиномицин Мелфалан 	<ul style="list-style-type: none"> Босутиниб Винорельбин Иматиниб Кризотиниб Ленватиниб Темозоломид Церитиниб Циклофосфамид Олапариб Этопозид Кабозантиниб
Низкий (рвота у 10–30%)	<ul style="list-style-type: none"> Афлиберцепт Блинатумомаб Бортезомиб Брентуксимаб Винфлунин Гемцитабин Доксорубицин пегилированный липосомальный Доцетаксел Иксабепилон Кабазитаксел Карфилзомиб Катумаксумаб Метотрексат > 50 мг/м² — < 250 мг/м² Митоксантрон Митомицин Наб-паклитаксел Паклитаксел Пеметрексед Темсиrolimus Топотекан Трастузумаб-эманзин Цитарабин 100–200 мг/м² Эрибулин Этопозид 5-фторурацил Белиноста 	<ul style="list-style-type: none"> Акситиниб Афатиниб Вандетаниб Венетоклакс Вориноста Дабрафениб Дазатиниб Ибрутиниб Иксазомиб Капезитабин Кобиметиниб Лапатиниб Леналидомид Нилотиниб Осиметиниб Пазопаниб Палбоциклиб Панобиноста Регорафениб Сунитиниб Тегафур/урацил Траметиниб Флударабин Эверолимус Иделалисид Талидомид Понатиниб

Уровень эматогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приёма внутрь
Минимальный ($< 10\%$ больных)	<ul style="list-style-type: none"> Алемтузумаб Аспарагиназа Атезолизумаб Авелумаб Бевацизумаб Блеомицин Блинатумумаб Бортезомиб Бусульфан Винбластин Винкристин Винорельбин Даратумумаб Кладрибин Ниволумаб Обинутузумаб Офатумумаб Пембролизумаб Пиксантрон Рамуцирумаб Ритуксимаб Трастузумаб Флударабин 2-хлордезоксифенозин праларексат Цемиплимаб Цетуксимаб Цитарабин $< 100 \text{ мг/м}^2$ Децитабин Достарлимаб Дурвалумаб Элотузумаб Ипилимумаб Метотрекаст $< 50 \text{ мг/м}^2$ Панитумумаб Пертузумаб 	<ul style="list-style-type: none"> Вемурафениб Висмодегиб Гефитиниб Гидроксиуреа Мелфалан Метотрекат Помалидомид Руксолитиниб Сорафениб Хлорамбуцил Эрлотиниб 6-тиогуанин L-фенилаланин мустард

2. ЛЕЧЕНИЕ

В случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии рекомендовано назначить лечение и внести изменения в профилактическую терапию на последующих циклах химиотерапии. При значимом обезвоживании и электролитных нарушениях проводится посиндромная терапия.

2.1. Принципы современной противорвотной терапии

- Рекомендуется соблюдение основных принципов проведения современной противорвотной терапии больным, получающим противоопухолевое лекарственное, 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.

2.2. 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	Группы препаратов/препараты
Антагонисты 5-HT3-рецепторов: ондансетрон, гранисетрон, тропisetрон, палонсетрон	У пациентов с синдромом врождённого удлинения интервала QT следует избегать применения препаратов первого поколения 5-HT3-антагонистов. Палонсетрон не оказывает влияния на параметры ЭКГ (интервал QT). Палонсетрон имеет длительный период полувыведения (до 40 часов), в 30 раз более сильное сродство к 5HT3 рецепторам, чем препараты первого поколения. Применяется однократно с 1-го дня 1-го цикла. При многодневных курсах химиотерапии возможно применение препарата через день
Глюкокортикостероиды: дексаметазон	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 нед.

Группы препаратов/препараты	Группы препаратов/препараты
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-HT ₃ рецепторы, H ₁ -гистаминорецепторы, D ₁ –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.

3. ПРОФИЛАКТИКА

Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии, должна начинаться до старта химиотерапии и проводиться после проведения химиотерапии в зависимости от уровня эметогенности выбранного режима.

3.1. Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты

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

- определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ (табл. 1);
- назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ, начиная с первого курса;
- в ряде случаев также обращать внимание на наличие или отсутствие у пациента индивидуальных факторов риска;
- 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.

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 высокоэметогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии. В настоящее время наиболее эффективными антиэметическими режимами являются следующие комбинации противорвотных препаратов:
 - антагонист NK1-рецепторов + оланзапин + антагонист рецепторов серотонина (5-HT3) + дексаметазон;
 - антагонист NK1-рецепторов + антагонист рецепторов серотонина (5-HT3) + дексаметазон;
 - 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. Профилактика должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться в течение 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-HT3-рецепторов, ондансетрон/дексаметазон и другие препараты) при обязательной эскалации противорвотной терапии при развитии ТiР после проведения 1 курса лечения.
- 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 (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	–	–	–
Нейролептики	Оланзапин ²	5 мг внутрь не менее, чем за 1 час до ХТ или накануне вечером ¹	5 мг внутрь 1 раз в день	5 мг внутрь 1 раз в день	5 мг внутрь 1 раз в день

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
Блокатор 5-HT3-рецепторов	Палонсетрон или	0,25 мг в/в (одно-кратно) за 30–60 минут до ХТ	–	–	–
	Ондансетрон или	8–16 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	–	–	–
Комбинированный блокатор NK1-рецепторов и 5-HT3-рецепторов	Нетупитант + палонсетрон	300 мг + 0,5 мг			
Глюкокортико-стероиды	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 мг внутрь, внутримышечно или внутривенно, при этом разовая доза составляет 50 мкг/кг каждые 4–6 ч. Максимальная суточная доза при приеме внутрь составляет 10 мг. При внутримышечном или внутривенном введении разовая доза — 4 мг.			

¹ При недостаточном эффекте противорвотной терапии и удовлетворительной переносимости препарата возможно увеличение дозы до 10 мг/сутки.

² Данные отдельных рандомизированных исследований указывают, что возможно назначение оланзапина в низких дозах (например, постоянный прием препарата в дозе 2,5 мг в сутки в течение 12 недель), что способствует большей эффективности контроля тошноты и рвоты у пациентов.

Рекомендованной дозой ондансетрона для пациентов моложе 60 лет является 8 мг внутривенно и 16 мг перорально (в контролируемых исследованиях 8 мг перорально 2 раза в сутки). Для пациентов старше 60 лет рекомендованная доза ондансетрона — 8 мг внутривенно и 8 мг перорально.

При использовании фосапрепитанта в 1 день дексаметазон на 2–5 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 день профилактики и не использоваться на 2-й и 3-й дни.

Пациентам с неплатиносодержащей высокоэметогенной химиотерапией с невысоким уровнем тошноты и (или) при плохой переносимости глюкокортикоидов, и (или) отсутствием отсроченной тошноты и рвоты на предыдущем курсе терапии, допустимо введение дексаметазона только в 1 день. Для пациентов с непереносимостью глюкокортикоидов возможна замена дексаметазона на оланзапин.

3.2.2. Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при умеренноэметогенной однократной химиотерапии

- Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с умеренноэметогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после химиотерапии. В настоящее время наиболее предпочтительной антиэметической комбинацией для начальной профилактики тошноты и рвоты у пациентов, получающих умеренноэметогенную химиотерапию, является комбинация противорвотных препаратов, включающая (табл. 4) 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 оланзапина или апрепитанта/фосапрепитанта с первого курса химиотерапии. Профилактика должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после химиотерапии. При недостаточной эффективности двухкомпонентной схемы профилактики тошноты и рвоты рекомендуется ее эскалация на последующих курсах до трех- или четырехкомпонентной

Таблица 4. Профилактика рвоты и тошноты при умеренноэметогенной однократной 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.		

Рекомендованной дозой ондансетрона для пациентов моложе 60 лет является 8 мг внутривенно или 16 мг перорально (в контролируемых исследованиях — 8 мг внутрь 2 раза

в сутки). У пациентов 60 лет и старше рекомендованная доза ондансетрона — 8 мг внутривенно или 8 мг перорально.

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 и 3 дни.

Дексаметазон должен быть назначен при умеренноэметогенной терапии однократно утром в 1 день. Пациентам на умеренноэметогенной терапии, а также при плохой переносимости глюкокортикоидов и (или) отсутствием отсроченной тошноты и рвоты на предыдущем курсе терапии допустимо введение дексаметазона только в 1 день. Для пациентов с непереносимостью глюкокортикоидов возможна замена дексаметазона на оланзапин.

Назначение дексаметазона на 2–3 дни производится при наличии тошноты, рвоты или на усмотрение лечащего врача.

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

Возможно проведение противоопухолевой лекарственной терапии без специальной профилактики тошноты и рвоты с последующим подбором индивидуальной противорвотной терапии при возникновении тошноты/рвоты на фоне лечения.

Для этого следует использовать только один из препаратов: дексаметазон, антагонист 5-HT₃-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-HT ₃ -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 палонсетрон 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. Максимальная разовая доза 20 мг, максимальная суточная доза 30 мг

3.2.4. Профилактика тошноты и рвоты при минимально эметогенной однодневной химиотерапии

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

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 составляет палонсетрон, 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-HT₃-рецепторов должен быть назначен до первого введения умеренно- или высокоэметогенного препарата. По данным клинических исследований, при многодневных курсах химиотерапии возможно введение палонсетрона через день, то есть рекомендуемая доза составляет 0,25 мг в 1-й, 3-й, 5-й дни химиотерапии. Остальные препараты класса антагонистов 5-HT₃ рецепторов следует вводить перед каждым введением высокоэметогенного или умеренноэметогенного препарата.

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

При проведении первого курса высокоэметогенной терапии (режимы BEP, EP) 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 рекомендуется применение 2-компонентных режимов профилактики в течение первых 3 дней, затем при необходимости переход на монотерапию антагонистом 5-HT₃-рецепторов или антагонистом рецепторов дофамина. В случае же недостаточного контроля тошноты на последующих курсах обязательна эскалация профилактики.

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	Палоносетрон 0,25 мг внутривенно однократно в день (через день) или ондансетрон 16–24 мг внутрь, ректально (предпочтительно), 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), 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
Облучение черепа, области головы и 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-НТЗ-рецепторов. Препараты применяют за 30–60 мин до облучения. Предпочтительны пероральные формы.	

При недостаточной эффективности антагонистов 5-НТЗ-рецепторов в монотерапии возможно присоединение глюкокортикоидов. Предпочтительно использовать препараты в пероральных формах.

Различные радиофармацевтические препараты также могут вызывать тошноту и рвоту у пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию (табл. 7). Рекомендуется использовать подходы к профилактике тошноты и рвоты в соответствии с перечисленными группами эметогенности.

Для пациентов, получающих Lu-177 дотатат, целесообразно ограничить применение глюкокортикостероидов в составе режимов профилактики тошноты и рвоты, так как это может способствовать снижению эффективности терапии за счет подавления синтеза рецепторов соматостатина 2 типа.

Таблица 7. Эметогенный потенциал радиофармацевтических противоопухолевых агентов.

Уровень эметогенности	Препарат
Умеренный (30–90%)	Лютеция-177 дотатат
Низкий (10–30%)	Лютеция-177 випивотид тетраксетан
Минимальный	Радия-223 дихлорид Натрия йодид-131 Иттрия-90 ибритумомуба тиуксетан Стронция-89 хлорид Микросферы с иттрием-90

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, отсутствие злоупотребления алкоголем в анамнезе, страх перед лечением, возраст моложе 55 лет, тошнота и рвота в анамнезе) эметогенность может быть поднята на одну степень выше.

3.2.8. Проведение профилактики тошноты и рвоты при применении пероральных противоопухолевых препаратов

- Доказательная база, показывающая превосходство какого-либо режима профилактики тошноты и рвоты, у пациентов, получающих пероральную противоопухолевую терапию, в настоящее время отсутствует.
- При выборе режима противорвотной терапии для данной категории пациентов следует руководствоваться данными специальной литературы.
- Вне зависимости от уровня эметогенности перорального противоопухолевого препарата возможно назначение терапии без специальной профилактики тошноты и рвоты с последующим подбором индивидуальной противорвотной терапии при возникновении тошноты/рвоты на фоне лечения.
- При выборе режима профилактики тошноты и рвоты на фоне проведения пероральной противорвотной терапии антиэметогенные препараты следует применять в минимально эффективной дозе в течение минимально допустимого временного периода. Следует учитывать, что эффективность и безопасность многих противорвотных средств при долговременном применении не изучена, существуют риски кумулятивной токсичности для многих препаратов, применяемых с целью профилактики и лечения тошноты и рвоты, включая глюкокортикостероиды, метоклопрамид и другие препараты.

3.3. Терапия неконтролируемой тошноты и рвоты

При развитии прорывной тошноты и рвоты предлагается следующий алгоритм действий:

3.3.1. 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, но не более 12 недель;
- 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;
- 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.

Результаты небольшого рандомизированного исследования показали эффективность замены ондансетрона на гранисетрон у пациентов с недостаточным эффектом антиэметогенной терапии при проведении последующих курсов химиотерапии, что указывает на целесообразность применения этого препарата у пациентов с развитием «прорывной» ТиР на фоне применения ондансетрона. Кроме того, антагонисты 5-НТЗ-рецепторов имеют различный метаболизм в печени, у ряда пациентов с так называемым сверхбыстрым метаболическим фенотипом может наблюдаться ускоренное выведение препаратов из организма (например, трописетрона). В данной ситуации также целесообразна замена 5-НТЗ-блокатора на другой представитель данного класса.

В случае недостаточного контроля рвоты и при отсутствии дополнительных причин развития тошноты и рвоты (см. ниже) возможно применение нескольких препаратов из перечисленного списка, исходя из индивидуального соотношения пользы и риска их применения. В случае развития рвоты предпочтительным может являться парентеральный путь введения препаратов либо введение в ректальных свечах по сравнению с их пероральным назначением (при доступности соответствующих лекарственных форм).

3.3.2. Оценка наличия других причин развития тошноты и рвоты на фоне проводимого лечения

Рекомендуется при возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты, несмотря на плановое назначение стандартной для эметогенности данного режима химиотерапии антиэметической схемы; необходимо исключение причин, не связанных с непосредственным назначением цитостатиков:

- обструкция или парез кишечника (винкристин);
- панкреатит;
- метастатическое поражение центральной нервной системы, лептоменингеальный канцероматоз;
- гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия;
- уремия;
- назначение опиатов;
- психофизиологические (рвота ожидания).

В случае подозрения или выявления какой-либо из вышеперечисленных причин следует воздействовать на эту причину.

В случае развития выраженной рвоты на фоне химиотерапии следует проводить коррекцию гиповолемии и электролитных нарушений вне зависимости от причины, вызвавшей рвоту.

При наличии явлений диспепсии целесообразно применение H₂-гистаминоблокаторов или ингибиторов протонной помпы.

3.3.3. Принципы профилактики и лечения «прорывной» тошноты и рвоты

При проведении последующих курсов химиотерапии у пациентов с отмеченным развитием «прорывной» тошноты и рвоты следует соблюдать ряд принципов профилактики и лечения тошноты и рвоты:

- Провести эскалацию режима противорвотной терапии до следующего уровня эметогенности. Пациентам, получавшим 3-компонентные режимы профилактики тошноты и рвоты следует назначать 4-компонентные режимы.
- При возникновении неконтролируемой тошноты и рвоты на фоне 4-компонентной противорвотной схемы стандартного подхода нет. Следует рассмотреть возможность профилактического применения подхода, который был использован для лечения тошноты и рвоты.
- Назначать антиэметики строго по расписанию (с указанием пациенту точного времени приема), а не только при появлении тошноты или рвоты.

3.4. 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 этого 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.