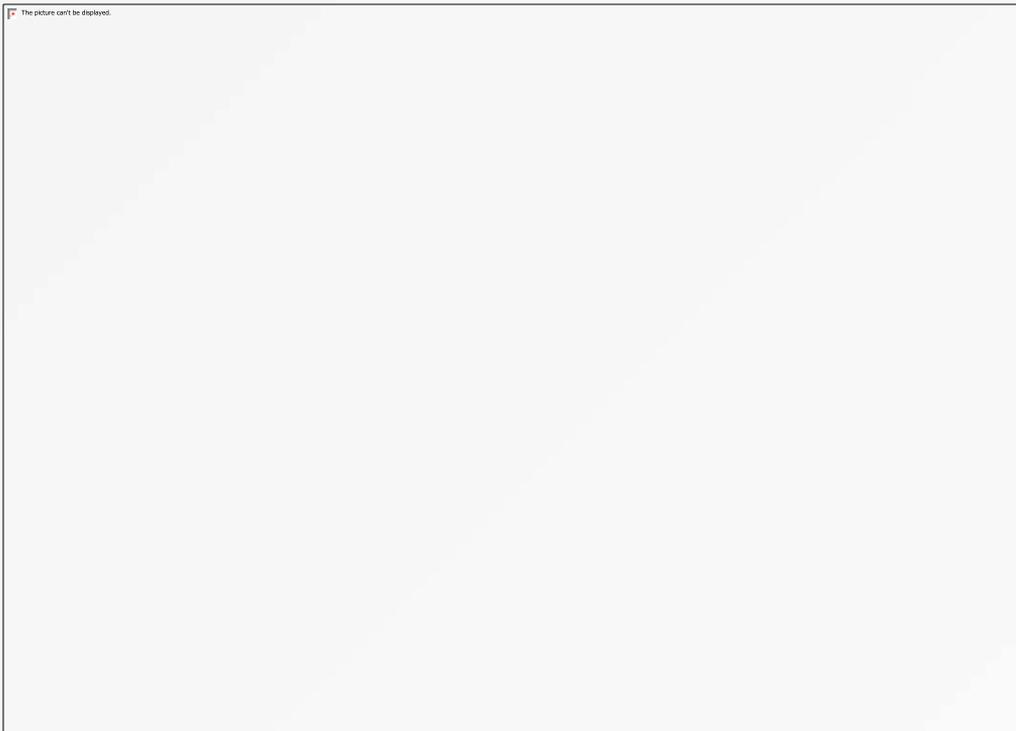


# **«Гастроинтестинальная токсичность противоопухолевой терапии»**



**Макиева Дарья Владимировна  
врач- онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии  
№2 ОГБУЗ «Белгородский областной онкологический диспансер»**

# Субъективное восприятие пациентами наиболее тяжелых побочных эффектов химиотерапии

Порядок значимости для пациента	1983 <sup>1</sup>	1993 <sup>2</sup>	1995 <sup>3</sup>	1999 <sup>4</sup>	2004 <sup>5</sup>
1	<b>Рвота</b>	<b>Тошнота</b>	<b>Тошнота</b>	<b>Тошнота</b>	Утомляемость
2	<b>Тошнота</b>	Постоянная усталость	Выпадение волос	Выпадение волос	<b>Тошнота</b>
3	Выпадение волос	Выпадение волос	<b>Рвота</b>	Постоянная усталость	Нарушения сна
4	Мысль о необходимости посещения врача с целью лечения	Воздействие на родственников	Постоянная усталость	<b>Рвота</b>	Снижение массы тела
5	Продолжительность лечения	<b>Рвота</b>	Необходимость инъекции	Изменение вкусовых ощущений	Выпадение волос

# 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.

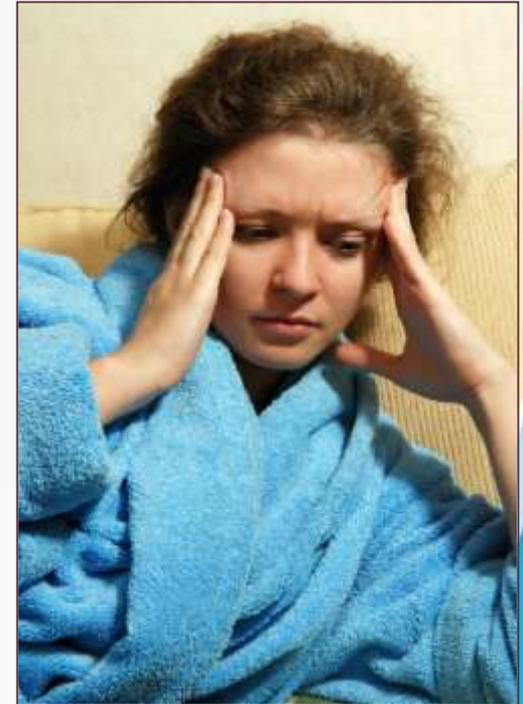
**Условно-рефлекторная рвота** представляет собой классический условный рефлекс на химиотерапию и/или сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку. Формируется в тех случаях, когда противоопухолевая терапия сопровождается тошнотой и рвотой. Риск её развития увеличивается пропорционально числу 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 и противорвотной профилактики и/или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения.

# Индивидуальные факторы развития тошноты и рвоты у пациентов, получающих химиотерапию

- Возраст моложе 55 лет
- Женский пол
- Склонность к укачиванию в транспорте
- Присутствие утренней тошноты во время беременности
- Наличие тошноты и рвоты во время или после предыдущего курса химиотерапии
- Редкое употребление алкоголя
  
- Схема антиэметической профилактики рекомендуется по максимально эметогенному воздействию и может быть поднята на одну ступень при наличии трех или более факторов риска

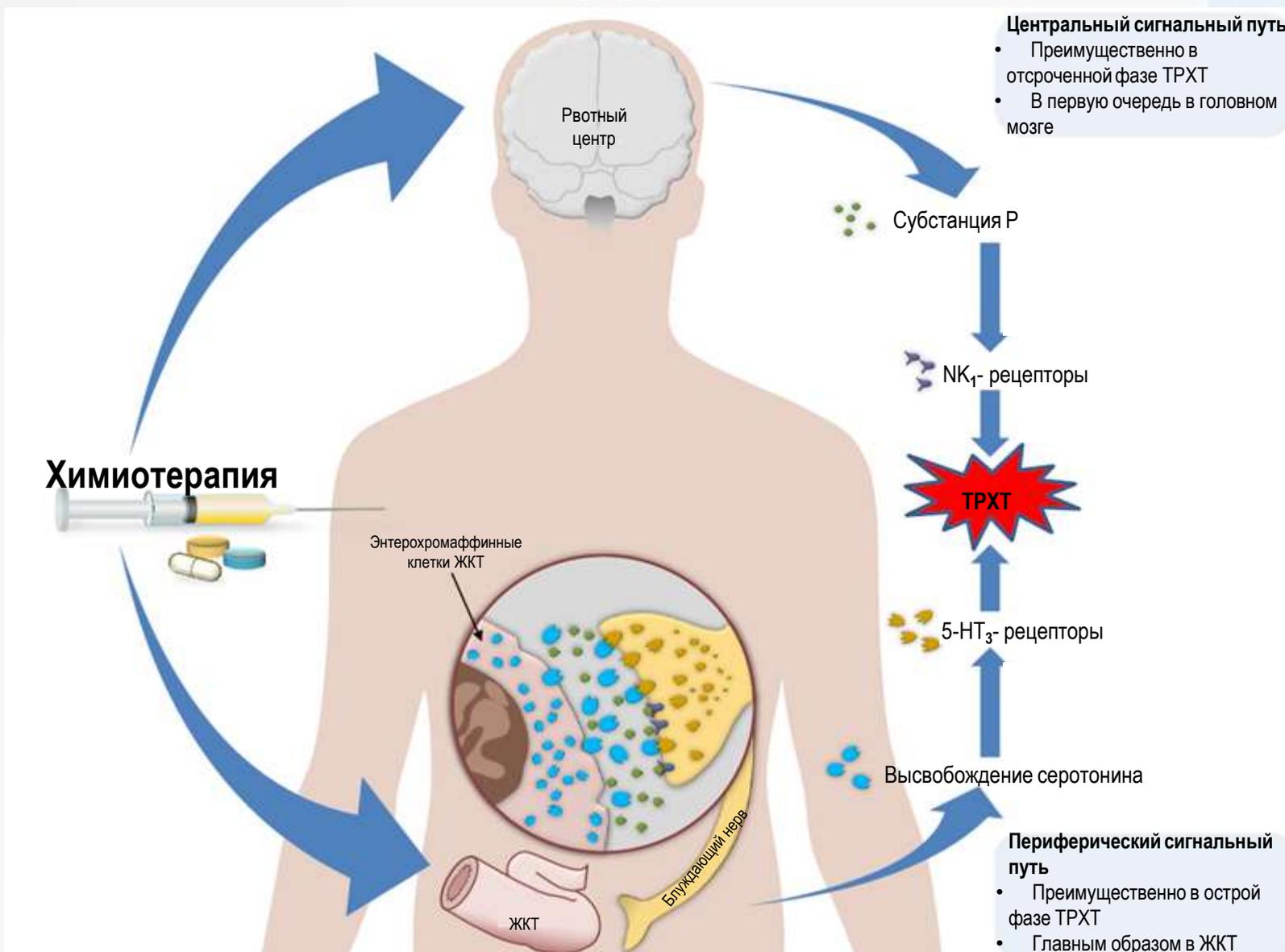


# Оценка индивидуального риска

- Основная задача – определение эметогенного потенциала химиотерапии (степень эметогенности химиопрепаратов, дозы химиопрепаратов, схема и частота назначения химиотерапии)
- Особое значение имеет комплексная оценка индивидуальных факторов риска пациента
- Данный подход позволяет персонализировать лечение (for targeted management) тошноты и рвоты, обусловленных химиотерапией

# Тошнота и рвота, связанные с химиотерапией (ТРХТ)

## Физиология



# Отсроченная рвота – нерешенная проблема

Отсроченная ТРХТ представляет собой трудную проблему для лечения<sup>1</sup>

ОСТРАЯ ТРХТ  
(день 1)

ОТСРОЧЕННАЯ ТРХТ  
(дни 2-5)



В клинике



Врачи наблюдают пациентов только в клинических условиях

«Медицинские работники далеко не всегда могут стать свидетелями развития эпизодов ТРХТ ... а симптомы зачастую достигают максимальной выраженности, когда пациент находится дома»<sup>1</sup>

В домашних условиях

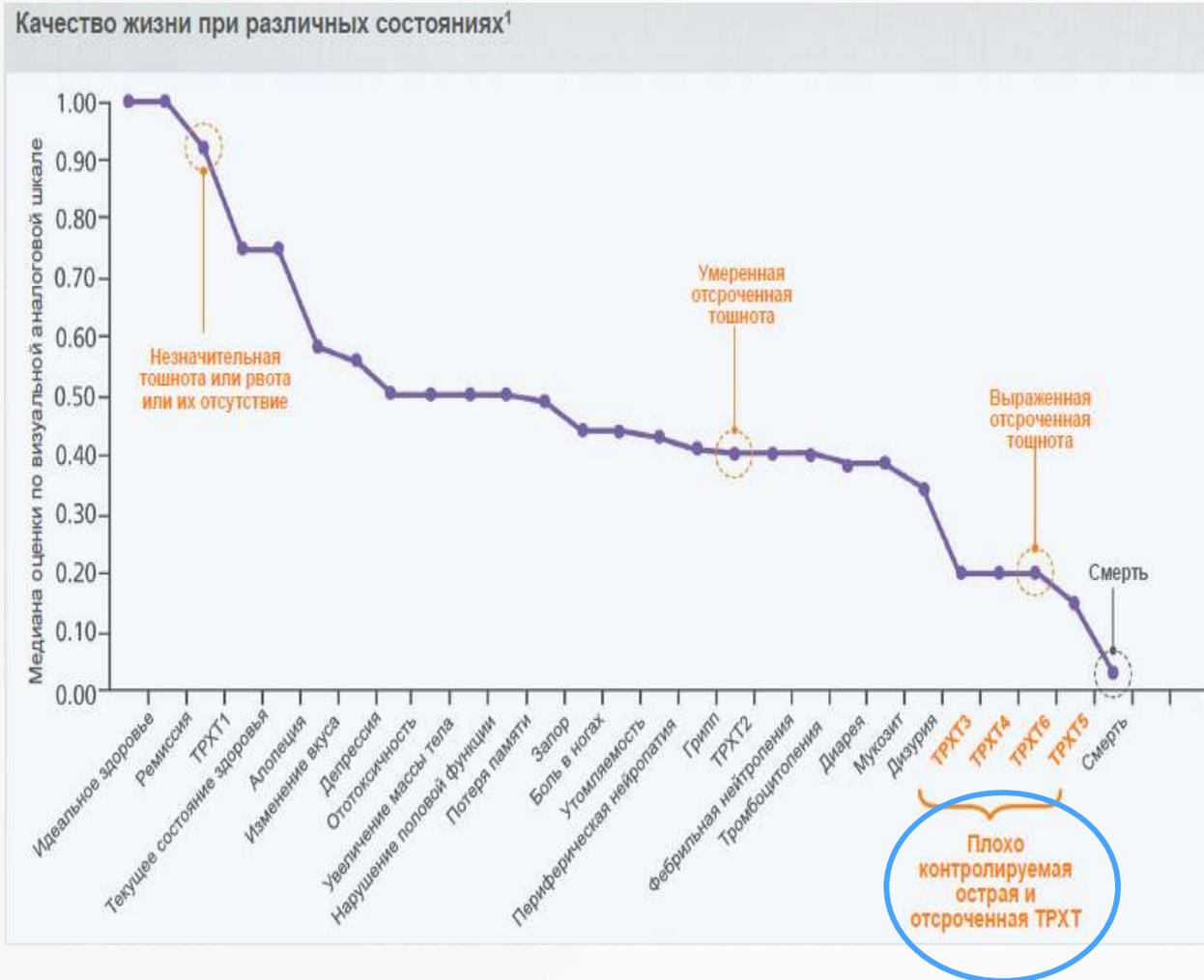


Пациенты занижают истинную частоту развития симптомов<sup>1</sup>

- Они не хотят тревожить своего врача
- Они боятся, что лечение отменят или снизят дозу

Сложные схемы терапии затрудняют соблюдение режима приема препаратов в домашних условиях<sup>2,3</sup>

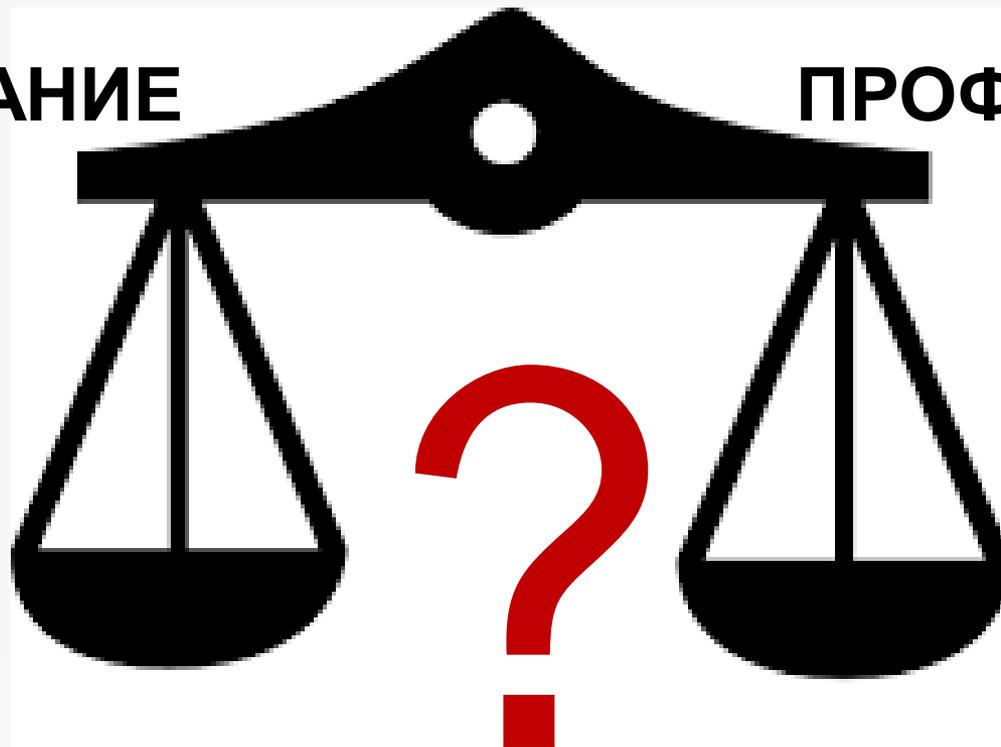
# Из всех побочных эффектов самым тяжелым по отзывам пациентов является выраженная отсроченная ТРХТ



# ТОШНОТА И РВОТА, ВЫЗЫВАЕМЫЕ ХИМИОТРЕАПИЕЙ (ТРХТ)

КУПИРОВАНИЕ

ПРОФИЛАКТИКА



# АНТИЭМЕТИКИ.

## КЛАССИФИКАЦИЯ:

- **Антагонисты D<sub>2</sub> рецепторов (метоклопрамид):**
  - Блокируют дофаминовые D<sub>2</sub> рецепторы (и в некоторой степени 5-HT<sub>3</sub> рецепторы)
- **Антагонисты 5-HT<sub>3</sub> рецепторов (палonosетрон, гранисетрон, ондансетрон, трописетрон):**
  - Блокируют 1) опосредованную серотонином активацию вагальных афферентов желудка и тонкого кишечника и 2) непосредственную стимуляцию центральной хеморецепторной зоны рвотного центра через 5-HT<sub>3</sub> рецепторы<sup>1,6</sup>
- **Глюкокортикостероиды (дексаметазон, метилпреднизолон):**
  - Механизм противорвотного действия неизвестен, однако увеличивают эффект антагонистов 5-HT<sub>3</sub> рецепторов<sup>2,6</sup>
- **Антагонисты NK<sub>1</sub> рецепторов (нетупитант, апрепитант):**
  - Блокируют активацию рвотного центра, опосредованную субстанцией P через NK<sub>1</sub> рецепторы<sup>3,4,6</sup>

## 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:

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 одновременном применении препаратов из групп блокаторов NK1-рецепторов и блокаторов 5-НТЗ-рецепторов в качестве замены можно рассмотреть комбинированный блокатор NK1-рецепторов и 5-НТЗ-рецепторов Нетупитант + палонсетрон (300 мг + 0,5 мг) в 1 день в сочетании с дексаметазоном.

- 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.

- 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.

## Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при умеренноэметогенной однодневной 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 антагонист рецепторов серотонина (5-НТ3) + дексаметазон.



## 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-НТЗ-рецепторов или антагонист рецепторов допамина.

## 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;
- 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.

# Выводы:

- ТРХТ – серьезная проблема, возникающая во время лечения онкологических больных
- Для пациентов отсроченная тошнота и рвота – самые сильные нежелательные явления
- Рациональная противорвотная терапия должна быть неотъемлемой частью проводимого противоопухолевого лечения, так как она обеспечивает нормальное качество жизни пациента и облегчает работу медперсонала.
- Комбинация антагонистов NK<sub>1</sub> рецепторов и антагонистов серотониновых рецепторов позволяют проводить химиотерапию большинству пациентов без побочных эффектов
- В зависимости от индивидуальных факторов риска должна проводиться коррекция профилактического лечения тошноты и рвоты
- Своевременный контроль над нежелательными явлениями на фоне химиотерапии может увеличить выживаемость пациентов

Спасибо за внимание!