

СПЕШНИ СЪСТОЯНИЯ В ОНКОЛОГИЯТА: ХИМИОТЕРАПЕВТИЧНО ИНДУЦИРАНО ГАДЕНЕ И ПОВРЪЩАНЕ



Етиология и патогенеза

г-р Йордан Христов,
г-р Георги Димитров¹,
г-р Йоана Попова,
г-р Вера Мегданова,
г-р Йоана Милушева,
г-р Кремена Василева,
г-р Самуил Кътов,
г-р Вероника Борисова,
г-р Мариана Атанасова,
проф. г-р Петранка Троянова

¹Отделение по медицинска онкология, УМБАЛ „Царица Йоана“, гр. София

Ключови думи:
химиотерапевтично индуцирано гадене и повръщане, кардиотоксичност, антиеметици, дехидратация, анорексия

Гаденето представлява субективно усещане на неприятно, вълнообразно гразнене в задната част на гърлото, хранопровода или стомаха, което може да завърши с повръщане. Повръщането представлява неволеви позив за изхвърляне на съдържанието на стомаха, дванадесетопръстника или ъеюнума през устната кухина чрез съкращаване на гладката мускулатура. Наг 80% от всички болни на лечение с химиотерапия (ХТ) получават непосредствено или отложено гадене и повръщане^[1] (Фиг. 1).

Непосредственият ХИГП е медиран от освобождаване на 5-НТЗ от ентерохромафинни клетки и се манифестира до 24 часа след химиотерапия. ХИГП с отложена проява е медирано от NK1 рецептори и се манифестира 24 часа след химиотерапия. Антиципативно ХИГП настъпва в деня или няколко часа преди очакваната химиотерапия,

ХИМИОТЕРАПЕВТИЧНО ИНДУЦИРАНОТО ГАДЕНЕ И ПОВРЪЩАНЕ (ХИГП)

е свързано със значително влошаване на качеството на живот. Видовете ХИГП включват непосредствен, с отложена проява и антиципаторен. Еметогенността на химиотерапевтичните средства, кумулативността на циклите лечение и рисковите фактори на пациента оказват значително влияние върху интензитета на симптоматиката. Усложненията от ХИГП могат да доведат до сериозни метаболитни разстройства, малнутриция и анорексия, влошаване на физическото (ECOG>2) и психическото състояние на пациента, езофагеална травма, дехидратация и не на последно място оттегляне на противотуморната терапия. Използването на различни класове антиеметици, в комбинация или като монотерапия, води до значителен контрол над симптоматиката. В този обзор дискутираме най-ефективните подходи за превенция и лечение на ХИГП, представяйки ги в алгоритмична форма.

обикновено се предизвиква от вкусове, миризми и/или тревожни мисли. Постигнат е напредък в разбирането на неврофизиологичните механизми, които контролират непосредственото и отложено ХИГП. И двете фази са свързани с пиково повишаване на сигнализацията модерирана от серотонин, допамин и неврокинин (субстанция „Р“) както в мозъчния ствол, така и в ГИТ^[2].

Определяне на тежестта на ХИГП

Гадене и повръщане степен 1 и 2 се менажират със симптоматични и поддържащи лечения в домашни условия. Гадене и повръщане от степен 3-4 налагат хоспитализация за корекция на състоянието и превенция на усложнения, с прием на

храна, чрез назогастрална сонда или парентерално хранене при необходимост^[3] (Табл. 1).

Превенция и лечение на ХИГП

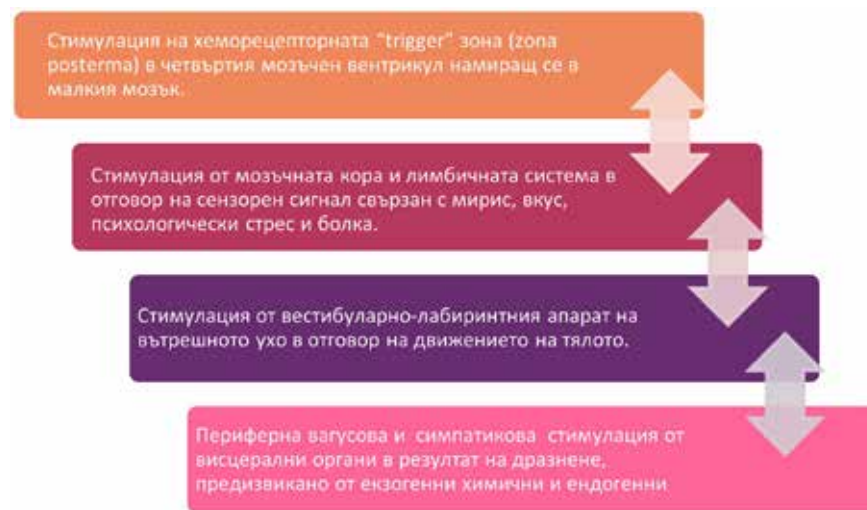
През последните две десетилетия допамин рецепторните (D2) антагонисти, серотонин рецепторните (5HT-3) антагонисти, глюкокортикоиди и NK-1 рецепторни антагонисти се превърнаха в утвърдени лекарства, които са в основата на антиеметичната терапия и водят до значителен прогрес в контрола над ХИГП. Антиеметиците са най-ефективни, когато се използват профилактично. Ето защо се предпочитат да се използват още в началото като премедикация и в дните след ХТ, самостоятелно или в комбинация спрямо еметичния риск от проведеното лечение, вместо да се задържат за по-късна употреба. Настоящите стандарти (MASCC/ESMO, ASCO и NCCN) препоръчват използването на тройна комбинация от долупосочените медикаменти за профилактика и лечение на непосредственото и отложено ХИГП при противотуморни терапии с висок еметогенен индекс и монотерапии при лечения с нисък и умерен еметогенен индекс^[4,5] (Табл. 2).

В България поради фармако-икономични причини най-заложените терапии включват комбинация от D2 антагонисти, 5HT-3 рецепторни антагонисти и кортикостероиди. За жалост, прилагането на NK1 инхибиторите не е рутинно. Съобразявайки се с това, представяме следния оптимизиран алгоритъм за поведение при ХИГП (Фиг. 2).

Основният подход при терапията на антиципативно ХИГП е добър антиеметичен контрол. За пациенти, които все пак развият антиципативно повръщане се препоръчва когнитивно-поведенческата терапия, със или без прилагането на бензодиазепини^[6].

Заклучение

Най-важният фактор, определящ вероятността от развитие на непосредствено или отложено ХИГП, е присъщата еметогенност на конкретния режим. Въпреки че други причини, като възраст, пол и лична анамнеза за консумация на алкохол, влияят върху риска от емеза, тези фактори понастоящем не се използват за избор на антиеметична стратегия. При комбинирани ХТ режими еметичният риск се определя чрез идентифициране на най-еметичния агент в комбинацията, след което се прибавя и относителният принос на другите агенти. Важен факт е,



фигура 1:
Гаденето и повръщането представляват сложен рефлекс, който може да се стимулира по множество различни пътища паралелно или секвенциално

таблица 1

СТАДИРАНЕ НА ГАДЕНЕ И ПОВРЪЩАНЕ

	Степен 0	Степен 1	Степен 2	Степен 3	Степен 4
Гадене	Без оплаквания	Спад на апетита и промяна на хранителните навици	Намалено хранене без дехидратация, малнутриция или загуба на килограми	Недостатъчен калориен и/или прием на течности	-
Повръщане	Без оплаквания	1 епизод на 24 часа	2 до 5 епизода за 24 часа	6 до 10 епизода за 24 часа	повече от 10 епизода за 24 часа

таблица 2

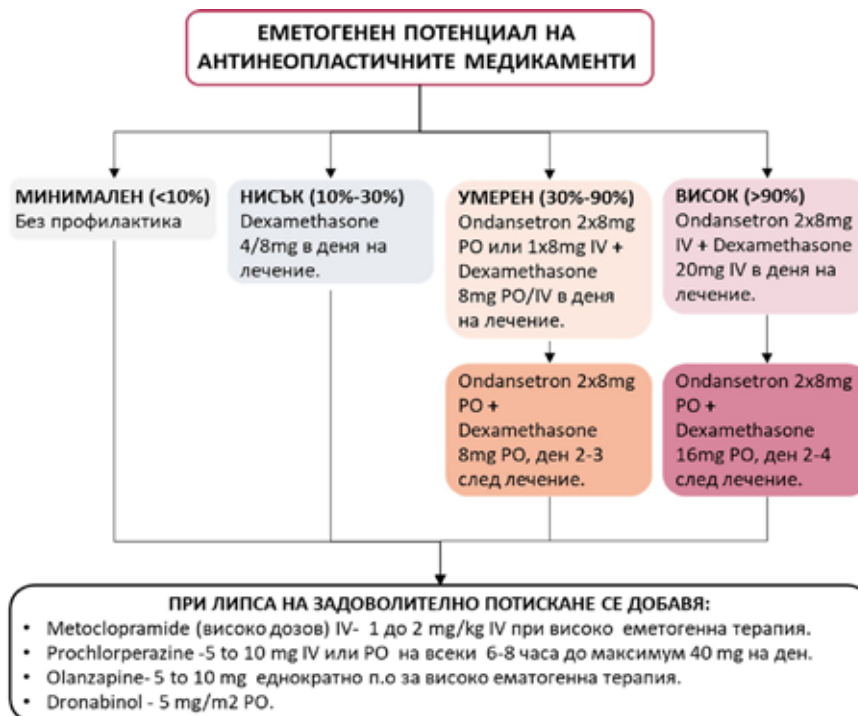
ИНТРАВЕНОЗНИТЕ И ПЕРОРАЛНИТЕ ПРОТИВОТУМОРНИ СРЕДСТВА СЕ РАЗДЕЛЯТ В 4 ГРУПИ СПРЯМО РИСКОВЕТЕ ОТ ТЯХНАТА ЕМАТОГЕННОСТ: ВИСОК (ЕМЕТИЧЕН РИСК >90%), УМЕРЕН (30-90%), НИСЪК (10-30%), МИНИМАЛЕН (<10%)

*Тези антрациклини, при комбинация с циклофосфамид, се определят с висок риск от ХИГП

	ЧЕСТОТА	ХИМИОТЕРАПЕВТИК И ДОЗА
Висок	>90%	Anthracycline/cyclophosphamide за PMЖ, Carmustine, Cisplatin, Cyclophosphamide ≥ 1500 mg/m ² , Dacarbazine, Mechlorethamine, Streptozocin.
Умерен	30 до 90%	Alemtuzumab, Azacytidine, Bendamustine, Carboplatin, Clofarabine, Cyclophosphamide <1500 mg/m ² , Cytarabine >1000 mg/m ² , Daunorubicin*, Doxorubicin*, Epirubicin*, Idarubicin*, Ifosfamide, Irinotecan или liposomal irinotecan, Oxaliplatin, Romidepsin, Temozolomide, Thiotepa, Trabectedin.
Нисък	10 до 30%	Aflibercept, Belinostat, Blinatumomab, Bortezomib, Brentuximab, Cabazitaxel, Carfilzomib, Catumaxumab, Cetuximab, Cytarabine ≤ 1000 mg/m ² , Docetaxel, Eribulin, Etoposide, Fluorouracil, Gemcitabine, Ipilimumab, Ixabepilone, Methotrexate, Mitomycin, Mitoxantrone, Paclitaxel u nab-paclitaxel, Panitumumab, Pegylated liposomal doxorubicin Pemetrexed, Pertuzumab, Temsirolimus, Topotecan, Ado-trastuzumab emtansine, Vinflunine.
Минимален	<10%	Bevacizumab, Bleomycin, Busulfan, 2-Chlorodeoxyadenosine, Cladribine, Fludarabine, Nivolumab, Ofatumumab, Pembrolizumab, Pixantrone, Pralatrexate, Rituximab, Trastuzumab, Vinblastine, Vincristine, Vinorelbine.

фигура 2:

Алгоритъм за поведение при превенция на ХИГП, съобразен с емотогенния риск на лечението и наличните медикаменти в България



че всички клинични изпитвания, оценяващи ХИГП, се фокусираха върху интравенозно прилагана ХТ. Поради което не са налични насоки, базирани на доказателства за антиеметична профилактика при перорални химиотерапевтични режими. ■

КНИГОПУС:

1. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. The New England journal of medicine. 2008 Jun 5 ;358(23):2482-94. PubMed PMID: 18525044.
2. Singh P, Yoon SS, Kuo B. Nausea: a review of pathophysiology and therapeutics. Therapeutic advances in gastroenterology. 2016 Jan ;9(1):98-112. PubMed PMID: 26770271. Pubmed Central PMCID: 4699282.
3. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1997 Jan ;15(1):103-9. PubMed PMID: 8996130.
4. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2016 Sep ;27(suppl 5):v119-v33. PubMed PMID: 27664248.
5. Razvi Y, Chan S, McFarlane T, McKenzie E, Zaki P, DeAngelis C, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2019 Jan ;27(1):87-95. PubMed PMID: 30284039.
6. Hesketh PJ, Bohlke K, Kris MG. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update Summary. Journal of oncology practice. 2017 Dec ;13(12):825-30. PubMed PMID: 28837374.