

*Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический
центр специализированных
видов медицинской помощи
(онкологический)*

*им. Н.П. Напалкова»
(Санкт-Петербург, Россия)*

ЧАСТНЫЕ ВОПРОСЫ ПАЛЛИАТИВНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ В ОНКОЛОГИИ: ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТОШНОТЫ И РВОТЫ, АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ

**Р.А. Рянжина, М.В. Скрябин, В.М. Моисеенко, Ф.В. Моисеенко,
Н.Х. Абдулова**

DISTINCT ISSUES OF PALLIATIVE CARE IN ONCOLOGY: PROPHYLAXIS AND TREATMENT OF NAUSEA AND VOMITING, ALGORITHMS OF PAIN MANAGEMENT

Р.А. Рянжина

*Врач-онколог, ГБУЗ «СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова»,
197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, Ленинградская ул., д.68А, лит А.*

М.В. Скрябин

Врач-онколог.

В.М. Моисеенко

*Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ
«СПбКНЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».*

Ф.В. Моисеенко

*Доктор медицинских наук, заведующий отделением химиотерапии; научный
сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии
и реабилитации ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
профессор кафедры онкологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный
медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России.*

Н.Х. Абдулова

*Кандидат медицинских наук, врач-онколог, заместитель директора
по амбулаторно-поликлинической помощи.*

R.A. Rianzhina

*Medical oncologist, St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized
Types for Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov
197758, Saint Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A, lit. A.*

M.V. Skriabin

Medical oncologist.

V.M. Moiseenko

*Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences,
Professor, Director St. Petersburg Clinical Research and Practical Center of Specialized Types
for Medical Care (Oncological) named after N. P. Napalkov*

F.V. Moiseenko

*MD, PhD, DSc, Head of the Department of Chemotherapy, St. Petersburg Clinical Scientific
and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after
N. P. Napalkov, Researcher, Scientific Department of Innovative Methods of Therapeutic
Oncology and Rehabilitation, NMRC of Oncology named after N. N. Petrov of MoH of Russia,
Professor of the Department of Oncology, I.I. Mechnikov North-West State Medical University*

N.K. Abduloeva

*Candidate of Medicine, Deputy Director for Outpatient Work of the St. Petersburg Clinical
Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological)
named after N. P. Napalkov*

Назначение необходимой сопроводительной и паллиативной помощи в онкологии позволяет не только повысить качество жизни пациентов, но и в некоторой степени улучшить онкологические результаты лечения. В данной обзорной статье приводится анализ данных о частоте развития и основных механизмах патогенеза различных видов эметогенной токсичности у пациентов, получающих противоопухолевое лечение, предоставляется обзор существующих

рекомендаций по профилактике тошноты и рвоты, обсуждаются некоторые практические аспекты коррекции эметизиса. Кроме того, в данной статье рассматриваются основные алгоритмы лечения хронического болевого синдрома в онкологии, разбираются некоторые аспекты применения анальгетиков в клинической практике с учетом текущих рекомендаций, приводятся примеры интервенционных анальгетических методик.

Ключевые слова: тошнота, рвота, боль, хронический болевой синдром, антиэметик, анальгетик, лестница обезболивания.

Administration of the required symptomatic and palliative care in oncology allows not only to provide a higher quality of life for patients, but also to some extent improve oncological results. This review article provides an analysis of data on the incidence and main mechanisms of pathogenesis of various types of emetogenic toxicity in patients receiving anticancer treatment, provides an overview of existing recommendations for the prevention of nausea and vomiting, and discusses some practical aspects of antiemetic treatment. In addition, this article discusses the main algorithms for the treatment of chronic pain in oncology, analyzes some aspects of the use of analgesics in clinical practice, taking into account current recommendations, and provides examples of interventional analgesic techniques.

Key words: nausea, vomiting, pain, chronic pain, antiemetic, analgesic, analgesic ladder.

Профилактика и лечение тошноты

Введение

Одним из наиболее частых побочных эффектов у пациентов, получающих системное противоопухолевое лечение, является тошнота и рвота (ТиР). В большинстве случаев развитие тошноты не приводит к серьезному или жизнеугрожающему состоянию, однако с точки зрения пациента именно тошнота является самым тягостным и неприятным нежелательным явлением на фоне лечения и вызывает у пациентов наибольшие физические и психоэмоциональные переживания [1]. Более того, большинство пациентов еще до начала системного лечения отмечают, что худшие опасения и страхи у них вызывает именно развитие тошноты во время лечения [1]. Очевидно, что развитие тошноты и рвоты оказывает негативное влияние на функциональный статус пациентов, вызывая физические, эмоциональные и социальные переживания, и в целом приводит к снижению глобального качества жизни [2]. В конце 1980-х годов – до появления современных антиэметиков, – более 80% пациентов испытывали тошноту и рвоту во время лечения [3]. С появлением в начале 1990-х гг. новых препаратов, таких как антагонисты рецепторов 5-гидрокситриптамина-3 (5-HT₃) и с последующим внедрением в практику антагонистов рецепторов нейрокина-1 (NK1), частота развития ТиР резко снизилась. Однако до сих пор, несмотря на появление новых эффективных антиэметических препаратов и разработку рекомендаций по профилактике тошноты и рвоты во время лекарственной терапии, около 40% пациентов сталкиваются с этим неприятным осложнением [4]. Таким образом, назначение оптимальной сопроводительной терапии, направленной на минимизацию нежелательных явлений, остается одной из главных задач врача-онколога при назначении пациентам лекарственного противоопухолевого лечения.

При выборе оптимального режима антиэметической терапии, помимо собственно эметогенного

потенциала назначаемых противоопухолевых препаратов, необходимо также учитывать факторы риска со стороны пациента, которые могут увеличивать частоту и тяжесть развития тошноты и рвоты и, соответственно, могут потребовать назначения более интенсивной сопроводительной терапии. Факторы риска со стороны пациента включают:

- молодой возраст;
- женский пол;
- развитие тошноты и рвоты на фоне предшествующего противоопухолевого лечения в анамнезе;
- отсутствие или незначительное употребление алкоголя;
- тошноту при беременности;
- укачивание в транспорте;
- тревожное расстройство [5, 6].

Классификация

По времени возникновения выделяют 2 типа ТиР – острую и отсроченную.

1) **Острая тошнота и рвота** развивается в течение первых 24 часов после проведения курса химиотерапии. При отсутствии адекватной антиэметической профилактики данный тип тошноты и рвоты обычно развивается в первые несколько часов после курса лечения, пик приходится на 5-6 часов. Данный тип осложнений чаще встречается у молодых (моложе 50 лет) пациенток, склонных к укачиванию, не употребляющих алкоголь, имеющих в анамнезе токсикоз при беременности [7]. Обычно данный тип ТиР отличается высокой интенсивностью, чаще проявляется рвотой, редко сопровождается тошнотой.

2) **Отсроченная тошнота и рвота** развивается позже: проходит более 24 часов после проведения курса химиотерапии. Обычно отсроченная ТиР характеризуется меньшей интенсивностью, чем острая, однако она и сохраняется в течение более длительного времени. Отсроченная ТиР наиболее характерна для таких высокоэметогенных препаратов, как Цисплатин, Карбоплатин, Циклофосфамид, Доксорубин. Например, при применении Цисплатина в отсутствие

адекватной сопроводительной терапии развитие тошноты и рвоты происходит в 90% случаев. При этом наибольшего пика ТиР достигает через 24–72 часа после введения Цисплатина и может продолжаться в течение 6–7 дней [8, 9].

Отдельно выделяют **условно-рефлекторную тошноту и рвоту** (ее также называют «тошнотой ожидания»). Данный вид ТиР развивается как условный рефлекс у пациентов, которые уже испытывали тошноту при ранее проводимых циклах лечения. Наиболее часто проявляется именно в виде тошноты, а не рвоты. Риск ее развития увеличивается пропорционально числу проведенных курсов лечения и может сохраняться в течение длительного времени после окончания химиотерапии. Частота развития условно-рефлекторной рвоты варьирует от 3% до 20%, при этом этот показатель выше среди молодых пациентов. Симптомы условно-рефлекторной ТиР возникают вследствие различных раздражителей, которые напоминают пациенту о его предыдущих переживаниях: например, просто при повторном посещении клиники, при виде медицинской палаты, при контакте со специфическими запахами антисептиков и пр. [10, 11].

Тошнота и рвота, которая возникает у пациентов, несмотря на адекватную антиэметическую профилактику, называется **неконтролируемая (или прорывная)**.

Рефрактерная тошнота и рвота возникает на последующих циклах химиотерапии при неэффективности противорвотной профилактики и/или препаратов резерва на предыдущих курсах лечения [12].

Степени тяжести тошноты и рвоты

Согласно 5-й версии классификации СТСАЕ, выделяют следующие степени тяжести тошноты и рвоты (таблица 1):

Осложнения тошноты и рвоты:

- Дегидратация;
- Нутритивная недостаточность;
- Анорексия;
- Метаболические и электролитные нарушения;

- Нарушение самообслуживания;
- Снижение функционального статуса;
- Снижение ментального статуса;
- Плохое заживление ран;
- Трещины и разрывы пищевода;
- Отказ от лечения [13, 14].

Патогенез развития тошноты и рвоты

Патофизиологические механизмы развития ТиР крайне сложны и до настоящего времени досконально еще не изучены. Наибольший вклад в изучение патофизиологии этого процесса внесли работы американских нейрофизиологов и фармакологов Борисона и Ванга (Borison H.L., Wang S.C.), которые были опубликованы 70 лет назад [11], а также более свежие идеи, полученные в процессе разработки новых противорвотных препаратов.

В ходе исследований Борисона и Ванга было установлено, что ведущую роль в развитии ТиР в ЦНС играют два участка в стволе мозга. Первым из этих участков является *area postrema* (постремная зона), которая располагается под мозжечком в нижнем конце четвертого желудочка. Эта зона расположена за пределами гематоэнцефалического барьера и, следовательно, может напрямую воспринимать гуморальные раздражители (эметогены), содержащиеся в крови или спинномозговой жидкости. В связи с этими особенностями данную структуру называют «хеморецепторная триггерная зона». Афферентные сигналы от *area postrema* поступают во второй участок ЦНС, так называемый «рвотный центр». В своих работах Борисон и Ванг высказывали предположение, что этот центр находится в латеральной ретикулярной формации продолговатого мозга и является общим конечным путем, посредством которого генерируются эфферентные сигналы, вызывающие процесс рвоты. В настоящее время принято считать, что анатомически обособленного рвотного центра не существует и что двигательная деятельность координируется различными ядрами ствола мозга, такими как парвоцеллюлярная ретикулярная формация, комплекс

Таблица 1.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC AE), версия 5.0 от ноября 2017 г.

Степень	1	2	3	4	5
Тошнота	Потеря аппетита, достаточный прием пищи	Прием пищи ограничен, но без значительной потери веса, дегидратации, кахексии	Неадекватное употребление пищи и жидкости, зондовое питание, парентеральное питание	Жизнеугрожающее состояние, требуется экстренная помощь	Смерть
Рвота	1 эпизод/24 ч Медицинское вмешательство не требуется	2–5 эпизодов/24 ч Требуется амбулаторная в/в гидратация	6 и более эпизодов/24 ч Показана госпитализация, зондовое питание, парентеральное питание	Жизнеугрожающее состояние, требуется экстренная помощь	Смерть

Ботцингера и ядро одиночного пути. Эти ядра в совокупности называют «рвотным центром» ЦНС [15–17].

На данный момент принято считать, что помимо *area postrema* существует еще три других источника афферентных импульсов к рвотному центру.

1) Доказано, что импульсы от вестибулярного аппарата могут вызывать рвоту, например, при укачивании.

2) Кроме того, прямые раздражители, возникающие в лимбической системе в ЦНС, по-видимому, также могут вызвать рвоту, однако этот механизм до сих пор плохо изучен. Возможно, развитие «тошноты ожидания» объясняется именно этим механизмом.

3) Наибольшее значение в развитии тошноты и рвоты, возникающей на фоне противоопухолевого лечения, играют сигналы, поступающие в ЦНС от желудка и проксимальных отделов тонкой кишки. Химиотерапевтические агенты прямо или косвенно повреждают клетки слизистой оболочки кишки, вызывая высвобождение медиаторов из энтерохромаффинных клеток. Далее эти медиаторы стимулируют афферентные волокна блуждающего нерва внутри стенки кишки. По афферентным путям вагуса сигналы передаются в ствол мозга, либо непосредственно к ядрам внутри рвотного центра (ядро солитарного тракта), либо косвенно через *area postrema*, вызывая рвотный рефлекс [11].

В настоящее время изучено более 30 нейромедиаторов, принимающих участие в развитии ТиР. Наиболее клинически значимые нейротрансмиттеры, участвующие в развитии химиоиндуцированной ТиР, включают дофамин, серотонин (5-гидрокситриптамин [5-НТ]), субстанцию Р и каннабиноиды [18].

Дофамин. Более ранние исследования были сосредоточены на дофаминовых D2-рецепторах; дофаминергические антагонисты (например, фенотиазины и бутирофеноны) были первыми препаратами с противорвотной эффективностью [19, 20]. К антагонистам дофаминовых рецепторов относятся метоклопрамид, прохлорперазин, аминазин и др.

Серотонин 5-НТ (5-гидрокситриптамин). В последние несколько десятилетий наибольшую роль в эволюции антиэметиков сыграли исследования, изучающие роль рецепторов 5-НТ в процессе развития ТиР. Из множества рецепторов 5-НТ, идентифицированных на сегодняшний день, рецептор 5-НТ₃, по-видимому, является наиболее важным при развитии острой тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией [21, 22]. Рецепторы 5-НТ₃ находятся как в ядрах, составляющих «рвотный центр» в ЦНС, так и на периферии (афференты блуждающего нерва в стенке тонкой кишки) [23, 24]. Наибольшее значение в механизме развития ТиР отводится именно действию 5-НТ₃ на периферическом уровне – за счет усиления афферентных стимулов от кишечника к рвотному центру. Центральная активность рецепторов 5-НТ₃ до сих пор неясна. Селективные антагонисты рецептора

5-НТ₃ в настоящее время являются одним из наиболее эффективных классов противорвотных средств.

Субстанция Р – это пептид из группы тахикининов, который реализует множество регуляторных эффектов путем связывания с рецептором нейрокинина-1 (НК). На опытах с животными было продемонстрировано, что введение субстанции Р вызывает эметогенный эффект [16]. Рецепторы нейрокинина-1 (НК) широко распространены в центральной нервной системе, включая *area postrema* и ядро солитарного пути, а также обнаруживаются и на периферии – в желудочно-кишечном тракте [25]. Антагонисты NK1-рецептора широко вошли в нашу практику и демонстрируют крайне высокий антиэметогенный эффект. На животных моделях было доказано, что свое проэметогенное действие субстанция Р оказывает именно через центральный путь, так как экспериментальные антагонисты NK1, не способные проникать через гематоэнцефалический барьер, не имели эффекта в предотвращении ТиР после введения Цисплатина [26]. Хотя антагонисты нейрокинина-1 могут иметь и периферический механизм действия, экспериментальные данные в поддержку такого механизма отсутствуют.

Каннабиноиды способны избирательно связываться с определенными структурами головного мозга, называемыми каннабиноидными рецепторами (CB1 и CB2). Расщепляя анандамид – нейротрансмиттер жирных кислот, – каннабиноиды воздействуют на пресинаптическую мембрану головного мозга. В результате происходит стимулирование аппетита, уменьшение боли и снижение глазного давления. Все это объективно способствует контролю тошноты и рвоты, что, казалось бы, позволяет включить данный класс препаратов в арсенал современного онколога. Однако доказательная база в отношении каннабиноидов все еще недостаточна, и они официально разрешены к применению лишь в некоторых странах.

Дофамин и серотонин в большей степени связаны с развитием острой ТиР, в то время как субстанция Р обуславливает развитие отсроченной ТиР. Механизмы развития отсроченной эметогенной токсичности изучены несколько хуже. Определенную роль тут могут играть изменения желудочно-кишечного тракта в результате химиотерапии, – в частности, сбой секреции и перистальтики желудочно-кишечного тракта. Кроме того, усиленное разрушение клеток слизистой ЖКТ, вызванное химиотерапией, приводит к высвобождению цитокинов и развитию воспаления [27]. Антиэметогенное действие кортикостероидов при отсроченной ТиР может быть частично обусловлено их противовоспалительным эффектом.

Исходя из перечисленных патофизиологических механизмов, разработаны и внедрены в клинику основные группы противорвотных средств: антагонисты 5-НТ₃, антагонисты NK-1, антагонисты D2, глюкокортикостероиды.

Основные противорвотные препараты

Антагонисты 5-НТ₃-рецепторов: Ондансетрон, Трописетрон, Гранисетрон, Палоносетрон.

Препараты первого поколения (Ондансетрон, Трописетрон, Гранисетрон) показали свое преимущество в клинических исследованиях по сравнению с высокими дозами Метоклопрамида [28] и заменили его в качестве терапии первой линии для профилактики острой тошноты и рвоты на фоне высоко- и среднеэметогенной химиотерапии. Все антагонисты 5-НТ₃-рецепторов первого поколения считаются терапевтически эквивалентными и используются взаимозаменяемо [29–31]. Пероральные и внутривенные формы антагонистов 5-НТ₃-рецепторов первого поколения имеют аналогичную эффективность [32]. Для Гранисетрона также разработаны следующие формы доставки: трансдермальная система и подкожная инъекционная форма с пролонгированным высвобождением.

Препарат второго поколения – Палоносетрон, – отличается от других препаратов этого класса более длительным периодом полувыведения (40 часов) и в 30 раз более высоким сродством к рецепторам 5-НТ₃. Палоносетрон сравнивали с антагонистами 5-НТ₃ первого поколения (Ондансетрон и Доластерон) в двух рандомизированных исследованиях III фазы, включающих умеренно- и высокоэметогенные схемы химиотерапии. В обоих исследованиях была продемонстрирована non-inferiority эффективность препарата в течение первых 24 часов, отсроченного периода и общего 5-дневного периода наблюдения [33, 34]. В метаанализе РКИ, проведенном позднее, Палоносетрон сравнивался с препаратами первого поколения, и была подтверждена значительно большая эффективность Палоносетрона в профилактике острой и отсроченной тошноты и рвоты при использовании умеренно- и высокоэметогенных схем химиотерапии [35].

Известно, что антагонисты 5-НТ₃-рецепторов первого поколения могут вызывать удлинение интервалов PR или QT [36]. Поэтому данные препараты не рекомендуется назначать пациентам с врожденным синдромом удлиненного интервала QT, а также рекомендуется использовать их с осторожностью у пациентов с сопутствующей кардиальной патологией (застойная сердечная недостаточность, брадикардия, нарушения электролитного баланса) и у пациентов, принимающих другие лекарственные средства, удлиняющие интервал QT [37]. В связи с влиянием на интервал QT, рекомендуемая максимальная однократная доза Ондансетрона для внутривенного применения была снижена с 32 мг до 16 мг. Палоносетрон не оказывает влияния на параметры ЭКГ.

Антагонисты NK1-рецепторов: Апрепитант, Фосапрепитант, Нетупитант.

Селективные антагонисты NK1-рецепторов – это класс современных препаратов, занимающий важное место среди противорвотных средств. Первым зарегистрированным препаратом этой группы стал Апрепитант. В нескольких крупных рандомизированных исследованиях III фазы Апрепитант значительно увеличивал частоту полного контроля ТiР при добавлении к стандартной терапии Ондансетроном и Дексаметазоном у пациентов, получающих лечение высокодозным Цисплатином и комбинациями антрациклины+циклофосфамид [38–40]. Апрепитант продемонстрировал свою эффективность при контроле как острой, так и отсроченной рвоты (при наблюдении в течение 5 суток).

В 2008 г. была зарегистрирована форма Апрепитанта для внутривенного введения – Фосапрепитант. Использование Фосапрепитанта 150 мг в виде однократной внутривенной инфузии показало эквивалентную эффективность по сравнению с 3-дневным пероральным приемом Апрепитанта в рандомизированном двойном слепом исследовании у пациентов, получавших высокие дозы Цисплатина [41].

Следует отметить, что Апрепитант является умеренным индуктором и ингибитором цитохрома P450 (CYP3A4), участвующего в метаболизме многих препаратов, в том числе Дексаметазона и некоторых цитостатиков (например, Доцетаксела, Паклитаксела, Этопозида, Иринотекана, Ифосфамида, Винорелбина, Винбластина и Винкристина). В связи с этим были высказаны опасения, что использование Апрепитанта может вызывать замедление клиренса этих препаратов и, соответственно, повышать их токсичность. Однако анализ завершенных исследований фазы III с Апрепитантом не продемонстрировал значительного увеличения побочных эффектов у пациентов, получающих этот препарат. Было показано, что Апрепитант взаимодействует с несколькими нехимиотерапевтическими препаратами, включая Варфарин, Дексаметазон, Метилпреднизолон, пероральные контрацептивы, Кетоконазол, Итраконазол, Эритромицин, Карбамазепин, Рифампицин, Фенитоин и др. Так, например, использование Апрепитанта приводит к увеличению концентрации в крови Дексаметазона, в связи с чем рекомендуется уменьшать дозировку Дексаметазона в схеме антиэметической терапии: снижение дозы Дексаметазона с 20 до 12 мг в день 1 и с 8 до 4 мг в день 2 и день 3 [42].

В 2014 году был зарегистрирован фиксированный пероральный комбинированный препарат, состоящий из антагониста NK1-рецепторов Нетупитанта и антагониста 5-НТ₃-рецепторов Палоносетрона, а позднее (в 2018 году) была также зарегистрирована и внутривенная форма этой комбинации. В исследованиях II и III фазы комбинация Нетупитант+Палоносетрон продемонстрировала высокую эффективность в от-

ношении контроля развития ТиР у пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию [43, 44].

Нейролептики: Оланзапин

Оланзапин относится к атипичным нейролептикам. Противорвотный эффект препарата объясняется тем, что Оланзапин является антагонистом нескольких групп рецепторов, участвующих в развитии ТиР, а именно дофамина, серотонина, гистамина и ацетилхолин-мускарина.

В начале 2000-х годов были опубликованы первые исследования I и II фазы, подтверждающие эффективность Оланзапина как в качестве препарата для профилактики ТиР, так и в качестве препарата для лечения прорывной рвоты [45, 46]. После этого было проведено множество рандомизированных контролируемых исследований, в которых Оланзапин сравнивался с антиэметическими схемами контроля, а также напрямую с Апрепитантом и Фосапрепитантом.

Несколько исследований II и III фазы, а также метаанализы показали, что добавление Оланзапина к двух- и трехкомпонентной схеме противорвотной профилактики при умеренно- и высокоэметогенных схемах лечения снижает частоту развития острой и отсроченной ТиР и позволяет достигнуть полного контроля эметиса в большинстве случаев [47–49].

В исследовании III фазы сравнивали эффективность четырехкомпонентной схемы (антагонист 5-НТ₃ + антагонист NK1 + Дексаметазон в 1–4 дни + Оланзапин 10 мг в 1–4 дни) и трехкомпонентной схемы (антагонист 5-НТ₃ + антагонист NK1 + Дексаметазон в 1–4 дни + плацебо Оланзапина в 1–4 дни) в профилактике ТиР у пациентов, получающих высокоэметогенные режимы химиотерапии [50]. Добавление Оланзапина приводило к значительному уменьшению частоты острой и отсроченной ТиР; полный ответ в острый период наблюдался у 86% в группе Оланзапина vs 65% в группе плацебо, полный ответ в отсроченный период наблюдался у 67% в группе Оланзапина vs 52% в группе плацебо.

Интересно отметить, что проводилось и прямое сравнение Оланзапина с Апрепитантом [51]. Исследование III фазы включало 241 пациента, получающего высокоэметогенные режимы химиотерапии (Цисплатин более 70 мг/м², Доксорубин с Циклофосфамидом). Пациенты были рандомизированы в 2 группы: в группе «OPD» пациенты получали Оланзапин 10 мг перорально в Д1–Д4, Палонсетрон 0,25 мг в/в в Д1, Дексаметазон 20 мг в/в в Д1; в группе «APD» пациенты получали Апрепитант (125 мг в Д1 и 80 мг в Д2–3), Палонсетрон 0,25 мг в/в в Д1, Дексаметазон 12 мг в/в в Д1 и дексаметазон 8 мг перорально в Д2–Д4. Полный ответ (отсутствие ТиР, отсутствие терапии прорывной рвоты) в группе «OPD» составил 97% в острый период (первые 24 часа), 77% в отсроченный период (от 2 до 5 дней) и 77% за весь период наблюдения (0–120 часов). Полный ответ в группе «APD» составил 87% в

острый период, 69% в отсроченный период и 73% за весь период наблюдения. Авторы отмечают, что в обеих группах не было нежелательных явлений 3 и 4 степени, в том числе седации, а контроль ТиР сохранялся или даже улучшался при проведении последующих циклов лечения. Результаты данного исследования заставляют задуматься, сможет ли весьма доступный препарат Оланзапин заменить антагонисты NK-1 в профилактике ТиР при высокоэметогенных схемах лечения.

Большинство авторов указывают на развитие седации при применении Оланзапина, в связи с чем рекомендуется принимать препарат на ночь перед сном, кроме первого дня химиотерапии, когда Оланзапин принимается в качестве премедикации за 1 час до начала химиотерапии (но даже в случае премедикации возможно применение препарата вечером накануне первого дня химиотерапии). При этом пик седативного эффекта отмечается на второй день приема, а затем явления седации регрессируют на третий, четвертый и пятый день, хотя пациенты продолжают прием Оланзапина с первого по четвертый день [50]. Для снижения седативного эффекта возможно уменьшение дозировки Оланзапина с 10 мг до 5 мг. В двух исследованиях III фазы изучалось применение Оланзапина в дозе 5 мг у пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию. В обоих исследованиях продемонстрирована высокая эффективность меньшей дозы Оланзапина в контроле ТиР – при этом с невысокой частотой развития седации умеренной степени [52, 53].

В недавнем проспективном рандомизированном исследовании напрямую сравнили эффективность и безопасность разных дозировок Оланзапина – 5 мг vs 10 мг [54]. Оланзапин использовался совместно с Ондансетроном и Дексаметазоном у пациентов, получающих умеренно- и высокоэметогенные режимы химиотерапии. В целом обе дозы Оланзапина были одинаково эффективны в отношении контроля развития ТиР. Однако тяжесть седативного эффекта, измеряемая по средней 5-дневной визуальной аналоговой шкале седации, при приеме 10 мг Оланзапина была на 133% выше, чем при приеме 5 мг. На основании этих данных Оланзапин 5 мг или 10 мг считается приемлемым в качестве противорвотной профилактики.

Возможна редукция дозы Оланзапина до 2,5 мг, если у пациентов наблюдается чрезмерная седация при использовании дозы 5 мг. И наоборот, возможно увеличение дозы Оланзапина до 10 мг, если при использовании дозы 5 мг не удастся достичь должного противорвотного эффекта.

Глюкокортикостероиды: Дексаметазон

Дексаметазон используется в качестве препарата для профилактики ТиР в течение многих лет – как самостоятельно, так и в сочетании с другими противорвотными средствами. Противорвотное действие Дексаметазона может объясняться его взаимодействием с нейромедиатором серотонином и рецепторными

белками тахикинин NK1 и NK2; он также может действовать непосредственно в «рвотном центре» головного мозга на ядро солитарного тракта [55]. До середины 1990-х годов исследования, оценивающие Дексаметазон как противорвотное средство, проводились на небольших выборках, а результаты эффективности препарата в разных исследованиях значительно отличались. В 2000 г. был опубликован крупный метаанализ 32 исследований, опубликованных в 1966–1999 гг. [56] В анализ было включено 5613 пациентов, большинство из которых получали высокоэметогенные режимы ХТ. Диапазон доз Дексаметазона составлял от 8 до 100 мг в первый день, а средняя общая доза составила 56 мг. Авторы пришли к выводу, что Дексаметазон имеет явное преимущество перед плацебо в профилактике ТиР как в острой, так и в отсроченной фазе: полный контроль ТиР в группе Дексаметазона был на 25–30% выше, чем в группе плацебо. На основании результатов двух крупных исследований III фазы рекомендуемая доза Дексаметазона при высокоэметогенных режимах терапии составляет 20 мг, а при умеренноэметогенных режимах – 8 мг [57, 58].

Препараты с низким терапевтическим индексом:

- Блокаторы рецепторов допамина: бензамиды (Метоклопрамид, Итоприд), фенотиазины (Хлорпромазин или Аминазин), бутирофеноны (Дроперидол, Галоперидол);
- Бензодиазепины (Диазепам, Лоразепам, Альпрозолам).

К препаратам с низким терапевтическим индексом относятся Метоклопрамид, бутирофеноны, фенотиазины и каннабиноиды. Эти препараты в целом менее эффективны, чем агенты с высоким терапевтическим индексом, и могут вызывать серьезные побочные эффекты. Чаще всего эти препараты назначают пациентам при неэффективности антагонистов рецепторов 5-НТ₃, антагонистов рецепторов NK1 и дексаметазона, т.е. для лечения прорывной ТиР. Метоклопрамид и Прохлорперазин могут назначаться в качестве монотерапии при низкоэметогенных схемах ХТ.

Бензодиазепины – анксиолитические препараты, – не имеют непосредственного противорвотного действия, но все же эффективно применяются для лечения условно-рефлекторной ТиР. Наиболее часто используемым препаратом в этом классе является Лоразепам.

Для профилактики ТиР могут быть дополнительно использованы имбирь, иглоукальвание, акупрессура. В некоторых странах зарегистрирована для применения и группа каннабиноидов, однако основным показанием для них является снижение аппетита, нарушение пищеварения, а также расстройства настроения. В связи с отсутствием крупных проспективных исследований четких рекомендаций за или против использования всех этих подходов нет.

Эметогенная токсичность противоопухолевых препаратов

Под уровнем эметогенности понимается риск развития рвоты у больных, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии. 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 химиотерапии определяется препаратом, обладающим наибольшим эметогенным потенциалом. Комбинация нескольких умеренно эметогенных противоопухолевых препаратов может повышать эметогенность режима в целом.

Классификацию цитостатиков по уровню эметогенности впервые ввел американский онколог Пол Хескет (Paul J. Hesketh) в 1997 г. Автор предложил разделить препараты на 5 уровней: уровень 1 (<10% пациентов испытывают острую рвоту без профилактики противорвотных средств); уровень 2 (от 10% до 30%); уровень 3 (от 30% до 60%); уровень 4 (от 60% до 90%); и уровень 5 (>90%). Впоследствии эта классификация претерпела изменения, и в настоящее время для противоопухолевых препаратов выделяют 4 группы уровня эметогенности: Минимальный (<10% пациентов испытывают острую рвоту без профилактики противорвотных средств, Низкий (рвота у 10–30%), Умеренный (рвота у 30–90% больных), Высокий (рвота у 90% больных и более).

Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) и European Society of Medical Oncology (ESMO) представлена в таблице 2.

Профилактика тошноты и рвоты при применении парентеральных противоопухолевых препаратов

А. Профилактика тошноты и рвоты при высокоэметогенной 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 трех- и четырехкомпонентные комбинации противорвотных препаратов:

1. Антагонист NK1-рецепторов + антагонист 5-НТ₃-рецепторов + дексаметазон + Оланзапин;
2. Антагонист NK1-рецепторов + антагонист 5-НТ₃-рецепторов + Дексаметазон;
3. Оланзапин + антагонист 5-НТ₃-рецепторов + Дексаметазон.

Таблица 2.

Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC/ESMO 2016 года

Уровень эметогенности	Противоопухолевые препараты для внутривенного введения	Противоопухолевые препараты для приема внутрь
Высокий (рвота у 90% больных и более)	<ul style="list-style-type: none"> • Антрациклин/циклофосфамид (у больных раком молочной железы) • 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 • блеомицин/этопозид/цисплатин • мехлоретамин • мелфалан > 140 мг/м² • стрептозотоцин • трастузумаб-дерукстекан • сацитгузумаб-говитекан 	<ul style="list-style-type: none"> • Гексаметилмеламин • прокарбазин
Умеренный (рвота у 30–90% больных)	<ul style="list-style-type: none"> • азацитидин • алемтузумаб • 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 • ромидеписин 	<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"> • Атезолизумаб • афлиберцепт • блинатумомаб • бортезомиб • брентуксимаб • винфлунин • гемцитабин • доксорубицин пегилированный липосомальный • доцетаксел • иксабепилон • ипилимумаб • кабазитаксел • карфилзомиб 	<ul style="list-style-type: none"> • Акситиниб • афатиниб • вандетаниб • венетоклакс • вориностат • дабрафениб • дазатиниб • ибрутиниб • иксазомиб • капецитабин • кобиметиниб • лапатиниб • леналидомид

Низкий (рвота у 10–30%)	<ul style="list-style-type: none"> • катумаксумаб • метотрексат 50–250 мг/м² • митоксантрон • митомицин • наб-паклитаксел • паклитаксел • панитумумаб • пеметрексед • пертузумаб • темсиролимус • топотекан • трастузумаб-эмтанзин • цетуксимаб • цитарабин 100–200 мг/м² • элутузумаб • эрибулин • этопозид • 5-фторурацил • белиностаг 	<ul style="list-style-type: none"> • леналидомид • нилотиниб • осимертиниб • пазопаниб • палбоциклиб • панобиностаг • регорафениб • сунитиниб • тегафур/урацил • траметиниб • флударабин • эверолимус • иделалисиб • талидомид • понатиниб
Минимальный (< 10% больных)	<ul style="list-style-type: none"> • Бевацизумаб • блеомицин • бусульфан • винбластин • винкрестин • винорельбин • даратумумаб • кладрибин • ниволумаб • обинутузумаб • офатумумаб • пембролизумаб • пиксантрон • рамуцирумаб • ритуксимаб • трастузумаб • флударабин • 2-хлордезоксиаденозин праларексат 	<ul style="list-style-type: none"> • Вемурафениб • висмодегиб • гефитиниб • гидроксисура • мелфалан • метотрексат • помалидомид • руксолитиниб • сорафениб • хлорамбуцил • эрлотиниб • б-тиогуанин • L-фенилаланин мустард

Применяемые препараты, а также их дозировки и схемы, представлены в таблице 3.

При недостаточном эффекте стандартного подхода, а также при наличии антисипаторного компонента при тошноте/рвоте целесообразно добавление Лоразепама. При наличии симптомов диспепсии могут быть дополнительно назначены блокаторы H₂-гистаминорецепторов или ингибиторы протонной помпы.

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 первый день Дексаметазон на второй – пятый дни может не назначаться или использоваться в дозе 8 мг 1 раз в день. Рандомизированные исследования показали, что на фоне при-

менения Палоносетрона доза Дексаметазона может быть уменьшена до 8 мг в первый день профилактики и не использоваться на второй и третий дни. Допустимо введение Дексаметазона только в первый день пациентам при следующих условиях:

- неплатиносодержащей высокоэметогенной химиотерапии с невысоким уровнем тошноты;
- при плохой переносимости глюкокортикоидов;
- при отсутствии отсроченной ТиР на предыдущем курсе терапии.

Для пациентов с непереносимостью глюкокортикоидов, возможна замена Дексаметазона на Оланзапин.

Б. Профилактика тошноты и рвоты при умеренноэметогенной химиотерапии

В настоящее время наиболее эффективными антиэметическими режимами при проведении химиотерапии с умеренным эметогенным потенциалом являются двух- и трехкомпонентные комбинации противорвотных препаратов:

Таблица 3.

Группа препаратов	Препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
Антагонисты NK1-рецепторов	Апрепитант	125 мг внутрь 1 раз в день за 60 мин. до ХТ	80 мг внутри 1 раз утром	80 мг внутри 1 раз утром	–
	Фосапрепитант	150 мг в/в, капельно (однократно) за 30 мин. до ХТ	–	м	–
Антагонисты 5-НТ ₃ -рецепторов	Палонсетрон	0,25 мг в/в (однократно) за 30–60 мин. до ХТ	–	–	–
	Ондансетрон	8–16 мг в/в или 8–16 мг внутрь за 30–60 мин. до ХТ	–	–	м
	Гранисетрон	1–3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30–60 мин. до ХТ	–	–	–
	Трописетрон	5 мг в/в или внутри за 30–60 мин. до ХТ	–	–	–
Комбинированный препарат (блокатор NK1 + блокатор 5-НТ ₃)	Нетупитант + Палонсетрон	300 мг + 0,5 мг внутри	–	–	–
Глюкокортикостероиды	Дексаметазон	12 мг внутри- венно 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
Нейролептики	Олапназепин	5 мг внутрь не менее, чем за 1 час до ХТ или накануне вечером	5 мг внутрь 1 раз в день	5 мг внутрь 1 раз в день	5 мг внутрь 1 раз в день
± Бензодиазепины	Лоразепам	0,5–1 мг внутрь, под язык или в/в каждые 6 часов			

1. Антагонист 5-НТ₃-рецепторов + Дексаметазон;
2. Антагонист 5-НТ₃-рецепторов + Дексаметазон + антагонист NK1-рецепторов;
3. Антагонист 5-НТ₃-рецепторов + Дексаметазон + Оланзапин.

Трехкомпонентные режимы рекомендуется использовать при назначении Карбоплатина, а также при наличии индивидуальных факторов риска развития ТИР у пациента. При использовании в схеме антагониста NK1-рецепторов введение Дексаметазона возможно только в первый день. При недостаточном эффекте стандартного подхода, а также при наличии антисипаторного компонента при тошноте/рвоте целесообразно добавление Лоразепама. При наличии симптомов диспепсии могут быть дополнительно назначены блокаторы H₂-гистаминорецепторов или ингибиторы протон-

ной помпы (особенно при наличии диспепсических явлений).

В. Профилактика тошноты и рвоты при низкоэметогенной химиотерапии

При проведении низкоэметогенных схем лечения рекомендуется назначать один из перечисленных антиэметиков: Дексаметазон, антагонист 5-НТ₃-рецепторов или антагонист рецепторов дофамина (Метоклопрамид). Один из этих препаратов назначается однократно в первый день за 30–60 минут до проведения химиотерапии.

Г. Профилактика тошноты и рвоты при минимально эметогенной химиотерапии

При применении минимально эметогенной однодневной терапии назначение рутинной профилактики ТИР не рекомендуется при отсутствии у пациентов дополнительных факторов риска.

Профилактика тошноты и рвоты при многодневной химиотерапии

У пациентов, получающих многодневную химиотерапию, граница между острой и отсроченной тошнотой и рвотой стирается – острый и отсроченный периоды перекрываются; 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 первого же дня цикла химиотерапии и еще после его окончания в течение 2-3 дней. 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-НТ₃-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 первый, третий, пятый дни химиотерапии. Остальные препараты класса антагонистов 5-НТ₃-рецепторов следует вводить перед каждым введением высокоэметогенного или умеренноэметогенного препарата. Дексаметазон должен быть назначен при высоко- и умеренноэметогенной терапии однократно утром в первый день, затем во второй и в третий дни. Пациентам с умеренноэметогенной терапией, неплатиносодержащей высокоэметогенной химиотерапией с невысоким уровнем тошноты, а также при плохой переносимости глюкокортикоидов возможно введение Дексаметазона только в первый день. Для пациентов с непереносимостью глюкокортикоидов возможна замена Дексаметазона на Оланзапин. При проведении первого курса высокоэметогенной терапии (режимы ВЕР, ЕР) рекомендуется применение двух- – четырехкомпонентных режимов профилактики. В случае же недостаточного контроля тошноты на последующих курсах обязательна эскалация профилактики. Апрепитант рекомендуется назначать при высокоэметогенной многодневной (трех- – пятидневной) химиотерапии в стандартном режиме или в дозе 125 мг в первый день и 80 мг во второй – пятый дни (или в режиме 125 мг внутрь в третий день, 80 мг внутрь в четвертый – седьмой дни). 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 (режим ХЕЛОХ, ХЕЛИРИ) рекомендуется применение

двухкомпонентных режимов профилактики в течение первых трех дней, затем переход на монотерапию антагонистом 5-НТ₃-рецепторов или антагонистом рецепторов допамина. В случае же недостаточного контроля тошноты на последующих курсах обязательна эскалация профилактики.

Профилактика тошноты и рвоты при применении пероральных противоопухолевых препаратов

Пероральные противоопухолевые препараты все чаще используются в клинической практике и также обладают тем или иным потенциалом эметогенной токсичности. Однако на данный момент эметогенный риск пероральных препаратов однозначно не определен, т.к. фактически отсутствуют клинические исследования о применении антиэметиков при пероральных схемах лечения. Классификация пероральных противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности согласно консенсуса MASCC/ESMO 2016 года представлена в таблице 2.

Вне зависимости от уровня эметогенности перорального противоопухолевого препарата возможно назначение терапии без специальной профилактики ТиР с последующим подбором индивидуальной противорвотной терапии при возникновении тошноты/рвоты в ходе 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 еще не изучена, существуют риски кумулятивной токсичности для многих препаратов, применяемых с целью профилактики и лечения тошноты и рвоты, включая глюкокортикостероиды, Метоклопрамид и другие препараты.

Профилактика тошноты и рвоты при лучевой терапии

Патофизиология развития ТиР при проведении лучевой терапии (ЛТ), вероятно, включает несколько механизмов. Если в поле облучения попадает желудочно-кишечный тракт, то возможны прямые эффекты со стимуляцией афферентных пучей блуждающего нерва в верхних отделах желудочно-кишечного тракта [60]. Кроме того, предполагается, что хеморецепторная триггерная зона в *area postrema* также может раздражаться продуктами распада клеток из-за радиационно-индуцированного разрушения тканей.

Риск развития ТиР на фоне ЛТ в первую очередь определяется зоной облучения и не зависит от таких факторов как доза, фракционирование, размер поля или метод облучения. Выделяют 4 уровня эметогенности для ЛТ: высокий, умеренный, низкий и минимальный (Таблица 4). В группе высокоэметогенного

лечения рекомендовано использование комбинации антагониста 5-НТ₃-рецепторов и Дексаметазона. При умеренноэметогенном лечении применяется антагонист 5-НТ₃-рецепторов, а при его недостаточной эффективности рекомендовано добавление Дексаметазона. При низком и минимальном риске эметогенности проводить профилактику тошноты и рвоты не требуется. В случае наличия ТиР можно назначить любой препарат из группы антагонистов 5-НТ₃-рецепторов, Дексаметазон или Метоклопрамид (таблица 4).

Лечение условно-рефлекторной тошноты и рвоты

По данным разных исследований, частота развития условно-рефлекторной ТиР колеблется от 3% до 20%. В последнее время этот показатель заметно снижается – видимо, в связи с внедрением в практику более эффективных схем профилактики ТиР [61–63]. Если антисипаторная ТиР все же возникла, она трудно поддается лекарственному лечению, поэтому наиболее эффективным способом профилактики развития условно-рефлекторной рвоты следует считать назначение адекватной профилактики ТиР при каждом цикле химиотерапии. Недостаточный контроль тошноты или рвоты во время химиотерапии в анамнезе может увеличить риск условно-рефлекторной ТиР в 3,7 раза при втором блоке химиотерапии и в 3,3 раза при третьем блоке химиотерапии [62]. Для профилактики и лечения условно-рефлекторной тошноты и рвоты могут использоваться бензодиазепины (Лоразепам), психотерапия, гипноз, акупунктура, арт-терапия, системная десенсибилизация [64–68].

Лечение прорывной и рефрактерной тошноты и рвоты

Противорвотные средства наиболее эффективны при профилактическом применении, поэтому антиэметики всегда предпочтительнее использовать на старте лечения. Разработанные схемы их приема не раз доказали свою результативность. Однако лечение прорывной ТиР все еще остается нерешенной и более того, крайне сложной задачей.

На данный момент опубликовано всего несколько проспективных исследований, оценивающих подходы к лечению прорывной ТиР. Одно из них, двойное слепое исследование с участием пациентов, у которых первоначальная профилактика оказалась неэффективной, показало, что переход с одного антагониста 5-НТ₃-рецепторов на другой обеспечивает значительно более высокие показатели полной защиты по сравнению с пациентами, оставшимися на исходном антагонисте 5-НТ₃-рецепторов [70].

Другим эффективным подходом в лечении прорывной ТиР может быть назначение Оланзапина. В рандомизированном двойном слепом исследовании III фазы оланзапин сравнивали с Метоклопрамидом при развитии прорывной тошноты и рвоты у пациентов, получающих высокоэметогенные схемы ХТ (высокие дозы Цисплатина или комбинацию Доксорубина с Циклофосфамидом) на фоне адекватной эметогенной профилактики Палонсетроном, Дексаметазоном и Фосапрепитантом [71]. В данном исследовании у 108 из 276 пациентов наблюдались приступы тошноты и рвоты даже на фоне трехкомпонентного режима профилактики. Оланзапин и Метоклопрамид назначали при появлении рвоты или тошноты умеренной и тяжелой степени (степень оценивали по визуальной и числовой шкале). В течение 72 часов после начала приема препаратов у 70% пациентов, принимавших Оланзапин, не было рвоты в отличие от 31% пациентов, принимавших Метоклопрамид ($p < 0,01$); 68% пациентов, принимавших Оланзапин, сообщили об отсутствии тошноты по сравнению с 23% пациентов, принимавших Метоклопрамид ($p < 0,01$).

Общий принцип лечения прорывной ТиР заключается в эскалации режима противорвотной терапии и, соответственно, добавлении по мере необходимости дополнительного препарата из другого класса [69]. Пациентам, получавшим только антагонисты 5-НТ₃-рецепторов и Дексаметазон, стоит добавить антагонист NK1-рецепторов или Оланзапин. Пациентам, получавшим трехкомпонентную профилактику, стоит назначить четырехкомпонентный режим или поменять NK1-антагонист на Оланзапин

Таблица 4.

Уровень эметогенности ЛТ	Зона облучения	Профилактика ТиР
Высокий	Тотальное облучение всего тела, тотальное облучение лимфоузлов	Антагонист 5-НТ ₃ -рецепторов + дексаметазон
Умеренный	Область верхней части живота, краниоспинальной зоны	Антагонист 5-НТ ₃ -рецепторов +/- дексаметазон
Низкий	Облучение черепа, области головы – шеи, нижней части грудной клетки, таза.	Профилактическое или лечебное назначение дексаметазона или метоклопрамида
Минимальный	Области молочных желез, конечностей	или антагониста 5-НТ ₃ -рецепторов

и наоборот. Кроме того, можно добавить дополнительные препараты – такие как бензодиазепины, Метоклопрамид, Галоперидол, Лоразепам. Поскольку пациентам иногда бывает трудно отличить изжогу от тошноты, следует рассмотреть возможность добавления антацидной терапии, например, ингибиторов протонной помпы и блокаторов H_2 -гистаминовых рецепторов. Некоторым пациентам может потребоваться несколько препаратов с разными механизмами действия, возможно, в альтернирующем режиме. Пероральный путь введения может быть невозможен из-за продолжающейся рвоты, в таком случае необходимо рекомендовать препараты в виде внутривенных или подкожных инъекций, ректальных свечей, трансдермальных систем.

Перед назначением следующего цикла ХТ пациента следует повторно обследовать с целью поиска других возможных причин прорывной рвоты, включая метастазы в головной мозг, электролитные нарушения, опухолевую инфильтрацию кишечника или другие нарушения желудочно-кишечного тракта. Также необходимо обеспечить адекватную гидратацию и восполнение жидкости, а также оценить и скорректировать любые возможные нарушения электролитного баланса.

Другие причины тошноты и рвоты

Помимо ТiP, развивающейся на фоне проведения эметогенного противоопухолевого лечения, у пациентов с распространенным опухолевым процессом могут встречаться и другие причины развития тошноты и рвоты:

- частичная или полная кишечная непроходимость (в т.ч. на фоне Винкристина);
- гастростаз, гастропарез (например, вследствие асцита, гепатомегалии);
- панкреатит;
- слюнотечение при опухолях головы и шеи;
- повышенное внутричерепное давление (первичные опухоли ЦНС, метастазы в головном мозге, поражение оболочек головного мозга);
- центральная нейропатия;
- вестибулярная дисфункция;
- электролитные нарушения (гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия);
- уремия;
- психофизиологические реакции (тревожное расстройство);
- прием сопутствующих лекарственных препаратов (в первую очередь – опиоидов).

Следовательно, для поиска и возможного устранения причины эметиса первостепенное значение имеет тщательный сбор анамнеза, физикальное обследование пациента и назначение необходимых лабораторных и инструментальных методов обследования.

Для лечения ТiP на фоне кишечной непроходимости (при невозможности хирургического вмешательства) предлагается 2 подхода: 1) антисекреторные препараты, такие как антихолинергические средства (гиосцина гидробромид, гиосцина бутилбромид, гликопирролат) и/или аналоги Соматостатина (Октреотид) ± глюкокортикоиды; 2) противорвотные средства отдельно или в сочетании с антисекреторными препаратами. Эффективность данных препаратов оценивалась в немногочисленных исследованиях, а сравнительных исследований различных подходов вообще не проводилось. С 2009 по 2015 год были опубликованы результаты четырех рандомизированных исследований (три из них – двойные слепые) по оценке Октреотида и Ланреотида [72–75], и все они показали снижение частоты эпизодов тошноты и/или рвоты. В большинстве случаев пациенты, помимо аналогов Соматостатина, получали лечение глюкокортикостероидами, ингибиторами протонной помпы и внутривенную гидратацию. Консенсус MASCC/ESMO 2016 года рекомендует назначение Октреотида при кишечной непроходимости совместно с противорвотным средством (Галоперидол). Если Октреотид в сочетании с противорвотным средством недостаточно эффективен, рекомендуется использование антихолинергических антисекреторных средств (например, Скополамина бутилбромида, Гликопиррония бромида) и/или кортикостероидов в качестве дополнения. Метоклопрамид следует применять с осторожностью при частичной кишечной непроходимости и совсем не следует применять при полной кишечной непроходимости [76]. При наличии симптомов диспепсии могут быть дополнительно назначены блокаторы H_2 -гистаминовых рецепторов или ингибиторы протонной помпы.

Доказательная база в области противорвотного лечения, не связанного с кишечной непроходимостью, в настоящее время минимальна и в основном включает в себя тематические исследования, исследования невысокого качества или неконтролируемые исследования. Хотя это документально не подтверждено, опыт показывает, что клиницисты отдают предпочтение Метоклопрамиду в качестве терапии первой линии, что согласуется и с результатами небольших рандомизированных исследований [78, 79]. Галоперидол часто используется в качестве терапии второй линии, за ним следуют Левомепромазин и Оланзапин, эффективность которых доказана в проспективных исследованиях. В отличие от тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, нет никаких доказательств того, что комбинирование противорвотных средств улучшает эффект по сравнению с монотерапией. Эта гипотеза еще требует формального научного подтверждения [76].

Тошнота и рвота на фоне приема опиоидных анальгетиков являются частыми побочными эффектами: в 19% случаев наблюдается умеренная/тяже-

лая тошнота и в 40% случаев рвота. С точки зрения патофизиологии опиоид-индуцированная тошнота объясняется четырьмя основными механизмами: это запор, гастропарез, стимуляция хеморецепторной триггерной зоны головного мозга и сенсбилизация лабиринта. Все это процессы инициируют сигнальный каскад с вовлечением рвотного центра ЦНС, что в конечном итоге приводит к развитию тошноты и рвоты [79]. При этом развитие ТиР может встречаться только на старте терапии опиоидами и постепенно регрессировать через 5-7 дней, но в ряде случаев может приобретать хронический характер. Рандомизированных контролируемых исследований по изучению противорвотной профилактики у пациентов, начинающих прием опиоидов, не существует. При лечении опиоид-индуцированной ТиР могут быть эффективными различные противорвотные средства (Оланзапин, Метоклопрамид, антагонисты 5-НТ₃-рецепторов) [79]. Целесообразно рассмотреть возможность ротации опиоидов и/или смену пути введения препаратов [76]. По результатам нескольких исследований, наибольшая частота развития ТиР встречалась при применении перорального морфина, при этом при смене морфина на Оксикодон или Гидроморфон, а также при переходе с перорального приема морфина на подкожную форму введения удавалось значительно снизить проявления эмезиса [76].

Лечение хронического болевого синдрома (ХБС) в онкологии

Определение понятия «боль», классификация боли

Международная ассоциация изучения боли определяет боль как «неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей» [80]. Для оптимизации лечения боль следует охарактеризовать с точки зрения интенсивности, временных характеристик, локализации и характера иррадиации, факторов, которые провоцируют или облегчают боль.

Классификация боли по времени и остроте начала

Острая боль обычно имеет четко выраженное начало и легко идентифицируемую причину (например, хирургическое вмешательство). Оценка острой боли обычно проста. Впрочем, если ее причина очевидна, дальнейшая оценка может и не потребоваться. Ожидается, что у большинства пациентов острая боль в скором времени пройдет сама собой, если устранится ее причина. Тогда лечение обычно направлено лишь на облегчение симптомов. Острая боль может сопровождаться беспокойством, изменением поведения, возникновением гримасы или стонов, активизацией симпатoadренальной системы, что обычно проявляется тахикардией, повышением давления, появлением испарины.

Хроническая боль, напротив, часто характеризуется нечетким началом и длительным, изменчивым течением. Явное изменение поведения и активация симпатoadренальной системы обычно отсутствуют, но могут присутствовать вегетативные признаки, включая усталость, нарушение сна и анорексию. Может возникнуть подавленное настроение. Большинство пациентов с хронической болью при раке также испытывают периодические вспышки боли, часто называемые «прорывной болью» [81]. Прорывная боль требует отдельной оценки и специфического лечения. Обычно для этого на фоне базовой анальгетической терапии используются анальгетики короткого действия. Иногда прорывная боль связана с определенными видами активности, например, изменением положения тела или физической работой, поэтому требуется обучить пациентов распознавать соответствующие виды активности и превентивно использовать анальгетики короткого действия.

Классификация боли по интенсивности

Интенсивность боли в быту часто измеряется просто – с помощью словесной оценочной шкалы (например, «легкая», «умеренная» или «тяжелая»). Однако боль может быть оценена и количественно с помощью числовых шкал (с этой целью чаще всего применяются нумерологическая оценочная шкала – НОШ и визуальная аналоговая шкала боли, ВАШ). Пациентам предлагается ответить на вопросы, например: «Насколько сильна ваша боль по шкале от 0 до 10, где 0 – отсутствие боли, а 10 – невыносимая боль» или обозначить метку визуальной аналоговой шкалы, которая представляет собой непрерывную линию, обычно длиной 10 см. На ее концах проставлены пометки – от «без боли» до «самая сильная боль». Оценка интенсивности боли используется для подбора противоболевой терапии и для коррекции доз анальгетиков.

Патофизиологическая классификация

Хроническая боль может быть охарактеризована как ноцицептивная, невропатическая, ноципластическая, психогенная или смешанная.

Ноцицептивная боль связана с повреждением тканей, которое активирует соматосенсорные системы, предупреждающие организм о любых вредных для него явлениях (собственно, это и есть ноцицептивная система). Ноцицептивная боль часто сопровождается появлением воспалительного компонента, вызванного альтерацией тканей, выделением воспалительных цитокинов. По этой причине патофизиологическим лечением такой боли могут быть противовоспалительные препараты – стероидные и нестероидные.

Ноцицептивные боли можно разделить на те, что возникают в результате повреждения соматических тканей, и те, которые возникают в результате повреждения висцеральных тканей.

- Соматическая ноцицептивная боль связана с повреждением соматических структур: костей,

суставов или мышц. Пациенты часто описывают такую боль как «ноющую», «колющую», «пульсирующую» или «давящую».

• Висцеральная ноцицептивная боль связана с повреждением внутренних органов. Обычно она характеризуется как «грызущая» или «спазмирующая», когда возникает из-за спазмов или растяжения полых органов, и как «ноющая» или «колющая», когда возникает из-за раздражения внутренних структур, – капсулы печени, селезенки, миокарда или плевры.

Появление ноцицептивной боли может быть маркером опухолевой прогрессии или состояний, требующих активного лечения, например, кишечной непроходимости.

Невропатическая боль возникает, если имеется поражение нервов. Невропатические боли имеют место примерно в 40% болевых синдромов при раке и могут возникать в результате противоопухолевой терапии винкалкалоидами, таксанами, препаратами платины [82]. На невропатическую боль указывают жалобы, называемые дизестезиями: «жжение», «электрический ток» или «появление электрического прострела». При неврологическом обследовании такие жалобы могут сопровождаться сенсорной или моторной нейропатией. Эти нарушения могут включать гипестезию (онемение или ослабление чувствительности), парестезию (аномальные неболевые ощущения, такие как покалывание, холод или зуд), гипералгезию (повышенное восприятие болевых раздражителей), гиперпатию (преувеличенная болевая реакция) или аллодинию (боль, вызванная неболевыми раздражителями, такими как легкое прикосновение или прохладный воздух). У пациентов могут быть другие сопутствующие неврологические проявления, например, слабость или изменения рефлексов, а у некоторых пациентов наблюдается еще и вегетативная дисфункция в пределах анатомических структур, затронутых патологическим процессом.

Ноципластическая боль является результатом аномальных процессов в нервной системе. Однако этот тип боли объясняется не повреждением нервной системы, а является результатом либо усиленной передачи ощущений центральной нервной системой, либо измененной центральной модуляцией боли, приводящей к центральной сенсibilизации или «гиперчувствительности» в ноцицептивной системе [83]. Исследований ноципластической боли, связанной с раком, пока не проводилось, и степень участия этой категории механизмов в болевых синдромах при раке неизвестна.

Психогенная боль. Термин «психогенная боль» используется для описания боли, которая, как полагают, поддерживается преимущественно психологическими факторами. Психогенная боль редко встречается среди онкобольных. Диагностикой и лечением такой боли занимаются психиатры.

Основные анальгетики

Парацетамол – анальгетик центрального действия. Считается, что его обезболивающие эффекты обусловлены активацией нисходящих серотонинергических тормозных путей в ЦНС. По этой причине парацетамол эффективен как при нейропатической, так и при ноцицептивной боли. Профиль побочных эффектов парацетамола достаточно приемлем, но терапевтическое окно относительно узкое, а основная токсичность – повреждение печени. Гепатотоксичность, вызванная парацетамолом, обычно ассоциируется с дозами >4 г/сут. Дозы до 4 г/сут, как правило, хорошо переносятся, а гепатотоксичность ниже этого порога редка [84].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Их анальгетический эффект достигается за счет ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ), который превращает арахидоновую кислоту в простагландины, а простагландины в свою очередь играют роль в антиноцицепции (85). НПВП, которые по-разному ингибируют ЦОГ-1 и ЦОГ-2, обладают обезболивающим, жаропонижающим и противовоспалительным, а также антиагрегантным свойствами. Эти препараты часто используются для лечения слабой боли; также НПВП могут играть роль в лечении боли, связанной с костными метастазами или воспалительными процессами, но часто ограничены побочными эффектами и предельно допустимыми дозами. Основным видом токсичности, ограничивающим применение НПВП, считается гастроинтестинальная токсичность – к примеру, диспепсия и язвообразование [86]. Для снижения риска НПВП-ассоциированной гастропатии следует рекомендовать прием препарата во время еды. Также возможно профилактическое назначение ингибиторов протонной помпы, особенно у пациентов с наличием факторов риска (это возраст старше 60 лет, параллельный прием глюкокортикостероидов и антикоагулянтов, наличие язвенной болезни и гастродуоденального кровотечения в анамнезе). Селективные ингибиторы ЦОГ-2, такие как Целекоксиб, обладают меньшей гастроинтестинальной токсичностью при недлительном приеме.

Другой серьезной проблемой, связанной с использованием НПВП, является сердечно-сосудистая токсичность. По данным крупного метаанализа, применение всех НПВП повышает риск развития сердечной недостаточности почти вдвое, а применение, в частности, Диклофенака, Ибупрофена и селективных ингибиторов ЦОГ-2 значительно повышает риск сосудистых катастроф [86]. Применение Напроксена может быть предпочтительным у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку по данным того же анализа, Напроксен не приводит к значительному увеличению количества сосудистых событий [86].

Использование НПВП также связано с нефротоксичностью. Она опосредована несколькими механиз-

мами, включая почечную вазоконстрикцию, острый интерстициальный нефрит и предрасположенность к острому тубулярному некрозу у больных с низкой перфузией почек. Обычно считается, что эти явления обратимы, однако длительное применение НПВП может приводить к развитию хронической нефропатии.

Опиоидные анальгетики. Опиоиды действуют путем связывания со специфическими опиоидными рецепторами, наиболее характерными из которых являются μ - (мю), κ - (каппа) и δ -рецепторы (дельта-рецепторы). Эти рецепторы присутствуют в тканях всего организма, включая как периферическую, так и центральную нервную системы, отсюда и их возможность влиять на все типы боли. Лечение хронической боли при онкозаболеваниях обычно включает длительное применение чистых агонистов мю-рецепторов. Другие анальгетики центрального действия, такие как Трамадол и Тапентадол, обладают некоторыми мю-агонистическими эффектами. Сравнительный анализ анальгетического эффекта опиоидов показывает отсутствие значимых отличий между ними [87]. Выбор между препаратами осуществляется, исходя из удобства дозирования, доступности и фармакокинетических факторов. Преимущества опиоидных анальгетиков – безопасность, множество способов введения, простота подбора дозы, надежность и эффективность при всех типах боли (т.е. соматической, висцеральной, невропатической).

Побочные эффекты опиоидов достаточно разнообразны:

Запоры. Опиоиды связываются со специфическими рецепторами в желудочно-кишечном тракте и центральной нервной системе, уменьшая перистальтику кишечника. У онкологических больных, получающих лечение опиоидами, распространенность запоров может достигать 60–90%; при этом риск запора при приеме опиоидов повышается независимо от других факторов риска [88]. Профилактика заключается в выборе препарата. У пациентов с уже имеющимися запорами препаратом выбора является Фентанил, поскольку он показал меньшую частоту запоров в сравнении с морфином в ряде исследований [89, 90]. Другим способом профилактики является увеличение потребления жидкости и растворимых пищевых волокон. Существует несколько стратегий лечения запоров, вызванных опиоидами. При возникновении запоров свою эффективность показали препараты типа Лактулозы и сенназиды. В семи рандомизированных контролируемых исследованиях оценивались 1411 пациентов (слабительные, $n=876$; плацебо, $n=535$), получавших сенназиды или осмотические слабительные; было установлено, что слабительные превосходят плацебо в отношении частоты стула [91]. При неэффективности слабительных средств возможно применение вазелинового масла и очистительных клизм. При рефрактерных запорах используются ингибитор хлорных каналов Лубипростон, антагонисты

опиоидных рецепторов, в частности, селективные мю-агонисты [11], однако их широкое применение в практике ограничено отсутствием на российском рынке. Неселективные ингибиторы опиоидных рецепторов снижают их обезболивающий эффект, поэтому использование подобных препаратов сопряжено с риском прорывных болей.

Тошнота. Рекомендации по лечению опиоид-индуцированной тошноты и рвоты приведены выше.

Угнетение дыхания – потенциально угрожающий жизни побочный эффект. Однако он маловероятен, когда титрование дозы проводится с относительно небольшими приращениями (от 25% до 50%) и с интервалами, достаточными для формирования равновесной концентрации. Особую осторожность следует соблюдать, когда опиоиды назначаются при сердечно-легочных нарушениях, синдроме апноэ во сне или каком-либо другом серьезном сопутствующем заболевании, которое может ограничить вентиляционный резерв, а также когда опиоид сочетается с бензодиазепинами, Габапентином или Прегабалином. Введение опиоидного антагониста короткого действия Налоксона приводит к реактивации дыхательного центра, угнетенного опиоидами. Опасным побочным эффектом использования Налоксона является опятная абстиненция и прорывные боли. Налоксон следует назначать при угрожающем жизни угнетении дыхания, которое проявляется заторможенностью в сочетании с частотой дыхания менее 8 вдохов в минуту. При необходимости Налоксон вводится болюсными инъекциями (путем разбавления ампулы 0,4 мг [1 мл] в 9 мл физиологического раствора до общего объема 10 мл, создавая таким образом концентрацию 0,04 мг/мл). Часто необходимы повторные дозы от 1 до 2 мл каждые 45 минут до часа, поскольку период полувыведения Налоксона короче, чем у большинства опиоидов.

Задержка мочи. Этот эффект чаще встречается у мужчин. Он может быть обусловлен сочетанием снижения тонуса мочевого пузыря и усиленного сокращения сфинктера мочевого пузыря [92]. При возникновении острой задержки мочи может потребоваться катетеризация мочевого пузыря. Следует снизить дозу опиоидов и исключить влияние других препаратов (таких как препараты с антихолинергическим действием), которые могут способствовать этому. Опиоидный антагонист Налоксон в низких дозах эффективен для устранения острой задержки мочи, однако его применение может вызвать синдром отмены и ослабления обезболивания.

Клинически значимые особенности отдельных опиоидных анальгетиков, используемых в реальной клинической практике

Трамадол и Тапентадол являются анальгетиками центрального действия, механизм действия которых

основан как на связывании с мю-рецепторами, так и на блокаде обратного захвата моноаминов (серотонина и норадреналина). Оба препарата инактивируются в печени путем глюкоронирования, поэтому их применение при нарушении функции печени требует редукции дозы. При циррозе печени, классифицируемом по Чайлд-Пью как С (наиболее тяжелая стадия), применять их не рекомендуется. Трамадол является пролекарством. Может отмечаться значительная вариабельность ответа на его стартовую дозу, а также вариабельность побочных эффектов Трамадола у разных пациентов в связи с состоянием печени, различиями в скорости метаболизма и одновременным приемом лекарственных препаратов, модифицирующих активность цитохромов. Трамадол выделяется почками в неизменном виде до 30%. При снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) ниже 30 мл/мин/1,73 м² допустимо применение с увеличением интервала приема до 1 раза в 12 часов; максимальная доза: 200 мг/сут. Тапентадол выводится почками, главным образом, в связанном состоянии. Его применение допустимо без редукции при СКФ выше 30 мл/мин/1,73 м², однако не изучалось при более низких значениях СКФ. Тапентадол может быть особенно эффективен при нейропатической и смешанной боли. Жизнеугрожающий серотониновый синдром может возникать при одновременном применении Тапентадола, Трамадола и серотонинергических средств (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина СИОЗС – Сертралин, Флуоксетин; триптаны, Фентанил, литий, Буспирон, зверобой, Триптофан), а также ингибиторов моноаминоксидазы.

Морфин. Независимо от лекарственной формы, морфин в основном метаболизируется в печени, а его метаболиты выводятся почками. Были изучены два активных метаболита: морфин-3-глюкуронид (М3G) и морфин-6-глюкуронид (М6G). Доклинические данные и ограниченные исследования на людях позволяют предположить, что М6G способствует обезболивающей активности, а М3G может быть причиной некоторых побочных эффектов, возникающих во время терапии морфином [93]. Концентрация метаболита может быть идиосинкразически высокой в результате генетических факторов или в результате заболевания почек, которое снижает выведение обоих глюкуронидов. Технически это означает, что морфин следует назначать с осторожностью при почечной недостаточности.

Фентанил. Трансдермальный фентанил вызывает запор реже, чем морфин и приводит к меньшей частоте использования слабительных, что подтверждается несколькими метаанализами. Трансдермальные пластыри показали меньшую частоту запоров в сравнении с морфином длительного действия. Безопасность трансдермальных опиатов (Фентанила и Бупренорфина) и перорального морфина с замедленным высвобождением была проанализирована у 425 пациентов. Достоверная разница в пользу транс-

дермальных опиатов наблюдалась в отношении риска запора [89]. Фентанил метаболизируется в печени и не имеет активных метаболитов, что делает его перспективным вариантом для пациентов с почечной недостаточностью. Пластыри с фентанилом содержат металл, который представляет некоторый риск во время магнитно-резонансной томографии. По этой причине пластыри необходимо удалять перед проведением МРТ. Системная абсорбция фентанила снижается у пациентов с кахексией из-за недостаточной прослойки подкожной жировой клетчатки, что приводит к снижению терапевтического эффекта, поэтому у таких пациентов он не является препаратом выбора [94]. Важно отметить, что при нагреве фентанилового пластыря (например, при лихорадке или при использовании грелок) увеличивается скорость системной абсорбции, что может повышать риск угнетения дыхания.

Лечение нейропатической боли адьювантными анальгетиками

Термин «адьювантный анальгетик» первоначально относился к небольшому числу препаратов, которые использовались по показаниям, отличным от обезболивающих, но были признаны потенциально полезными в качестве анальгетиков у пациентов, получающих опиоидную терапию. С целью купирования нейропатической боли используется несколько видов лекарственных средств: антидепрессанты (Дулоксетин), антиконвульсанты (Габапентин и Прегабалин), местные средства (пластыри с лидокаином медленного высвобождения), глюкокортикостероиды, миорелаксанты центрального действия, анксиолитики, спазмолитики, Н1-гистаминоблокаторы. В некоторых случаях боль может поддаваться местному лечению (например, очаговая боль в груди из-за болезненной межреберной невралгии, связанной с инвазией грудной стенки раком легкого). В этой ситуации могут быть рассмотрены пластыри с лидокаином, обычно в сочетании с системной анальгетической терапией. В случае невозможности применения лидокаина при нейропатической боли используются антиконвульсанты Габапентин и Прегабалин.

Антиконвульсанты. Габапентиноиды действуют путем связывания с альфа-2-дельта-белковым модулятором потенциал-зависимого кальциевого канала. Связывание с этим белком уменьшает приток кальция в нейрон и уменьшает вероятность деполяризации, таким образом нервное волокно становится менее восприимчивым к раздражающим стимулам. В отличие от всех других противосудорожных средств, Габапентин и Прегабалин не метаболизируются в печени и не взаимодействуют с другими лекарственными средствами. Единственные эффекты, которые стоит учитывать – дополнительная седация, которая может усиливать седацию опиоидных анальгетиков, а также слабость, обусловленная опухолевым процес-

сом. В случае применения высоких доз опиоидов седативный эффект Габапентина повышает вероятность смерти, вызванной передозированием опиоидов [95]. Эффективность габапентиноидов исследовалась в ряде рандомизированных исследований. В рандомизированном исследовании 2007 г. Габапентин показал статистически значимое снижение боли по данным визуальной аналоговой шкалы у пациентов с нейропатической болью, получавших опиоидные анальгетики [96]. В другом рандомизированном исследовании, где сравнивались различные адьювантные анальгетики в комбинации с опиоидами, Прегабалин показал более выраженное снижение боли по данным визуальной аналоговой шкалы (87). Начальная доза Прегабалина составляет от 50 до 75 мг два раза в день. Дальнейшее повышение до обычной эффективной дозы от 150 до 300 мг два раза в день обычно осуществляется в два-три приема в течение одной-двух недель. У ослабленных онкологических больных и лиц со значительно нарушенной функцией почек начальную дозу следует снизить до 25 мг в сутки, а титрование проводить медленнее. Габапентин назначают в дозе 300 мг в день (или 100 мг в день у ослабленных больных или у больных с нарушениями функции почек). Дозу удваивают и вводят в виде двух разделенных доз в день через несколько дней. Затем дозу постепенно увеличивают каждые несколько дней, контролируя обезболивание и побочные эффекты. Между Габапентином и Прегабалином существуют важные фармакокинетические различия, которые могут повлиять на выбор препарата: всасыванию и поступлению Габапентина в ЦНС способствует насыщаемый транспортер в тонком кишечнике и ЦНС. При относительно более высоких дозах (приблизительно 1800 мг в сутки) кинетика становится нелинейной, и с каждым увеличением дозы происходит менее полное всасывание. Такая насыщаемая кинетика означает, что Габапентин имеет фармакокинетический «потолок», который совпадает с возможным фармакодинамическим «потолком». Напротив, всасывание Прегабалина не зависит от насыщаемого транспортера. Такой линейный фармакокинетический профиль упрощает дозирование Прегабалина по сравнению с Габапентином.

Антидепрессанты. Механизм обезболивающего эффекта антидепрессантов связан с повышением активности моноаминов в синапсах внутри нервных путей, которые являются частью нисходящей системы модуляции боли. Ингибирование обратного захвата норадреналина, по-видимому, является наиболее важным механизмом действия, но серотонинергические и дофаминергические эффекты также могут играть роль в обезболивании. В отношении нейропатии, обусловленной действием химиотерапии, эффективность в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании показал СИОЗС Дулоксетин [97]. При этом иные препараты таковой эффективности в плацебо-контролируемых

исследованиях не показали. В настоящий момент, согласно рекомендациям ASCO, Дулоксетин является единственным препаратом, одобренным для болевой формы полинейропатии, обусловленной химиотерапией. У онкобольных применение антидепрессантов имеет ряд ограничений. СИОЗС и трициклические антидепрессанты повышают риск серотонинового синдрома при сочетании друг с другом и при совместном применении с Трамаолом и Тапентаолом. Трициклические антидепрессанты удлиняют QT-интервал, что ограничивает их совместное применение с противоопухолевыми таргетными препаратами. Кроме того, ряд антидепрессантов имеет риск синдромов отмены и повышает риск суицидального поведения.

Лестница обезболивания Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ)

ВОЗ предлагает стратегию по лечению ХБС на основе последовательного трехступенчатого применения анальгетиков – он получил название «лестница обезболивания ВОЗ» (рисунок 1). «Лестница» предполагает поэтапное назначение анальгетиков в 3 ступени: неопиоидные анальгетики, «слабые» опиоиды и, наконец, «сильные» опиоиды.

Для слабой боли, которая оценивается от 1 до 3 баллов по НОШ или от 5 до 44 мм по ВАШ, рекомендовано использование неопиоидных анальгетиков (Парацетамола или нестероидных противовоспалительных препаратов) – это первая ступень лестницы ВОЗ. Хотя эти препараты не вызывают физической зависимости или развития толерантности, они имеют предельно допустимую дозу, превышение которой приведет к токсичности без дополнительной терапевтической пользы («эффект потолка»). Применение неопиоидных анальгетиков возможно и на последующих ступенях обезболивания в сочетании с опиоидными анальгетиками и адьювантами.

Для умеренной боли (от 4 до 6 баллов по НОШ или от 45 до 74 мм по ВАШ) рекомендовано использование «слабых» опиоидов – Трамадол, Кодеин, Тапентадол – это вторая ступень лестницы. Применение «слабых» опиоидов возможно в монорегиме или в комбинации в неопиоидными анальгетиками и адьювантами.

Для сильной боли (от 7 до 10 баллов по НОШ или от 75 до 100 мм по ВАШ) рекомендовано использование «сильных» опиоидов – морфин, Фентанил, Бупренорфин, Оксикодон, Гидроморфон – это третья ступень лестницы. Как и при второй ступени, применение «сильных» опиоидов возможно в монорегиме или в комбинации в неопиоидными анальгетиками и адьювантами.

Лестница обезболивания ВОЗ используется во всем мире с момента ее представления в 1985 году, однако этот подход не обеспечивает адекватного контроля боли у 30% пациентов, в связи с чем лестница ВОЗ часто подвергается критике и, по мнению многих

3-я ступень – сильная боль, ВАШ 75-100 мл/мм / НОШ 7-10 баллов
Сильные опиоиды ± парацетамол или НПВП ± адьювантная терапия
2-я ступень – боль от умеренной до сильной, ВАШ 45-74 мл/мм / НОШ 4-6 баллов
Слабые опиоиды ± парацетамол или НПВП Сильные опиоиды в низких дозах ± парацетамол или НПВП ± адьювантная терапия
1-я ступень – слабая боль, ВАШ 5-44 мл/мм / НОШ 1-3 балла
Парацетамол или НПВП ± адьювантная терапия

Рис. 1. Лестница обезболивания ВОЗ

авторов, требует пересмотра [98]. В наибольшей степени критике подвержена вторая ступень лестницы: прежде всего, в связи с отсутствием убедительных доказательств эффективности слабых опиоидов при лечении ХБС. Так, например, при метаанализе данных нескольких рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) не выявили существенной разницы в эффективности неопиоидных анальгетиков в монотерапии и опиоидов в сочетании со слабыми опиоидами [99]. Кроме того, было показано, что эффективность второй ступени у большинства пациентов ограничена по времени, т.е. требуется переход к третьей ступени в среднем через 30–40 дней. Повышение ступени происходит главным образом из-за недостаточной анальгезии и «эффекта потолка» слабых опиоидов, а не из-за побочных явлений [100].

Учитывая отсутствие данных об эффективности Трамадола и Кодеина при раковой боли, многие авторы предлагают вообще отменить вторую ступень лестницы ВОЗ в пользу более раннего применения морфина в низких дозах (в действующих сейчас рекомендациях ВОЗ этого нет). В рандомизированном контролируемом исследовании применение низких доз морфина (до 30 мг/сут.) оказалось более эффективным в лечении умеренной боли у онкопациентов, чем применение «слабых» опиоидов. Уменьшение боли на 20% и более от исходного уровня (первичная конечная точка исследования) было достигнуто у 88,2% пациентов в группе морфина и у 54,7% пациентов в группе «слабых» опиоидов. Также было отмечено более выраженное снижение интенсивности болевого синдрома и более высокие показатели качества жизни у пациентов в группе морфина. Авторы отмечают, что между двумя группами не было зафиксировано значимых различий по профилю безопасности и частоте опиоид-ассоциированных нежелательных явлений [101].

Некоторые авторы предлагают добавить четвертую ступень в лестницу ВОЗ – интервенционное лечение (интратекальная анальгезия, блокада нервных стволов и сплетений, нейролиз и пр.).

В качестве дополнения на всех ступенях лестницы, помимо фармакологического контроля боли, можно

рассматривать использование интегративных методов, как-то: акупунктура, акупрессура, массаж, йога, ароматерапия, музыкотерапия, медитация, гипноз, духовные практики, применение виртуальной реальности.

Интервенционное лечение ХБС

Нейроаксиальная анальгезия – это инфузия опиоидов непосредственно в эпидуральное или интратекальное пространство, которое позволяет воздействовать на опиоидные рецепторы задних рогов спинного мозга без моторной или сенсорной блокады. В систематическом обзоре интраспинальных методов лечения онкологической боли авторы пришли к выводу, что интраспинальная терапия может быть столь же или даже более эффективной, чем системная терапия, а также может иметь относительно меньше побочных эффектов [102]. Также важно отметить, что такой путь доставки анальгетиков приводит к снижению потребления опиоидов: при использовании интратекального катетера необходимая доза опиоида в 300 раз меньше, чем при пероральном приеме [103]. Интратекальный путь введения имеет ряд преимуществ перед эпидуральным, а именно: меньшая требуемая доза препарата, меньшее количество побочных эффектов (в т.к. катетер-ассоциированных), ниже риск инфицирования, лучший контроль боли [104]. Для нейроаксиальной анальгезии используют чрескожные катетеры, туннельные катетеры или имплантируемые программируемые помпы. Полностью имплантированные системы ассоциируются с меньшим риском инфицирования, требуют меньшего ухода, однако они сложнее в установке [105]. Большинство авторов предлагают использовать пробное болюсное введение анальгетика интратекально для определения эффективности метода перед имплантацией помпы [105, 106]. Интратекальное обезболивание может быть рекомендовано пациентам с рефрактерной болью или пациентам с непереносимостью системной анальгетической терапии, с ожидаемой продолжительностью жизни более 3–6 месяцев. Для интратекального введения могут быть использованы

опиоиды в монорежиме или в сочетании с такими препаратами, как Бупивакаин, Клонидин или Баклофен для достижения синергетического эффекта. Данные интервенционные методы не подходят пациентам с активной инфекцией, коагулопатией или короткой ожидаемой продолжительностью жизни.

Блокада периферических нервов. Блокаду периферических нервов или блокаду сплетений можно использовать при болях, которые возникают в области иннервации одного или нескольких периферических нервов. Однако в качестве основного метода лечения боли блокада периферических нервов встречается очень редко и всегда используется вместе с системной комбинированной анальгезией. Помимо этого, блокады периферических нервов с помощью лидокаина могут использоваться в качестве диагностического и прогностического метода перед планируемой процедурой нейролиза.

Нейролиз. Нейролитическая блокада направлена на прерывание афферентной передачи сигналов от определенных участков тела или висцеральных органов на соматические нервы или вегетативные нервы соответственно. Деструкция нервов достигается путем химического (фенол, спирт) или физического (криоабляция, радиочастотная абляция) воздействия. Наиболее часто в лечении ХБС применяют деструкцию чревного сплетения при опухолях поджелудочной железы и органов брюшной полости, невролиз подчревного сплетения и непарного ганглия – при опухолях малого таза, радиочастотную абляцию ганглия тройничного нерва – при опухолях лица, межреберные нейролитические блокады – при опухолях грудной клетки, блокады плечевого сплетения – при болях в области верхней конечности.

Кордотомия. Этот метод, именуемый также хордотомией, описывался в литературе при болях, связанных с раком, уже с начала 1900-х годов – первоначально как открытый хирургический метод, а с 1960-х годов – и как чрескожный метод. Эта методика

была усовершенствована по мере развития технологий, включающих в себя рентгеновские установки и радиочастотные аппараты, позволяющие провести точечное тепловое воздействие на спиноталамический тракт. Кордотомия может использоваться при боли, связанной с движением, например, на фоне патологических переломов трубчатых костей, костей таза, при неэффективности лучевой терапии или хирургического лечения. Высокая шейная хордотомия эффективна при односторонней боли, ниже dermatoma C4, например, при мезотелиоме [107].

Для лечения ХБС у онкопациентов изучаются и другие методики, которые успешно используются при неонкологической боли: это стимуляция спинного мозга, стимуляция периферических нервов, глубокая стимуляция мозга, повторяющаяся транскраниальная магнитная стимуляция, транскраниальная стимуляция постоянным током, стимуляция моторной коры, ботулинотерапия. В качестве мультимодального подхода возможно использование интегративных методик: акупунктура, акупрессура, массаж, йога, ароматерапия, музыкотерапия, медитация, гипноз, духовные практики, применение виртуальной реальности.

Заключение

Вопросы сопроводительной и паллиативной терапии онкологических пациентов до сих пор остаются наиболее трудными в работе каждого врача-онколога. Разработка новых лекарственных препаратов, в том числе антиэметиков и анальгетиков, а также внедрение в практику подробных клинических рекомендаций по профилактике и лечению хронического болевого синдрома и эметизиса позволяет обеспечивать контроль столь тягостных проявлений онкозаболевания и поддерживать качество жизни пациентов. Думается, что наиболее оптимальным является мультимодальный, мультидисциплинарный и в то же время персонализированный подход к коррекции болевого синдрома и тошноты.

Список литературы

1. Lorusso D., Bria E., Constantini A., et al. Patients' perception of chemotherapy side effects: Expectations, doctor-patient communication and impact on quality of life—An Italian survey // *Eur J Cancer Care*. – 2017. – Vol. 26. – P. e12618.
2. Martin C.G., Rubenstein E.B., Elting L.S., et al. Measuring chemotherapy-induced nausea and emesis // *Cancer*. – 2003. – Vol. 98, № 3. – P. 645–655.
3. O'Brien B.J., Rusthoven J., Rocchi A., et al. Impact of chemotherapy-associated nausea and vomiting on patients' functional status and on costs: Survey of five Canadian centers // *CMAJ*. – 1993. – Vol. 149, № 3. – P. 296–302.
4. Dranitsaris G., Molassiotis A., Clemons M., et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting, *Ann // Oncol*. – 2017. – Vol. 28, № 6. – P. 1260–1267.
5. Hesketh P., Navari R., Grote T., et al. Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer // *J Clin Oncol*. – 1996. – Vol. 14. – P. 2242–9.
6. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice // *Nat Clin Pract Oncol*. – 2008. – Vol. 5. – P. 32–43.
7. Warr D.G., Street J.C., Carides A.D. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy // *Support Care Cancer*. – 2011. – Vol. 19. – P. 807–813.

8. Kris M.G., Gralla R.J., Clark R.A., et al. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin // *J Clin Oncol.* – 1985. – Vol. 3. – P. 1379–1384.
9. Roila F., Boschetti E., Tonato M., et al. Predictive factors of delayed emesis in cisplatin-treated patients and antiemetic activity and tolerability of metoclopramide or dexamethasone. A randomized single-blind study // *Am J Clin Oncol.* – 1991. – Vol. 14. – P. 238–242.
10. Morrow G.R., Roscoe J.A., Krisbner J.J., et al. Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT₃ antiemetics // *Support Care Cancer.* – 1998. – Vol. 6, № 3. – P. 244–247.
11. Borison H.L., Wang S.C. Physiology and pharmacology of vomiting // *Pharmacol Rev.* – 1953. – Vol. 5, № 2. – P. 193–230.
12. Roila F., Hesketh P.J., Herrstedt J. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in C. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference // *Ann Oncol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 20–28.
13. Laszlo J. Emesis as limiting toxicity in cancer chemotherapy. In: Laszlo J, ed. *Antiemetics and Cancer Chemotherapy.* Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins. – 1983. – P. 1–5.
14. Richardson J.L., Marks G., Levine A. The influence of symptoms of disease and side effects of treatment on compliance with cancer therapy // *J Clin Oncol.* – 1988. – Vol. 6. – P. 1746–1752.
15. Sanger G.J., Andrews P.L. Treatment of nausea and vomiting: Gaps in our knowledge // *Auton Neurosci.* – 2006. – Vol. 129, № 1–2. – P. 3–16.
16. Carpenter D.O., Briggs D.B., Strominger N. Peptide-induced emesis in dogs // *Behav Brain Res.* – 1984. – Vol. 11, № 3. – P. 277–281.
17. Miller A.D., Wilson V.J. “Vomiting center” reanalyzed: An electrical stimulation study // *Brain Res.* – 1983. – Vol. 270, № 1. – P. 154–158.
18. Hesketh P.J. Understanding the pathobiology of chemotherapy-induced nausea and vomiting // *Oncology (Willston Park).* – 2004. – Vol. 18, №10 Suppl 6. – P. 9–14.
19. Moertel C.G., Reitemeier R.J., Gage R.P. A controlled clinical evaluation of antiemetic drugs // *JAMA.* – 1963. – Vol. 186. – P. 116–8.
20. Saller R., Hellenbrecht D. High doses of metoclopramide or droperidol in the prevention of cisplatin-induced emesis // *Eur J Cancer Clin Oncol.* – 1986. – Vol. 22. – P. 1199–203.
21. Endo T., Minami M., Hirafuji M., et al. Neurochemistry and neuropharmacology of emesis – the role of serotonin // *Toxicology.* – 2000. – Vol. 153. – P. 189–201.
22. Miner W.D., Sanger G.J., Turner D.H. Evidence that 5-hydroxytryptamine₃ receptors mediate cytotoxic drug and radiation-evoked emesis // *Br J Cancer.* – 1987. – Vol. 56. – P. 159–62.
23. Fozard J.R. Neuronal 5-HT receptors in the periphery // *Neuropharmacology.* – 1984. – Vol. 23. – P. 1473–86.
24. Kilpatrick G.J., Jones B.J., Tyers M.B. Binding of the 5-HT₃ ligand, [3H]GR65630, to rat area postrema, vagus nerve and the brains of several species // *Eur J Pharmacol.* – 1989. – Vol. 159. – P. 157–64.
25. Quartara L., Maggi C.A. The tachykinin NK1 receptor. Part II: Distribution and pathophysiological roles // *Neuropeptides.* – 1998. – Vol. 32, № 1. – P. 1–49.
26. Tattersall F.D., Rycroft W., Francis B., et al. Tachykinin NK1 receptor antagonists act centrally to inhibit emesis induced by the chemotherapeutic agent cisplatin in ferrets // *Neuropharmacology.* – 1996. – Vol. 35. – P. 1121–9.
27. Naylor R.J., Rudd J.A. Mechanisms of chemotherapy/radiotherapy-induced emesis in animal models // *Oncology.* – 1996. – Vol. 53 (Suppl 1). – P. 8–17.
28. Bonnetterre J., Chevallier B., Metz R., et al. A randomized double-blind comparison of ondansetron and metoclopramide in the prophylaxis of emesis induced by cyclophosphamide, fluorouracil, and doxorubicin or epirubicin chemotherapy // *J Clin Oncol.* – 1990. – Vol. 8, № 6. – P. 1063–1069.
29. Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E., et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update // *J Clin Oncol.* – 2017. – Vol. 35, № 28. – P. 3240–3261.
30. Roila F., Herrstedt J., Aapro M., et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: Results of the Perugia consensus conference // *Ann Oncol.* – 2010. – Vol. 21 (Suppl 5). – P. v232–v243.
31. del Giglio A., Soares H.P., Caparroz C., et al. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting // *Cancer.* – 2000. – Vol. 89, № 11. – P. 2301–2308.
32. Perez E.A., Hesketh P., Sandbach J., et al. Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: A multicenter, double-blind, randomized parallel study // *J Clin Oncol.* – 1998. – Vol. 16, № 2. – P. 754–760.
33. Eisenberg P., Figueroa-Vadillo J., Zamora R., et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: Results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron // *Cancer.* – 2003. – Vol. 98, № 11. – P. 2473–2482.
34. Gralla R., Lichinitser M., Van Der Veegt S., et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: Results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron // *Ann Oncol.* – 2003. – Vol. 14, № 10. – P. 1570–1577.
35. Botrel T.E., Clark O.A., Clark L., et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT₃R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately

or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis // Support Care Cancer. – 2011. – Vol. 19. – P. 823–832.

36. Brygger L., Herrstedt J. Academy of Geriatric Cancer R. 5- Hydroxytryptamine₃ receptor antagonists and cardiac side effects // Expert Opin Drug Saf. – 2014. – Vol. 13. – P. 1407–1422.

37. Hendren G., Aponte-Feliciano A., Kovac A. Safety and efficacy of commonly used antiemetics // Expert Opin Drug Metab Toxicol. – 2015. – Vol. 11. – P. 1753–1767.

38. Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J., et al. The oral neurokinin-1 antagonists aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin–The Aprepitant Protocol 052 Study Group // J Clin Oncol. – 2003. – Vol. 21, № 22. – P. 4112–4119.

39. Poli-Bigelli S., Rodrigues-Pereira J., Carides A.D., et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy induced nausea and vomiting // Cancer. – 2003. – Vol. 97, № 12. – P. 3090–3098.

40. Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J., et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy // J Clin Oncol. – 2005. – Vol. 23, № 12. – P. 2822–2830.

41. Grunberg S., Chua D., Maru A., et al. Single dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: Randomized, double-blind study protocol–EASE // J Clin Oncol. 2011. – Vol. 29, № 11. – P. 1495–1501.

42. McCrea J.B., Majumdar A.K., Goldberg M.R., et al. Effects of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone // Clin Pharmacol Ther. – 2003. – Vol. 74, № 1. – P. 17–24.

43. Hesketh P., Rossi G., Rizzi G., et al. Efficacy of NEPA, a novel combination of netupitant (NETU) and palonosetron (PALO), for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) following highly emetogenic chemotherapy (HEC) // J Clin Oncol. – 2013. – Vol. 31 (15 Suppl). – P. 9512.

44. Schwartzberg L., Navari R., Clark-Snow R., et al. Phase IIIb Safety and Efficacy of Intravenous NEPA for Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Patients with Breast Cancer Receiving Initial and Repeat Cycles of Anthracycline and Cyclophosphamide (AC) Chemotherapy // Oncologist. – 2020. – Vol. 25. – P. e589–e597.

45. Passik S.D., Navari R.M., Jung S.H., Nagy C., Vinson J., Kirsh K.L., et al. A phase I trial of olanzapine (Zyprexa) for the prevention of delayed emesis in cancer patients: a Hoosier Oncology Group study // Cancer Investig. – 2004. – Vol. 22, № 3. – P. 383–388.

46. Navari R.M., Einhorn L.H., Passik S.D., Loebner P.J., Johnson C., Mayer M.L., et al. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group study // Support Care Cancer. – 2005. – Vol. 13, № 7. – P. 529–534.

47. Chiu L., Chow R., Popovic M., et al. Efficacy of olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis // Support Care Cancer. – 2016. – Vol. 24. – P. 2381–2392.

48. Vimolchalao V., Sakdejyont S., Wongchanapai P., et al. The efficacy and safety of the addition of olanzapine to ondansetron and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy // Int J Clin Oncol. – 2020. – Vol. 25. – P. 396–402.

49. Tienchaiananda P., Nipondbkit W., Maneenil K., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy of combination olanzapine, ondansetron and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving doxorubicin plus cyclophosphamide // Ann Palliat Med. – 2019. – Vol. 8. – P. 372–380.

50. Navari R.M., Qin R., Ruddy K.J., et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting // N Engl J Med. – 2016. – Vol. 375, № 2. – P. 134–142.

51. Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial // J Support Oncol. – 2011. – Vol. 9. – P. 188–195.

52. Hasimoto H., Abe M., Tokuyama O., et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial // Lancet Oncol. – 2020. – Vol. 21, № 2. – P. 242.

53. Clemons M., Dranitsaris G., Sienkiewicz M., et al. A randomized trial of individualized versus standard of care antiemetic therapy for breast cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting // Breast (Edinburgh Scotland). – 2020. – Vol. 54. – P. 278–285.

54. Mukhopadhyay S., Dutta P., Banerjee S., et al. Low-dose olanzapine, sedation and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a prospective randomized controlled study // Future Oncol. – 2021. – Vol. 17. – P. 2041–2056.

55. Chu C.C., Hsing C.H., Shieh J.P., et al. The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting // Eur J Pharmacol. – 2014. – Vol. 722. – P. 48–54.

56. Ioannidis J.P., Hesketh P.J., Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence // J Clin Oncol. – 2000. – Vol. 18. – P. 3409–3422.

57. Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis // J Clin Oncol. – 1998. – Vol. 16, № 9. – P. 2937.

58. Italian Group for Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide // *J Clin Oncol.* – 2004. – Vol. 22, № 4.
59. Hesketh P.J., Kris M.G., Grunberg S.M., et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy // *J Clin Oncol.* – 1997. – Vol. 15, № 1. – P. 103–109.
60. Naylor R.J., Rudd J.A. Mechanisms of chemotherapy/radiotherapy-induced emesis in animal models // *Oncology.* – 1996. – Vol. 53 (Suppl 1). – P. 8–17.
61. Kamen C., Tejani M.A., Chandwani K., et al. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy // *Eur J Pharmacol.* – 2014. – Vol. 722. – P. 172–179.
62. Chan A., Kim H.K., Hsieh R.K., et al. Incidence and predictors of anticipatory nausea and vomiting in Asia Pacific clinical practice—a longitudinal analysis // *Support Care Cancer.* – 2015. – Vol. 23. – P. 283–291.
63. Molassiotis A., Lee P.H., Burke T.A., et al. Anticipatory nausea, risk factors and its impact on chemotherapy-related nausea and vomiting: results from the Pan European Emesis Registry study // *J Pain Symptom Manage.* – 2016. – Vol. 51. – P. 987–993.
64. Malik I.A., Khan W.A., Qazilbash M., et al. Clinical efficacy of lorazepam in prophylaxis of anticipatory, acute, and delayed nausea and vomiting induced by high doses of cisplatin. A prospective randomized trial // *Am J Clin Oncol.* – 1995. – Vol. 18. – P. 170–175.
65. Ezzo J., Vickers A., Richardson M.A., et al. Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea and vomiting // *J Clin Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 7188–7198.
66. Morrow G.R., Morrell C. Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy // *N Engl J Med.* – 1982. – Vol. 307. – P. 1476–1480.
67. Molassiotis A., Yung H.P., Yam B.M., et al. The effectiveness of progressive muscle relaxation training in managing chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients: a randomised controlled trial // *Support Care Cancer.* – 2002. – Vol. 10. – P. 237–246.
68. Figueroa-Moseley C., Jean-Pierre P., Roscoe J.A., et al. Behavioral interventions in treating anticipatory nausea and vomiting // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2007. – Vol. 5. – P. 44–50.
69. Roila F., Hesketh P.J., Herrstedt J. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in C. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference // *Ann Oncol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 20–28.
70. de Wit R., de Boer A.C., vd Linden G.H.M., et al. Effective cross-over to granisetron after failure to ondansetron, a randomized double blind study in patients failing ondansetron plus dexamethasone during the first 24 hours following highly emetogenic chemotherapy // *Br J Cancer.* – 2001. – Vol. 85, № 8. – P. 1099–1101.
71. Navari R.M., Nagy C.K., Gray S.E. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetic chemotherapy // *Support Care Cancer.* – 2013. – Vol. 21, № 6. – P. 1655–1663.
72. Currow D.C., Quinn S., Agar M., et al. Double-blind, placebo controlled, randomized trial of octreotide in malignant bowel obstruction // *J Pain Symptom Manage.* – 2015. – Vol. 49. – P. 814–821.
73. Peng X., Wang P., Li S., et al. Randomized clinical trial comparing octreotide and scopolamine butylbromide in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction due to advanced ovarian cancer // *World J Surg Oncol.* – 2015. – Vol. 13. – P. 50.
74. Laval G., Rousselot H., Toussaint-Martel S., et al. SALTO: a randomized, multicenter study assessing octreotide LAR in inoperable bowel obstruction // *Bull Cancer.* – 2012. – Vol. 99. – P. E1–E9.
75. Mariani P., Blumberg J., Landau A., et al. Symptomatic treatment with lanreotide microparticles in inoperable bowel obstruction resulting from peritoneal carcinomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III Study // *J Clin Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 4337–4343.
76. Roila F., Molassiotis A., Herrstedt J., Aapro M., Gralla R.J., Bruera E., Clark-Snow R.A., Dupuis L.L., Einhorn L.H., Feyer P., Hesketh P.J., Jordan K., Olver I., Rapoport B.L., Roscoe J., Rublmann C.H., Walsh D., Warr D., van der Wetering M. Participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015. 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 // *Ann Oncol.* – 2016 Sep. – Vol. 27(suppl 5). – P. v119–v133.
77. Bruera E.D., MacEachern T.J., Spachynski K.A., et al. Comparison of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of controlled release and immediate release metoclopramide for the management of chronic nausea in patients with advanced cancer // *Cancer.* – 1994. – Vol. 74. – P. 3204–3211.
78. Bruera E., Belzile M., Neumann C., et al. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer // *J Pain Symptom Manage.* – 2000. – Vol. 19. – P. 427–435.
79. Laugsand E.A., Kaasa S., Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: systematic review and evidence-based recommendations // *Palliat Med.* – 2011. – Vol. 25. – P. 442–453.
80. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M., et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises // *Pain.* – 2020. – Vol. 161. – P. 1976–1982.
81. Deandrea S., Corli O., Consonni D., et al. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature // *J Pain Symptom Manage.* – 2014. – Vol. 47. – P. 57–76.

82. Caraceni A, Portenoy R.K., et al. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes // Pain. – 1999 Sep. – Vol. 82, № 3. – P. 263–274.
83. Nijs J., Labousse A., et al. Nociceptive Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future // J Clin Med. – 2021 Jul 21. – Vol. 10, № 15. – P. 3203.
84. Dart R.C., Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? // Pharmacotherapy. – 2007 Sep. – Vol. 27, № 9. – P. 1219–30.
85. Gblichloo I., Gerriets V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). StatPearls. Treasure Island (FL), 2021.
86. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials // Lancet. – 2013. – Vol. 382, № 9894. – P. 769–779.
87. Mishra S., Bhatnagar S., Goyal G.N., et al. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: A prospective randomized double-blind placebo-controlled study // Am J Hosp Palliat Care. – 2012. – Vol. 29, № 3. – P. 177–182.
88. Poulsen J.L., Brock C., et al. Evolving paradigms in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction // Therap Adv Gastroenterol. – 2015 Nov. – Vol. 8, № 6. – P. 360–72.
89. Tassinari D., Sartori S., et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature // J Palliat Med. – 2008 Apr. – Vol. 11, № 3. – P. 492–501.
90. Hadley G., Derry S., Moore R.A., Wiffen P.J. Transdermal fentanyl for cancer pain. Cochrane Database Syst Rev 2013;10:CD010270.
91. Ford A.C., Suares N.C. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis // Gut. – 2011 Feb. – Vol. 60, № 2. – P. 209–18.
92. Meyboom R.H., Brodie-Meijer C.C., et al. Bladder dysfunction during the use of tramadol // Pharmacoepidemiol Drug Saf. – 1999 Apr. – Vol. 8 Suppl 1. – P. S63-4.
93. Quigley C., Joel S., et al. Plasma concentrations of morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide and their relationship with analgesia and side effects in patients with cancer-related pain // Palliat Med. – 2003 Mar. – Vol. 17, № 2. – P. 185–90.
94. Chiba T., Takahashi H., et al. Cancer Cachexia May Hinder Pain Control When Using Fentanyl Patch // Biol Pharm Bull. – 2020. – Vol. 43, № 5. – P. 873–878.
95. Gomes T., Juurlink D.N., Antoniou T., et al. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study // PLoS Med. – 2017. – Vol. 14, № 10. – P. e1002396.
96. Keskinbora K., Pekel A.F., Aydinli I. Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: A randomized open trial // J Pain Symptom Manage. – 2007. – Vol. 34, № 2. – P. 183–189.
97. Smith E.M., Pang H., Cirrincione C., et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: A randomized clinical trial // JAMA. – 2013. – Vol. 309, № 13. – P. 1359–1367.
98. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. Can. Fam // Physician. – 2010. – Vol. 56. – P. 514–517.
99. Eisenberg E., Berkey C., Carr D.B., et al. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis // J Clin Oncol. – 1994. – Vol. 12. – P. 2756–2765.
100. Ventafridda V., Tamburini M., Caraceni A., et al. A validation study of the WHO method for cancer pain relief // Cancer. – 1987. – Vol. 59. – P. 850–856.
101. Bandieri E., Romero M., Ripamonti C., et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain // J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 34. – P. 436–442.
102. Myers J., Chan V., Jarvis V., et al. Intraspinal techniques for pain management in cancer patients: A systematic review // Support Care Cancer. – 2010. – Vol. 18, № 2. – P. 137–149.
103. Lamer T.J. Treatment of cancer-related pain: when orally administered medications fail // Mayo Clin Proc. – 1994. – Vol. 69. – P. 473–480.
104. Vissers K.C., Besse K., Wagemans M., et al. Pain in patients with cancer // Pain Pract. – 2011. – Vol. 11. – P. 453–475.
105. Vainio A., Tigerstedt I. Opioid treatment for radiating cancer pain: oral administration vs. epidural techniques // Acta Anaesthesiol Scand. – 1988. – Vol. 32. – P. 179–185.
106. Deer T., Krames E.S., Hassenbusch S.J., et al. Polyanalgesic consensus conference 2007: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel // Neuromodulation. – 2007. – Vol. 10. – P. 300–328.
107. British Thoracic Society Standards of Care Committee BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007 // Thorax. – 2007. – Vol. 62(Suppl 2). – P. ii1–ii19.

References

1. Lorusso D., Bria E., Constantini A., et al. Patients' perception of chemotherapy side effects: Expectations, doctor-patient communication and impact on quality of life—An Italian survey. Eur J Cancer Care. 2017; 26: e12618.

2. Martin C.G., Rubenstein E.B., Elting L.S., et al. Measuring chemotherapy-induced nausea and emesis. *Cancer*. 2003; 98(3): 645-655.
3. O'Brien B.J., Rusthoven J., Rocchi A., et al. Impact of chemotherapy-associated nausea and vomiting on patients' functional status and on costs: Survey of five Canadian centers. *CMAJ* 1993; 149(3): 296-302.
4. Dranitsaris G., Molassiotis A., Clemons M., et al. The development of a prediction tool to identify cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Ann. Oncol.* 2017; 28(6):1260-1267.
5. Hesketh P., Navari R., Grote T., et al. Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 1996; 14: 2242-9.
6. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008; 5:3 2-43.
7. Warr D.G., Street J.C., Carides A.D. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of phase 3 trial of aprepitant in patients receiving adriamycin-cyclophosphamide-based chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2011; 19: 807-813.
8. Kris M.G., Gralla R.J., Clark R.A., et al. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. *J Clin Oncol.* 1985; 3: 1379-1384.
9. Roila F., Boschetti E., Tonato M., et al. Predictive factors of delayed emesis in cisplatin-treated patients and antiemetic activity and tolerability of metoclopramide or dexamethasone. A randomized single-blind study. *Am J Clin Oncol.* 1991; 14: 238-242.
10. Morrow G.R., Roscoe J.A., Krishner J.J., et al. Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT₃ antiemetics. *Support Care Cancer.* 1998; 6(3): 244-247.
11. Borison H.L., Wang S.C. Physiology and pharmacology of vomiting. *Pharmacol Rev.* 1953; 5(2): 193-230.
12. Roila F., Hesketh P.J., Herrstedt J. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in C. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol.* 2006; 17: 20-28.
13. Laszlo J. Emesis as limiting toxicity in cancer chemotherapy. In: Laszlo J, ed. *Antiemetics and Cancer Chemotherapy*. Baltimore, Maryland: Williams & Wilkins. 1983: 1-5.
14. Richardson J.L., Marks G., Levine A. The influence of symptoms of disease and side effects of treatment on compliance with cancer therapy. *J Clin Oncol.* 1988; 6: 1746-1752.
15. Sanger G.J., Andrews P.L. Treatment of nausea and vomiting: Gaps in our knowledge. *Auton Neurosci.* 2006; 129(1-2): 3-16.
16. Carpenter D.O., Briggs D.B., Strominger N. Peptide-induced emesis in dogs. *Behav Brain Res.* 1984; 11(3): 277-281.
17. Miller A.D., Wilson V.J. "Vomiting center" reanalyzed: An electrical stimulation study. *Brain Res.* 1983; 270(1): 154-158.
18. Hesketh P.J. Understanding the pathobiology of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Oncology (Willston Park).* 2004; 18(10 Suppl 6): 9-14.
19. Moertel C.G., Reitemeier R.J., Gage R.P. A controlled clinical evaluation of antiemetic drugs. *JAMA.* 1963; 186: 116-8.
20. Saller R., Hellenbrecht D. High doses of metoclopramide or droperidol in the prevention of cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1986; 22: 1199-203.
21. Endo T., Minami M., Hirafuji M., et al. Neurochemistry and neuropharmacology of emesis – the role of serotonin. *Toxicology.* 2000; 153: 189-201.
22. Miner W.D., Sanger G.J., Turner D.H. Evidence that 5-hydroxytryptamine₃ receptors mediate cytotoxic drug and radiation-evoked emesis. *Br J Cancer.* 1987; 56: 159-62.
23. Fozard J.R. Neuronal 5-HT receptors in the periphery. *Neuropharmacology.* 1984; 23: 1473-86.
24. Kilpatrick G.J., Jones B.J., Tyers M.B. Binding of the 5-HT₃ ligand, [³H]GR65630, to rat area postrema, vagus nerve and the brains of several species. *Eur J Pharmacol.* 1989; 159: 157-64.
25. Quartara L., Maggi C.A. The tachykinin NK1 receptor. Part II: Distribution and pathophysiological roles. *Neuropeptides.* 1998; 32(1): 1-49.
26. Tattersall F.D., Rycroft W., Francis B., et al. Tachykinin NK1 receptor antagonists act centrally to inhibit emesis induced by the chemotherapeutic agent cisplatin in ferrets. *Neuropharmacology.* 1996; 35: 1121-9.
27. Naylor R.J., Rudd J.A. Mechanisms of chemotherapy/radiotherapy-induced emesis in animal models. *Oncology.* 1996; 53(Suppl 1): 8-17.
28. Bonnetterre J., Chevallier B., Metz R., et al. A randomized double-blind comparison of ondansetron and metoclopramide in the prophylaxis of emesis induced by cyclophosphamide, fluorouracil, and doxorubicin or epirubicin chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1990; 8(6): 1063-1069.
29. Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E., et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol.* 2017; 35(28): 3240-3261.
30. Roila F., Herrstedt J., Aapro M., et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: Results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol.* 2010; 21(Suppl 5): v232-v243.
31. del Giglio A., Soares H.P., Caparroz C., et al. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer.* 2000; 89(11): 2301-2308.

32. Perez E.A., Hesketh P., Sandbach J., et al. Comparison of single-dose oral granisetron versus intravenous ondansetron in the prevention of nausea and vomiting induced by moderately emetogenic chemotherapy: A multicenter, double-blind, randomized parallel study. *J Clin Oncol.* 1998; 16(2): 754-760.
33. Eisenberg P., Figueroa-Vadillo J, Zamora R., et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT₃ receptor antagonist: Results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer.* 2003; 98(11): 2473-2482.
34. Gralla R., Lichinitser M., Van Der Veeg S., et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: Results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol.* 2003; 14(10): 1570-1577.
35. Botrel T.E., Clark O.A., Clark L., et al. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT₃R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2011; 19: 823-832.
36. Brygger L., Herrstedt J. Academy of Geriatric Cancer R. 5- Hydroxytryptamine₃ receptor antagonists and cardiac side effects. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13: 1407-1422.
37. Hendren G., Aponte-Feliciano A., Kovac A. Safety and efficacy of commonly used antiemetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11: 1753-1767.
38. Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J., et al. The oral neurokinin-1 antagonists aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin—The Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol.* 2003; 21(22): 4112-4119.
39. Poli-Bigelli S., Rodrigues-Pereira J., Carides A.D., et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97(12): 3090-3098.
40. Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J., et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2005; 23(12): 2822-2830.
41. Grunberg S., Chua D., Maru A., et al. Single dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: Randomized, double-blind study protocol—EASE. *J Clin Oncol.* 2011; 29(11): 1495-1501.
42. McCrea J.B., Majumdar A.K., Goldberg M.R., et al. Effects of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant on the pharmacokinetics of dexamethasone and methylprednisolone. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 74(1): 17-24.
43. Hesketh P., Rossi G., Rizzi G., et al. Efficacy of NEPA, a novel combination of netupitant (NETU) and palonosetron (PALO), for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) following highly emetogenic chemotherapy (HEC). *J Clin Oncol.* 2013; 31(15 Suppl): 9512.
44. Schwartzberg L., Navari R., Clark-Snow R., et al. Phase IIIb Safety and Efficacy of Intravenous NEPA for Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Patients with Breast Cancer Receiving Initial and Repeat Cycles of Anthracycline and Cyclophosphamide (AC) Chemotherapy. *Oncologist.* 2020; 25: e589-e597.
45. Passik S.D., Navari R.M., Jung S.H., Nagy C., Vinson J., Kirsh K.L., et al. A phase I trial of olanzapine (Zyprexa) for the prevention of delayed emesis in cancer patients: a Hoosier Oncology Group study. *Cancer Investig.* 2004; 22(3): 383-388.
46. Navari R.M., Einhorn L.H., Passik S.D., Loebner P.J., Johnson C., Mayer M.L., et al. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group study. *Support Care Cancer.* 2005; 13(7): 529-534.
47. Chiu L., Chow R., Popovic M., et al. Efficacy of olanzapine for the prophylaxis and rescue of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer.* 2016; 24: 2381-2392.
48. Vimolchalao V., Sakdejayont S., Wongchanapai P., et al. The efficacy and safety of the addition of olanzapine to ondansetron and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2020; 25: 396-402.
49. Tienchaiananda P., Nipondhkit W., Maneenil K., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy of combination olanzapine, ondansetron and dexamethasone for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving doxorubicin plus cyclophosphamide. *Ann Palliat Med.* 2019; 8: 372-380.
50. Navari R.M., Qin R., Ruddy K.J., et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 2016; 375(2): 134-142.
51. Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J Support Oncol.* 2011; 9: 188-195.
52. Hasimoto H., Abe M., Tokuyama O., et al. Olanzapine 5 mg plus standard antiemetic therapy for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (J-FORCE): A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020; 21(2): 242.
53. Clemons M., Dranitsaris G., Sienkiewicz M., et al. A randomized trial of individualized versus standard of care antiemetic therapy for breast cancer patients at high risk for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Breast (Edinburgh Scotland).* 2020; 54: 278-285.
54. Mukhopadhyay S., Dutta P., Banerjee S., et al. Low-dose olanzapine, sedation and chemotherapy-induced nausea and vomiting: a prospective randomized controlled study. *Future Oncol.* 2021; 17: 2041-2056.

55. *Cbu C.C., Hsing C.H., Shieh J.P., et al.* The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. *Eur J Pharmacol.* 2014; 722: 48-54.
56. *Ioannidis J.P., Hesketh P.J., Lau J.* Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol.* 2000; 18: 3409-3422.
57. Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. *J Clin Oncol.* 1998; 16(9): 2937.
58. Italian Group for Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol.* 2004; 22(4).
59. *Hesketh P.J., Kris M.G., Grunberg S.M., et al.* Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997; 15(1): 103-109.
60. *Naylor R.J., Rudd J.A.* Mechanisms of chemotherapy/radiotherapy-induced emesis in animal models. *Oncology.* 1996; 53(Suppl 1): 8-17.
61. *Kamen C., Tejani M.A., Chandwani K., et al.* Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. *Eur J Pharmacol.* 2014; 722: 172-179.
62. *Chan A., Kim H.K., Hsieh R.K., et al.* Incidence and predictors of anticipatory nausea and vomiting in Asia Pacific clinical practice—a longitudinal analysis. *Support Care Cancer.* 2015; 23: 283-291.
63. *Molassiotis A., Lee P.H., Burke T.A., et al.* Anticipatory nausea, risk factors and its impact on chemotherapy-related nausea and vomiting: results from the Pan European Emesis Registry study. *J Pain Symptom Manage.* 2016; 51: 987-993.
64. *Malik I.A., Khan W.A., Qazilbash M., et al.* Clinical efficacy of lorazepam in prophylaxis of anticipatory, acute, and delayed nausea and vomiting induced by high doses of cisplatin. A prospective randomized trial. *Am J Clin Oncol.* 1995; 18: 170-175.
65. *Ezzo J., Vickers A., Richardson M.A., et al.* Acupuncture-point stimulation for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 7188-7198.
66. *Morrow G.R., Morrell C.* Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. *N Engl J Med.* 1982; 307: 1476-1480.
67. *Molassiotis A., Yung H.P., Yam B.M., et al.* The effectiveness of progressive muscle relaxation training in managing chemotherapy-induced nausea and vomiting in Chinese breast cancer patients: a randomised controlled trial. *Support Care Cancer.* 2002; 10: 237-246.
68. *Figueroa-Moseley C., Jean-Pierre P., Roscoe J.A., et al.* Behavioral interventions in treating anticipatory nausea and vomiting. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007; 5: 44-50.
69. *Roila F., Hesketh P.J., Herrstedt J.* Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in C. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann Oncol.* 2006; 17: 20-28.
70. *de Wit R., de Boer A.C., vd Linden G.H.M., et al.* Effective cross-over to granisetron after failure to ondansetron, a randomized double blind study in patients failing ondansetron plus dexamethasone during the first 24 hours following highly emetogenic chemotherapy. *Br J Cancer.* 2001; 85(8): 1099-1101.
71. *Navari R.M., Nagy C.K., Gray S.E.* The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetic chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2013; 21(6): 1655-1663.
72. *Currow D.C., Quinn S., Agar M., et al.* Double-blind, placebo controlled, randomized trial of octreotide in malignant bowel obstruction. *J Pain Symptom Manage.* 2015; 49: 814-821.
73. *Peng X., Wang P., Li S., et al.* Randomized clinical trial comparing octreotide and scopolamine butylbromide in symptom control of patients with inoperable bowel obstruction due to advanced ovarian cancer. *World J Surg Oncol.* 2015; 13: 50.
74. *Laval G., Rousselot H., Toussaint-Martel S., et al.* SALTO: a randomized, multicenter study assessing octreotide LAR in inoperable bowel obstruction. *Bull Cancer.* 2012; 99: E1-E9.
75. *Mariani P., Blumberg J., Landau A., et al.* Symptomatic treatment with lanreotide microparticles in inoperable bowel obstruction resulting from peritoneal carcinomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III Study. *J Clin Oncol.* 2012; 30: 4337-4343.
76. *Roila F., Molassiotis A., Herrstedt J., Aapro M., Gralla R.J., Bruera E., Clark-Snow R.A., Dupuis L.L., Einhorn L.H., Feyer P., Hesketh P.J., Jordan K., Olver I., Rapoport B.L., Roscoe J., Rublmann C.H., Walsh D., Warr D., van der Wetering M.* Participants of the MASCC/ESMO Consensus Conference Copenhagen 2015. 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. *Ann Oncol.* 2016 Sep; 27(suppl 5): v119-v133.
77. *Bruera E.D., MacEachern T.J., Spachynski K.A., et al.* Comparison of the efficacy, safety, and pharmacokinetics of controlled release and immediate release metoclopramide for the management of chronic nausea in patients with advanced cancer. *Cancer.* 1994; 74: 3204-3211.
78. *Bruera E., Belzile M., Neumann C., et al.* A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2000; 19: 427-435.
79. *Laugsand E.A., Kaasa S., Klepstad P.* Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: systematic review and evidence-based recommendations. *Palliat Med.* 2011; 25: 442-453.

80. Raja S.N., Carr D.B., Cohen M., et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 2020; 161: 1976-1982.
81. Deandrea S., Corli O., Consonni D., et al. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage*. 2014; 47: 57-76.
82. Caraceni A., Portenoy R.K., et al. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. *Pain*. 1999 Sep; 82(3): 263-274.
83. Nijs J., Labousse A., et al. Nociceptive Pain Criteria or Recognition of Central Sensitization? Pain Phenotyping in the Past, Present and Future. *J Clin Med*. 2021 Jul 21; 10(15): 3203.
84. Dart R.C., Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy*. 2007 Sep; 27(9): 1219-30.
85. Gblichloo I., Gerriets V. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *StatPearls*. Treasure Island (FL), 2021.
86. Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration, Bhala N. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: Meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013; 382(9894): 769-779. Doi: 10.1016/S0140-6736(13)60900-9.
87. Mishra S., Bhatnagar S., Goyal G.N., et al. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: A prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care*. 2012; 29(3): 177-182.
88. Poulsen J.L., Brock C., et al. Evolving paradigms in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015 Nov; 8(6): 360-72.
89. Tassinari D., Sartori S., et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med*. 2008 Apr; 11(3): 492-501.
90. Hadley G., Derry S., Moore R.A., Wiffen P.J. Transdermal fentanyl for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 10: CD010270.
91. Ford A.C., Suares N.C. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: systematic review and meta-analysis. *Gut*. 2011 Feb; 60(2): 209-18.
92. Meyboom R.H., Brodie-Meijer C.C., et al. Bladder dysfunction during the use of tramadol. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1999 Apr; 8 Suppl 1: S63-4.
93. Quigley C., Joel S., et al. Plasma concentrations of morphine, morphine-6-glucuronide and morphine-3-glucuronide and their relationship with analgesia and side effects in patients with cancer-related pain. *Palliat Med*. 2003 Mar; 17(2): 185-90.
94. Chiba T., Takahashi H., et al. Cancer Cachexia May Hinder Pain Control When Using Fentanyl Patch. *Biol Pharm Bull*. 2020; 43(5): 873-878.
95. Gomes T., Juurlink D.N., Antoniou T., et al. Gabapentin, opioids, and the risk of opioid-related death: A population-based nested case-control study. *PLoS Med* 2017; 14(10): e1002396.
96. Keskinbora K., Pekel A.F., Aydinli I. Gabapentin and an opioid combination versus opioid alone for the management of neuropathic cancer pain: A randomized open trial. *J Pain Symptom Manage*. 2007; 34(2): 183-189.
97. Smith E.M., Pang H., Cirrincione C., et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309(13): 1359-1367.
98. Vargas-Schaffer G. Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience. *Can. Fam. Physician*. 2010; 56: 514-517.
99. Eisenberg E., Berkey C., Carr D.B., et al. Efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory drugs for cancer pain: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 1994; 12: 2756-2765.
100. Ventafridda V., Tamburini M., Caraceni A., et al. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*. 1987; 59: 850-856.
101. Bandieri E., Romero M., Ripamonti C., et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 436-442.
102. Myers J., Chan V., Jarvis V., et al. Intraspinal techniques for pain management in cancer patients: A systematic review. *Support Care Cancer*. 2010; 18(2): 137-149. Doi: 10.1007/s00520-009-0784-2.
103. Lamer T.J. Treatment of cancer-related pain: when orally administered medications fail. *Mayo Clin Proc*. 1994; 69: 473-480.
104. Vissers K.C., Besse K., Wagemans M., et al. Pain in patients with cancer. *Pain Pract*. 2011; 11: 453-475.
105. Vainio A., Tigerstedt I. Opioid treatment for radiating cancer pain: oral administration vs. epidural techniques. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32: 179-185.
106. Deer T., Krames E.S., Hassenbusch S.J., et al. Polyanalgesic consensus conference 2007: recommendations for the management of pain by intrathecal (intraspinal) drug delivery: report of an interdisciplinary expert panel. *Neuromodulation*. 2007; 10: 300-328.
107. British Thoracic Society Standards of Care Committee BTS statement on malignant mesothelioma in the UK, 2007. *Thorax*. 2007; 62(Suppl 2): ii1-ii19.