**TỔNG QUAN VỀ ĐIỀU TRỊ CHỐNG NÔN Ở BỆNH NHÂN HÓA TRỊ**

***TS.BS.Phạm Tuấn Anh\*, ThS.BS.Nguyễn Thị Phương Anh, ThS.BS.Đỗ Tuyết Mai***

Khoa Điều trị A, Bệnh viện K3

(\*) Tác giả liên hệ: TS.BS.Phạm Tuấn Anh, Khoa Điều trị A, Bệnh viện K3

Số điện thoại: 0984809008; Email: phamtuananh@hmu.edu.vn

**TÓM TẮT**

Nôn và buồn nôn sau hóa trị đã được chứng minh là mộ trong các tác dụng phụ đáng sợ nhất trong điều trị ung thư. Có bốn nhóm thuốc chính trong dự phòng và điều trị chống nôn ở bệnh nhân hóa trị là nhóm thuốc kháng 5-HT3, kháng NK1R, glucocorticoid (đặc biệt là Dexamethasone) và thuốc chống loạn thần Olazapine khi được sử dụng kết hợp với các thuốc chống nôn khác. Các thuốc chống nôn được sử dụng đơn trị hoặc kết hợp tùy thuộc vào nguy cơ gây nôn của phác đồ hóa chất theo khuyến cáo của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ ASCO, Hiệp hội Ung thư Châu Âu ESMO và Hiệp hội đa quốc gia về Chăm sóc giảm nhẹ trong Ung thư MASCC.

Từ khóa: nôn sau hóa trị, buồn nôn sau hóa trị, tác dụng phụ hóa trị.

**OVERVIEW OF NAUSEA/ VOMITING TREATMENT IN CHEMOTHERAPY PATIENTS**

**ASBTRACT**

*Chemotherapy-induced nausea and vomitting (CINV) have been demonstrated to be among the most feared adverse effects of cancer treatment. The four categories of drugs with the highest therapeutic index for the management of CINV are the type three 5-hydroxytryptamine (5-HT3) receptor antagonists, the neurokinin-1 receptor (NK1R) antagonists, glucocorticoids (especially dexamethasone), and the antipsychotic medication olanzapine when used in combination with other antiemetics. These agents are used alone and/or in combinations, depending on the specific chemotherapy regimen being administered, as recommended in the American Society of Clinical Oncology (ASCO) and Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/European Society for Medical oncology (ESMO) guidelines.*

*Key words: vomiting after chemotherapy, nausea after chemotherapy, chemotherapy side effects.*

1. **Đặt vấn đề**

Nôn và buồn nôn là một trong các tác dụng phụ thường gặp và gây lo sợ nhiều nhất ở các bệnh nhân hóa trị. Mặc dù phẫu thuật hay xạ trị cũng gây nôn nhưng nôn do hóa trị có khả năng diễn biến nặng và gây căng thẳng-stress nhất ở người bệnh.

Mục tiêu của điều trị chống nôn là ngăn ngừa hoàn toàn triệu chứng và có thể đạt được ở đa số các bệnh nhân hóa trị, ngay cả với các thuốc gây nôn cao.

1. **Ba loại triệu chứng nôn ở bệnh nhân hóa trị**
	1. ***Triệu chứng nôn cấp***

Nôn cấp khi triệu chứng nôn xuất hiện trong vòng 24h sau điều trị. Nôn cấp liên quan với serotonin (5-HT3), chất được giải phóng từ tế bào đường ruột bắt màu chrome. Tín hiệu gây nôn được truyền đi bởi các thụ thể 5-HT3 và lan truyền dọc theo dây thần kinh X. Chúng hoạt hóa hàng loạt các nhân ở hành tủy (còn được gọi là “trung tâm nôn”), trung tâm này có nhiệm vụ chuyển tiếp các tín hiệu nôn rồi sau đó hoạt hóa và phối hợp các nhân vận động dẫn đến các thay đổi sinh lý gây nôn.

* Hay gặp nhất trong vòng 2 - 6 giờ sau điều trị.
* Giai đoạn nôn cấp rầm rộ thường xảy ra trong vòng 1 -3 giờ sau khi bắt đầu hóa trị. Đặc biệt là mechlorethamine (nitrogen mustard), thường gây ra nôn rất sớm sau hóa trị, cyclophosphamide và carboplatin có giai đoạn tiềm tàng dài trước khi xuất hiện triệu chứng.
* Nôn có thể diễn ra liên tục hoặc thành từng cơn trong vòng 12 giờ sau điều trị.
	1. ***Triệu chứng nôn muộn***

Nôn muộn xảy ra trên 24h sau điều trị và liên quan với sự hoạt hóa các thụ thể neurokinin typ 1 (NK1) trung tâm, với chất P là gốc gắn kết tự nhiên.

Các phác đồ hóa trị với liều có nguy cơ cao gây ra nôn cấp cũng thường gây ra nôn muộn. Các triệu chứng có thể xuất hiện sớm khoảng 16-18h sau khi bắt đầu hóa trị, với thời kỳ đỉnh vào khoảng từ 24-96h sau điều trị. Các dấu hiệu nôn muộn có thể xảy ra trên bệnh nhân không có nôn cấp, nhưng tỷ lệ nôn muộn giảm trên những bệnh nhân được kiểm soát nôn hoàn toàn trong pha cấp. Mặc dù nôn muộn ít nặng nề hơn so với nôn cấp, song các ghi nhận về độ nặng của buồn nôn là như nhau ở cả hai pha.

* 1. ***Triệu chứng nôn trước***

Nôn trước xảy ra khi bệnh nhân chưa tiếp xúc với các loại thuốc có khả năng gây nôn hay gây ra cảm giác khó chịu ngay cả khi thuốc chưa được đưa vào cơ thể người bệnh. Các triệu chứng này thường tăng lên khi hóa trị nhiều chu kì kiểm soát nôn không tốt. Kiểm soát nôn hoàn toàn xuyên suốt quá trình điều trị là biện pháp tốt nhất để phòng các triệu chứng nôn trước. Các thuốc an thần kinh có tác dụng trong việc dự phòng và làm trì hoãn các dấu hiệu nôn trước. Các liệu pháp hành vi bao gồm các kỹ thuật thư giãn và liệu pháp giải mẫn cảm hệ thống được khuyến cáo khi đã xuất hiện triệu chứng nôn trước.

* ***Các yếu tố nguy cơ gây nôn***

Bệnh nhân có nguy cơ cao xuất hiện nôn:

* Bệnh nhân nữ, đặc biệt là những người có tiền sử nôn nghén nặng và/hoặc dai dẳng trong thời kỳ mang thai.
* Bệnh nhi và bệnh nhân trẻ tuổi.
* Bệnh nhân có tiền sử nôn cấp hoặc nôn muộn trong đợt điều trị trước sẽ tăng nguy cơ xuất hiện nôn trong đợt điều trị sau đó.
* Bệnh nhân có thể trạng yếu và dễ bị say tàu xe.
* Bệnh nhân không uống rượu có nguy cơ cao hơn nhiều so với bệnh nhân có tiền sử nghiện rượu mạn tính (>100g ethanol/ngày trong vòng vài năm).
* Các bệnh lý hay tái phát như viêm dạ dày-ruột, tắc ruột, táo bón; khối u não; các rối loạn chuyển hóa (giảm thể tích tuần hoàn, tăng calci huyết, thiểu năng tuyến thượng thận, tăng ure máu), các cơ quan nội tạng bị khối u xâm nhập, và đang điều trị các thuốc khác (opioids, các thuốc trị hen, aspirin, NSAIDS) cũng có thể dẫn đến nôn, làm trầm trọng thêm tình trạng bệnh nhân và ảnh hưởng đến việc kiểm soát nôn ở bệnh nhân.
1. **Các thuốc chống nôn**
	1. ***Thuốc ức chế chọn lọc thụ thể 5-HT3***
* *Nôn cấp*
* Chất ức chế chọn lọc 5-HT3 an toàn và hiệu quả hơn trong việc điều trị nôn cấp so với các loại thuốc chống nôn khác.
* Tất cả các loại thuốc thuộc nhóm ức chế 5-HT3 đều mang lại hiệu quả như nhau khi dùng liều đến ngưỡng có tác dụng đỉnh. Dùng thuốc quá liều cũng không làm tăng hiệu quả kiểm soát nôn.
* Liều duy nhất hay được ưa chuộng dùng trong nôn cấp. Liều dùng tăng thêm của dolasetron, granisetron, hay ondansetron trong vòng 24h đầu sau khi điều trị chống nôn chưa được chứng minh là đem lại hiệu quả.
* Dolasetron, granisetron, ondansetron, và palonosetron có sinh khả dụng tốt qua đường uống
* *Nôn muộn*
* Metoclopramide và prochlorperazine có giá thành thấp hơn nhưng ít nhất có hiệu quả giống như dolasetron, granisetron, và ondansetron trong việc kiểm soát nôn.
* Palonosetron tiêm tĩnh mạch có thời gian bán thải dài nhất và là loại thuốc ức chế 5-HT3 duy nhất được FDA chứng nhận được phép sử dụng trong dự phòng pha nôn muộn liên quan đến các liệu pháp hóa trị có nguy cơ gây nôn. Một liều duy nhất được khuyến cáo nên dùng trước khi bắt đầu quá trình hóa trị.
* *Tác dụng phụ:* Các tác dụng phụ có thể gặp trên tất cả các loại ức chế chọn lọc thụ thể 5-HT3 bao gồm:
* Đau đầu
* Táo bón
* Tiêu chảy
* Tăng men gan trong một thời gian ngắn
* Thay đổi điện tim ECG nhất thời, tăng nhịp tim, các ảnh hưởng không tốt lên hệ tim mạch
	1. ***Chất đối kháng NK1***

Hiện tại aprepitant là chất đối kháng NK1 duy nhất được chấp thuận sử dụng cho bệnh nhân trên 18 tuổi. Aprepitant được khuyến cáo sử dụng phối hợp với glucocorticoid và kháng 5-HT3 trong điều trị nôn cấp.

* *Liều lượng:*
* Khởi đầu: Aprepitant 125 mg đường uống 60 phút trước hóa trị.
* Tiếp theo: Aprepitant 80 mg/d đường uống vào ngày thứ 2 và thứ 3 sau hóa trị.
* Có thể sử dụng an toàn trong 5 ngày: liều đầu tiên 125 mg (ngày 1), sau đó liều hàng ngày 80 mg/ngày trong 4 ngày tiếp theo (ngày 2–5).
* Sử dụng với phác đồ hóa trị nhiều ngày hoặc trên 5 ngày chưa có đủ bằng chứng nghiên cứu.
* *Tương tác thuốc:*
* Tăng hiệu lực sinh học khi sử dụng đồng thời với Dexamethasone và Methylprednisolone. Khi sử dụng đồng thời với Dexamethasone và Methylprednisolone, giảm liều Glucocorticoids uống 50% và tĩnh mạch là 25%. Không điều chỉnh liều Glucocorticoids khi thuốc này là một thành phần trong phác đồ hóa trị.
* Chuyển hóa và thải trừ Aprepitant có thể ảnh hưởng bởi thuốc ức chế hoặc tạo ra CYP3A4
* *Các tác dụng phụ:* thường gặp khi điều trị phối hợp Aprepitant, kháng 5-HT3 và glucocorticoids:
* Đau bụng
* Hội chứng dạ dày
* Nấc
* Chán ăn
* Chóng mặt
* Mệt mỏi
	1. ***Glucocorticoid***
* Hiệu quả vừa trong kiểm soát nôn cấp.
* Hiệu quả cao hơn trong kiểm soát nôn muộn.
* Dexamethasone và Methylprednisolone đường uống và đường tĩnh mạch hiệu quả tương đương.
* Đơn liều hiệu quả như dùng nhiều liều. Liều tối ưu chưa được xác định tuy nhiên không có bằng chứng cho thấy dùng liều Dexamethasone >20 mg tăng hiệu quả chống nôn.
* Nguy cơ tác dụng phụ thấp khi dùng đơn liều, thường chỉ là rối loạn giấc ngủ hoặc mất ngủ. Sử dụng Corticoid vào buổi sáng sau ngủ dậy có thể hạn chế được các tác dụng phụ này.
* Ức chế thượng thận thường không đáng ngại khi sử dụng Corticoid trong khoảng thời gian ngắn.
* Ở bệnh nhân tiểu đường, kiểm soát đường huyết khó khăn.
	1. ***Thuốc kháng Dopamine***
* Liều tối ưu chưa được xác định
* Các tác dụng phụ liên quan đến liều lượng và tần số sử dụng bao gồm:
	+ An thần: khác nhau giữa các nhóm cấu trúc (phenothiazines > butyrophenones; trong nhóm phenothiazines, aliphatics >> piperazines).
	+ Phản ứng ngoại tháp: tăng lên cùng với liều và khả năng ức chế D2.
	+ Tác dụng kháng cholinergic: khác nhau giữa các nhóm cấu trúc: aliphatics >> piperazines
	+ Thay đổi điện tim: haloperidol, droperidol
	+ Tăng huyết áp khi truyền tĩnh mạch nhanh (phenothiazines).
* Các bằng chứng cho thấy sử dụng phối hợp kháng Dopamine với kháng 5-HT3 ± Steroids hiệu quả trong điều trị nôn cấp và kết hợp steroids, metoclopramide, hoặc lorazepam trong điều trị nôn muộn.
	1. ***Benzodiazepines:***
* Thuốc điều trị phối hợp chống nôn quan trọng với tác dụng an thần
* Có tác dụng giảm nhẹ triệu chứng bồn chồn do thuốc kháng D2.
* Có cả dạng bào chế đường uống và đường tiêm. Viên lorazepam và alprazolam hấp thu nhanh khi sử dụng dưới lưỡi.
	1. ***Cannabinoids:***

Là thuốc được kiểm soát chặt chẽ ở Hoa Kì. Tuy nhiên lợi ích chống nôn có thể đạt được mà không có tác dụng hướng thần. Sử dụng theo kinh nghiệm vì liều tối ưu và liệu trình điều trị chưa được xác định. Các tác dụng phụ bao gồm:

* An thần
* Lẫn, giảm tri giác
* Hoa mắt, chóng mặt
* Mất trí nhớ tạm thời
* Bồn chồn
* Khô miệng
* Mất điều vận
* Tăng nhịp tim, hạ huyết áp tư thế đứng
	1. ***Thuốc kháng Cholinergic và kháng Histamine H1:***

Tác dụng dự phòng và điều trị nôn chưa được xác định. Chủ yếu là tác dụng dự phòng. Ít hiệu quả khi triệu chứng nôn tiến triển. Tác dụng phụ liên quan trực tiếp với liều và tần suất sử dụng có thể gồm:

* An thần
* Khô miệng
* Giảm thị giác
* Giảm nhu động đường tiêu hóa và táo bón hoặc tiêu chảy
* Bí tiểu
* Tăng nhịp tim
* Sợ ánh sáng
	1. ***Các chiến lược phối hợp thuốc:***
* Sử dụng phối hợp các thuốc chống nôn hiệu quả hơn sử dụng một loại thuốc.
* Nhiều nghiên cứu chứng minh rằng kiểm soát nôn cấp hiệu quả khi dùng phối hợp thuốc kháng 5 HT3 và Glucocorticoids. Và hiệu quả còn cao hơn nữa nếu phối hợp thêm Aprepitant.
* Điều trị nôn muộn hiệu quả với Glucocorticoid hoặc Aprepitant. Và hiệu quả còn được tăng cường nếu phối hợp 2 thuốc này. Tuy nhiên Aprepitant có thể ảnh hưởng đến sự an toàn khi sử dụng phối hợp vì tác dụng ảnh hưởng Enzyme chuyển hóa P450. Trong trường hợp có chỉ định điều trị nôn muộn nhưng không thể sử dụng Aprepitant có thể sử dụng Glucocorticoid đơn thuần hoặc phối hợp với Metoclopramide hoặc kháng 5-HT3 hoặc kháng D2.
1. **Điều trị và dự phòng chống nôn**
* Dự phòng nôn ban đầu được chỉ định cho tất cả các bệnh nhân điều trị thuốc chống ung thư có nguy cơ gây nôn từ mức thấp trở lên.
* Việc lập kế hoạch phòng chống nôn do hóa trị có hiệu quả đòi hỏi phải đánh giá cụ thể nguy cơ gây nôn của từng loại hóa chất; mức độ nặng, thời gian khởi phát, thời gian kéo dài của triệu chứng và liều thuốc, kế hoạch, phác đồ điều trị ảnh hưởng đến các nhân tố đó như thế nào.
* Bảng 1 là các hướng dẫn dựa trên bằng chứng y học trong phòng chống nôn được khuyến cáo bởi NCCN, MASCC, ASCO. Các khuyến cáo dựa trên cơ sở nguy cơ gây nôn và được áp dụng cho các bệnh nhân nhưng không phải lúc nào cũng thích hợp trong tất cả các tình huống lâm sàng. Việc sử dụng các thuốc đặc trị phải được dựa trên ý kiến chuyên gia, điều kiện bệnh nhân, và các nguồn tham khảo phù hợp.
* Dự phòng nôn cần được tiến hành trước và trong mỗi lần điều trị. Không để bệnh nhân có các dấu hiệu tiền triệu và phụ thuộc vào các điều trị chống nôn không có kế hoạch.
* Thuốc chống nôn nên được dùng với liều thấp nhất nhưng đạt được hiệu quả chống nôn cao nhất.
* Một số ít bệnh nhân không đáp ứng với các biện pháp dự phòng nôn. Điều trị chống nôn không đủ làm bệnh nhân có nguy cơ nôn và tăng nguy cơ suy kiệt, gây ảnh hưởng đến sự an toàn, chất lượng cuộc sống của người bệnh và làm phức tạp thêm quá trình điều trị. Điều trị những bệnh nhân này yêu cầu một liệu trình hợp lý dựa trên kinh nghiệm điều trị.

**Bảng 1. Dự phòng và điều trị nôn theo nguy cơ**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Nguy cơ gây nôn** | **Thuốc** | **Liều lượng ngày thứ 1 hóa trị** | **Liều lượng các ngày tiếp theo** |
| **Nguy cơ cao** (>90%)***Lựa chọn 1***                  | **Thuốc kháng NK1** |
| Aprepitant | 125 mg uống | 80 mg đường uống vào ngày 2 và 3  |
| 130 mg IV |   |
| Fosaprepitant | 150 mg IV |   |
| Rolapitant | 180 mg uống |   |
| ***CỘNG*** |
| **Thuốc kháng 5-HT3** |
| Granisetron | 2 mg uống; 1 mg hoặc 0.01 mg/kg IV;10 mg dưới da |   |
| Ondansetron | 24 mg uống liều duy nhất hoặc 8 mg (hoặc 0.15 mg/kg) IV liều duy nhất |   |
| Palonosetron | 0.5 mg uống; 0.25 mg IV |   |
| Dolasetron | 100 mg uống ONLY |   |
| Tropisetron | 5 mg uống; 5 mg IV |   |
| Ramosetron | 0.3 mg IV |   |
| ***CỘNG*** |
| **Glucocorticoid:** |
| Dexamethasone | 12 mg uống hoặc IV (20 mg uống nếu dùng kết hợp với rolapitant) | Nếu dùng aprepitant: 8 mg uống hoặc IV từ ngày 2-4 |
| Nếu dùng fosaprepitant: 8 mg uống hoặc IV ngày 2; 8 mg uống hoặc IV ngày 2 lần vào ngày 3 và 4 |
| Nếu dùng cùng rolapitant: 8 mg uống hoặc IV ngày 2 lần vào ngày 2-4 |
| ***CỘNG*** |
| Olanzapine | 5 - 10 mg | 5 - 10 mg hàng ngày từ ngày 2-4 |
| **Nguy cơ cao** (>90%)***Lựa chọn 2***      | **NEPA** (netupitant và palonosetron) | Một lần |   |
| ***HOẶC*** |
| **Fosnetupitant** và **palonosetron** (tiêm) | Một lần |   |
| ***CỘNG*** |
| **Glucochoặcticoid** |
| Dexamethasone | 12 mg uống hoặc IV | 8 mg uống vào ngày 2-4 (Cisplatin) |
| ***CỘNG*** |
| Olanzapine | 5 - 10 mg | 5 - 10 mg hàng ngày từ ngày 2-4 |
| **Nguy cơ trung bình**(30- 90%)***Phác đồ không có Carbo-platin***    | **Thuốc kháng 5-HT3** |
| Tham khảo phác đồ chống nôn cho nhóm nguy cơ cao |
| Nếu sử dụng ondansetron, liều là 8mg đường uống, ngày 2 lần  |
| ***CỘNG*** |
| **Glucocorticoid:** |
| Dexamethasone | 8 mg uống hoặc IV | 8 mg uống hoặc IV daily ngày thứ 2-3 |
| **Nguy cơ trung bình** (30- 90%)***Phác đồ có Carbo-platin***        | **Thuốc kháng NK1R** |
| Tham khảo phác đồ chống nôn cho nhóm nguy cơ cao |
| Nếu dùng aprepitant 100mg IV ngày 1--> liều uống aprepitant 80 mg vào ngày 2-3, hoặc 130 mg IV ngày 1 |
| ***CỘNG*** |
| **Thuốc kháng 5-HT3** |
| Tham khảo phác đồ chống nôn cho nhóm nguy cơ cao |
| Nếu sử dụng ondansetron, liều là 8mg đường uống, ngày 2 lần  |
| ***CỘNG*** |
| **Glucocorticoid:** |
| Dexamethasone | 12 mg uống hoặc IV (20 mg uống nếu dùng cùng rolapitant) |   |
| **Nguy cơ thấp** (10- 30%)       | **Glucocorticoid:** |
| Dexamethasone | 4 to 8 mg uống hoặc IV |   |
| ***HOẶC*** |
| **Thuốc kháng 5-HT3** |
| Tham khảo phác đồ chống nôn cho nhóm nguy cơ cao |
| Nếu sử dụng ondansetron, liều là 8mg đường uống, ngày 2 lần  |
| ***HOẶC*** |
| **Nhóm Phenothiazine(ví dụ prochlorperazine hoặc levomepromazine)** |
| **Nguy cơ rất thấp** (<10%) | Không | Không  | Không |

1. **Kết luận**

Nôn và buồn nôn do hóa trị là một trong các tác dụng phụ chính và cần lưu ý quan trọng trong quá trình điều trị. Có bốn nhóm thuốc chính trong dự phòng và điều trị chống nôn ở bệnh nhân hóa trị là nhóm thuốc kháng 5-HT3, kháng NK1R, glucocorticoid (đặc biệt là Dexamethasone) và thuốc chống loạn thần Olazapine khi được sử dụng kết hợp với các thuốc chống nôn khác.

Các thuốc chống nôn được sử dụng đơn trị hoặc kết hợp tùy thuộc vào nguy cơ gây nôn của phác đồ hóa chất theo khuyến cáo của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ ASCO, Hiệp hội Ung thư Châu Âu ESMO và Hiệp hội đa quốc gia về Chăm sóc giảm nhẹ trong Ung thư MASCC.

**TÀI LIỆU THAM KHẢO**

* 1. Hesketh PJ, Kris MG, Basch E, et al. Antiemetics: ASCO Guideline Update. J Clin Oncol 2020; 38:2782.
	2. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2019 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 2019; 27:v119.
	3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician\_gls (Accessed on Augusta 08, 2022).