

## THÔNG TIN THUỐC

### SỬ DỤNG PHÁC ĐỒ DỰ PHÒNG NÔN VÀ BUỒN NÔN DO HÓA TRỊ LIỆU TRÊN BỆNH NHÂN UNG THƯ

#### 1. Đặt vấn đề

Ung thư là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu trên toàn thế giới và luôn được coi như một gánh nặng lớn về y tế. Hiện nay, trong những liệu pháp điều trị ung thư đang được áp dụng, hoá trị liệu là phương pháp được sử dụng phổ biến cho các thể bệnh ung thư. Mục tiêu của điều trị bằng thuốc là cải thiện chất lượng cuộc sống, đồng thời giảm thiểu các nguy cơ cho bệnh nhân. Tuy vậy, mọi biện pháp điều trị đều đi kèm với những nguy cơ nhất định xuất hiện các phản ứng có hại, trong số các phản ứng có hại thường gặp của phác đồ hóa trị, nôn và buồn nôn do hóa trị liệu (*Chemotherapy induced nausea and vomiting – CINV*) được coi là phản ứng có hại thường gặp nhất. Khoảng 70 – 80% bệnh nhân được điều trị bằng hóa chất có tình trạng nôn cấp (nôn trong vòng 24 giờ sau khi bắt đầu hóa trị) hoặc nôn muộn (khởi phát muộn hơn 24 giờ sau khi bắt đầu hóa trị) nếu không được dự phòng bằng các thuốc chống nôn. Do đó, việc dự phòng CINV bằng các thuốc chống nôn thích hợp là rất quan trọng và cần thiết để phòng tránh biến cố này trên bệnh nhân hóa trị liệu, nhất là đối với các phác đồ có nguy cơ gây nôn cao.

#### 2. Biến cố nôn và buồn nôn do hóa trị liệu

##### 2.1. Khái niệm về nôn và buồn nôn do hóa trị liệu

*Nôn*: Bao gồm nôn khan và/hoặc nôn hẳn ra các chất từ đường tiêu hóa, có thể kèm theo tăng tiết nước bọt và run rẩy.

*Buồn nôn*: Cảm giác mang tính chủ quan cao, khó có thể mô tả, mức độ thường tùy thuộc cảm nhận của bệnh nhân. Định nghĩa buồn nôn có một số điểm chính như sau: (a) cảm giác khó chịu, nôn nao, nhưng khác hẳn với đau, (b) cảm giác như muốn đưa thứ gì đó trong dạ dày ra ngoài, (c) có thể xảy ra theo từng cơn hoặc liên tục trong một khoảng thời gian, (d) gây khó chịu và muốn tránh những gì được cho là gây cảm giác này, (e) mong muốn được nôn nhưng không nhất thiết phải kèm theo nôn và có thể tiếp tục xảy ra sau khi quá trình nôn đã xảy ra.

##### 2.2. Cơ chế gây nôn và buồn nôn do hóa trị liệu

Cơ chế chính xác gây nôn và buồn nôn của hóa trị chưa được biết rõ. Một trong những cơ chế gây nôn và buồn nôn là kích hoạt thụ thể tiếp nhận hóa chất. Hệ thống tiền đình hay thay đổi vị giác do hóa trị cũng gây nôn và buồn nôn. Cơ chế cuối cùng gây nôn và buồn nôn của hóa trị là do ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp lên vỏ não. Nguy cơ nôn và buồn nôn tăng lên khi người bệnh cùng phòng điều trị bị nôn hoặc giảm chất lượng giấc ngủ vào đêm trước điều trị.

Nôn là một tác dụng phụ thường gặp của điều trị hóa chất, nôn do hóa chất gây cho bệnh nhân tâm lý lo lắng thậm chí là sợ phải điều trị hóa chất, nôn có thể xảy ra trước, trong và sau hóa trị từ 16 đến 24 giờ và có thể kéo dài tới 48 giờ. Hầu hết các loại hóa chất đều có thể gây nôn, buồn nôn tuy nhiên mức độ nôn nặng nhẹ khác nhau tùy thuộc vào phác đồ hóa chất sử dụng. Hiện nay với việc sử dụng phối hợp nhiều thuốc chống nôn và sự ra đời của các loại thuốc chống nôn thế hệ mới đã giúp phòng và điều trị nôn rất có hiệu quả với các loại hóa chất, phác đồ hóa chất gây nôn ở các mức độ khác nhau sử dụng trên bệnh nhân.

### 2.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến khả năng xuất hiện biến cố buồn nôn và nôn trên bệnh nhân hóa trị liệu

#### A. Yếu tố thuộc về phác đồ điều trị bệnh lý ung thư

- Bản chất của thuốc

Theo Hướng dẫn của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (NCCN) và Hướng dẫn thực hành được lâm sàng cho được sỹ trong một số bệnh không lây nhiễm của Bộ Y tế (2019), mức độ gây nôn của các thuốc điều trị ung thư được phân loại như Bảng 1.

**Bảng 1. Mức độ gây nôn của các thuốc điều trị ung thư**

Mức độ	Đường tiêm		Đường uống
Nguy cơ cao (>90%)	Phác đồ AC (kết hợp bất kỳ thuốc hoá điều trị nào với anthracyclin) Carboplatin AUC ≥ 4 <sup>#</sup> Cisplatin Cyclophosphamid > 1.500 mg/m <sup>2</sup>	Dacarbazin Doxorubicin ≥ 60 mg/m <sup>2#</sup> Epirubicin > 90 mg/m <sup>2#</sup> Ifosfamid ≥ 2 g/m <sup>2</sup> /liều <sup>#</sup>	Temozolomid > 75mg/m <sup>2</sup> /ngày
Nguy cơ trung bình (>30-90%)	Bendamustin Carboplatin AUC < 4 Cyclophosphamid ≤ 1.500 mg/m <sup>2</sup> Cytarabin > 200 mg/m <sup>2</sup> Dactinomycin Doxorubicin < 60 mg/m <sup>2</sup>	Epirubicin ≤ 90 mg/m <sup>2</sup> Irinotecan Methotrexat ≥ 250 mg/m <sup>2</sup> Oxaliplatin Temozolomid	
Nguy cơ thấp (10-30%)	Atezolizumab Cytarabin 100-200 mg/m <sup>2</sup> Docetaxel Doxorubicin liposome Etoposid 5-FU	Gemcitabin Methotrexat >50 - <250 mg/m <sup>2</sup> Paclitaxel Pemetrexed Topotecan	Capecitabin Erlotinib Everolimus Gefitinib Imatinib <sup>#</sup> Osimertinib
Nguy cơ rất thấp (<10%)	Bevacizumab Bleomycin Cetuximab <sup>§</sup> Cytarabin <100 mg/m <sup>2§</sup> Fludarabin Methotrexat ≤ 50 mg/m <sup>2§</sup> Panitumumab <sup>§</sup>	Pembrolizumab Rituximab Trastuzumab Vinblastin Vincristin Vinorelbine	Regorafenib Sorafenib

(<sup>#</sup>: ESMO và ASCO xếp nguy cơ trung bình; <sup>§</sup>: ESMO và ASCO xếp nguy cơ thấp)

- Liều dùng, đường dùng

Các tác nhân gây nôn được phân loại theo đường dùng bao gồm đường uống và đường tiêm. Đường uống có nguy cơ gây nôn thấp, thấp hơn nhiều so với đường tiêm. Với phác đồ có kết hợp của đường tiêm và đường uống, nguy cơ gây nôn sẽ được tính theo nguy cơ gây nôn của thuốc đường tiêm. Bên cạnh đó, với một số tác nhân, mức độ gây nôn cũng được phân chia cụ thể theo liều dùng. Ví dụ, ở đường tiêm tĩnh mạch, cyclophosphamid với mức liều  $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$  có nguy cơ gây nôn cao, nhưng ở mức liều thấp hơn, nguy cơ gây nôn chỉ ở mức trung bình. Doxorubicin liều  $60 \text{ mg/m}^2$  được xếp vào nguy cơ gây nôn cao, trong khi đó mức liều  $< 60 \text{ mg/m}^2$  có nguy cơ gây nôn trung bình.

- Phác đồ hóa trị liệu phối hợp

Với phác đồ phối hợp các thuốc hóa trị, mức độ gây nôn được xác định bằng khả năng gây nôn của hóa chất nguy cơ gây nôn cao nhất, sau đó sẽ tính đến sự đóng góp tương đối của các tác nhân khác. Ví dụ, cyclophosphamid và doxorubicin là 2 tác nhân gây nôn mức độ trung bình, tuy nhiên khi phối hợp với nhau, phác đồ này có nguy cơ gây nôn cao.

- Hóa xạ đồng thời

Trong điều trị ung thư, tùy từng giai đoạn bệnh và đặc điểm lâm sàng mà bệnh nhân có thể được chỉ định điều trị hóa – xạ đồng thời. Xạ trị cũng có thể gặp biến cố bất lợi là nôn và buồn nôn. Tỷ lệ mắc phải và mức độ nghiêm trọng của biến cố nôn, buồn nôn phụ thuộc vào nhiều yếu tố, chủ yếu là vị trí xạ trị và nguy cơ gây nôn của phác đồ hóa chất đi kèm. Với bệnh nhân có chỉ định hóa xạ trị đồng thời, hướng dẫn của NCCN khuyến cáo việc sử dụng thuốc dự phòng nôn và buồn nôn theo nguy cơ gây nôn của hóa chất bất kể ở vùng xạ trị nào.

B. Các yếu tố thuộc về người bệnh

Bên cạnh các yếu tố thuộc về thuốc, một số yếu tố thuộc về người bệnh có khả năng làm tăng nguy cơ gây nôn trên bệnh nhân.

### **3. Phác đồ dự phòng nôn và buồn nôn do hóa trị liệu**

Theo Hướng dẫn của Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ (NCCN) và Hướng dẫn thực hành dược lâm sàng cho dược sỹ trong một số bệnh không lây nhiễm của Bộ Y tế (2019), khi sử dụng thuốc điều trị ung thư có nguy cơ gây nôn có thể sử dụng các phác đồ kiểm soát nôn như trong Bảng 2.

#### **Bảng 2: Phác đồ kiểm soát nôn trong hóa trị**

Mức độ	Ngày 1	Ngày 2, 3, 4
<b>Thuốc ung thư đường tiêm</b>		
Nguy cơ cao (>90%)	Thuốc kháng NK-1* + Kháng 5-HT3 + Dexamethason	Dexamethason
	Olanzapin + Palonosetron + Dexamethason	Olanzapin
	Thuốc kháng NK-1 + Kháng 5-HT3 + Dexamethason + Olanzapin	Olanzapin + Dexamethason
Nguy cơ trung bình (>30-90%)	Thuốc kháng 5-HT3 + Dexamethason	Dexamethason HOẶC Kháng 5-HT3 <sup>#</sup>
	Olanzapin + Palonosetron + Dexamethason	Olanzapin
	Thuốc kháng NK-1 + Kháng 5-HT3 + Dexamethason + Olanzapin	Olanzapin + Dexamethason
Nguy cơ thấp (10-30%)	Dexamethason	
	HOẶC Metoclopramid	
	HOẶC Thuốc kháng 5-HT3 <sup>§</sup>	
Nguy cơ rất thấp (<10%)	Không cần dự phòng	
<b>Thuốc ung thư đường uống</b>		
Trung bình và cao	Thuốc kháng 5-HT3 <sup>§</sup>	
Thấp và rất thấp	Không cần dự phòng	
<b>Chú thích:</b>		
*: Nếu thuốc kháng NK-1 sử dụng là aprepitant thì ngày 2, 3 dùng thêm aprepitant		
#: ondansetron hoặc granisetron hoặc dolasetron. Không cần thiết nếu ngày 1 dùng Palonosetron.		
§: ondansetron hoặc granisetron hoặc dolasetron		

Phác đồ dự phòng cho mức độ nguy cơ cao của hóa chất trong pha cấp là phác đồ dự phòng gồm có ba thuốc (thuốc kháng NK-1, thuốc kháng 5-HT3 và dexamethason hoặc, palonosetron và dexamethason) hoặc bốn thuốc (thuốc kháng NK-1, thuốc kháng 5-HT3, dexamethason), tuy nhiên do nhóm kháng NK-1 chưa được cấp phép lưu hành tại thị trường Việt Nam nên các nghiên cứu về đánh giá lựa chọn phác đồ dự phòng CINV tại Việt Nam cho tỉ lệ lựa chọn thuốc chưa phù hợp phác đồ còn cao. Trong khi đó việc lựa chọn thuốc dự phòng CINV cho phác đồ có nguy cơ gây nôn và buồn nôn thấp thường bị thừa thuốc do thói quen kê đơn phối hợp các thuốc chống nôn trên lâm sàng. Trong các thuốc kháng 5-HT3, palonosetron là thuốc thế hệ hai, có ái lực với thụ thể 5-HT3 cao hơn khoảng 100 lần so với các thuốc thế hệ 1, do đó khuyến cáo dùng liều dự phòng duy nhất 0,25mg trước khi điều trị hoá chất.

#### 4. Kết luận

Buồn nôn và nôn do hóa trị liệu là một trong những triệu chứng thường gặp nhất, ảnh hưởng trực tiếp đến chất lượng cuộc sống cũng như khả năng tuân thủ điều trị của bệnh nhân ung thư. Sử dụng thuốc dự phòng phù hợp trước hóa trị liệu đóng vai trò quan trọng trong kiểm soát tốt biến cố CINV sớm và muộn. Dựa trên các tài liệu chuyên môn về hướng dẫn dự phòng nôn và buồn nôn do hoá trị

liệu trên bệnh nhân ung thư, cần phổ biến và tập huấn các kiến thức liên quan đến hướng dẫn dự phòng nôn và buồn nôn trên bệnh nhân ung thư sử dụng hóa trị liệu tới các bác sĩ điều trị. Ngoài ra, cần tăng cường công tác Dược lâm sàng trong giám sát việc tuân thủ phác đồ dự phòng nôn và buồn nôn do hóa trị liệu trên bệnh nhân ung thư; chủ động phối hợp với các bác sĩ trong việc theo dõi tích cực các biến cố bất lợi xảy ra trên bệnh nhân, cả trong thời gian điều trị ngoại trú để có biện pháp xử trí kịp thời, nâng cao hiệu quả điều trị và chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân ung thư.

### ***Tài liệu tham khảo***

1. Hướng dẫn thực hành dược lâm sàng trong một số bệnh không lây nhiễm ban hành kèm theo Quyết định số 3809/QĐ-BYT ngày 27/8/2019 của Bộ trưởng Bộ Y Tế (Trang từ 314 – 318)
2. Tờ hướng dẫn sử dụng của các thuốc tại Bệnh viện.
3. JM Tipton (2011), *Handbook of cancer chemotherapy*, Lippincott Williams & Wilkins, pp. 615.
4. Navari Rudolph M, Rapoport Bernardo L (2006), *Fast Facts: Chemotherapy-Induced Nausea & Vomiting*, pp 9.
5. Paul J Hesketh MD (2017, sep 26, 2017), "Pathophysiology and prediction of chemotherapy-induced nausea and vomiting", Retrieved, from <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-prediction-of-chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting/print?search=nausea%20and%20vomitting%20assessment%20in%20chemotherapy&source=search>.

**Tổ Thông tin thuốc – Dược lâm sàng  
Bệnh viện Ung bướu Thanh Hóa**