

Российский
онкологический
научный центр
им. Н.Н. Блохина
РАМН, Москва

Лечение тошноты и рвоты, обусловленных химиотерапией

Д-р мед. наук, проф. С.А. Тюлядин

Рациональная противорвотная терапия должна быть неотъемлемой частью проводимого противоопухолевого лечения, так как она обеспечивает нормальное качество жизни пациента и облегчает работу медперсонала.

Тошнота и рвота – это частые осложнения, обусловленные введением противоопухолевых препаратов. Они негативно влияют на психологический статус больных, большинство которых считают тошноту и рвоту наиболее тяжелым испытанием при назначении цитостатиков. Тошнота и рвота может быть причиной развития электролитных нарушений, обезвоживания, аспирационной пневмонии, анорексии, потери массы тела. Все это вместе обуславливает ухудшение качества жизни пациентов. Нередко мучительные тошнота и рвота на фоне химиотерапии являются поводом для увеличения интервалов между циклами, снижения доз препаратов или даже отказа от запланированного лечения, что может быть причиной ухудшения результатов терапии и, в случае высокочувствительной опухоли, не позволяет достигнуть излечения.

Выделяют 3 вида тошноты и рвоты вследствие химиотерапии:

- *острую* – развивающуюся в течение первых 24 ч после введения препаратов;
- *отсроченную* – проявления которой отмечаются в течение последующих 2–6 сут после введения препаратов;
- *преждевременную* – появление которой предшествует введению химиопрепаратов; этот вид тошноты и рвоты может развиваться у больных, получавших ранее химиолучевое лечение, сопровождавшееся тяжелыми тошнотой и рвотой.

Механизм развития тошноты и рвоты до конца не ясен. Очевидно, что ключевую роль играет рвотный центр, локализующийся в области дна IV желудочка головного мозга и координирующий рвотный рефлекс [13]. Основными источниками возбуждения рвотного центра при проведении химиотерапии могут быть:

- хеморецепторная пусковая (триггерная) зона в области дна IV желудочка, которая стимулируется находящимися в крови активными веществами, в частности серотонином;
- желудочно-кишечный тракт через возбуждение n. vagus и симпатических нервов;
- центры коры головного мозга, передающие психогенные стимулы (важнейшая причина возникновения преждевременной рвоты).

Существуют два наиболее вероятных механизма развития острой тошноты и рвоты при проведении химиотерапии. В первом случае метаболиты противоопухолевых препаратов при попадании в желудочно-кишечный тракт с желчью раздражают энтерохромаффинные клетки слизистой оболочки кишечника. Это приводит к высвобождению серотонина и возбуждению рецепторов серотонина (5-НТ₃-рецепторов) окончаний n. vagus. Возбуждение через n. vagus передается в триггерную зону, а оттуда в рвотный центр. Второй механизм является центральным. Обнаружено, что 5-НТ₃-рецепторы содержатся непосредственно в триггерной зоне и могут быть прямо активированы серотонином, выделенным энтерохромаффинными клетками. И в том, и другом случае запускающим механизмом является продукция серотонина энтерохромаффинными клетками с активацией рецепторов серотонина либо в окончаниях n. vagus или непосредственно в хеморецепторной зоне. Вероятно, оба эти механизма одновременно задействованы в развитии острой тошноты и рвоты при проведении химиотерапии.

Известно, что в развитии рвоты принимают участие также и другие рецепторы, имеющиеся на нервных окончаниях или в хеморецепторной зоне. Это рецепторы допамина, холинергические, Н₁- и Н₂-рецепторы гистамина, опиоидные рецепторы и другие. Значение каждого из них пока не определено, и адекватная противорвотная терапия предполагает одновременное применение препаратов, влияющих на активность сразу нескольких видов рецепторов.

Существующие сегодня противорвотные средства представлены в табл. 1. Важнейшим достижением в профилактике острой тошноты и рвоты является разработка и клиническое внедрение *антагонистов рецепторов серотонина*. Эти препараты блокируют рецепторы серотонина, расположенные в хеморецепторной зоне или на нервных окончаниях n. vagus, и тем самым препятствуют передаче возбуждающего сиг-

нала в рвотный центр. Показано, что антагонисты рецепторов серотонина способны купировать развитие острой тошноты и рвоты лучше, чем метоклопрамид, обладая меньшей токсичностью и простотой введения. В настоящее время в клинике доступны несколько препаратов из этой группы. Проведенные клинические испытания показали, что в адекватных дозировках эти препараты одинаково способны купировать развитие

острой тошноты и рвоты у 60–80% больных, получающих высокоэметогенную химиотерапию [4,7,11]. Для каждого препарата из группы антагонистов рецепторов серотонина существует плато терапевтической активности, при достижении которого дальнейшее повышение дозы не приводит к увеличению эффективности [2]. Показано, что однократное назначение антагонистов серотонина эффективно в такой же степени, как мно-

Таблица 1. Противорвотные лекарственные препараты

Механизм действия	Название препарата	Дозы и режим введения	Комментарии
Антагонисты рецепторов серотонина	Ондансетрон (зофран, латран)	Перорально 12–24 мг перед началом лечения; внутривенно 16–32 мг перед началом химиотерапии	Для профилактики острой рвоты все рекомендуемые дозы вводятся однократно перед началом химиотерапии
	Трописетрон (навобан) Гранисетрон (китрил)	5 мг перорально или внутривенно перед началом химиотерапии Перорально 2 мг перед началом химиотерапии. Внутривенно 1 мг перед началом химиотерапии	Повторные введения не ранее чем через 24 ч. Пероральный прием также эффективен, как и внутривенное введение. Комбинация с дексаметазоном более эффективна чем монотерапия антагонистами рецепторов серотонина
	Доласетрон (анзетмет)	100 мг перорально или внутривенно перед началом химиотерапии	Наиболее частые побочные эффекты: головная боль, бессимптомная брадикардия
Антагонисты допамина	Метоклопрамид	Внутривенно 2 мг/кг перед началом химиотерапии и через 2 ч после ее окончания При отсроченной тошноте и рвоте: 30–40 мг перорально 2–4 раза в день в течение 2–3 дней	Может быть использован как альтернатива антагонистам рецепторов серотонина для профилактики острой тошноты и рвоты. Эффективен при купировании отсроченной рвоты
Кортикостероиды	Дексаметазон	20 мг внутривенно или перорально перед началом химиотерапии При отсроченной тошноте и рвоте: 8 мг перорально 2 раза в день в течение 2–3 дней	Для профилактики острой тошноты и рвоты эффективно однократное введение препарата. Используется в комбинации с антагонистами рецепторов серотонина или метоклопрамидом для профилактики как острой, так и отсроченной тошноты и рвоты
Бензодиазепины	Лоразепам (ативан, лорам, мерлит) Диазепам (валиум, седуксен)	1–2 мг перорально или внутривенно каждые 6–12 ч 5 мг перорально или внутривенно каждые 6–12 ч	Используются для профилактики преждевременной рвоты. Возможна ретроградная амнезия. Следует опасаться кумуляции препарата

гократный прием в течение суток. Пероральная форма по своим антиэметогенным свойствам не уступает внутривенному введению препарата [1,9,12]. Поэтому пероральный однократный прием антагонистов рецепторов серотонина является предпочтительным методом профилактики острой тошноты и рвоты [2]. С учетом равной эффективности и токсичности при выборе антагониста рецепторов серотонина решающим является стоимость препарата.

Существенное значение для профилактики острой и лечения отсроченной тошноты и рвоты играет *метоклопрамид*, механизм действия которого обусловлен способностью связываться с рецепторами допамина. Противорвотный эффект метоклопрамида потенцируется назначением кортикостероидов. Метоклопрамид при назначении в высоких дозах (1–2 мг/кг) вызывает экстрапирамидные расстройства. Для их профилактики или в случае появления клиники экстрапирамидных нарушений целесообразно назначение дифенгидамина (димедрола).

Механизм противорвотного действия *кортикостероидов* неизвестен. Препараты этой группы самостоятельно обладают противорвотным эффектом и потенцируют действие антагонистов рецепторов серотонина и метоклопрамида. Чаще всего с этой целью используется дексаметазон. Рандомизированные исследования показали, что максимальный противорвотный эффект ондансетрона наблюдается при добавлении 20 мг дексаметазона по сравнению с 4, 8 или 12 мг [6]. Дексаметазон примерно на одну треть усиливает противорвотный эффект антагонистов серотонина. Так, у больных, получавших цисплатин в дозе 100 мг/м² и более, полное отсутствие тошноты и рвоты наблюдали у 46% больных при назначении ондансетрона и у 61% при назначении комбинации ондансетрона и дексаметазона [3]. В другом рандомизированном исследовании 408 больным, получавшим умеренно эметогенную терапию, назначали дексаметазон, гранисетрон или комбинацию этих двух препаратов. Полное отсутствие рвоты отмечено у 71%, 73% и 93% больных соответственно [6]. Таким образом, сегодня считается обязательным для достижения максимального противорвотного эффекта сочетание антагонистов рецепторов серотонина или метоклопрамида с одновременным назначением дексаметазона.

Бензодиазетины оказывают седативный и амнезирующий эффект и тем самым усиливают действие других антиэметиков. Препараты этой группы самостоятельно применяются для профилактики преждевременной рвоты.

Возникновение тошноты и рвоты, их интенсивность и продолжительность зависят от многих факторов, которые перечислены в табл. 2. Важнейший фактор – это потенциальная эметогенность препарата, которая определяется химическим составом, путями метаболизма и величиной дозы. Классификация эметогенности современных цитостатиков в зависимости от используемой дозы представлена в табл. 3. В зависимости от частоты ожидаемой тошноты и рвоты без профилактического назначения антиэметиков все противоопухолевые препараты делятся на 5 уровней эметогенности [5]. Кратковременная инфузия препарата чаще сопровождается рвотой, чем продленное введение или пероральный прием. *Тошнота и рвота реже возникают у больных пожилого возраста, мужчин, а так-*

Таблица 2. Факторы, влияющие на возникновение и интенсивность тошноты и рвоты при проведении химиотерапии [13]

Химиотерапия:
назначаемые препараты и их комбинации, дозы и режим введения, способ введения.
Больной:
пол, возраст, наличие предшествующей химиотерапии в анамнезе, употребление алкоголя, психоэмоциональные особенности.
Противорвотная терапия:
используемые препараты или их комбинации, дозы и режим введения, путь введения, токсичность.

же лиц, часто употребляющих алкоголь. Отсутствие тошноты и рвоты при проведении предшествующих курсов химиотерапии является важнейшим фактором профилактики преждевременной тошноты и рвоты.

В настоящее время назначение цитостатика в режиме монокимиотерапии достаточно редкое явление. Большинство больных получают комбинированную химиотерапию, в связи с чем актуальным является определение потенциальной эметогенности комбинации. P.J. Hesketh и соавт. (1997) предложили алгоритм оценки [5]. Для этого предлагается первоначально определить наиболее эметогенный препарат в комбинации по уровню его эметогенности. При оценке влияния других препаратов исходят из следующих положений:

- препараты с I уровнем эметогенности не принимаются во внимание;
- наличие одного или двух препаратов со II уровнем увеличивает эметогенность комбинации на 1 уровень по сравнению с самым эметогенным препаратом;
- добавление к комбинации препарата с III или IV уровнем эметогенности увеличивает эметогенность комбинации на 1 уровень.

В качестве примера можно привести следующие варианты определения эметогенности комбинаций:

- 2+2=3 (умеренно эметогенная),
- 2+2+2=3 (умеренно эметогенная),
- 3+2=4 (умеренно эметогенная),
- 3+2+2=4 (умеренно эметогенная),
- 3+3+3=5 (высокоэметогенная).

Выбор терапии для профилактики острой тошноты и рвоты зависит от эметогенности препарата или комбинации. Приводим рекомендуемые схемы для купирования различных типов тошноты и рвоты [10].

• Купирование острой тошноты и рвоты при назначении высоко- или умеренно эметогенных препаратов (частота развития рвоты более 30%, уровень эметогенности III, IV, V)

- Пероральный прием за 30 мин до начала химиотерапии: гранисетрон 2 мг или доласетрон 100 мг,

Таблица 3. Эметогенная активность цитостатиков [5]

Уровень эметогенности	Ожидаемая частота рвоты при отсутствии противорвотной терапии (%)	Препарат	Доза, мг/м ²
V	> 90	Цисплатин Дакарбазин Мелфалан Эмбихин Цитарабин Циклофосфан Кармустин Ломустин Стрептозоцин	≥ 75 > 500 180 6 > 1000 60 мг/кг ≥ 200 ≥ 60 > 500
IV	60–90	Цисплатин Дакарбазин Цитарабин Циклофосфан Ломустин Доксорубицин Метотрексат Митомин Прокарбазин	60–75 < 500 250–1000 1000–2000 < 60 75 ≥ 250 10 100
III	30–60	Цисплатин Циклофосфан Метотрексат Доксорубицин 5-фторурацил Винбластин Тенипозид Аспарагиназа Карбоплатин Ифосфамид Этопозид	< 60 500–1000 ≥ 100 > 20 < 75 ≥ 1000 6 60 – 70 > 5000 ЕД > 120 1200 > 100
II	10–30	Метотрексат 5-фторурацил Доксорубицин Цитарабин Блеомицин Меркаптопурин Митоксантрон	< 100 < 1000 ≤ 20 ≤ 20 10 100 10 -1 4
I	< 10	Винкристин Лейкеран Тиогуанин Интерферон	1,4 1 – 3 100 Индивидуально

или трописетрон 5 мг,
или ондансетрон 12–24 мг
+ дексаметазон 20 мг
± лоразепам 1–2 мг.

При невозможности перорального приема внутривенно перед началом химиотерапии:
гранисетрон 1 мг

или доласетрон 100 мг,
или трописетрон 5 мг,
или ондансетрон 16–24 мг
+ дексаметазон 20 мг
± лоразепам 1–2 мг.

• При необходимости ежедневного введения эметогенных цитостатиков данная схема используется ежедневно.

• **Купирование острой тошноты и рвоты при назначении слабоэметогенных препаратов (частота развития рвоты 10–30%, уровень эметогенности II)**

Пероральный прием за 30 мин до начала химиотерапии:

- + дексаметазон 20 мг
- ± лоразепам 1–2 мг.

При невозможности перорального приема внутривенно перед началом химиотерапии:

- дексаметазон 20 мг
- ± лоразепам 1–2 мг.

• **Купирование отсроченной тошноты и рвоты**

• Дексаметазон 8 мг перорально дважды в день 2–4 дня
+ метоклопрамид 30–40 мг перорально 2–4 раза в день 2–4 дня

или антагонист рецепторов серотонина:

ондансетрон 8 мг перорально дважды в день 2–4 дня,
гранисетрон 1 мг перорально дважды в день 2–4 дня,
трописетрон 5 мг перорально дважды в день 2–4 дня.

• **Купирование преждевременной рвоты**

Преждевременные тошнота и рвота развиваются при проведении повторных циклов химиотерапии, причем только у тех пациентов, у которых ранее имело место развитие хотя бы одного эпизода острой тошноты и рвоты. В этом случае тошнота и рвота возникают при подготовке больного к введению цитостатиков (вид медицинского персонала, шприцов и капельниц с введенными препаратами и т. д.), а иногда только от одной мысли о предстоящем лечении. Частота этого осложнения составляет до 30%. Очевидно, что преждевременные тошнота и рвота имеют совсем иные механизмы, чем острая и отсроченная, поэтому использование антагонистов рецепторов серотонина и допамина в этой ситуации будет неэффективным. Самым эффективным методом борьбы с преждевременными тошнотой и рвотой является профилактика острой тошноты и рвоты на предшествующих курсах лечения. Учитывая психогенный характер этого осложнения,

целесообразно применение седативных средств (диазепам 5 мг или лоразепам 1–2 мг каждые 6–12 ч должны быть включены в схемы противорвотной терапии).

• **Купирование рвоты, обусловленной проведением лучевой терапии**

За 30 мин перед сеансом лучевой терапии:

+ метоклопрамид 30–40 мг перорально
или антагонист рецепторов серотонина:
ондансетрон 8 мг перорально дважды в день 2–4 дня,
гранисетрон 1 мг перорально дважды в день 2–4 дня,
трописетрон 5 мг перорально дважды в день 2–4 дня.

При проведении противорвотной терапии необходимо каждый раз оценивать ее эффективность. В настоящее время в большинстве проведенных исследований использовали следующие критерии эффективности антиэметиков [13]:

полный эффект – отсутствие рвоты в течение 24 ч после последнего введения противорвотных препаратов и наличие только слабой тошноты;

частичный эффект – один эпизод рвоты в течение 24 ч или наличие тошноты, вплоть до сильной;

без эффекта – два эпизода рвоты и более, наличие сильной тошноты, требующей дополнительного назначения антиэметиков.

В последние годы достигнут значительный прогресс в прогнозировании эметогенности различных противоопухолевых препаратов и их комбинаций, а также в профилактике развития тошноты и рвоты. Сегодня в руках онколога имеется целый набор эффективных противорвотных препаратов, с помощью которых удается купировать развитие этого осложнения у большинства больных, получающих химиотерапию. Рациональная противорвотная терапия должна быть неотъемлемой частью проводимого противоопухолевого лечения, так как она обеспечивает нормальное качество жизни пациента и облегчает работу медперсонала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beck T.M., Hesketh P.J., Madajewicz S. et al. Stratified, randomised, double-blind comparison of intravenous Ondansetron administered as a multiple-dose regimen versus two single-dose regimens in the prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting// *J. Clin. Oncol.* – 1992. – Vol. 10. – P. 1969–1975.
2. Gandara D.R., Rollam F., Warr D. et al. Consensus proposal for 5HT₃ antagonists in the prevention of acute emesis related to highly emetogenic chemotherapy. Dose, schedule, and route of administration. Support// *Care Cancer.* – 1998. – Vol. 6. – P. 237–245.
3. Hesketh P.J., Harvey W.H., Harker W.G. et al. A randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron alone and in combination with intravenous dexamethasone in the prevention of nausea and vomiting associated with high-dose cisplatin// *J. Clin. Oncol.* – 1994. – Vol. 12. – P. 596–601.
4. 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// *Ibid.* – 1996. – Vol. 14. – P. 2242–2249.
5. Hesketh P.J., Kris M.G., Grunberg S.M. et al. Proposal for classifying acute emetogenicity of cancer chemotherapy// *Ibid.* – 1997. – Vol. 15. – P. 103–109.
6. Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer// *N. Engl. J. Med.* – 1995. – Vol. 332. – P. 1–4.
7. Italian Group for Antiemetic Research. Ondansetron versus granisetron, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin-induced emesis. Italian Group of Antiemetic Research// *Ann. Oncol.* – 1995 (b). – Vol. 6. – P. 805–810.
8. Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced emesis// *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16. – P. 2937–2942.
9. Kaizer L., Warr D., Hoskins P. et al. Effects of schedule and maintenance on the antiemetic efficacy of ondansetron combined with dexamethasone in acute and delayed nausea and emesis in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: a phase III trial by the National Cancer Institute of Canada Clinical trial Group// *Ibid.* – 1994. Vol. 12. – P. 1050–1057.
10. National Comprehensive Cancer Network antiemetics practice guidelines, Vol.2. NCCN proceedings// *Oncology.* – 1997. – Vol. 11. – P. 57–89.
11. Navari R., Gandara D., Hesketh P. et al. Comparative clinical trial of granisetron and ondansetron in the prophylaxis of cisplatin-induced emesis. The Granisetron Study Group// *J. Clin. Oncol.* – 1995 (a). – Vol. 13. – P. 1242–1248.
12. Seynaeve C., Schuller J., Buser K. et al. Comparison of the antiemetic efficacy of Ondansetron given as either a continuous infusion or a single intravenous dose, in acute cisplatin-induced emesis. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study// *Brit. J. Cancer.* – 1992. – Vol. 66. – P. 192–197.
13. Tonato M., Roila F., Del Favero A. Management of nausea and vomiting// *Handbook of supportive care/ Eds. J.Klastersky, S.C.Schimppf, H.J.Senn.* – New York, Basel, Hong Kong: Mersel Dekker Inc., 1995. – P. 99–123.