

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

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ЛИМФОМАМИ

В.В. Птушкин

Неходжкинские лимфомы (НЛ), как правило, высокочувствительны к химиолучевой терапии. Проведение химиолучевой терапии сопряжено с развитием целого ряда осложнений, среди которых наиболее клинически значимы миелосупрессия, лучевые реакции, в частности пневмониты, тошнота и рвота, кардиотоксичность. Интенсификация терапии в целом позволяет повысить эффективность лечения, но и увеличивает его токсичность.

Неходжкинские лимфомы (НЛ), как правило, высокочувствительны к химиолучевой терапии. Режим химиотерапии первой линии СНОР (доксорубин, циклофосфамид, винкристин и преднизолон), остающийся стандартом лечения в группе больных с НЛ высокой и промежуточной степени злокачественности, позволяет достичь 40–60% полных ремиссий при долговременной безрецидивной выживаемости 30–35% [9].

Проведение химиолучевой терапии сопряжено с развитием целого ряда осложнений, среди которых наиболее клинически значимы миелосупрессия, лучевые реакции, в частности пневмониты, тошнота и рвота, кардиотоксичность.

Интенсификация терапии в целом позволяет повысить эффективность лечения, но и увеличивает его токсичность [4, 5, 11, 28, 29].

Нейтропения и инфекция. Особенно опасным из проявлений миелотоксичности является развитие нейтропении, принципиальная роль которой в возникновении тяжелой инфекции была выявлена более 30 лет назад [2]. В основе терапевтического подхода к больным с инфекцией и нейтропенией лежит максимально раннее начало эмпирической антимикробной терапии препаратами широкого спектра действия.

В западной литературе для характеристики пациентов с подобными осложнениями широко используется термин «фебрильная нейтропения». Согласно критериям Американского общества инфекционных заболеваний (IDSA), этим термином обозначают не менее чем двукратное за сутки повышение температуры тела $>38,0^{\circ}\text{C}$ или однократное повышение температуры тела $>38,3^{\circ}\text{C}$ при содержании нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$ [17]. Возникновение данного симптомокомплекса служит основанием для проведения соответствующих диагностических процедур (тщательного осмотра больного, рентгеновского обследования грудной клетки и, при показаниях, УЗИ брюшной полости, бактериологического исследования крови и всех потенциальных очагов инфекции) и немедленного начала эмпирической антибиотикотерапии.

Исторически для лечения инфекции у пациентов с нейтропенией часто использовались комбинации антибиотиков, активных против различных грамотрицательных возбудителей (включая синегнойную палочку) и обладающих синергизмом *in vitro*. Как правило, это были комбинации бета-лактамов и аминогликозидов. Появление в клинической практике активных антибиотиков с широким спектром действия, таких как цефтазидим (фортум), имипенем (тиенам), меропенем (меронем), цефепим (максипим), пиперациллин/тазобактам (тазоцин), открыло новые возможности терапии. В сравнительных клинических исследованиях было показано, что применение этих антибиотиков в монотерапии не менее эффективно, чем их использование в комбинации с аминогликозидами. Исключение составил лишь цефтазидим в условиях грамотрицательной бактериемии. В этом случае амикацин значительно усиливал эффект цефтазидима и снижал инфекционную летальность [10]. Эти факты подвергают серьезному сомнению преимущество комбинации бета-лактамов с аминогликозидами при лечении фебрильной нейтропении, по крайней мере, в сравнении с монотерапией карбапенемами и цефепимом.

Выбор в пользу применения комбинации с включением аминогликозидов может быть сделан при высокой частоте выделения в данном стационаре грамотрицательных возбудителей, резистентных к различным бета-лактамным антибиоти-

кам, или риске грамотрицательной бактериемии. Последняя возникает чаще у пациентов с нейтропенией $<0,1 \times 10^9/\text{л}$ длительностью более 10 сут. Дополнительными признаками бактериемии могут быть лихорадка, превышающая 39°C , гипотония, нарушения функции внутренних органов (табл. 1).

Таблица 1

Клинические и лабораторные признаки высокого риска бактериемии и осложнений фебрильной нейтропении

Общие характеристики
Статус больного по ECOG 2 и более (менее 70 по Карновскому)
Рецидив лейкоза
<7 дней после химиотерапии до возникновения фебрильной нейтропении

Клинические проявления
Температурный пик более 39°C
Гипотония
Тахикардия
Клинические проявления инфекции

Лабораторные данные
Содержание нейтрофилов $<0,1 \times 10^9/\text{л}$
Содержание моноцитов $<0,1 \times 10^9/\text{л}$
Содержание тромбоцитов $<50 \times 10^9/\text{л}$
С-реактивный белок $>90 \text{ мг/л}$
Остаточный азот $>260 \text{ мг/л}$
ЛДГ $>550 \text{ ед./л}$
Глюкоза $>7,8 \text{ ммоль/л}$
Повышенный уровень прокальцитонина ???
Повышенный уровень ИЛ – 8???

Прогностические индексы
 >21 балла по шкале MASCC

В отделениях, где с высокой частотой выделяются резистентные к метициллину стафилококки, резистентные к пенициллину стрептококки и при высоком риске грамположительной катетерной инфекции (целлюлит), исходно рекомендуют добавление к первой схеме антибактериальной терапии гликопептидов (ванкомицин или тейкопланин). Эти комбинации применяются также при колонизации штаммами *S. aureus*, резистентными к метициллину, а также пневмококками, резистентными к пенициллину и цефалоспорином. Дополнительным основанием для включения гликопептидов в первую схему терапии является выявление роста грамположительных возбудителей из гемокультуры до определения их чувствительности.

До последнего времени лихорадка, возникающая у больного с нейтропенией, являлась основанием для обязательной госпитализации и проведения лечения в стационаре. В дальнейшем была разработана система оценки факторов риска фебрильной нейтропении (табл. 2); при сумме баллов ≥ 21 риск амбулаторной терапии данного осложнения минимален [19]. На основании результатов соответствующих исследований одним из новых стандартов лечения фебрильной нейтропении при низком риске осложнений (≥ 21 баллов по шкале MASCC) стала комбинация ципрофлоксацина и амоксицикла, назначаемых перорально, которая оказалась равноэффе-

Таблица 2.
Факторы риска развития фебрильной нейтропении MASCC

Факторы риска	Баллы
Минимальные симптомы опухоли	5
Умеренные симптомы опухоли	3
Отсутствие гипотонии	5
Отсутствие ХНЗЛ	4
Отсутствие гемобластоза (солидная опухоль)	4
Отсутствие инвазивной грибковой инфекции	4
Амбулаторный статус	3
Отсутствие дегидратации	3
Возраст моложе 60 лет	2

тивной стандартной внутривенной терапии цефтазидимом [20].

Эффективность начальной схемы лечения инфекции у больных с нейтропенией определяется в течение 48–96 ч. При сохранении гипертермии на фоне стабильного состояния пациента выбранная схема может быть продолжена в течение 5–7 сут. У 30–70% пациентов состояние прогрессивно ухудшается, несмотря на проводимую терапию, или симптомы инфекции возвращаются через некоторое время. Сравнительно часто неэффективность начальной терапии обусловлена присутствием в качестве возбудителей стафилококков, резистентных к метициллину, и стрептококков, резистентных к пенициллину. Они обладают высокой устойчивостью к большинству бета-лактамов и аминогликозидов. Препаратами выбора для лечения этих инфекций являются гликопептиды (ванкомицин и тейкопланин) и линезолид. До последнего времени сохранение лихорадки на фоне антибиотикотерапии широкого спектра действия служило основанием для эмпирического (без выделения представителей полирезистентной грамположительной флоры) добавления гликопептидов. Сейчас обоснованность этих рекомендаций подвергается сомнению [6]. Дополнительными аргументами более экономного применения гликопептидов являются нефротоксичность и риск развития резистентности.

Еще одной частой причиной неэффективности начальной схемы лечения фебрильной нейтропении является грибковая инфекция [24], признаками которой являются стабильно высокая лихорадка, несмотря на введение антибиотиков широкого спектра действия, а также инфильтраты в легких. С учетом трудностей диагностики грибковой инфекции считается принятым назначать противогрибковые средства пациентам, лихорадящим в течение 5 дней на фоне антибиотикотерапии широкого спектра действия.

Амфотерицин В, благодаря широкому спектру активности, включающему грибы рода кандиды и аспергиллы, и относительно низкому уровню резистентности, остается до настоящего времени одним из наиболее широко используемых противогрибковых препаратов [27]. Применение амфотерицина В не лишено побочных действий. К непосредственной его токсичности чаще всего относят лихорадку, озноб и миалгии, а к отсроченной – не-

фротоксичность. Меньшим отрицательным влиянием на почки обладают липидные формы амфотерицина В, в частности, его липосомальная форма – амбизом. Перспективной группой противогрибковых препаратов широкого спектра активности являются также эхинокандины (каспофунгин), обладающие сходной с амбизомом эффективностью и более благоприятным спектром токсичности [37].

Алгоритм назначения противоиных препаратов при фебрильной нейтропении представлен в табл. 3.

Применение гемоцитокинов для борьбы с миелодепрессией. Долгое время борьба с миелодепрессией вследствие назначения цитостатиков носила симптоматический характер и включала в себя назначение антибиотиков с профилактической или лечебной целью, а также трансфузии тромбоконцентрата и эритроцитарной массы соответственно при тромбоцитопении и ане-

мии. После открытия и получения в рекомбинантной форме гемоцитокинов, специфических стимуляторов соответствующих ростков кроветворения, преодоление миелодепрессии приобрело патогенетический характер. Многочисленные контролируемые исследования показали достоверное (на 40%) уменьшение числа инфекционных осложнений после миелодепрессивной химиотерапии у пациентов, получавших Г-КСФ, по сравнению с контрольной группой [7, 34]. Необходимость в повторных госпитализациях и потребность в антибиотикотерапии в группе филграстима снизилась почти в 2 раза.

Фармакоэкономические исследования показали, что применение Г-КСФ оправданно при риске развития инфекции 40% и выше. Эти данные легли в основу рекомендаций Американского общества клинических онкологов (ASCO), в соответствии с которыми первичная профилактика Г-КСФ после химиотерапии целесообразна

Таблица 3

Алгоритм назначения противоиных препаратов при фебрильной нейтропении в соответствии с рекомендациями IDSA (2002 г.)

Выявление гипертермии (>38,3°C) у пациента с нейтропенией ($0,5 \times 10^9 / л$)				
<ul style="list-style-type: none"> • <i>диагностические мероприятия (посев крови и очагов потенциального поражения, физикальное и инструментальное обследование);</i> • <i>оценка степени риска фебрильной нейтропении (табл. 1,2);</i> • <i>оценка необходимости включения ванкомицина в схему начальной терапии;</i> • <i>при низком риске оценка возможности пероральной терапии</i> 				
Низкий риск		Высокий риск		
Пероральная терапия возможна	Пероральная терапия невозможна			
Ванкомицин не нужен			Ванкомицин нужен	
	Монотерапия	Комбинация	Ванкомицин +	
Ципрофлоксацин+ амоксициллин/клавуланат	Цефепим, цефтазидим или карбапенем	Аминогликозид+пиперациллин, тазоцин, цефепим, цефтазидим или карбапенем	Монотерапия или комбинация	
Оценка эффекта через 3–5 дней				
Нормализация температуры тела, улучшение состояния, но сохраняется нейтропения		Сохранение лихорадки		
Патоген не выделен	Патоген выделен	Состояние стабильное	Признаки прогрессирования инфекции	
Продолжить ту же схему или перейти на пероральную терапию при низком риске	Подобрать антибиотик по чувствительности	Продолжить терапию (отменить ванкомицин)	Смена антибиотиков	Добавление противогрибковых препаратов ± смена антибиотиков
			Признаки прогрессирования инфекции	
			Дополнительное инструментальное обследование (БАЛ, биопсия, КТ) и бакобследование (ПЦР)	
			Данные получены	Данные не получены
			Подбор терапии в соответствии с полученными данными	Добавить противовирусные препараты или препараты для атипичных возбудителей

при риске развития нейтропенической инфекции после курса химиотерапии 40% и выше или в случаях, когда нейтропения препятствует достижению запланированной интенсивности химиотерапии. Кроме того, миелоцитокины могут быть назначены для первичной профилактики пациентам с заведомо высоким риском длительной постцитостатической гипоплазии костного мозга (опухолевое поражение костного мозга, множественные предшествующие курсы химиотерапии или облучение тазовой области) даже при негемодепрессивной химиотерапии. К этой категории относятся также больные старше 70 лет, которым, согласно рекомендациям Международного общества гериатрической онкологии (SIOG) и Национальной раковой сети США (NCCN), при проведении химиотерапии средней интенсивности (СНОР) показано профилактическое назначение гемостимуляторов (Г-КСФ или ГМ-КСФ) в плановом порядке [41].

Тромбоцитопения и геморрагические осложнения. Химиотерапия нередко осложняется кровотечениями вследствие тромбоцитопении. Геморрагические осложнения, особенно при наличии сопутствующей инфекции, представляют большую опасность. Основным методом их предотвращения является трансфузия донорской тромбоплазмы или тромбоконцентрата. Пороговым содержанием тромбоцитов, при котором крайне редко отмечаются спонтанные кровотечения, считается $20 \times 10^9/\text{л}$. У пациентов с острыми нелимфобластными лейкозами, получающих химиотерапию, не отмечается геморрагических осложнений при содержании тромбоцитов на уровне $5 - 10 \times 10^9/\text{л}$, если нет инфекции или коагулопатии. У больных с острыми лимфобластными лейкозами аналогичный уровень безопасности достигается при содержании тромбоцитов более $20 \times 10^9/\text{л}$. При проведении хирургических вмешательств необходимо достижение уровня тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$.

С заместительной целью используют тромбоплазму, полученную после центрифугирования 400 мл крови. Этот продукт содержит обычно $5,5 \times 10^{10}$ тромбоцитов; при глубокой тромбоцитопении требуется применение 6–8 доз каждые 2–3 дня. Альтернативой является тромбоконцентрат, получаемый от донора, у которого за сеанс цитафереза обрабатывается около 5 л крови. Тромбоконцентрат содержит $3 - 5 \times 10^{11}$ тромбоцитов. Преимуществом использования тромбоконцентрата является меньший риск аллоиммунизации, так как пациент контактирует с тромбоцитами значительно меньшего числа доноров. Помимо аллоиммунизации, переливание донорских гемопрепаратов сопряжено с риском трансфузиологических реакций, передачи вирусов гепатита и иммунодефицита человека, что стимулировало развитие альтернативных подходов предотвращения тромбоцитопении. Одним из них является стимуляция тромбоцитарного роста гемопоэза.

Применение рекомбинантного ИЛ-11 (опрелвекин) у больных, получавших химиотерапию, сопровождалось дозозависимым увеличением количества мегакариоцитов в костном мозге и тромбоцитов в крови, а

также уменьшением выраженности и длительности тромбоцитопении. Назначение ИЛ-11 сопровождалось анемизацией, слабостью, отечностью и нарушением деятельности сердечно-сосудистой системы. Небольшое контролируемое исследование по вторичной профилактике тромбоцитопении после химиотерапии показало снижение потребности в трансфузии тромбоцитов (70% против 96% в группе ИЛ-11 и плацебо соответственно; $p < 0,05$) [18]. Использование данного стимулятора продукции тромбоцитов оказалось безуспешным у больных с острыми лейкозами после интенсивной химиотерапии или после трансплантации костного мозга [35]. Препарат был разрешен для клинического применения.

Открытие и получение в рекомбинантной форме тромбопоэтина – фактора роста и развития мегакариоцитов (ФРРМ) позволило значительно продвинуться в терапии постхимиотерапевтической тромбоцитопении. Разработаны два рекомбинантных цитокина: 1) связанный с полиэтиленгликолем (ПЭГ) рекомбинантный человеческий ФРРМ и 2) гликолизированный рекомбинантный человеческий ФРРМ. Препараты уменьшают выраженность тромбоцитопении, ликвидируют потребность в трансфузиях тромбоконцентрата [23, 36].

Анемия. Патогенез анемии при опухолевых заболеваниях многообразен. Химиотерапия, особенно с включением препаратов платины, значительно увеличивает количество больных со сниженным уровнем гемоглобина крови. Будучи даже умеренной, анемия значительно снижает качество жизни пациентов, а также ухудшает переносимость инфекций и других осложнений. Гемотрансфузии, применяемые для коррекции анемии, как уже отмечалось, несут серьезную опасность передачи вирусов гепатита и иммунодефицита человека, а также вызывают развитие гемосидероза внутренних органов и оказывают иммунодепрессивное воздействие [22].

Стимуляция эритропоэза является альтернативой переливанию донорских эритроцитов. Эритропоэтин – один из ключевых цитокинов, с точки зрения регуляции эритропоэза. Он стимулирует пролиферацию эритроидных предшественников в костном мозге и увеличивает срок их жизни за счет антиапоптотического действия. В конечном итоге, эритропоэтин вызывает увеличение продукции эритроцитов костным мозгом [26].

Американское общество клинических онкологов рекомендует в первую очередь исключить обратимые причины анемии (недостаток питательных факторов, кровопотери, гемолиз, опухолевая инфильтрация костного мозга). После этого пациентам с уровнем гемоглобина $< 100 \text{ г/л}$ (при наличии сопутствующих сердечных или легочных заболеваний – $< 110 \text{ г/л}$) рекомендуется назначение рекомбинантного эритропоэтина в дозе 150 ЕД/кг 3 раза в неделю или 10000 ЕД 3 раза в неделю. Если в течение 4 нед терапии уровень гемоглобина не повысится более чем на 10 г/л, то доза эритропоэтина удваивается, а в случае неуспеха в последующие 4 нед терапии препарат отменяют. В связи с быстрым потреблением железа

целесообразно назначать его препараты на фоне терапии эритропоезином.

Лучевые поражения легких. Поражения легких не редкость у больных с лимфомами. Они могут возникать вследствие распространения основного заболевания, а также как побочные эффекты цитостатического или лучевого воздействия. В основе патогенеза лучевого поражения легких лежит повреждение эндотелиальных (капилляры) и эпителиальных (альвеолярные пневмоциты 1-го типа) клеток [14, 40]. На развитие клинически значимого осложнения влияет целый ряд факторов, среди которых наиболее значимыми являются объем облучения и полученная доза. Считается, что облучение более 10% легочных полей является критической величиной для развития пневмонитов [21]. Крайне редко они возникают при кумулятивной дозе <20 Гр, при дозе >60 Гр частота резко возрастает.

По срокам развития и гистопатологическим особенностям изменения в легких после облучения делятся на ранние (до 2 мес), промежуточные (2–9 мес) и поздние (более 9 мес) [13].

Клинические проявления пневмонита обычно развиваются спустя 2–3 мес (от 1 до 6 мес) после окончания облучения. Раннее начало чаще ассоциируется с тяжелым течением. Среди клинических проявлений на первом месте стоит одышка от умеренной до дистресс-синдрома в зависимости от объема поражения. Кроме того, пациентов беспокоит непродуктивный кашель, а в поздних стадиях тяжелых пневмонитов может иметь место легочное кровотечение. Лихорадка непостоянна, но в ряде случаев бывает высокой. Боли в грудной клетке обычно отражают плевральный процесс или связаны с мышечным напряжением при упорном кашле.

Клиническое обследование редко выявляет выраженные симптомы легочного поражения. Среди них следует отметить учащение дыхания и цианоз, признаки плеврита на стороне поражения, а также в редких случаях симптомы правожелудочковой недостаточности с формированием легочного сердца. Признаки пневмонита могут постепенно затихать, но в ряде случаев развивается выраженный фиброз, в том числе и при отсутствии клинических признаков пневмонита. Диагностические тесты не всегда позволяют отличить радиационное поражение от специфического, и в некоторых случаях приходится прибегать к биопсии легкого [39].

Чаще других при лечении пневмонитов используют кортикостероиды, антибиотики и антикоагулянты. Стероиды не дают значимого эффекта при назначении профилактически в период облучения. Наоборот, их использование в схемах лечения (СНОР) провоцирует развитие выраженных пневмонитов в случае быстрой отмены. Постепенная отмена преднизолона не сопровождается этим осложнением. Кортикостероиды (преднизолон 1 мг/кг в течение нескольких недель) способны быстро ослаблять или полностью купировать симптомы пневмонита [31]. Антибиотики и антикоагулянты не оказывают значимого эффекта в предотвращении

или лечении лучевого поражения легких [25]. В ряде работ обсуждается возможность использования с этой целью блокаторов свободных радикалов (амифостин) и ингибиторов ангиотензин превращающего фермента (АПФ) (капотен) [38].

Кардиотоксичность. Среди кардиотоксических препаратов, используемых при лечении лимфом, на первом месте стоят антрациклины [22]. Кардиотоксичность доксорубицина, наиболее часто применяемого антрациклина у больных с лимфомами, может развиваться остро, в течение нескольких дней или недель лечения, а также проявляться через месяцы и даже годы после окончания терапии.

Ранняя токсичность отмечается редко. Она проявляется в основном миоперикардитом, который может прогрессировать в течение нескольких недель от начала терапии. Чаще ранняя токсичность развивается у пожилых пациентов и больных, получивших большие разовые дозы антрациклинов. Клинически могут отмечаться суправентрикулярные или желудочковые аритмии, редко принимающие жизнеопасный характер. Патогенез этих явлений не до конца понятен, и в качестве терапевтических мероприятий рекомендуют симптоматические подходы (антиаритмики, препараты калия).

Значительно большую клиническую значимость имеет хроническая кардиомиопатия, являющаяся необратимой и жизнеопасной. Степень ее выраженности и риск развития, как правило, коррелируют с суммарной дозой доксорубицина: риск минимален при кумулятивной дозе <400 мг/м² и возрастает при кумулятивной дозе >450 мг/м². В последние годы было показано, что сердечная недостаточность, возникающая вследствие кардиомиопатии, может отчасти быть скорректирована применением некоторых препаратов (антагонисты АПФ).

Успех лечения определяется временным интервалом между назначением антрациклинов и началом клинических проявлений кардиомиопатии. При коротком (менее 4 нед) интервале прогноз неблагоприятный. Клинически кардиомиопатия может протекать скрыто. Одним из первых симптомов является тахикардия, сохраняющаяся длительное время после физической нагрузки, а также исчезновение дыхательной аритмии (урежение ЧСС при глубоком вдохе). ЭКГ находки чаще неспецифичны. В плазме крови иногда отмечается повышенный уровень кардиоспецифических ферментов. Ультразвуковое исследование фракции выброса левого желудочка, особенно проводимое в динамике, является чувствительным тестом в диагностике этого осложнения. В некоторых сложных случаях прибегают к биопсии сердца.

Учитывая неблагоприятный прогноз антрациклиновых кардиомиопатий, большое внимание уделяют их предотвращению. В первую очередь, это отмена данной группы препаратов при достижении максимально допустимой кумулятивной дозы (для доксорубицина – 450 мг/м²) или ранее, если при динамическом ЭКГ-исследовании отмечается снижение вольтажа или изменения конечной части желудочкового комплекса. Некоторые авторы рекомен-

дуют снижение принятой границы кумулятивной дозы до 300 мг/м² у больных старше 70 лет и лиц, имеющих сопутствующую сердечную патологию. Другим подходом является применение длительной (48- или 96-часовой) инфузии антрациклинов [32]. Среди большого количества потенциальных кардиопротекторов (витамин Е, аскорбиновая кислота, верапамил, блокаторы α -адренорецепторов и др.) наилучшие результаты получены при использовании декстрозоксана (кардиооксан) [33].

При отсутствии клинических проявлений кардиомиопатии и наличии сопутствующих болезней, ухудшающих работу сердца (гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца), их лечению уделяют чрезвычайное внимание. Активные препараты чаще назначают при падении фракции выброса левого желудочка $\leq 40\%$. В ранних стадиях используют ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы [15]. На более поздних стадиях сердечной недостаточности применяют диуретики. При значительном расширении левого желудочка и возникновении аритмий к терапии добавляют непрямые антикоагулянты или антиагреганты.

Тошнота и рвота. Стандартная химиотерапия первой линии у больных лимфомами осложняется выраженной тошнотой и рвотой в 10% случаев. Значительно чаще это осложнение встречается при использовании режимов второй линии, включающих препараты платины (DHAP, ESHAP) или ифосфамид (ICE). Тошнота и рвота относятся к побочным действиям цитостатиков, чрезвычайно тяжело переносимых больными. Дегидратация, анорексия, электролитные нарушения и кровотечения вследствие надрывов слизистой оболочки желудка (синдром Мэллори – Вейсса) нередко осложняют высокоэметогенную терапию.

Одним из главных механизмов реализации рвотного действия большинства цитостатиков является стимуляция рецепторной триггерной зоны, расположенной в ареа постrema на дне IV желудочка головного мозга [1].

Принципиальным достижением в лечении острой тошноты и рвоты стало открытие в 1991 г. антагонистов

5-НТ₃-рецепторов серотонина – группы эффективных и хорошо переносимых препаратов. В настоящее время в клинической практике широко используются три препарата этой группы: гранисетрон (китрил), ондасетрон (зофран, латран) и трописетрон (навобан). Различия между ними касаются в основном их фармакокинетических параметров [12]. Сравнительные клинические исследования в большинстве случаев не выявили преимуществ какого-либо из этих препаратов. В соответствии с рекомендациями ASCO, все селективные антагонисты 5-НТ₃-рецепторов в эквивалентных дозах равноэффективны и безопасны. Эти препараты можно вводить один раз в сутки и предпочтительным путем введения, с экономической точки зрения, является пероральный. Эффективность метоклопрамида в высоких дозах при профилактике и лечении острой тошноты и рвоты сопоставима с селективными антагонистами 5-НТ₃-рецепторов, однако, побочные эффекты значительно более выражены.

В качестве противорвотных средств широко применяются также кортикостероиды, способные повысить эффективность антагонистов 5-НТ₃-рецепторов на 25–30% [30].

У части пациентов тошнота и рвота сохраняются, несмотря на профилактику. Как правило, менее успешна терапия отсроченной тошноты и рвоты. Подходы к терапии рефрактерной и отсроченной тошноты и рвоты разработаны недостаточно. В некоторых исследованиях гранисетрон оказывался эффективным у половины больных, не ответивших на ондасетрон после первого курса высокоэметогенной терапии [8].

Одним из перспективных направлений лечения рефрактерной и отсроченной тошноты и рвоты является использование нового класса антиэметиков – антагонистов NK-1-рецепторов. Результаты недавно опубликованных контролируемых исследований показывают, что добавление первого препарата этого класса (апрепитант) к комбинации гранисетрона и дексаметазона значительно усилило контроль как острой, так и отсроченной тошноты и рвоты после высокоэметогенных курсов химиотерапии [16].

Литература

1. Andrews P.L., Davis C.J., Bingham S. et al. The abdominal visceral innervation and the emetic reflex: pathways, pharmacology, and plasticity // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1990. – Vol. 68. – 325-345.
2. Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S. et al. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukaemia // Ann. Int. Med. – 1966. – Vol.64. – P.328-335.
3. Brunson M.E., Alexander J. Mechanisms of transfusion-induced immunosuppression // Transfusion. – 1990. – Vol.30. – P.651-656.
4. Cabanillas F., Velasquez E., McLaughlin P. et al. Results of recent salvage chemotherapy regimens for lymphoma and Hodgkin's disease // Seminars in Hematology. – 1988. – Vol.25. – P.47-50.
5. Coiffier B., Lepage E., Briere A. et al. CHOP Chemotherapy plus Rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma // NEJM. – 2002. – Vol.346 – P.235-242.
6. Cometta A., Kern W.V., De Bock R. et al. Vancomycin versus placebo for treating persistent fever in patients with neutropenic cancer receiving piperacillin-tazobactam monotherapy // CID. – 2003. – Vol.37. – P.382-389.
7. Crowford J., Ozer H., Stoller R. et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer // NEJM. – 1991. – Vol.325. – P.164-169.
8. de Wit R., de Boer A.C., Linden G.H. 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 // Brit. J. Cancer. – 2001. – Vol.85. – P.1099-1101.

9. DeVita V.T. Jr., Canellos G.P., Chabner B. et al. Advanced diffuse histiocytic lymphoma, a potentially curable disease // *Lancet*. – 1975. – Vol.1. – P.248-250.
10. EORTC International Antimicrobial Therapy Co-operative Group. Ceftazidim combined with short or long course of ampicillin for empirical therapy of gram-negative bacteraemia in cancer patients with neutropenia // *NEJM*. – 1987. – Vol.317. – P. 1692-1698.
11. Fisher R., Gaynor E.R., Dahlborg S. et al. Comparison of a Standard Regimen (CHOP) with Three Intensive Chemotherapy Regimens for Advanced Non-Hodgkin's Lymphoma // *NEJM*. – 1993. – Vol.328. – P.1002-1006.
12. Gebauer A., Merger M., Kilbinger H. Modulation by 5-HT₃ and 5-HT₄ receptors of the release of 5-hydroxytryptamine from the guinea-pig small intestine // *Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol.* – 1993. – Vol.347. – P.137-140.
13. Gross N.J. Pulmonary effects of radiation therapy // *Ann. Int. Med.* – 1977. – Vol.86. – P. 81-86.
14. Gross N.J. The pathogenesis of radiation-induced lung damage // *Lung*. – 1981. – Vol. 159. – P.115-119.
15. Hausdorf G. Late effects of anthracycline therapy in childhood: evaluation and current therapy // *Cardiac toxicity after treatment for childhood cancer* / Bricker J.T., Green D.M., D'Angio G.J., eds. – New York: Wiley - Liss, 1993. – P.73.
16. Hesketh P. et al. The oral neurokinin-1 antagonist 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 // *JCO*. – 2003. – Vol.21. – P.4112-4119.
17. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. et al. 2002 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer // *CID*. – 2002. – Vol.34. – P. 730-751.
18. Isaacs C., Robert N., Baily F. et al. Randomized placebo-controlled study of recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with breast cancer receiving dose-intensive cyclophosphamide and doxorubicin // *JCO*. – 1997. – Vol.15. – P.3368-3377.
19. Klastersky J., Paesmans M., Rubenstein E.B. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer Risk Index: A Multinational Scoring System for Identifying Low-Risk Febrile Neutropenic Cancer Patients // *JCO*. – 2000. – Vol.18. – P.3038-3051.
20. Kern W.V., Cometta A., de Bock R. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy // *NEJM*. – 1999. – Vol.341. – P.312-318.
21. Kimsey F.C., Mendenhall N.P., Ewald L.M. et al. Is radiation treatment volume a predictor for acute or late effect on pulmonary function? A prospective study of patients treated with breast-conserving surgery and postoperative irradiation // *Cancer*. – 1994. – Vol.73. – P.2549.
22. Lefrak E.A., Pitba J., Rosenheim S. et al. A clinicopathologic analysis of adriamycin cardiotoxicity // *Cancer*. – 1973. – Vol.32. – P.302-308.
23. Li J., Yang C., Xia Y. et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin // *Blood*. – 2001. – Vol.98. – P.3241-3248.
24. Lin S., Schranz J., Teutsch S.M. Aspergillosis case-fatality rate // *CID*. – 2001. – Vol.32. – P. 358-366.
25. Moss W.T., Haddy F.J., Sweany S.K. Some factors altering the severity of acute radiation pneumonitis: variation with cortisone, heparin, and antibiotics. // *Radiology*. – 1960. – Vol.75. – P.50-58.
26. Osterborg A. International Workshop on Multiple Myeloma, 5th, 1995.
27. Pizzo P.A., Robichaud K.J., Gill F.A. et al. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia // *Amer. J. Med.* – 1982. – Vol.72. – P.101-111.
28. Pfreundschub M., Trumper L., Kloess M. et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of elderly patients with aggressive lymphomas: results of the NHL-B2 trial of the DSHNHL // *Blood*. – 2004. – Vol.104. – P. 634-641.
29. Pfreundschub M., Trumper L., Kloess M. et al. Two-weekly or 3-weekly CHOP chemotherapy with or without etoposide for the treatment of young patients with good-prognosis (normal LDH) aggressive lymphomas: results of the NHL-B1 trial of the DSHNHL // *Blood*. – 2004. – Vol.104. – P. 626-633.
30. Roila F., De Angelis V., Cognetti F. et al. Ondansetron vs. granisetron, both combined with dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced emesis // *Proc. ASCO*. – 1995. – Vol.14. – P.523.
31. Rubin P., Casarett G.W. In *Clinical radiation pathology*. – Philadelphia: WB Saunders, 1968.
32. Steinberz P., Redner A., Steinberz L. et al. Intensive therapy for acute lymphoblastic leukemia (ALL) in children at increased risk of early relapse—the MSK-NY-II protocol // *Cancer*. – 1993. – Vol.72. – P.3120-3125.
33. Swain S.M., Whaley F.S., Gerber M.C. et al. Delayed administration of dexrazoxane provides cardioprotection for patients with advanced breast cancer treated with doxorubicin-containing therapy // *JCO*. – 1997. – Vol.15. – P. 1333.
34. Trillet-Lenoir V., Green J., Manegold C. et al. Recombinant granulocyte colony stimulating factor reduces the infectious complications of cytotoxic chemotherapy // *Europ. J. Cancer*. – 1993. – Vol.29A. – P. 319-322.
35. Vredenburgh J.J., Hussein A., Fisher D. A randomized trial of recombinant human interleukin-11 following autologous bone marrow transplantation with peripheral blood progenitor cell support in patients with breast cancer // *Biol. Blood Marrow Transplant.* – 1998. – Vol.4. – P.134-141.

36. *Vadban-Raj S, Versbraegen C, Bueso-Ramos C. et al.* Recombinant human thrombopoietin attenuates carboplatin-induced severe thrombocytopenia and the need for platelet transfusions in patients with gynecologic cancer // *Ann. Int. Med.* – 2000. – Vol.132. – P.364-368.
37. *Walsh T, Sable C, Depaw B.* 43rd ICAAC Abstracts, 2003. – P. 477, M - 1761.
38. *Ward WF, Molteni A, Tsao CH. et al.* Radiation pneumotoxicity in rats: modification by inhibitors of angiotensin converting enzyme // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1992. – Vol.22. – P.623-628.
39. *Warren S, Spencer J.* Radiation reaction in the lung // *Amer. J. Roentgenol.* – 1940. – Vol.43. – P.682-685.
40. *Weichselbaum RR, Hallaban D, Fuks Z. et al.* Radiation induction of immediate early genes: effectors of the radiation-stress response // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 1994. – Vol.30. – P. 229.
41. *Zinzani PL, Storti S, Zaccaria A. et al.* Elderly aggressive-histology non-Hodgkin's lymphoma: first-line VNCOP-B regimen experience on 350 patients // *Blood.* – 1999. – Vol.94. – P.33-38.

Поступила в редакцию 06.08.2004 г.