

© С.Ф. ВЕРШИННИНА¹, А.Н. СТУКОВ², 2006

¹Центральный научно-исследовательский рентгенорадиологический институт, Санкт-Петербург;

²НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург

Резюме

Противоопухолевая химиотерапия сопровождается широким спектром побочных эффектов, среди которых наиболее частыми и мучительными для онкологических больных являются тошнота и рвота. В этой связи антиэметическая фармакотерапия в целях снятия этих нежелательных эффектов и улучшения качества жизни больных с новообразованиями приобретает все большее значение. В работе приведены схемы современной антиэметической профилактики. Вершинина С.Ф., Стуков А.Н. Антиэметическая фармакотерапия в онкологической клинике. // Психофармакол. биол. наркол. — 2006. — Т. 6, № 4. — С. 1391–1396. Библиогр. 19 назв.

Ключевые слова

злокачественные опухоли; тошнота; рвота; антиэметическая терапия

АНТИЭМЕТИЧЕСКАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Эметический симптомокомплекс, включающий тошноту, позывы на рвоту и рвоту, является одним из частых и тяжелых осложнений как самого опухолевого процесса, так и проводимой цитостатической терапии. Тошнота встречается у 50–60 % больных в терминальной стадии и преобладает у женщин; частота рвоты составляет 30 %. Наиболее часто на тошноту и рвоту жалуются больные раком желудка и раком молочной железы. Тошнота и рвота входят в так называемый опухолеассоциированный диспептический синдром, отмечающийся у 32–68 % больных злокачественными опухолями и выражающийся в анорексии, раннем насыщении, тошноте, рвоте, вздутии, запорах, отрыжке [19].

В числе осложнений противоопухолевой терапии тошнота и рвота, по мнению самих больных, являются наиболее тягостными [7]. Психоэмоциональная драматичность этого синдрома настолько велика, что некоторые больные, страдая от него, отказываются от потенциально эффективного противоопухолевого лечения [8].

Наиболее выраженным эметогенным эффектом (тошнота и рвота у ≥ 90 % больных) обладают цисплатин, дакарбазин, кармустин, стрептозотозин, ломустин, мелфалан, цитарабин, эмбихин. По данным ряда авторов, рвота возникает у больных, получавших перечисленные выше препараты, через 1–6 часов и продолжается от 1 до 24 часов [1]. В табл. 1 представлена классификация противоопухолевых препаратов по степени эметогенности.

В последние годы активно стала развиваться таргетная терапия, действующая на критичные для опухоли мишени (ферменты, рецепторы), которые для остальных клеток являются мало значимыми. Однако, созданный путем генной инженерии таргетный препарат авастин (бевацизумаб), вызывает тошноту и рвоту [2].

Рвотный рефлекс осуществляется при участии рвотного центра, который располагается в дорзолатеральной части ретикулярной формации. В него поступают сигналы с рецепторов серотонина, субстанции P, а также D₂-рецепторов дофамина, стероидных и гистаминовых рецепторов. Выделяют 3 разновидности тошноты и рвоты в зависимости от сроков наступления после введения цитостатиков: острую, отсроченную и условно-рефлекторную (тошнота и рвота «ожидания»).

Таблица 1

Эметогенность противоопухолевых препаратов

Степень эметогенности	Противоопухолевые препараты
Очень высокая (>90 % больных)	Дакарбазин, кармустин ($>250 \text{ мг/м}^2$), стрептозотозин, циклофосфамид ($>1500 \text{ мг/м}^2$), цисплатин ($\geq 50 \text{ мг/м}^2$), эмбихин
Высокая (60–90 % больных)	Доксорубин ($\geq 60 \text{ мг/м}^2$), идарубин, иринотекан, ифосфамид, карбоплатин, кармустин ($\leq 250 \text{ мг/м}^2$), мелфалан, ломустин, оксалиплатин, циклофосфамид ($\leq 1500 \text{ мг/м}^2$), цисплатин ($< 50 \text{ мг/м}^2$), цитарабин ($> 1000 \text{ мг/м}^2$), эпирубицин ($\geq 90 \text{ мг/м}^2$)
Средняя (<60 % больных)	Аспарагиназа, гемцитабин, доцетаксел, иринотекан, метотрексат ($50\text{--}250 \text{ мг/м}^2$), митоксантрон, митомицин С, 5-фторурацил ($< 1000 \text{ мг/м}^2$), паклитаксел, прокарбазин, темозоломид, тенипозид (этопозид внутрь), топотекан, циклофосфамид внутрь
Низкая (<10 % больных)	Блеомицин, бусульфан, винбластин, винкристин, винорельбин, гидроксимочевина, гливек, капецитабин, кладрибин, метотрексат ($\geq 50 \text{ мг/м}^2$), ритуксимаб, тенипозид (этопозид в/в), тиогуанин, тифосфамид, трастузумаб, флударабин, хлорамбуцил

Острые тошнота и рвота развиваются в первые 24 часа после сеанса химиотерапии. Острая рвота отличается высокой интенсивностью, тошнота выражена не сильно. Главным медиатором острого эметогенного эффекта является серотонин (5-гидрокситриптами, 5-НТ), который высвобождается из поврежденных цитостатиком энтерохромаффинных клеток желудочно-кишечного тракта. Серотонин воздействует на специфические серотониновые рецепторы (5-НТ₃) хеморецепторной триггерной зоны ЦНС и нервных окончаний блуждающего нерва, далее импульсы идут в рвотный центр. В патогенезе острых (и отсроченных) тошноты и рвоты важную роль играет и нейромедиатор субстанция Р, также локализуемая в энтерохромаффинных клетках желудочно-кишечного тракта, но в еще большей степени — в структурах ЦНС. Субстанция Р воздействует на нейрокиновые рецепторы-1 (NK1), располагающиеся на окончаниях блуждающего нерва и в триггерной зоне ЦНС. Отсроченные тошнота и рвота развиваются на 2–5 сутки после сеанса химиотерапии. Преобладает тошнота, рвота менее интенсивна. Предполагается, что в механизме развития отсроченных тошноты и рвоты главную роль играет субстанция Р, меньшую — серотонин, имеют значение повреждение гематоэнцефалического барьера и нарушение моторики желудочно-кишечного тракта [15].

Условно-рефлекторные тошнота и рвота формируются по схеме условного рефлекса. После нескольких и даже одного сеансов химиотерапии, сопровождавшихся этим осложнением, у больных развиваются тошнота и рвота «ожидания».

По устойчивости к антиэметической терапии различают рвоту неконтролируемую и рефрактерную. Неконтролируемая рвота возникает несмотря на адекватную антиэметическую терапию и требует применения дополнительных антиэметиков. Рефрактерная рвота характеризуется устойчивостью ко всему арсеналу антиэметических средств.

ОСНОВНЫЕ СРЕДСТВА АНТИЭМЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

В настоящее время основными средствами антиэметической терапии являются селективные блокаторы рецепторов 5-НТ₃ (антагонисты 5-НТ₃), кортикостероиды, антагонисты нейрокиновых рецепторов-1 (NK1), антагонисты D₂-рецепторов дофамина.

Блокаторы рецепторов 5-НТ₃

В качестве антагонистов 5-НТ₃ в Российской Федерации используются 3 представителя этой группы антиэметиков: гранисетрон (китрил), ондансетрон (зофран, латран, эмесет) и трописетрон (новобан, тропиндол). Особенности антиэметического действия антагонистов 5-НТ₃ являются следующие: 1) существование минимальной эффективной пороговой дозы; 2) существование дозы насыщения, выше которой эффект далее не возрастает (фаза «плато»); 3) одинаковая эффективность при внутривенном и пероральном введении. Доза гранисетрона 3 мг (0,04 мг/кг) по антиэметической активности почти не превосходит дозу 1 мг [10, 11, 14].

Таблица 2

Дозы антагонистов 5-НТ₃, применяемые для профилактики острых тошноты и рвоты

Антагонист 5-НТ ₃	Путь введения	Суточная доза
Гранисетрон (китрил)	Внутрь	2 мг
	Внутривенно	1 мг
Ондансетрон (зофран, латран, эмесет)	Внутрь	12–24 мг
	Внутривенно	8 мг
Трописетрон (навобан, тропиндол)	Внутрь	5 мг
	Внутривенно	5 мг

Максимальный антиэметогенный эффект ондансетрона достигается при дозе 32 мг. Одинаково эффективно однократное введение всей этой дозы и дробное введение по 8 мг 4 раза через каждые 8 часов [4, 16, 17]. Трописетрон применяется в дозе 5 мг (внутривенно или внутрь). Рекомендуемые дозы антагонистов 5-НТ₃ представлены в табл. 2, их введение для профилактики острых тошноты и рвоты осуществляется за 30 минут до начала химиотерапии.

Антагонисты 5-НТ₃ отличаются малой токсичностью, проявляющейся, главным образом, в головной боли и запорах и реже в головокружении, диарее, гипо- или гипертензии, слабости, преходящих нарушениях зрения. Метаболизм антагонистов 5-НТ₃ происходит в печени при участии системы цитохромов Р450. Метаболизм ондансетрона осуществляется с участием широкого спектра изоэнзимов (СУ1А2, СУР2D6, СУР3А3/4/5 и минимально СУ1А1). В метаболизме трописетрона участвуют СУР2D6 и минимально СУР3А3/4/5, а в метаболизме гранисетрона — только СУР3А3/4/5. Энзим СУР2D6 отличается генетически обусловленным полиморфизмом, определяющим различную скорость метаболизма препарата. Метаболические фенотипы (сверхбыстрый, экстенсивный, промежуточный и низкий) индивидуальны и переменны этнически. При сверхбыстром фенотипе время полувыведения трописетрона, введенного внутривенно, составляет 7,3 часа, тогда как при низком фенотипе — более 30 часов. Из-за ускоренного выведения антиэметика из организма рвота может оказаться неконтролируемой, что потребует применения других или дополнительных средств.

Имеются сведения о внедрении в онкологическую клинику и использовании анзамета, относящегося также к классу мощных антагонистов серотониновых 5-НТ₃ рецепторов и улучшающих качество жизни

ни онкологических больных [3]. Эффективность антагонистов 5-НТ₃ возрастает при их комбинации с кортикостероидами. В механизме антиэметического действия кортикостероидов, возможно, имеет значение их влияние на проницаемость капилляров хеморецепторных триггерных зон и ингибирование синтеза простагландинов, способствующих возбуждению серотонина из энтерохромафинных клеток тонкой кишки.

Антагонисты рецепторов NK1

Представителем антагонистов рецепторов NK1 является апрепитант (эменд). Апрепитант метаболизируется в печени с участием СУР3А4, выводится с калом и мочой. Максимальная концентрация в плазме достигается через 4 часа, период полувыведения — 9–13 часов. Апрепитант не влияет на фармакокинетику антагонистов 5-НТ₃, но повышает концентрацию кортикостероидов в плазме крови (дексаметазона и метилпреднизолона при их пероральном введении в 2 раза), поэтому при комбинации с апрепитантом доза дексаметазона должна быть уменьшена на 50 %. При сравнительном изучении апрепитант несколько уступал антагонистам 5-НТ₃ в профилактике острых тошноты и рвоты, но значительно превосходил их в профилактике отсроченных тошноты и рвоты [5, 6, 18]. Наибольший антиэметический эффект достигался при комбинации апрепитант + антагонист 5-НТ₃ + дексаметазон [5, 12].

Антагонисты дофамина

В качестве антиэметических средств сохраняют свое значение антагонисты дофамина (метоклопрамид, прохлорперазин, тиэтиперазин). Их назначают при химиотерапии малоэметогенными препаратами, и в качестве дополнения при неконтролируемых тошноте и рвоте, а также при тошноте и рвоте у больных с опухолеассоциированным диспептическим синдромом. Применение метоклопрамида (20–80 мг каждые 12 часов курсом до 12 недель) снизило выраженность тошноты и рвоты у больных с опухолеассоциированным диспептическим синдромом на 50 % [19].

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ОСНОВНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ АНТИЭМЕТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Для лечения условно-рефлекторных и психогенных тошноты и рвоты назначают транквилизаторы группы бензодиазепинов (лоразепам, диазепам, тазепам).

Таблица 3

Возможные схемы современной антиэметической профилактики

Частота эметогенного риска	Антиэметическая профилактика
>90%	1 день: препитант (125 мг внутрь за 60 мин до ХТ ¹) + антагонист рецепторов 5-НТ ₃ (за 30 мин до ХТ), например, гранисетрон (1 мг) + дексаметазон (12 мг внутрь или в/в за 30 мин до ХТ) 2 день: апрепитант (80 мг внутрь) + дексаметазон (4 мг внутрь или 8 мг в/в) 3 день: апрепитант (80 мг внутрь) + дексаметазон (4 мг внутрь или 8 мг в/в) 4 день: дексаметазон (4 мг внутрь)
60–90%	1 день: апрепитант (125 мг внутрь за 60 мин до ХТ) + антагонист рецепторов 5-НТ ₃ (за 30 мин до ХТ), например, гранисетрон (1 мг) + дексаметазон (4–8 мг внутрь или 8 мг в/в за 30 мин до ХТ) 2 день: апрепитант (80 мг внутрь) + дексаметазон (4 мг внутрь или 8 мг в/в) 3 день: апрепитант (80 мг внутрь) + дексаметазон (4 мг внутрь или 8 мг в/в) 4 день: дексаметазон (4 мг внутрь)
30–60%	1 день: антагонист рецепторов 5-НТ ₃ (за 30 мин до ХТ) + дексаметазон (8 мг внутрь или в/в за 30 мин до ХТ) 2 день: дексаметазон (4–8 мг внутрь или в/в) ± метоклопрамид (20 мг 4 раза в день) 3 день: дексаметазон (4–8 мг внутрь или в/в) ± метоклопрамид (20 мг 4 раза в день)
<30%	1 день: дексаметазон (4–12 мг внутрь или в/в) или прохлорперазин (10 мг внутрь каждые 4–6 ч) или тиэтиперазин (10 мг внутрь каждые 4–6 ч), или метоклопрамид (25 мг внутрь каждые 4–6 ч)
При необходимости, в качестве анксиолитика — лоразепам по 0,5–2 мг внутрь каждые 4–6 ч	

Примечание: ¹ХТ — химиотерапия.

При тошноте, вызываемой облучением живота или таза, используют обычную антиэметическую терапию, например метоклопрамид (10 мг каждые 6–8 часов). При более тяжелых симптомах может помочь преднизолон (10–30 мг ежедневно) или ондансетрон (8 мг два раза в день).

Ниже перечислены основные антиэметические препараты, показания к их применению и вызываемые ими осложнения:

1) **Фенотиазины**: хлорпромазин (аминазин), прохлорперазин (компазин), Т₄ этилперазин (торекан). *Показания*: тошнота и рвота легкой или умеренной степени. *Осложнения*: седативный, антихолинэргический и экстрапирамидный эффекты.

2) **Бутирофеноны**: галоперидол (галдол), дроперидол (синапсин). *Показания*: тошнота и рвота легкой или умеренной степени. *Осложнения*: седативный и экстрапирамидный эффекты.

3) **Бензодиазепины**: лоразепам (активан). *Показания*: тошнота и рвота умеренной степени, анксиолитический эффект. *Осложнения*: седативный эффект, амнезия, респираторный дистресс-синдром.

4) **Каннабиноиды**: дронабинол (маринол). *Показания*: тошнота и рвота легкой или умеренной степени; стимулирует аппетит. *Осложнения*: седативный, антихолинэргический и экстрапирамидный эффекты, эйфория, дисфория.

5) **Кортикостероиды**: дексаметазон (декандрон), метилпреднизолон (солю-медрол). *Показания*: умеренные или сильные тошнота и рвота. *Осложнения*: бессонница, возбуждение, умеренная эйфория, жжение в перигастральной области, синдром Иценко-Кушинга.

6) **Антагонисты дофамина**: метоклопрамид (реглан, церукал). *Показания*: сильные тошнота и рвота. *Осложнения*: слабость, головная боль, головокружение, беспокойство, страх, усиление перистальтики, экстрапирамидные нарушения (дискинезия, акатизия, паркинсонический синдром).

7) **Антагонисты рецепторов 5-НТ₃**: ондансетрон (зофран, латран, эмесет), гранисетрон (китрил), трописетрон (навобан). *Показания*: сильные тошнота и рвота. *Осложнения*: головная боль, запор.

8) **Антагонисты рецепторов субстанции Р:** апрепитант (эменд). *Схема применения:* внутрь 125 мг в 1 день за 60 мин до начала химиотерапии и по 80 мг во 2 и 3 дни [9]. *Показания:* отсроченные тошнота и рвота. *Осложнения:* икота, слабость, повышение АЛТ и АСТ, запор, головная боль, анорексия.

9) **Оланзапин** (антипсихотическое и нейролептическое средство, антагонист серотониновых, дофаминовых и гистаминовых рецепторов). При приеме в дозе 5 мг внутрь один раз в сутки в 2-й и в 1-й дни до химиотерапии и в 0–7 дни после химиотерапии отсроченной рвоты не было у 4 из 6 больных при высокоэметогенной химиотерапии и у 9 из 9 при умеренно эметогенной; дозозимитирующий эффект — спутанность сознания [13].

В табл. 3 представлены возможные схемы современной антиэметической профилактики у больных, получающих противоопухолевую терапию.

Антиэметическая профилактика остается актуальной проблемой современной онкологии. Рациональное применение антиэметических средств позволяет улучшить качество жизни больных, оптимизировать их психоэмоциональный статус и, в конечном итоге, повысить результаты специфического противоопухолевого лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гершанович М.Л., Филлов В.А., Акимов М.А., Акимов А.А. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей. — СПб.: Сотис, 1999. — 152 с.
2. Жуков Н.В., Носов Д.А. Авастин. Может ли целевой препарат быть многоцелевым? // Вместе против рака. — 2005 — Спец. вып. № 2. — С. 11–16.
3. Филлов В.А., Гершанович М.Л., Акимов М.А. и др. Проблемы онкологической фармакологии. // Вopr. онкол. — 1998 — Т. 44, № 6. — С. 651–661.
4. Beck T.M., Hesketh P.J., Madajewicz S. et al. Stratified, randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron administered as a multiple-dose regimen versus two single-dose regimens in prevention of cisplatin-induced nausea and vomiting. // J. Clin. Oncol. — 1992. — Vol. 10. — P. 1969–1975.
5. Campos D., Pereira J.R., Reinhardt R.R. et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by oral neurokinin-1 antagonist MK-869, in combination with granisetron and dexametasione or with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. // J. Clin. Oncol. — 2001. — Vol. 19. — P. 1759–1767.
6. Cocquyt V., Van Belle S., Reinhardt R.R. et al. L-758,298, fa prodrug for the selective neurokinin-1 antagonist, L-754,030, compared to ondansetron for the prevention of cisplatin-induced emesis. // Eur. J. Cancer. — 2001. — Vol. 37. — P. 835–842.
7. Eyre H.J., Ward J.H. Control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. // Cancer. — 1984. — Vol. 54. — P. 2642–2648.
8. Kessler J.F., Kiang D.S., Plezia P.M. et al. An effective five-drug antiemetic combination for prevention of chemotherapy related nausea and vomiting. // Cancer Chemotherapy and Pharmacol. — 1986. — Vol. 16. — P. 282–286.
9. Lipp H.-P. Aprepitant. // Krankenhauspharmazie. — 2006. — Vol. 27.
10. Navary R.M., Gandara D., Hesth P. et al. Comparative clinical trial of granisetron in prophylaxis of cisplatin-induced emesis. // Clin. Oncol. — 1995. — Vol. 13. — P. 1241–1248.
11. Navari R.M., Kaplan H.G., Gralla R.J. Efficacy and suffety of granisetron, a selective 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonist, in prevention of nausea and vomiting induced by high-dose cisplatin chemotherapy. // J. Clin. Oncol. — 1994. — Vol. 12. — P. 2204–2210.
12. Navari R.M., Reinhardt R.R., Gralla R.J. et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by selective neurokinin-1-receptor antagonist, L754, 030 Antiemetic Trials Group. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 190–195.
13. Passik S.D., Navari R.V., Jung S. et al. A phase I trial of olansapine (zyprexa) for the prevention of delayed emesis in cancer patients. // Cancer Investgation. — 2004. — Vol. 22, N 3. — P. 383–388.
14. Riviere A. On behalf of Granisetron Study Group. Dose finding study of granisetron in patients, receiving high-dose cisplatin chemotherapy. // Brit. J. Cancer. — 1994. — Vol. 69. — P. 967–971.
15. Roila F., Donati D., Tambery S. et al. Delayed emesis: incidence, pattern prognostic factors and optimal treatment. // Support Care Cancer. — 1997. — Vol. 10. — P. 88–95.
16. Uff P., Paska W., Goedhals L. et al. Ondansetron compared with granisetron in prophylaxis of cisplatin-induced acute emesis: a multicenter double-blind, randomized, parallel-group study. // Oncology. — 1994. — Vol. 51. — P. 113–118.
17. Seynaeve C., Shuller J., Buser K. et al. // Brit. J. Cancer. — 1992. — Vol. 66. — P. 192–197.
18. Van Belle S., Lichter M.R., Navari R.M. et al. Prevention of cisplatin-induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonist, L-758,298 and MK-869. // Cancer. — 2002. — Vol. 94. — P. 3032–3041.
19. Wilson J., Ploudre J.-Y., Marschal D. et al. Long-term safety and clinical effectiveness of controlled-release Metoclopramide in cancer-associated dyspepsia syndrome: a multicenter evaluation. // J. of Palliative Care. — 2002. — Vol. 18, N 2. — P. 84–91.
20. Vershinina S.F.,¹ Stukov A.N.² Antiemetic Pharmacotherapy in Oncologic Clinic. // Psychopharmacol. Biol. Narcol. — 2006. — Vol. 6, N 4. — P. 1391–1396. ¹Federal State Institution The Central Research Institute of Roentgenology and Radiology of the Russian Public Health, Saint-Petersburg, Russia; ²State Institution of Science N.N. Petrov Research Institute of Oncology, Saint-Petersburg, Russia

Summary: Antitumoral chemotherapy is followed by a wide spectrum of side effects, among which more frequent and racking for oncologic patients are nausea and vomiting. In this connection antiemetic pharmacotherapy gains more and more importance in order to deliver from undesirable effects and improve life quality

of patients with neoplasms. The schemes of modern antiemetic prophylactic are listed in this paper.

Key words: malignant tumor; nausea; vomiting; antiemetic pharmacotherapy