

Я.В. Шпарик, к.м.н., заведующий отделением химиотерапии Львовского государственного онкологического регионального лечебно-диагностического центра, доцент Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого

# Проблема тошноты и рвоты у онкологических больных

## Место метилпреднизолона в паллиативной терапии

**С**вязанные с противоопухолевым лечением нежелательные симптомы не только ухудшают качество жизни больных, но и могут представлять непосредственную угрозу для их жизни. Одними из наиболее распространенных и мучительных побочных реакций противоопухолевого лечения являются желудочно-кишечные симптомы, в частности тошнота и рвота. Неконтролируемые тошнота и рвота часто приводят к задержке лечения или даже отказу от его продолжения, что может отрицательно сказаться на исходе заболевания. Для профилактики и устранения подобных нежелательных явлений необходимо назначение соответствующего симптоматического лечения в составе паллиативной терапии.

Основными причинами развития тошноты и рвоты у онкологических больных являются:

- распространение и рост опухоли в области желудочно-кишечного тракта, печени, центральной нервной системы;
- эметогенная цитостатическая терапия;
- лучевая терапия в области желудочно-кишечного тракта, печени или головного мозга;
- терапия опиоидными анальгетиками;
- опухолевая интоксикация в терминальной стадии заболевания;
- запоры;
- воспалительные и инфекционные заболевания, септицемия;
- почечная недостаточность (уремия) при раке почки, удалении почки или повреждении почек противоопухолевыми препаратами;
- печеночная недостаточность;
- гиперкальциемия;
- психический фактор (ожидание химиотерапии) [1].

Наиболее распространенной причиной тошноты и рвоты у онкологических больных является реакция на лекарственное противоопухолевое лечение, возникающая в результате воздействия химиопрепаратов на рвотный центр головного мозга. При этом у каждого конкретного пациента реакция на химиотерапию непрогнозируема и носит индивидуальный характер.

Тошнота и рвота при проведении лучевой терапии беспокоят меньшее количество пациентов, их интенсивность менее выражена, чем при химиотерапии. В то же время в зависимости от области облучения тошноту и рвоту испытывают около 40-80% больных. При длительных курсах радиотерапии (на протяжении 6-8 нед) пациенты могут длительное время страдать от тошноты и рвоты, которые значительно нарушают качество их жизни. К сожалению, эта проблема часто недооценивается радиологами. Частота и выраженность тошноты и рвоты зависят от ряда факторов, связанных собственно с проведением радиотерапии и особенностями больного. Согласно наблюдениям итальянской группы по исследованию антиэметиков при радиотерапии, значимыми факторами риска тошноты и рвоты являются область облучения (верхний этаж брюшной полости), размер поля облучения (более 400 см<sup>2</sup>) и ранее проведенная химиотерапия [2].

Предшествующая тошнота и рвота представляют собой условный рефлекс на химиотерапию (и/или сопутствующие ей манипуляции, обстановку и т.д.). По данным ранних исследований, до 20% больных к 4-му и более циклам химиотерапии имели предшествующую рвоту [3]. Более современные исследования показали, что частота предшествующей тошноты и рвоты гораздо меньше, чем отмечалось в предыдущих наблюдениях, в которых использовались менее эффективные режимы профилактики острой и отсроченной тошноты

и рвоты (<10% предшествующей тошноты и <2% рвоты). Риск развития предшествующей тошноты и рвоты увеличивается в зависимости от количества циклов химиотерапии, полученных пациентом, и может сохраняться на протяжении длительного времени после ее окончания. Показана связь предшествующей рвоты с эмоциональным дистрессом и ожиданиями [4].

Выбор тактики лечения тошноты зависит от причины, вызвавшей рвоту, и основного механизма развития рвоты (периферического либо центрального) [5]. Для фармакологического воздействия применяются противорвотные препараты, кортикостероиды, седативные препараты, а также проводятся мероприятия, направленные на коррекцию нарушений, вызванных рвотой. Значение каждого из этих компонентов симптоматического лечения зависит от конкретной клинической ситуации. Кроме того, в случае рвоты III или IV степени (по NCI\*) требуется достаточная гидратация больных в объеме до 1,5-2 л/сут. Исключением является рвота при повышении внутричерепного давления, связанного с развитием как первичных, так и метастатических опухолей головного мозга, когда, наоборот, необходима активная дегидратационная терапия, направленная на декомпрессию головного мозга, при которой применяются диуретики и кортикостероиды [6].

Противорвотное лечение назначает врач, осуществляющий химио- или лучевую терапию. По данным литературы, при правильном назначении лекарственных средств рвота может быть предупреждена в 90% случаев [7].

В 2004 г. на основании результатов консенсусной конференции, в которой приняли участие представители многих ведущих международных организаций (ASCO, ESMO, MASCC, NCCN\*\* и др.), были разработаны принципиально новые рекомендации по проведению противорвотного лечения онкологическим больным, получающим цитостатическую терапию. Эти рекомендации впоследствии подверглись дополнению и пересмотру, с результатами последних дополнений можно ознакомиться на сайте Международной ассоциации по поддерживающему лечению в онкологии (MASCC, www.mascc.org). В этих рекомендациях сделан акцент на классификацию степени эметогенности химиопрепаратов, под которой понимают риск развития рвоты у больных, получающих тот или иной цитостатик без противорвотной терапии. До настоящего времени предлагалось несколько классификаций эметогенности химиопрепаратов, разделявших их на несколько групп [8, 9]. В международных рекомендациях подчеркивается, что определенные эметогенности химиопрепаратов позволяют систематизировать рекомендации по противорвотной терапии для различных видов цитостатиков и более рационально организовывать последующие исследования по противорвотному лечению [8].

К группе препаратов с высоким эметогенным потенциалом (вызывающих рвоту в ≥90% случаев) относятся: цисплатин, дакарбазин, мехлорэтамин, кармусти (BCNU), стрептозозин и циклофосфамид в дозе >1500 мг/м<sup>2</sup>. К группе лекарственных средств с умеренно высоким эметогенным потенциалом (вызывают рвоту в 30-90% случаев) относятся оксалиплатин, цитарабин в дозе >1000 мг/м<sup>2</sup>, циклофосфамид в дозе <1500 мг/м<sup>2</sup>, карбоплатин, ифосфамид, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин, ириротекан. Низкий эметогенный потенциал (рвота в 10-30% случаев) отмечен для паклитаксела, доцетаксела, геметрекседа, метотрексата, митомидина, гемцитабина, 5-фторурацила, цетуксимаба, трастузумаба [8].

Согласно современным рекомендациям, все пациенты, получающие цисплатин и другие высокоэметогенные химиопрепараты, должны принимать профилактическое противорвотное лечение на протяжении минимум 3 дней после окончания химиотерапии. Большинство научных исследований, посвященных изучению эффективности противорвотного лечения при проведении высокоэметогенной химиотерапии, было проведено у больных, получающих цисплатин.

В настоящее время роль метилпреднизолона в сопроводительной терапии онкологических пациентов достаточно хорошо изучена. Метилпреднизолон – синтетический аналог гормона коры надпочечников, влияющий на углеводный и белковый обмен, который применяется в составе комбинированного лечения для коррекции тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, а также для улучшения качества жизни онкологических больных при паллиативном лечении. Так, метилпреднизолон применяется при гиперкальциемии, развивающейся на фоне онкологического заболевания, в терапии сопровождения при лейкозах у детей. Данный препарат также показан при отеках головного мозга, обусловленных первичной или метастатической опухолью либо связанных с хирургической или лучевой терапией [10].

В рандомизированном двойном слепом исследовании показано более выраженная эффективность метилпреднизолона (Солу-Медрол) и ондансетрона при острой цисплатининдуцированной рвоте по сравнению с таковой при монотерапии ондансетроном [11]. У более чем 90% больных в группе, получающей метилпреднизолон и ондансетрон, достигался полный контроль над эпизодами рвоты.

Проспективные контролируемые исследования показали, что метилпреднизолон (Солу-Медрол) при применении внутривенно ежедневно в течение 8 нед достоверно улучшает качество жизни больных с онкологическими заболеваниями в терминальной стадии. Так, в ходе 8-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования с участием 173 пациентов с терминальными стадиями рака продемонстрировано существенное уменьшение показателей рвоты по шкале LASA\*\*\* и улучшение показателей общего самочувствия по шкале LASA при приеме Солу-Медрола (125 мг/сут) по сравнению с плацебо [12].

Несколько исследований было посвящено лечению больных с рефрактерной рвотой, которая определялась как рвота на всех предшествующих циклах химиотерапии. В двух рандомизированных исследованиях сочетание комбинации метилпреднизолона и ондансетрона с метопимазинном показало эффективность у пациентов с рефрактерной рвотой [13, 14].

Для профилактики тошноты и рвоты, возникающих в результате противоопухолевой

терапии, дозу препарата назначают в зависимости от эметогенности (выраженности рвотного эффекта) химиотерапии. При химиотерапии, которая характеризуется незначительным или средневыраженным рвотным действием, Солу-Медрол применяют в дозе 250 мг внутривенно в течение не менее 5 мин за 1 ч до введения химиотерапевтического препарата, в начале химиотерапии, а также после ее окончания. Для усиления эффекта с первой дозой Солу-Медрола можно вводить препараты хлорфенотиазина.

При химиотерапии, которая вызывает выраженное рвотное действие, рекомендуется применять Солу-Медрол 250 мг внутривенно в течение не менее 5 мин в сочетании с соответствующими дозами метоклопрамида или бутирофенона за 1 ч до введения химиотерапевтического препарата, затем по 250 мг внутривенно в начале химиотерапии и после ее окончания. Детям Солу-Медрол назначают в меньших дозах, но его дозировка в большей степени определяется эффектом препарата и тяжестью состояния пациента, чем возрастом или массой тела.

В современных рекомендациях большое внимание уделяется профилактике тошноты и рвоты, подход к которой зависит от эметогенности применяемых химиопрепаратов. Исследования показывают, что развитие тошноты и рвоты у больного можно предупредить в 90% случаев за счет правильно подобранной терапии. Международные эксперты единодушны в том, что необходимо приложить все возможные усилия для сохранения достойного качества жизни онкологических больных, что достигается адекватным назначением сопроводяющего и паллиативного лечения. Среди арсенала средств, используемых в терапии сопровождения онкологических больных, метилпреднизолон занимает важное место.

### Литература

1. Ahmedzai S. Palliative care in oncology: making quality the end point // Ann. Oncol. – 1990. – Vol 1. – P. 396-398.
2. The Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy. Radiation-induced emesis: a prospective observational multicenter Italian trial. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1999; 44: 619-625.
3. Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. Prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced emesis: results of Perugia Consensus Conference. Ann Oncol 1998; 9: 811-819.
4. Montgomery G.H., Bovbjerg D.H. Expectations of chemotherapy-related nausea: emotional and experiential predictors. Ann Behav Med 2003; 25: 48-54.
5. Cellerino R., Tumarrelo D., Guidi F. et al. A randomized trial of alternating chemotherapy vs best supportive care in advanced NSCLC // J Clin Oncol – 1991. – Vol. 9. – P. – 1453-1461.
6. Skel R.T., Lachant N.A. Handbook of cancer. Fourth Edition. – Little: Broun and Company. – 1995. – 740 p.
7. Вуд М.Э., Банн П.А. Секреты гематологии и онкологии. – Москва. – Бинном. – 1997. – С. 265-269.
8. The Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC). Annals of Oncology 17. – 2006. – 20-28.
9. Gralla R.J., Osoba D., Kris M.G. et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. J Clin Oncol 1999; 17: 2971-2994.
10. Сорока Н.Ф. Глюкокортикоидные гормоны в медицинской практике. – Минск. – 2010.
11. Chevallier B. et al. Methylprednisolone enhances the efficacy of ondansetron in acute and delayed cisplatin-induced emesis over at least three cycles. Br J Cancer, December 1, 1994; 70 (6): 1171-5.
12. Popiela T. et al. Methylprednisolone as palliative therapy for female terminal cancer patient. Eur J Cancer Clin Oncol 1989; 12: 1823-1829.
13. Herrstedt J., Sigsgaard T., Boesgaard M. et al. Ondansetron plus metopimazine compared with ondansetron alone in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. N Engl J Med 1993; 328: 1076-1080.
14. Lebeau V., Depierre A., Giovanni M. et al. The efficacy of a combination of ondansetron, methylprednisolone and metopimazine in patients previously uncontrolled with a dual antiemetic treatment in cisplatin-based chemotherapy. – Ann Oncol 1997; 8: 887-892.

Статья напечатана при поддержке  
Представительства  
«ФайзерЭйч. Си. Пи. Корпорейшн» в Украине.

WUKMED031.4010