

Антиэметическая комбинированная терапия онкологических больных

А. К. Кждрян

*Национальный центр онкологии им. В. А. Фанарджяна МЗ РА,
0052, Ереван, Канакер, ул. Фанарджяна, 76*

Ключевые слова: химиотерапия, тошнота и рвота, антиэметическая терапия, цитостатики

В современной онкологической науке значительную роль играет противоопухолевая лекарственная терапия [1, 2]. Новые цитостатические средства позволяют добиваться значительных успехов в лечении ряда злокачественных новообразований. В то же время большинство противоопухолевых средств имеют различные побочные эффекты, которые являются серьезным лимитирующим фактором для проведения полноценных курсов химиотерапии (ХТ). Наиболее частые осложнения ХТ, такие как тошнота, рвота, мукозиты, миелодепрессия нередко вынуждают врача-онколога отсрочить или прервать курс лечения. Угнетение различных ростков кроветворения сопряжено с риском развития инфекционных осложнений (при нейтропении), кровотечений (при тромбоцитопении), а несвоевременное восстановление показателей крови вынуждает задерживать начало очередного курса лечения, что при некоторых злокачественных новообразованиях неминуемо ведет к снижению эффективности проводимого лечения [3, 4].

Сопроводительная терапия – комплекс лечебных мероприятий, позволяющий предотвратить или уменьшить количество осложнений, вызываемых цитостатической терапией. Оптимизация сочетаний препаратов различного терапевтического действия и создание новых протоколов приводит к уменьшению токсических проявлений противоопухолевой химио- и лучевой терапии.

Одним из побочных свойств противоопухолевых препаратов является их воздействие на энтерохромофинные клетки кишечника, что приводит к значительной экспрессии серотонина, который ответствен за реализацию рвотного рефлекса. Возникновение тошноты и рвоты контролируется несколькими анатомическими структурами. Рвотный центр, расположенный в области солитарного пучка продолговатого мозга, получает импульс из хеморецепторов: Н-1 и Н-2 гистами-

норецепторы, 5НТЗ-рецепторы. Трансмиссерами передачи импульсов могут быть допамин, серотонин, гистамин и другие субстанции, которые взаимодействуют с соответствующими рецепторами и реализуют рвотный рефлекс, психогенные реакции. Воздействие серотонина на рвотный центр происходит через связывание его с рецепторами 5НТ (5-гидрокситриптамина) и, в частности, третьего типа – 5-НТЗ. Антагонисты 5-НТЗ-рецепторов позволили значительно снизить эметогенный эффект цитостатиков [5, 6].

С целью изучения возможности эффективной антиэметической терапии (АТ) в улучшении качества жизни онкологических больных, разработки более широких показаний АТ при проведении ХТ, а также для снижения токсических осложнений применения цитостатиков нами был разработан и использован комбинированный протокол АТ на основании результатов консенсуса Международной ассоциации сопроводительной терапии (MASCC) [7, 8].

Материал и методы

Настоящая работа является одноцентровым, контролируемым, ретроспективным, двойным слепым исследованием со случайным компьютер-опосредованным выбором отдельных историй болезни и проспективным анализом результатов лечения онкологических больных солидными и системными патологиями, находившихся под наблюдением в отделении детской онкологии и химиотерапии Национального центра онкологии МЗ РА с 1999 по 2008 годы.

Больные были разбиты на две группы по типу лечения: основная (n=263) и контрольная (n=259). Из общего числа больных (n=522) 259, получивших с 1999 по 2002 годы ХТ с общепринятой сопроводительной терапией (СТ) опухолей, составили контрольную группу. 263 больных, получивших с 2003 по 2008 годы ХТ и протокольную СТ, составили основную группу.

Разработка комбинированной АТ основывается на том, что назначение только антиэметиков –блокаторов 5НТЗ (Зофран, Навобан и др.) не всегда приводит к полному предупреждению тошноты и рвоты. Исходя из этого, в протокол комбинированной АТ нами было введено обязательное назначение Н-1- и Н-2- блокаторов, антагонистов серотонина и допамина, седативных и гормональных препаратов для обеспечения полного блока триггерной зоны (табл. 1).

Таблица 1

Список лекарственных средств, назначаемых в противорвотной терапии

	Фармакологическое действие	Препарат
1	H -1 блокатор	Димедрол, Супрастин, Кетотифен
2	H-2 блокатор	Квамател, Фамотидин
3	5-НТЗ антагонист (серотонин-антагонист)	Зофран, Ондансетрон
4	Кортикостероиды	Дексаметазон
5	Допамин антагонист	Метоклопрамид
6	Седативные	Диазепам

Эффективность комбинированной АТ нами была исследована в различных группах онкологических больных, сформированных в зависимости от возраста, типа и стадии опухолей, проведенного курса ХТ (адъювантная, неоадъювантная, паллиативная ХТ и ХТ при системных патологиях).

Результаты и обсуждение

Интересными представлялись результаты изучения эффективности комбинированной АТ в основной и контрольной группе больных (рис. 1).



Рис. 1. Эметогенность химиотерапии

Здесь и на рис. 2: по оси ординат – % больных; оси абсцисс: 1К – контрольная подгруппа больных системными опухолями; 20 – основная подгруппа больных системными опухолями; 2К – контрольная подгруппа больных солидными опухолями и 20 – основная подгруппа больных солидными опухолями

Так, в ходе лечения у больных в контрольной группе рвота наблюдалась у 94,4%, а в основной группе больных, получавших комбинированную АТ, рвота наблюдалась лишь у 44,3% пациентов ($p < 0.0001$). В контрольной группе однократная рвота была зарегистрирована у 85,6% и от 2 до 5 раз – у 4% больных. В основной же группе рвота 1 раз в сутки была зарегистрирована у 44,23% больных, а более 1 раза не была зарегистрирована ни у одного больного.

Одним из важных критериев эметогенности проводимой ХТ является количество пищи, принятой больным в сутки (шкала токсичности NCN): 35,2 % больных употребляли умеренное количество пищи, у 62,4% количество пищи было значительно уменьшено и 1,6 % больных практически не употребляли пищу (рис. 2).

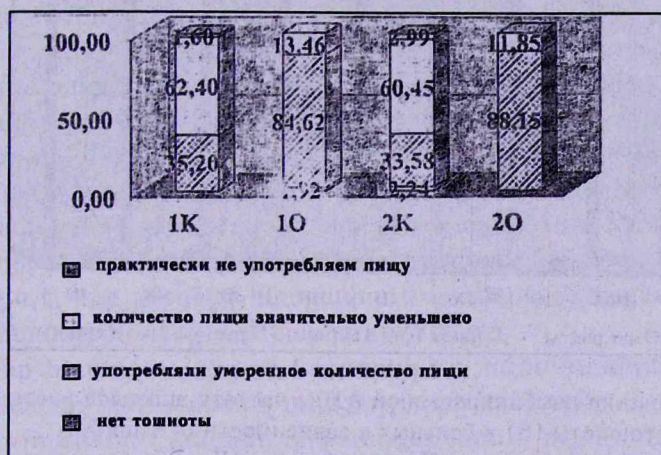


Рис. 2. Количество употребляемой пищи в процессе химиотерапии

В основной группе больных, получивших комбинированную АТ, 84,6% больных употребляли умеренное количество пищи и лишь у 13,5% больных количество пищи было значительно уменьшено, но не полностью ограничено, по сравнению с контрольной группой ($p < 0.001$).

В контрольной подгруппе больных, получивших паллиативную ХТ, рвоты не наблюдалось у 62,5% больных, а рвота 1 раз в сутки или от 2 до 5 раз в сутки была зарегистрирована у 20,83 и 16,67% больных соответственно. В то же время следует отметить, что в основной группе больных, получивших паллиативную ХТ и комбинированную АТ, рвоты не наблюдалось у 37,97% больных, а рвота 1 раз в сутки была зарегистрирована у 62,0% больных соответственно, что носило статистически недостоверный характер (рис.3). В контрольной подгруппе больных, получивших паллиативную ХТ, было зарегистрировано отсутствие тошноты у 8,33% больных; 66,67% больных употребляли умеренное

количество пищи, а у 25% больных количество пищи было значительно уменьшено. В основной группе 88,34% больных употребляли умеренное количество пищи ($p > 0.05$) и лишь у 12,66%, ($p < 0.05$) больных количество пищи было значительно уменьшено.

Из данных, представленных на рис.3, следует, что эффективность комбинированной АТ была весьма высокой в группе больных, получивших адъювантную, неоадъювантную и паллиативную ХТ и ХТ при системных патологиях.

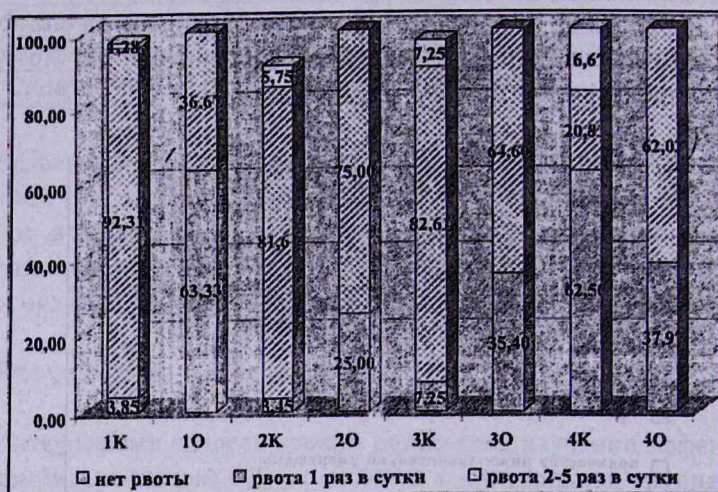


Рис. 3. Влияние комбинированной АТ на частоту эпизодов рвоты (А) и тошноты (Б) у больных в зависимости от типа ХТ.

По оси ординат – % больных. По оси абсцисс: 1К – контрольная подгруппа и 10 – основная подгруппа больных, получивших ХТ при системных патологиях; 2К – контрольная подгруппа и 20 – основная подгруппа больных, получивших неоадъювантную ХТ; 3К – контрольная подгруппа и 30 – основная подгруппа больных, получивших адъювантную ХТ; 4К – контрольная подгруппа и 40 – основная подгруппа больных, получивших паллиативную ХТ

Таким образом, включение комбинированной АТ в сопроводительную терапию рака способствует выраженному снижению токсических эффектов цитостатиков. Введение в протокол комбинированной антиэметической терапии, помимо антагонистов 5-НТЗ-рецепторов, также и Н-1 и Н-2 блокаторов, седативных и гормональных препаратов, обеспечивало полный блок триггерной зоны рвоты и тошноты у больных, получивших ХТ при системных патологиях, адъювантную, неоадъювантную и паллиативную ХТ. Высокая эффективность комбинированной антиэметической терапии в качестве протектора ХТ-индуцированной рвоты и тошноты была обнаружена у больных с системными и солид-

ными опухолями разных стадий и всех возрастных групп. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что для улучшения качества жизни онкологических больных существует широкий спектр показаний комбинированной антиэметической терапии при проведении ХТ с целью снижения токсических осложнений и улучшения переносимости цитостатиков.

Поступила 06.05.09

Ուռուցքով հիվանդների հակաէմետիկ համակցված թերապիան

Հ. Կ. Կժդրյան

Ժամանակակից ցիտոստատիկ դեղորայքի շնորհիվ հնարավորություն է ընձեռնվել հաջողությամբ բուժել որոշակի չարորակ ուռուցքներ: Միևնույն ժամանակ հակաուռուցքային դեղամիջոցներն ունեն որոշակի կողմնակի ազդեցություններ, որոնք հանդիսանում են լուրջ խոչընդոտ քիմիաթերապիայի լիարժեք կուրսերի անցկացման համար: Հաճախ հանդիպող բարդություններից են սրտխառնոցն ու փսխումը, մուկոզիտը, միելոդեպրեսիան, որոնք պատճառ են հանդիսանում հետաձգել կամ ընդհատել բուժումը: Ուղեկցող թերապիան բուժական միջոցառումների կոմպլեքս է, որի շնորհիվ հնարավոր է կանխարգելել կամ նվազեցնել ցիտոստատիկ թերապիայի բարդությունները:

Մեր հետազոտության նպատակն է ուսումնասիրել և ստեղծել արդյունավետ հակաէմետիկ ուղեցույց, որը քիմիաթերապիայի տոքսիկ բարդությունների նվազեցումով հնարավորություն կտա անցկացնել լիարժեք բուժում: Աշխատանքում ընդգրկված են ՌԻԱԿ-ի մանկական և քիմիաթերապիայի բաժանմունքի 1999-2008 թթ.-ի ընթացքում բուժման մեջ գտնվող 522 հիվանդներ: Հակաէմետիկ համակցված թերապիայի ուղեցույցը կազմված է հաշվի առնելով փսխման կենտրոնի տրիգերային զոնայի ռեցեպտորների անտագոնիստների կիրառումը:

Antiemetic combination therapy of oncological patients

H. K. Kzhdryan

Owing to contemporary cytostatic medicine, it has become possible to cure with success some malignant tumors. At the same time, the anti-cancer medical means have some indirect effects, which create serious obstacles for conducting full-fledged courses of chemotherapy. Among the difficulties, there are often met nausea and vomiting, mucositis, myelodepression postponing or interrupting the treatment. Supportive therapy is a complex of curing means, owing to which it is possible to prevent or decrease the difficulties created by cytostatic therapy.

The goal of our research is to examine and establish effective anti-emetic guidelines, which will give the opportunity to conduct full-fledged treatment with the reduction of toxic effects of chemotherapy. 522 patients of the Department of Children and Chemotherapy at the National Centre of Oncology, who were in the treatment process in 1999-2008, are involved in the work. The guidelines of the therapy with anti-emetic combination are worked out taking into account the application of trigger zone's antagonists of the vomiting center (trigger zone receptors).

Литература

1. Касчиато Д. Симптоматическое лечение и уход. Онкология. М., 2008, с.159-212.
2. Колосов П.В., Ковалев В.И., Старостина А.Ю., Ковалев Д.В., Бородачев А.В. Значение сопроводительной терапии в современном лечении злокачественных опухолей у детей. Мат. годового отчета Российской детской клинической больницы МЗ РФ, М., 2003, с. 24-27.
3. Орлова Р.Ф. Практическая онкология, 2001, 1(5) (март), с. 7-11.
4. Перводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М., 2005.
5. Птушкин В.В. Совершенствование методов поддерживающей терапии при проведении цитостатического лечения. Библиотека РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва (Том 021).
6. Antiemetic Subcommittee of the MASCC. Prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced emesis: results of Perugia Consensus Conference. Annals of Oncology, 1998; 9: 811-819.
7. Antiemetic Subcommittee of the MASCC. Annals of Oncology, 2006, 17: 20-28.
8. Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone, one in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. J.Clin. Oncol., 1998; 16: 2937-2942.