

ПРИМЕНЕНИЕ ОНДАНСЕТРОНА ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ТОШНОТЫ И РВОТЫ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ СОЧЕТАННОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ПОСТПУЗЫРНЫМИ ТРОФОБЛАСТИЧЕСКИМИ ОПУХОЛЯМИ

Л.И. Воробьева, Н.П. Цип

Институт онкологии, Киев

Резюме. Ондансетрон (Осетрон, фирмы Dr. Reddy's) использован для терапии тошноты и рвоты при проведении 56 блоков высокоеметогенной сочетанной полихимиотерапии у 14 больных с постпузырными трофобластическими опухолями высокой группы риска. Случаев острой и отсроченной рвоты не зафиксировано. Острая тошнота наблюдалась в 7,1% случаев, отсроченная тошнота — в 14,3% случаев.

Ключевые слова: постпузырные трофобластические опухоли, полихимиотерапия, ондансетрон.

ЗАСТОСУВАННЯ ОНДАСЕТРОНУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ РОЗВИТКУ НУДОТИ ТА БЛЮВАННЯ ПРИ ПРОВЕДЕННІ ПОЄДНАНОЇ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ПОСТМІХУРОВИМИ ТРОФОБЛАСТИЧНИМИ ПУХЛИНАМИ

Л. І. Воробйова, Н.П. Цип

Резюме. Ондансетрон (Осетрон, фирмы Dr. Reddy's) використовували для лікування нудоти та блювання при проведенні 56 блоків високоеметогенної поєднаної поліхіміотерапії у 14 хворих з постміхуровими трофобластичними пухлинами високої групи ризику. Випадків гострого та відстроченого блювання не зафіксовано. Гостра нудота спостерігалася в 7,1% випадків, відстрочена нудота — в 14,3% випадків.

Ключові слова: постміхурові трофобластичні пухлини, поліхіміотерапія, ондансетрон.

USING OF ONDASETRON FOR PROPHYLAXIS OF NAUSEA AND VOMITTING DURING HIGHLY EMETOGENIC COMBINE POLYCHEMOTHERAPY IN PATIENTS WITH HIGH RISK OF POSTMOLAR TROPHOBLASTIC TUMORS

L.I. Vorobieva, N.P. Cip

Summary. Ondansetron (Osetron, Dr. Reddy's) was used for the treatment of nausea and vomiting during 56 blocks of highly emetogenic combine polychemotherapy in 14 patients with high risk of postmolar trophoblastic tumors. Acute and delayed vomiting wasn't registered. Acute nausea occurred in 7,1% of cases, delayed nausea — in 14,3% cases.

Key words: postmolar trophoblastic tumors, polychemotherapy, polychemotherapy.

Адрес для переписки:

Цип Наталия Павловна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Институт онкологии АМН Украины
e-mail: ntsip@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Пузырный занос (ПЗ) — это связанная с беременностью доброкачественная опухоль, которая развивается из трофобласта. Согласно клинической классификации различают полный и частичный ПЗ [1]. Полный ПЗ встречается в среднем в 1 случае на 1000 беременностей, а частичный — 3 на 1000 беременностей [2].

У трети женщин на Украине ПЗ является хромосомной патологией трофобласта при первой беременности, в молодом возрасте, когда особенно важно сохранение репродуктивной функции [3].

В большинстве случаев после удаления пузырной ткани наступает спонтанная ремиссия и больные не нуждаются в специальном лечении. Однако, у 16% женщин с полным ПЗ и у 0,5% женщин с частичным ПЗ [2] после удаления опухолевой

ткани развивается трофобластическая болезнь беременности (ТББ), одним из морфологических вариантов которой является постпузырная трофобластическая опухоль (ПТО). Для лечения части больных ПТО требуется применение таких же агрессивных режимов полихимиотерапии (ПХТ), как и для пациентов с наличием одной из наиболее злокачественных опухолей женских половых органов — хорионкарциномы [4]. Выбор режима химиотерапии больных с ПТО определяется степенью риска развития резистентности опухоли к лечению. Поэтому сегодня таких больных разделяют на две группы — больные с низким (≤ 6 баллов) и с высоким (≥ 7 баллов) риском развития резистентности опухоли к лечению [5].

Индивидуальное количество баллов подсчитывают с помощью прогностической бальной шкалы

FIGO-BO3 путем суммирования баллов по каждому прогностическому фактору (таблица) [5].

У больных ПТО с высоким риском развития резистентности опухоли к лечению использование монохимиотерапии неэффективно — выживаемость при лечении метотрексатом составляет лишь 31% [6]. Сегодня ведущим при выборе лечения больных этой группы является выполнение рекомендаций протокола ЕМА-СО или его модификации.

К сожалению, примерно у 25% больных развивается рефрактерность опухоли к лечению по схеме ЕМА-СО. Для этих больных не существует стандартных схем ПХТ, однако эффективны режимы лечения, включающие препараты платины [4].

В Украинском Центре по диагностике и лечению ТББ на базе отдела онкогинекологии Института онкологии АМН Украины при лечении больных ПТО с высоким риском развития резистентности опухоли к лечению предусматривает проведение сочетанной ПХТ по запатентованной Институтом онкологии АМН Украины методике с использованием цисплатина в дозе 80 мг/м² [7]. Однако такая ПХТ является высокоэметогенной (V степень эметогенности) и её проведение было бы невозможным без достижения адекватного контроля над тошнотой и рвотой.

Согласно современным представлениям о механизмах тошноты и рвоты при ПХТ выделяют следующие основные звенья реализации рвотного рефлекса:

- детекторы, раздражение которых вызывает рвоту;
- эффекторы, через которые запускается комплекс физиологических процессов, сопровождающих рвоту;
- координирующий («рвотный») центр;
- химические медиаторы.

К важнейшим детекторам относят хеморецепторы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и триггерной зоны мозга, расположенной в каудальной

части дна IV желудочка (*area postrema* — *AP*). Благодаря своей локализации *AP* воспринимает раздражения как из крови (через гемато-энцефалический барьер), так и из спинно-мозговой жидкости (благодаря близости желудочкового пространства). Раздражения рецепторов ЖКТ передается через структуры *n. vagus* в ядра *Nucleus solitarius* продолговатого мозга, хотя часть волокон достигает непосредственно *AP*. Рвотный рефлекс координируется из «рвотного» центра. Последний является скорее физиологическим, а не анатомическим, понятием и включает ряд структур, в том числе *AP* и ядра блуждающего нерва. Рвотный центр регулирует функцию эффекторов, в результате которой возникает рвота и сопровождающие ее процессы (тошнота, гиперсаливация, ретроперистальтика, тахикардия, сокращение мышц грудной и брюшной стенок, угнетение желудочной секреции и моторики).

Важным звеном в патогенезе рвоты являются химические медиаторы, специфически раздражающие соответствующие рецепторы. К ним, в частности, относятся ацетилхолин и гистамин (при ПХТ эти медиаторы имеют относительно небольшое значение), дофамин и 5-гидрокситрипамин (5-НТ, серотонин).

Как показали результаты исследований 90 гг. XX столетия, наибольшее значение в акте рвоты при ПХТ имеет серотонин, который образуется из незаменимой аминокислоты триптофана и в наибольших концентрациях (до 90% серотонина всего организма) содержится в энтерохромаффинных клетках слизистой оболочки тонкой кишки. Серотонин оказывает разнообразное, зачастую разнонаправленного характера (в зависимости от концентрации), физиологическое влияние: сужение или расширение сосудов, ускорение или урежение сердечного ритма, сонливость, боль, депрессию, тошноту и рвоту. Точкой приложения для его действия является хеморецепторная триггерная зона, рецепторы серотонина и желудочно-кишечный тракт.

Таблица

Прогностическая бальная шкала FIGO-BO3

Прогностические факторы	Количество баллов			
	0	1	2	4
Возраст (лет)	<39	>39		
Предшествующая беременность	ПЗ	Аборт	Доношенная беременность	
Интервал от предшествующей беременности (мес)	<4	4–6	7–12	>12
Уровень ХГ до лечения (Milli IU/ml)	<10 ³	10 ³ –10 ⁴	>10 ⁴ –10 ⁵	>10 ⁵
Наибольший размер опухоли, включая матку (см)	3–4	5		
Локализация метастазов		Селезенка, почки	ЖКТ	Мозг, печень
Количество идентифицированных «М»	0	1–4	4–8	>8
Предшествующая неэффективная ХТ			МоноХТ	ПХТ

Основным противорвотным препаратом до появления ондансетрона был метоклопрамид. Прием метоклопрамида в терапевтических дозах (10–20 мг трижды в день) является эффективным для лечения больных с банальной диспепсией, язвенной болезнью, дискинезией, однако оказывается явно недостаточным для контроля рвоты, обусловленной ПХТ. Адекватная антиэметическая терапия метоклопрамидом при ПХТ требует использования препарата в значительно больших дозах, что сопряжено с относительно высокой частотой возникновения побочных эффектов: седативного (в 30% случаев), диареи (в 15–30%), экстрапирамидных эффектов (в 20%).

С начала 90-х годов прошлого столетия при цитостатическом лечении больных широко используют антиэметические препараты из группы селективных блокаторов серотониновых (5-HT₃) рецепторов, т.н. «сетронов». В настоящее время разработаны клинические рекомендации по профилактике тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией, с учетом оптимального соотношения эффективности и стоимости используемых препаратов. Однако сохраняется потребность в индивидуализации практических рекомендаций в соответствии с эметогенным потенциалом разработанных протоколов.

Цель исследования — изучение эффективности ондансетрона для профилактики развития тошноты и рвоты при проведении высокоэмогенной сочетанной ПХТ больным с постпузырными ПТО с высоким риском развития резистентности опухоли к лечению.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включили 14 больных с постпузырными ТОп высокого риска развития резистентности опухоли к лечению, находившихся на лечении в отделе онкогинекологии Института онкологии АМН Украины. У 1 (7,1%) больной диагностировали частичный ПЗ, у 2 (14,3%) — простой ПЗ, у 2 (14,3%) — ПЗ, у 2 (14,3%) — ПЗ с очаговой пролиферацией хориального эпителия и у 7 (50%) — пролиферирующий ПЗ. Все случаи опухоли морфологически верифицированы в лаборатории патологической анатомии Института онкологии АМНУ (руководитель — д.м.н., проф. К.А. Галахин).

Возраст больных колебался от 17 до 34 лет. Большинство женщин (12 (85,7%)) были в возрасте до 30 лет.

У 4 (28,6%) больных заболевание развилось на фоне первой беременности, в остальных случаях развитию заболевания предшествовало от 1 до 5 беременностей. У женщин, у которых были беременности в анамнезе, в подавляющем большинстве случаев (7 (50,0%)) предшествующей беременностью был аборт.

У 13 (92,9%) женщин диагностировали I стадию заболевания, у 1 (7,1%) — III. У 12 (85,7%) больных в миометрии диагностировали опухоле-

вый узел с диаметром от 4 до 6 см и наличием выраженной патологической сосудистой сети.

Для проведения селективной внутриартериальной (в *a. uterina*) полихимиотерапии (ВАПХТ) из трансфеморального доступа катетерами «F-7» (Cordis, США) катетеризировали ветви маточных артерий. В зависимости от клинической ситуации 1 блок ВАПХТ предусматривал в течение 3–5 дней инфузию цисплатина в дозе 80 мг/м², 5-фторурацила — 1,0 г/м², циклофосфамид — 0,8 г/м², этопозида — 150 мг/м² и метотрексата — 70 мг/м² в различных комбинациях. Цитостатик растворяли в 400 мл физиологического раствора и проводили инфузию в течение 3–4 ч с помощью дозатора лекарственных веществ. Всего провели 17 блоков ВАПХТ: по 1—11 больным, по 2—3 больным.

Для профилактики развития тошноты и рвоты у больных с ТОп применяли блокатор серотониновых 5HT₃-рецепторов ондансетрон (Осетрон, производства фирмы «Dr. Reddy's», Индия). В процессе ВАПХТ ежедневно до инфузии цитостатических препаратов ондансетрон вводили внутривенно (в/в) болюсно за 30 мин до начала инфузии химиопрепарата. Для потенцирования противорвотного эффекта, а также купирования отсроченной тошноты и рвоты, использовали кортикостероиды и метоклопрамид: дексаметазон в дозе 8 мг в/в капельно (до инфузии цитостатика) в сочетании с метоклопрамидом в дозе 0,5 мг/кг в/в капельно (до инфузии цитостатика).

Через 10–14 дней после внутриартериального блока ПХТ проводили от 1 до 5 лечебных и консолидирующих курсов системной ПХТ с интервалом в 14 дней. Для системной ПХТ использовали: метотрексат в дозе 70 мг/м² (1-й день), циклофосфамид в дозе 0,8 г/м² (1-й день) и цисплатин в дозе 80 мг/м² (1-й день). Всего провели 39 блоков системной ПХТ.

Для терапии тошноты и рвоты при проведении системной ПХТ использовали ондансетрон в дозе 8 мг 3 раза в сутки в/в (первое введение за 30 мин до начала инфузии химиопрепаратов).

Для потенцирования противорвотного эффекта ондансетрона, а также купирования отсроченной тошноты и рвоты, использовали кортикостероиды по разработанному нами алгоритму: в 1-й день — дексаметазон в дозе 16 мг в/в капельно (до инфузии цитостатика) в сочетании с метоклопрамидом в дозе 0,5 мг/кг в/в капельно (до инфузии цитостатика); во 2–5-й день — дексаметазон в дозе 8 мг внутримышечно или во внутрь.

Оценку эффективности антиэметической терапии проводили согласно стандартных принципов, которые используют при проведении клинических исследований [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Предложенный алгоритм противорвотной терапии при проведении сочетанной ПХТ у больных с постпузырными ТОп с высоким риском развития резистентности опухоли к лечению обеспе-

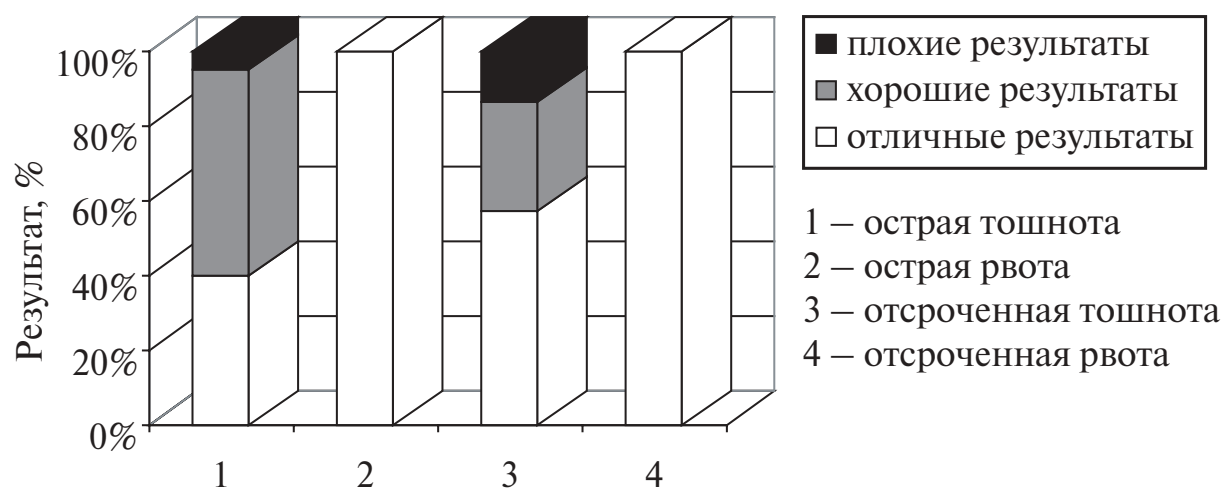


Рисунок. Эффективность ондансетрона в купировании тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной ПХТу больных ПТО с высоким риском развития резистентности опухоли к лечению.

чил предотвращение острой рвоты в 100% случаев; сильной и умеренной тошноты в первые 24 ч после введения цитостатика — в 92,9% (рисунок).

Высвобождающиеся значительные количества серотонина, инициирующего звена в реализации рвотного рефлекса при ПХТ, взаимодействуют с 5HT₃-рецепторами. В результате этого взаимодействия активизируются афферентные нервные окончания блуждающего нерва как тонкого кишечника, так и головного мозга. Возбуждение передается в «рвотный» центр, координирующий весь данный физиологический процесс. Именно за счет счет блокады 5-HT₃-рецепторов ондансетрон и обеспечивает контроль острой тошноты и рвоты.

Если с острыми явлениями тошноты и рвоты при химиотерапии (в течение первых 24 ч после введения цитостатика) сегодня удастся достаточно успешно бороться, то отсроченная тошнота и рвота (в течение последующих суток после введения цитостатиков) продолжают оставаться существенной клинической проблемой.

В процессе проведения исследования (суммарно проведено 56 блоков ПХТ) не зафиксировали ни одного случая отсроченной рвоты. Сильно выраженную отсроченную тошноту наблюдали в 14,3% случаев, умеренную — в 30% (см. рисунок).

Для потенцирования противорвотного эффекта ондансетрона, а также купирования отсроченной тошноты и рвоты использовали кортикостероиды по разработанному нами алгоритму. Ранее было установлено, что при сочетании ондансетрона с дексаметазоном существенно повышается противорвотный эффект, хотя его механизм, особенно в отношении отсроченной рвоты, не известен. В большинстве исследований вводили в/в дексаметазон в дозе 20 мг исходя из его наибольшей биодоступности при таком пути введения препарата.

Полученные результаты позволяют считать оптимальным применение дексаметазона в меньших

дозах при проведении высокоэметогенной сочетанной ПХТ у больных с ПТО с высоким риском развития резистентности опухоли к лечению: при внутриартериальном блоке ПХТ — в дозе 8 мг в/в (в день инфузии цитостатика); при системных блоках ПХТ — в 1-й день в дозе 16 мг в/в, в 2–5-й день — в дозе 8 мг внутримышечно.

Кроме дексаметазона, предложенный алгоритм антиэметической высокоэметогенной сочетанной ПХТ у таких предусматривает использование метоклопрамида. Сегодня метоклопрамид в сочетании с дексаметазоном нашел свое место при лечении у больных отсроченной рвоты. Использование его в низких терапевтических дозах (0,5 мг/кг) в день введения цитостатика с последующим применением дексаметазона позволяет предотвратить отсроченную рвоту при проведении высокоэметогенной сочетанной ПХТ.

Кроме острой и отсроченной тошноты и рвоты существенной клинической проблемой при проведении высокоэметогенной химиотерапии продолжает оставаться преждевременная (еще до введения цитостатиков при повторных циклах лечения) тошнота и рвота.

В проведенном исследовании ни в одном из 56 блоков мы не наблюдали случаев преждевременной тошноты и рвоты. Известно, что самым эффективным методом профилактики преждевременного эметического синдрома является его недопущение во время предыдущих циклов лечения. Положительный результат первого опыта использования ондансетрона (после первого блока ПХТ) приводил к тому, что при продолжении лечения больные сами останавливали свой выбор на данном препарате.

На фоне проведенной противорвотной терапии побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта, аллергических реакций не наблюдали. У 5 (8,9%) пациентов зарегистрировали эпизоды

умеренных головных болей при проведении системной ПХТ.

Таким образом, результаты проведенного предварительного клинического исследования свидетельствуют, что ондансетрон является безопасным лекарственным средством, эффективным для предотвращения как острой, так и отсроченной рвоты при проведении высокоэметогенной сочетанной ПХТ у больных ПТО с высоким риском развития резистентности опухоли к лечению.

Для лечения тошноты и рвоты у таких больных оптимальным является использование ондансетрона при проведении системной ПХТ в дозе 8 мг в/в 3 раза в сутки (первое введение перед инфузией химиопрепаратов), при проведении ВАПХТ — в дозе 8 мг в/в за 30 мин до инфузии химиопрепарата.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гилязутдинова З.Ш., Михайлов М.К.* (ред.) (2000) Онкогинекология. МЕДпресс, Москва, 383с.
2. *Sebire N.J., Foskett M., Paradinas F.J.* et al. (2002) Outcome of twin pregnancies with complete hydatidiform mole and healthy co-twin. *Lancet*, 359: 2165–2166.
3. *Цип Н.П., Воробьева Л.И.* (2001) Результаты опроса по проблеме пузырного заноса участников III научно-практической конференции «Злоякісні пухлини матки і трофобласта. Патогенез, діагностика та лікування.» Вісник асоц. акуш.-гін. України, 2: 23–27.
4. *Цип Н.П.* (2003) Химиотерапия постпузырных трофобластических опухолей. *Онкол.*, 5(3): 252–256.
5. FIGO Oncology Committee (2002) FIGO staging for gestational trophoblastic neoplasia. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 77: 285–287.
6. *Bagshawe K.D., Dent J., Newlands E.S.* et al. (1989) The role of low-dose methotrexate and folinic acid in gestational trophoblastic tumours (GTT). *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 96: 795–802.
7. Пат. 51492. Україна. 7МПК А61М5/00/. Інститут онкології АМН України.— Цип Н.П., Воробйова Л.І., Доценко Ю.С., Югрінов О.Г., Тельний В.В. 3.№2002042937. Заявл. 11.04.2002. Опубл. 15.11.2002. Бюл. № 11. /Спосіб лікування міхурового заносу з високим ризиком малігнізації.
8. *Шпарик Я.В.* (1999) Нудота і блювання в онкології. Сучасні підходи до профілактики і лікування. Медицина світу, Львів, 200 с.