

ФГУ НИИ онкологии  
им. Н.Н.Петрова,  
г.Санкт-Петербург

# ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ (ТОШНОТА И РВОТА, МУКОЗИТЫ, ДИАРЕЯ)

Г.М. Телетаева

*На долю  
гастроинтестинальных  
побочных эффектов  
приходится не менее 80-  
90% всех осложнений  
химиотерапии.  
Их развитие значительно  
ухудшает качество жизни  
больного и нередко  
представляет угрозу для  
жизни.*

Проведение системного лекарственного лечения, помимо ожидаемого терапевтического эффекта, практически всегда сопровождается развитием побочных реакций со стороны различных органов и систем организма. Связано это прежде всего с отсутствием специфичности цитостатиков, обладающих способностью блокировать митотическую активность клеток, которую они одинаково активно проявляют в отношении как опухолевых, так и здоровых клеток. В токсическом спектре противоопухолевой терапии доминируют осложнения, связанные с поражением интенсивно пролиферирующих клеток, к которым относятся клетки органов кроветворения, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, волосяных фолликулов.

На долю гастроинтестинальных побочных эффектов приходится не менее 80-90% всех осложнений химиотерапии. Их развитие значительно ухудшает качество жизни больного и нередко представляет угрозу для жизни, что требует тщательного контроля состояния пациента на всём протяжении лечения, профилактики возможных осложнений, а при необходимости – осуществления модификации доз препаратов и проведения своевременной коррекции развившихся побочных реакций.

Среди наиболее часто встречающихся гастроинтестинальных осложнений выделяют следующее:

- тошнота и рвота;
- мукозиты;
- диарея.

Наиболее опасным является их сочетание, приводящее к расстройству водно-электролитного баланса, нарушению абсорбции в желудочно-кишечном тракте и ограничению потребления пищи в связи с болевым синдромом в ротовой полости или пищеводе. Следствием таких нарушений является кахексия, повышение риска развития инфекционных осложнений и ухудшение результатов противоопухолевой терапии [1].

## I. Тошнота и рвота

Определение «тошнота» используется для описания неприятного субъективного ощущения приближающейся рвоты, сопровождающегося появлением слюноотечения и мышечной слабости. Рвота - это активный процесс выброса содержимого желудка через пищевод и ротовую полость, в котором принимает участие центральная нервная система, и вызывается она резким сокращением мускулатуры диафрагмы и брюшной стенки.

Большинство пациентов относят тошноту и рвоту к наиболее тягостным проявлениям токсичности противоопухолевого лечения. Развитие этих осложнений наблюдается у 70-80% больных, получающих современные режимы противоопухолевой терапии. При этом частота и степень тяжести этих осложнений варьируют в зависимости от механизма действия и дозы цитостатика, режима химиотерапии, индивидуальных характеристик пациента (пол, возраст, особенности психики, злоупотребление алкоголем и др). Наиболее тяжело тошнота и рвота переносятся молодыми пациентами женского пола. Вероятно, это обусловлено применением более эметогенных комбинаций цитостатиков, включающих препараты платины, дакарбазин, производные нитрозомочевины, а также и эмоциональ-

ной лабильностью, склонностью к вегето-сосудистой дистонии у этой категории больных.

Кроме отрицательного влияния на психологический и эмоциональный статус пациентов, тошнота и рвота являются причиной развития нарушений водно-электролитного баланса, обезвоживания, потери веса, что приводит к существенному ухудшению качества жизни больного и могут являться причиной отсрочки начала очередного цикла химиотерапии и редуцирования доз препаратов.

Основными причинами развития тошноты и рвоты являются:

- эметогенная системная лекарственная терапия;
- полная или частичная кишечная непроходимость;
- метастатическое поражение головного мозга;
- электролитные нарушения: гиперкальциемия, гипонатриемия, гипергликемия;
- обезболивающая терапия препаратами опиия;
- почечная недостаточность (уремия);
- парез стенки желудка, вызванный ростом опухоли или химиотерапией;
- психологический фактор (страх, ожидание развития тошноты и рвоты).

Для оценки степени тяжести развившейся тошноты и рвоты применяется шкала токсичности (СТС), разработанная Национальным раковым институтом США (NCI) [7].

Степень тяжести	Тошнота	Рвота
0	Тошнота отсутствует	Рвота отсутствует
I	незначительное снижение возможности приёма пищи	Один эпизод рвоты в течение 24 часов
II	Значительное снижение возможности приёма пищи, но больной ест	2-5 эпизодов рвоты в течение 24 часов
III	Приём пищи невозможен	6 и более эпизодов рвоты в течение 24 часов; необходимость в/в гидратации
IV		Необходимость парентерального питания или наличие осложнений, требующих проведения интенсивной терапии

В соответствии с современной классификацией выделяют четыре вида тошноты и рвоты. Острая тошнота и рвота развиваются в течение первых суток после начала химиотерапии. Наиболее часто они возникают в первые 2 часа после введения цитостатиков. Для отсроченной тошноты и рвоты характерно развитие их в течение последующих 2-6 суток от начала проведения

лечения. Чаще всего отсроченное развитие регистрируется при назначении препаратов платины (цисплатин или карбоплатин), антрациклиновых антибиотиков и циклофосфида. Преждевременная (или психогенная) тошнота и рвота возникают в пределах нескольких часов до введения цитостатиков, как правило у больных, ранее подвергавшихся высокоэметогенной химиотерапии. Частота развития преждевременной тошноты и рвоты колеблется в пределах 18%-57%. К факторам риска их развития относятся молодой возраст, психоэмоциональная лабильность. Провоцирующими факторами могут быть резкие запахи, вид окружающих предметов, напоминающих о проводимом лечении. Проведение стандартной антиэметической терапии в такой ситуации неэффективно, особое внимание необходимо уделять профилактике, а также рекомендуется применение транквилизаторов и психологической терапии (релаксация, гипноз, аудиотерапия), направленной на коррекцию психоэмоционального статуса пациента. Рефрактерная тошнота и рвота характеризуются отсутствием эффекта на полноценную антиэметическую терапию [15].

Точный механизм развития тошноты и рвоты окончательно не изучен. Ведущая роль принадлежит рвотному центру, расположенному в области дна IV желудочка, который координирует сложный рвотный рефлекс, проявляющийся гиперсаливацией, сокращением гладкой мускулатуры глотки, пищевода и желудка, мышц брюшного пресса, учащением сердцебиения и дыхания. К стимуляторам рвотного центра относятся: хеморецепторная триггерная зона, расположенная в промежуточном мозге; блуждающий нерв, передающий возбуждение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта; психогенные стимулы из коры головного мозга (рис.1).

В настоящее время выделяют два основных способа активации хеморецепторной триггерной зоны. В первом случае метаболиты цитостатиков, попадающие с желчью в просвет желудочно-кишечного тракта, вызывают высвобождение серотонина из энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки, вызывающего возбуждение 5-НТЗ-рецепторов окончаний блуждающего нерва. Нервные импульсы передаются в хеморецепторную зону и далее в центр рвоты. Второй, центральный, механизм реализуется путём активации серотонином 5-НТЗ-рецепторов, которые непосредственно находятся в триггерной зоне ствола головного мозга, что приводит к высвобождению различных нейротрансмиттеров, стимулирующих рвотный центр.

К основным нейротрансмиттерам, участвующим в патогенезе тошноты и рвоты, относятся серотонин, допамин, гистамин, субстанция P, вазопрессин, ацетилхолин, простагландины, энкефалин. Индукторами развития тошноты и рвоты могут быть как один, так и несколько медиаторов одновременно. Патогенетическая роль каждого из них окончательно не определена, поэтому представляется очевидным, что адекватная антиэметическая терапия должна предполагать одновременное применение

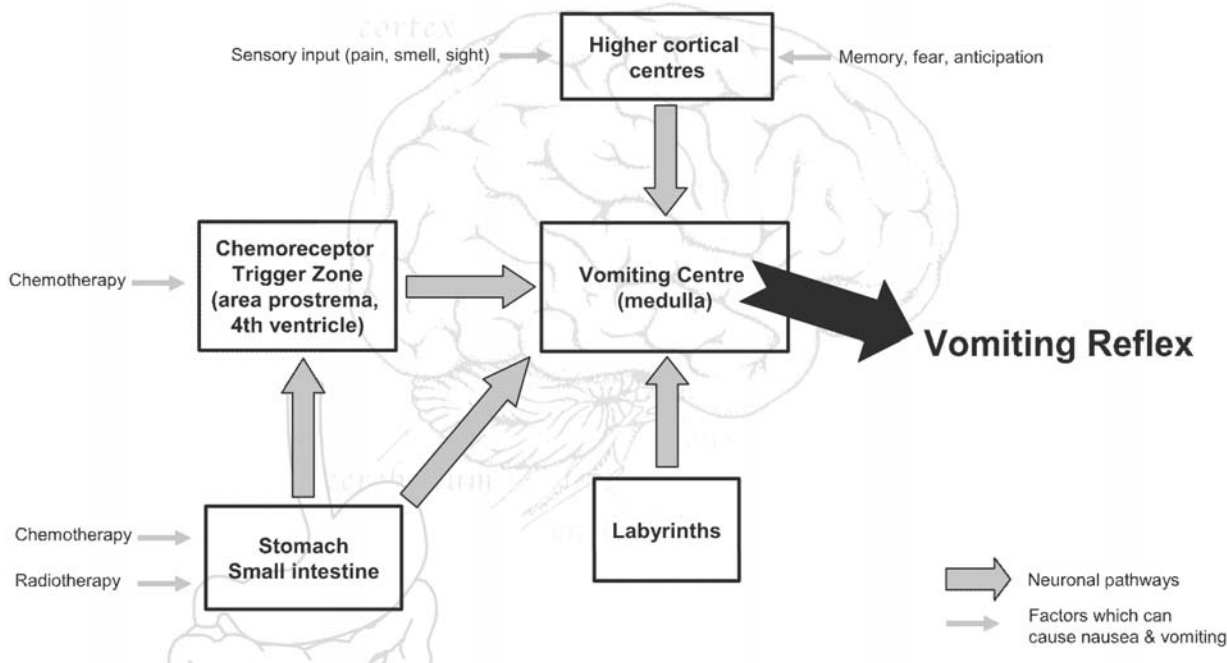


Рис.1. Механизмы развития тошноты и рвоты.

ние нескольких препаратов, блокирующих активность большинства нейротрансмиттеров.

До недавнего времени основным медиатором постцитостатической рвоты считался допамин. Антиэметическим агентом, блокирующим рецепторы допамина, является метоклопромид (церукал). Этот препарат достаточно эффективно купирует как острую, так и отсроченную тошноту и рвоту, особенно в комбинации с кортикостероидами. Известно, что метоклопрамид, назначаемый в высоких дозах, обладает значительно большей эффективностью благодаря способности неселективно инaktivировать рецепторы серотонина, однако применение высоких доз препарата ограничивается возможностью развития экстрапирамидных расстройств, особенно у пациентов молодого возраста.

К широко применяемым антиэметическим препаратам относятся кортикостероиды, в первую очередь дексаметазон, однако точный механизм действия его не известен. По некоторым данным он способен снижать концентрацию вазопрессина и простагландинов, являющихся медиаторами тошноты и рвоты, в плазме. Кроме этого, дексаметазон усиливает эффект антагонистов рецепторов серотонина и допамина, повышая в результате частоту полного контроля над тошнотой и рвотой с 50 до 80-85%. Результаты проведенных рандомизированных клинических исследований показали, что максимальный антиэметический эффект антагонистов 5-НТ<sub>3</sub> рецепторов достигается при однократном введении 20 мг дексаметазона непосредственно перед назначением цитостатиков. Согласно современным стандартам считается обязательным включение кортикостероидов, а именно дексаметазона в комбинированные схемы антиэметической терапии.

Важнейшим достижением противорвотной терапии последних 15 лет является применение антагонистов рецепторов серотонина (ондансетрона, гранисетрона, трописетрона, палонсетрона, доласетрона), эффективно купирующих острую тошноту и рвоту в 70-80% случаев. Особенностью препаратов этой группы, в отличие от метоклопромида, является малая токсичность, представленная в основном головными болями, кратковременным повышением уровня трансаминаз, запорами, и отсутствие развития экстрапирамидных нарушений. Все известные антагонисты 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов в эквивалентных дозах и независимо от способа введения (парентерально или перорально) обладают одинаковой эффективностью. При этом пероральная лекарственная форма является более предпочтительной из-за удобства применения. Общепринятой является рекомендация однократного приёма одного из антагонистов рецепторов серотонина за 30 минут до введения цитостатиков.

В последние годы получены новые данные, касающиеся роли субстанции Р в индуцировании тошноты и рвоты. Субстанция Р представляет собой регуляторный пептид из группы тахикининов, реализующих свой эметогенный потенциал посредством активации нейрокининовых рецепторов (NK-1) центральной нервной системы. В отличие от серотонина этот нейротрансмиттер играет ключевую роль в патогенезе как острой, так и отсроченной тошноты и рвоты. Таким образом, антагонисты нейрокининовых рецепторов способны эффективно предупреждать развитие постцитостатической рвоты в течение первых 3-6 суток от момента начала химиотерапии. Наиболее изученным препаратом этой группы антиэметиков является апрепитант, обладающий способностью блокировать до 100% рецепторов субстанции Р.

В комбинации с антагонистами рецепторов серотонина и дексаметазоном апрепитант обеспечивает достижение полного контроля над острой и отсроченной тошнотой/рвотой практически у 90% больных. Однако терапия только апрепитантом не может рассматриваться как альтернатива комбинации антиэметиков разных групп [15].

Современные принципы адекватной противорвотной терапии включают следующее:

1. Антиэметическая терапия должна обеспечивать профилактику развития, достижение полного контроля над тошнотой и рвотой наряду с максимальным удобством в применении как для больных, так и для медицинского персонала.

2. Выбор антиэметика должен основываться прежде всего на эметогенном потенциале цитостатика, а также на характеристиках конкретного больного, его возрасте и психоэмоциональных особенностях. При проведении высоко- или умеренноэметогенной цитостатической терапии риск развития тошноты и рвоты сохраняется на протяжении не менее 3-4 дней, поэтому пациенты нуждаются в продолжении противорвотной терапии в течение всего периода риска.

3. С учётом эквивалентной эффективности и безопасности парентеральных и пероральных лекарственных форм предпочтение следует отдавать последним. Рекомендуется однократное назначение наименьшей эффективной дозы препарата за 30-60 минут до начала химиотерапии.

Выделяют 4 основных группы цитостатиков в зависимости от их эметогенного потенциала. К высокоэметогенным цитостатикам, вызывающим более, чем в 90% развитие тошноты и рвоты, относятся цисплатин в дозе, превышающей 75 мг/м<sup>2</sup>, дакарбазин, мелфалан, производные нитрозомочевины, циклофосфамид >1,500 мг/м<sup>2</sup>, комбинации антрациклиновых антибиотиков и циклофосфамида. Умеренной эметогенностью, с частотой развития рвоты и тошноты в 30-90% случаев обладают цисплатин в дозе 60-75 мг/м<sup>2</sup>, цитарабин, стандартные дозы циклофосфамида и доксорубин, карбоплатин, оксалиплатин, иринотекан. А такие цитостатики, как метотрексат, эпозид, доксорубин в малых дозах, 5-фторурацил, гемцитабин, таксаны и другие характеризуются слабой эметогенностью. Частота развития тошноты и рвоты при их применении составляет 10-30%. Минимальным эметогенным риском (менее 10%) обладают все таргетные препараты (моноклональные антитела, ингибиторы тирозинкиназ) и пероральные формы цитостатиков.

В соответствии с современными алгоритмами противорвотной терапии при проведении высокоэметогенной химиотерапии рекомендуется [15]:

- пероральный приём апрепитанта в дозе 125 мг в первый день, далее по 80 мг внутрь ежедневно во 2-3 дни химиотерапии; или однократное в/в введение фозапрепитанта в дозе 115 мг в первый день;

- дексаметазон в дозе 12 мг внутрь или в/в в дни 1-4;

- один из антагонистов 5-НТ3-рецепторов: палонсетрон 0,25 мг в/в или доласетрон 100 мг внутрь или грани-

сетрон 2 мг внутрь или ондансетрон 16-24 мг внутрь или 8-12 мг (максимум 32 мг) в/в в день 1;

- ± лоразепам 0,5-2 мг в/в или внутрь каждые 4-6 часов в дни 1-4;

- ± Н<sub>2</sub>-блокаторы или ингибиторы протонной помпы.

При назначении цитостатиков с умеренной эметогенностью профилактика развития тошноты и рвоты включает [15]:

День 1 - за 30 минут до начала химиотерапии:

- пероральный приём апрепитанта в дозе 125 мг или в/в введение фозапрепитанта в дозе 115 мг;

- дексаметазон в дозе 12 мг внутрь или в/в;

- один из антагонистов 5-НТ3-рецепторов: палонсетрон 0,25 мг в/в или доласетрон 100 мг внутрь или гранисетрон 1-2 мг внутрь или ондансетрон 16-24 мг внутрь или 8-12 мг (максимум 32 мг) в/в;

- ± лоразепам 0,5-2 мг в/в или внутрь каждые 4-6 часов;

- ± Н<sub>2</sub> блокаторы или ингибиторы протонной помпы.

День 2-3:

- пероральный приём апрепитанта в дозе по 80 мг (если назначался в Д1);

- дексаметазон по 12 мг внутрь или в/в ежедневно;

- один из антагонистов 5-НТ3-рецепторов: палонсетрон 0,25 мг в/в или доласетрон 100 мг внутрь или гранисетрон 1-2 мг внутрь или ондансетрон 16 мг внутрь или 8 мг (максимум 32 мг) в/в ежедневно;

- ± лоразепам 0,5-2 мг в/в или внутрь каждые 4-6 часов;

- ± Н<sub>2</sub>-блокаторы или ингибиторы протонной помпы.

При использовании препаратов, обладающих низким эметогенным потенциалом, противорвотная терапия должна включать [15]:

- дексаметазон 12 мг внутрь или в/в

или

- метоклопрамид 10-40 мг внутрь или в/в каждые 4-6 часов;

- ± лоразепам 0,5-2 мг в/в или внутрь каждые 4-6 часов;

- ± Н<sub>2</sub> блокаторы или ингибиторы протонной помпы.

Для цитостатиков с минимальной эметогенной активностью общепринятых профилактических мероприятий не существует. Только в случае развития тошноты и рвоты в течение первых суток от начала химиотерапии рекомендуется проведение противорвотной терапии, используемой для препаратов с низким эметогенным потенциалом.

Преждевременные тошнота и рвота имеют совсем иные механизмы, чем острая и отсроченная, поэтому использование антагонистов рецепторов серотонина и дофамина в этой ситуации будет неэффективным. Самым эффективным методом борьбы с преждевременными тошнотой и рвотой является профилактика острой тошноты и рвоты на предшествующих курсах лечения. Учитывая психогенный характер этого осложнения, целесообразно применение седативных средств (диазепам 5 мг или лоразепам 1-2 мг каждые 6-12 ч должны быть вклю-

чены в схемы противорвотной терапии).

Эффективность проводимой противорвотной терапии оценивается следующим образом:

- полный контроль - отсутствие рвоты в течение 24 часов после введения антиэметиков, возможно наличие слабой тошноты;
- частичный контроль - однократный эпизод рвоты в течение 24 часов, развитие умеренной или сильной тошноты;
- отсутствие эффекта - два и более эпизода рвоты в течение 24 часов, сильная тошнота, требующие дополнительного назначения противорвотных препаратов.

В случае недостаточного контроля тошноты и рвоты при последующих циклах химиотерапии необходимо использовать схему терапии, рекомендуемую для более высокого уровня противорвотного лечения.

В последние годы достигнут значительный прогресс в прогнозировании эметогенности различных противоопухолевых препаратов и их комбинаций, а также в профилактике развития тошноты и рвоты. Сегодня в руках онколога имеется целый набор эффективных противорвотных препаратов, с помощью которых удастся купировать развитие этого осложнения у большинства больных, получающих химиотерапию. Рациональная противорвотная терапия должна быть неотъемлемой частью проводимого противоопухолевого лечения, так как она обеспечивает хорошее качество жизни пациента и облегчает работу медперсонала.

## II. Мукозит

Мукозит - воспалительная реакция со стороны слизистой оболочки ротовой полости и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), возникающая при проведении химиотерапии и/или лучевого лечения, в результате ко-

торой происходит нарушение процесса непрерывного деления эпителиальных клеток, выстилающих ЖКТ, что делает ткань слизистой оболочки открытой для изъязвления и инфицирования. Обширные язвенные дефекты являются причиной выраженного болевого синдрома, нередко требующего введения наркотических анальгетиков; нарушения питания, синдрома мальабсорбции и диктуют необходимость перехода на парентеральное питание больного. Кроме того, больные в состоянии нейтропении с явлениями мукозита, становятся чрезвычайно уязвимыми для инфекции, которая может оказаться фатальной. Всё это требует продления госпитализации и существенно ухудшает качество жизни пациента [5].

Повреждение слизистой оболочки может развиваться в любом отделе пищеварительного тракта (стоматит, эзофагит и т.д.) и наиболее часто отмечается при проведении лучевой терапии опухолей головы и шеи, режима высокодозной химиотерапии (85%-100%), реже при введении стандартных доз цитостатиков (5%-40%). Наиболее часто мукозиты развиваются при применении препаратов фторпиримидинового ряда (5-фторурацил, капецитабин), метотрексата, эпопозида, мелфалана, липосомального доксорубина, бусульфана и др. [12].

Исторически мукозит рассматривался исключительно как местный процесс, который был результатом токсических эффектов химио - или лучевой терапии на делящиеся эпителиальные клетки. Полагалось, что прямое повреждение эпителиоцитов приводит к потере способности восстановления эпителия, что ведёт к атрофии, и последовательному изъязвлению. Однако этот прямой процесс не в состоянии объяснить роль других клеток и внеклеточной матрицы в области подслизистой оболоч-

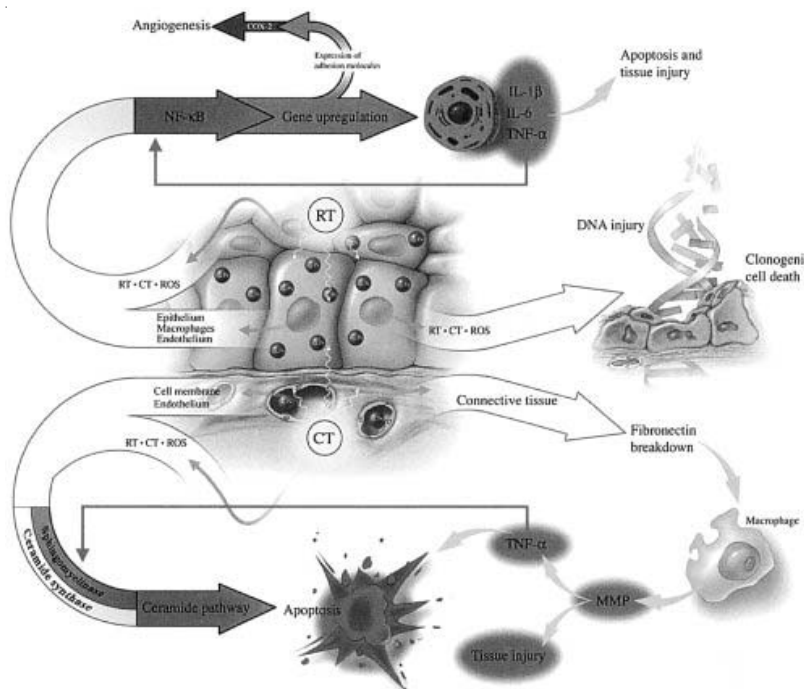


Рис.2. Фазы повреждения слизистой оболочки.

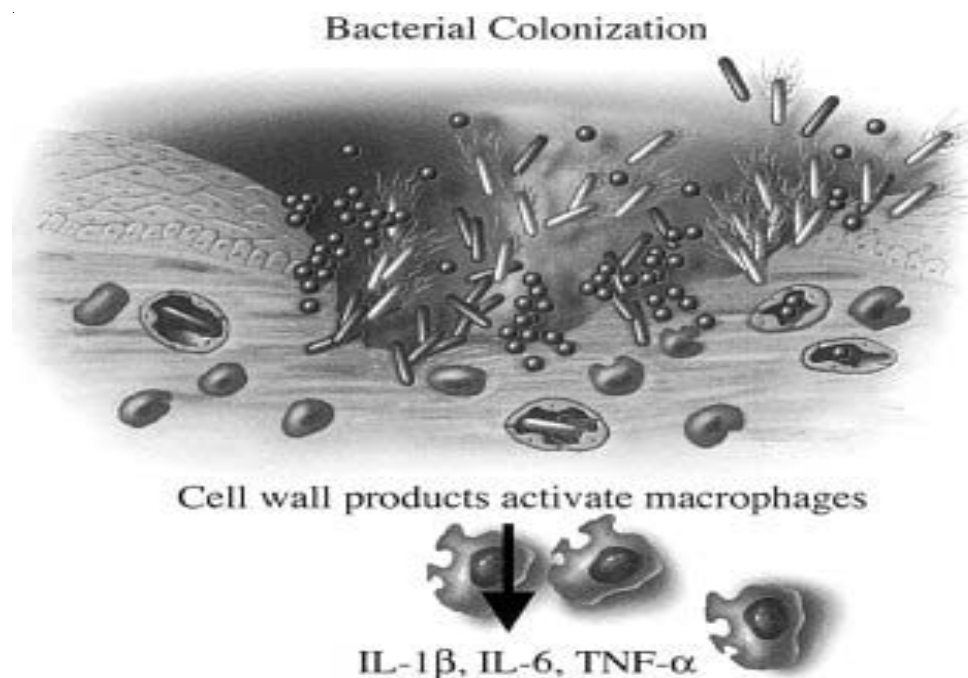


Рис.3. Язвенная фаза повреждения слизистой оболочки.

ки. За прошедшие 5 лет исследователи детально изучили молекулярные механизмы, лежащие в основе повреждения слизистой оболочки. S. Sonis выделяет несколько фаз в развитии мукозита [21] (рис.2):

I. Инициирование: в результате прямого воздействия цитостатиков или лучевой терапии на эпителиоциты и клетки подслизистого слоя происходит высвобождение свободных кислородных радикалов (ROS), которые непосредственно повреждают клетки, ткани, и кровеносные сосуды.

II. Первичное повреждение: ROS, воздействуя на клетки, вызывают повреждение нитей ДНК, приводящее к гибели клеток. Активация ядерного фактора транскрипции (NF-κB) в ответ на повреждение приводит к запуску целого каскада реакций, сопровождающихся выбросом провоспалительных цитокинов, а именно TNF-α, IL-1β, IL-6. Одновременно активируются и другие гены, приводя к синтезу молекул адгезии, COX2 и последующему ангиогенезу. В этой фазе снижается скорость обновления эпителия, что ведёт к атрофии слизистой оболочки и подслизистого слоя.

III. Выработка и передача сигналов: активация фактора транскрипции – не единственный путь, ведущий клетки к апоптозу, параллельно или последовательно с ним ROS активирует керамидный путь за счёт ферментов сфингомиеллиназы и керамид-синтазы, непосредственно вызывающих апоптоз. Кроме того, распад фибронектина активирует макрофаги и последующую выработку матричной металлопротеиназы (ММР), которая ещё более активирует TNF-α и ведёт к повреждению тканей. Эта фаза приводит к существенным биологическим изменениям в слизистой оболочке и подслизистом

слое, хотя визуально ткань может выглядеть неповреждённой.

IV. Изъязвление: фаза, наиболее богатая клиническими проявлениями. Повреждение эпителиальных стволовых клеток приводит к эрозивным изменениям слизистой оболочки. Язва служит центром для бактериальной колонизации, особенно в окружающей среде, столь богатой микроорганизмами. Развивается вторичная инфекция. Продукты распада бактерий проникают через подслизистую оболочку и стимулируют макрофаги, приводят к новому выбросу провоспалительных цитокинов (рис.3). Как правило эта фаза совпадает с глубокой нейтропенией, при этом целые бактерии могут вторгаться в подслизистую оболочку, вызывать развитие бактериемии или сепсиса [4].

V. Заживление: данная фаза характеризуется восстановлением скорости эпителиального обновления (пролиферации и дифференцировки клеток), нормализацией состава микрофлоры окружающих тканей. Как правило фаза заживления совпадает с периодом восстановления показателей периферической крови и завершается к 15-16 дню от начала химиотерапии [20].

Факторами риска для развития мукозита считаются: возраст (моложе 30 лет); пол (чаще у женщин); тип опухоли (чаще при гемобластозах и лимфопролиферативных заболеваниях); плохая санация ротовой полости до начала лечения; наличие в анамнезе сахарного диабета; нарушения функции почек и печени; режим химиотерапии и дозы препаратов и другие [22].

Для оценки степени тяжести мукозита используется шкала критерии токсичности NCI-CTC [7]:

Степень тяжести	Клинические проявления
I	Гиперемия слизистой оболочки
II	Единичные эрозии на слизистой оболочке
III	Множественные сливающиеся эрозии, легко кровоточащие при минимальной травме
IV	Некроз тканей; жизнеугрожающие спонтанные кровотечения;
V	Смерть

В качестве мер профилактики развития мукозита рекомендуются [17]:

- полноценная санация ротовой полости до начала противоопухолевого лечения;
- криотерапия (рассасывание кусочков льда за 15 минут до начала и в течение 30 минут во время введения противоопухолевых препаратов);
- систематический осмотр слизистой оболочки ротовой полости;
- энергичное полоскание ротовой полости не менее 5-6 раз в день (после приёма пищи, перед сном) с использованием 0,9% физиологического раствора натрия или слабого солевого раствора (1/4 - 1/2 чайной ложки соли на 200 мл воды);
- использование мягкой зубной щётки, не раздражающей зубной пасты, избегать частого применения зубной нити и др.

В случае развития мукозита проводится лечение, направленное на купирование субъективных симптомов, уменьшение признаков воспаления и боли, воздействия вторичной микробной флоры, предотвращение кровотечения, активацию репаративных процессов [22]. В период лечения назначается высококалорийная диета с включением в рацион продуктов, не раздражающих слизистую оболочку (не рекомендуются острые, пряные и кислые продукты). Пища должна быть мягкой (пюреобразной), термически обработанной; напитки прохладные или комнатной температуры. При развитии мукозита 3-4 степени необходим перевод пациента на парентеральное питание [13]. В период лечения больной тщательно должен полоскать ротовую полость. С этой целью используют один из указанных растворов (0,9% физиологический раствор натрия, 2-5% раствор натрия бикарбоната, слабые солевые растворы, 0,1-0,12% раствор хлоргексидина, 3% раствор пероксида водорода, разбавленный 1:1 с водой, готовые растворы и спреи (гексорал, тантум-верде).

В систему консервативного лечения мукозита также входит использование обволакивающих и заживляющих средств, антиоксидантов (витамин Е), раствора аллопуринола, 2% раствора метилурацила, масло облепихи, раствор прополиса в молоке, витамин В<sub>12</sub>, белок куриного яйца, разведённый в одном стакане воды, отвары трав (кора дуба, подорожник, календула), болтушки на основе водного раствора фурацилина, маалокс и др. [9], обезболивающая терапия, местные анестетики: лидокаин (0,5-1% раствор, мазь, спрей), бензокаин (спрей, гель), раствор дифенгидрамина.

При развитии мукозита 3-4 степени необходимо системное введение наркотических анальгетиков (морфин): внутрь, внутривенно (непрерывная инфузия), антибактериальная (парентерально) и противогрибковая (местно: орунгал; внутрь/парентерально: флуконазол) терапия,

при необходимости подключение факторов роста. Таким образом, мукозит является клинически важным токсическим эффектом противоопухолевой терапии. Изъязвление слизистой оболочки ротовой полости или других отделов желудочно-кишечного тракта может привести к нарушению питания, требует удлинения госпитализации, назначения антибактериальной терапии и увеличивает риск присоединения вторичной инфекции. Всё это позволяет понять важность и сложность этой проблемы и объясняет необходимость ранней профилактики и своевременного адекватного лечения [3].

### III. Диарея

Одним из специфических системных осложнений противоопухолевого лечения является токсичность со стороны кишечного эпителия. Диарея представляет собой серьёзную проблему, которая затрагивает не только качество жизни онкологических больных, но и является жизнеугрожающим осложнением, приводящим к обезвоживанию, электролитным нарушениям и почечной недостаточности. Кроме этого, развитие диареи значительно увеличивает риск инфекционных осложнений, особенно у больных с нейтропенией и мукозитом. Исходя из этого, актуальность профилактики, диагностики и своевременного лечения не вызывает сомнений.

Дозолимитирующие проявления диареи, требующие модификации доз, отсрочки очередных циклов или прекращения лечения, могут развиваться при использовании различных современных и высокоэффективных цитостатиков, включающих:

- антиметаболиты: 5-фторурацил, капецитабин, цитарабин, метотрексат;
- ингибиторы тирозинкиназ: сорафениб, лапатиниб, gefitinib, эрлотиниб и др.;
- ингибиторы топоизомеразы I и II: иринотекан, топотекан, этопозид;
- таксаны: доцетаксел, паклитаксел;
- антрациклины и другие препараты.

Частота развития диареи при их применении составляет 60-80%, при этом 3-4 степень токсичности отмечена не менее, чем в 30%. По данным литературы, смертность, связанная с диареей при применении 5-фторурацила/иринотекана у больных колоректальным раком, составляет около 3,5% [18].

Среди основных факторов риска для развития диареи выделяют: возраст пациента (доминирует у пожилых больных); пол (чаще у женщин); ослабленное общее состояние (ECOG $\geq$ 2); локализация опухоли в кишке (особенно нейроэндокринный характер опухоли); сопутствующие заболевания кишечника (колит, синдром мальабсорбции и др.); нарушение пассажа желчи; комбинированная химио-лучевая терапия органов брюшной поло-

сти и малого таза; сопутствующая терапия препаратами, индуцирующими диарею (препараты магния, антибактериальная терапия, соли желчи и др). Чаще отмечается развитие диареи при использовании еженедельных режимов введения препаратов и при длительных инфузиях цитостатиков [6].

В дополнение к оценке клинических факторов риска развития диареи, немаловажное значение имеет молекулярно-генетический анализ опухолевых клеток, позволяющий идентифицировать риск токсичности с применением отдельных цитостатиков. Наибольший интерес при лечении больных колоректальным раком привлекает оценка двух маркеров:

- экспрессия дегидропиримидин-дегидрогеназы (DPD) - фермента, играющего ключевую роль в метаболизме 5-фторурацила. Показано, что дефицит DPD является причиной развития диареи, ассоциированной с 5-фторурацилом [11];

- наличие полиморфизма уридиндифосфатглюкуро-нилтрансферазы (UGT1A1) - фермента, регулирующего реакцию конъюгации активного метаболита иринотекана SN-38 с глюкуроновой кислотой и образованием SN-38GT. Наличие полиморфизма UGT1A1 приводит к подавлению образования SN-38GT, что сопровождается значительным повышением сывороточной концентрации SN-38 и как следствие этого усилением токсичности иринотекана с развитием диареи 3-4 степени. В США больным с наличием полиморфизма UGT1A1 изначально рекомендуют более низкие дозы иринотекана [8].

Диарея, индуцированная химиотерапией, имеет многофакторный механизм развития. В норме полное обновление эпителия кишки происходит каждые 3-5 дней. Большинство исследователей считает, что важную роль в патогенезе диареи играет прямое токсическое действие цитостатиков на эпителий тонкой и толстой кишки, реже – холинергический механизм – ранняя диарея при использовании иринотекана или развитие патогенной микрофлоры в кишечнике, как правило, на фоне глубокой нейтропении.

Для оценки степени тяжести используется шкала критериев токсичности NCI-CTC (версия 3.0) [7]. (см. табл.)

Пациенты, получающие химиотерапию, должны находиться под тщательным наблюдением врача онколога с целью профилактики и своевременного купирования ранних проявлений токсичности. В случае развития диареи обследование больного должно включать: контроль

развёрнутого клинического анализа крови для исключения нейтропении, контроль биохимического анализа крови для оценки электролитного баланса и функции почек, при некупирующейся диарее - посев кала для исключения возможной бактериальной (*Clostridium difficile*, *S. perfringens*, *Salmonella*, *Shigella*), грибковой (*Candida*) или вирусной (*rotavirus*) инфекции.

Общими принципами коррекции диареи являются разгрузка кишечника, нормализация водно-электролитного баланса и процессов реабсорбции электролитов. Госпитализация необходима для больных с признаками обезвоживания, лихорадкой, нейтропенией и выраженной рвотой.

Для профилактики и лечения диареи важное значение имеет соблюдение диеты. Основы диетического питания – это высококалорийная, механически и химически щадящая пища с достаточным количеством белков и витаминов. Рекомендовано исключить продукты, способствующие процессу брожения в кишечнике (виноград, сливы; кисло-молочные продукты) и наоборот увеличить потребление продуктов, богатых крахмалом (рис, бананы, сухари). Необходима коррекция питьевого режима: обильное питьё (не менее 3-4 литров в сутки), которое позволяет во многих случаях избежать парентерального введения растворов и электролитов. С этой целью используется безалкогольные мягкие напитки (кисель, чай), минеральная вода (Ессентуки, Нарзан и др.) или раствор регидрона до 1000-1500 мл в сутки.

В качестве первой линии лекарственного лечения диареи используется лоперамид. Результаты проведённых клинических исследований продемонстрировали преимущество этого препарата в сравнении с другими при лечении диареи, индуцированной химиотерапией [16]. Рекомендуемая стандартная доза лоперамида составляет первоначально 4 мг внутрь, далее по 2 мг после каждого эпизода жидкого стула (максимум 16 мг в сутки) [14]. При отсутствии эффекта в течение 24 часов необходим переход на высокие дозы лоперамида: первоначально 4 мг, далее по 2 мг каждые 2 часа (не более 24 мг в сутки) [2, 19]. При купировании диареи в течение 24 часов приём лоперамида должен быть прерван через 12 часов после последнего эпизода жидкого стула.

В случае продолжающейся диареи на протяжении 24 часов или развития диареи 3-4 степени рекомендована госпитализация больного в стационар. С целью коррекции водно-электролитного баланса необходимо прове-

Степень тяжести	Клинические проявления
I	Учащение стула до 4 эпизодов в день в сравнении с исходным осмотром; незначительное увеличение содержимого стомы в сравнении с исходным осмотром
II	Учащение стула до 4-6 эпизодов в день в сравнении с исходным осмотром или стул в ночное время; умеренное увеличение содержимого стомы в сравнении с исходным осмотром; не влияет на повседневную жизнедеятельность
III	Учащение стула до 7 и более эпизодов в день в сравнении с исходным осмотром; недержание; выраженное увеличение содержимого стомы в сравнении с исходным осмотром; требует госпитализации; влияет на повседневную жизнедеятельность
IV	Учащение стула до 10 и более эпизодов в день в сравнении с исходным осмотром, появление видимой крови в кале; выраженное увеличение содержимого стомы в сравнении с исходным осмотром; развитие жизнеугрожающих состояний (гемодинамический коллапс и др.)
V	Смерть



дение парентеральной инфузионной терапии с помощью изотонических растворов, которые содержат глюкозу для обеспечения активной резорбции натрия и уменьшения объема стула; при необходимости - подключение антибактериальной терапии. Обязательным является назначение синтетического аналога соматостатина – октреотида. В клинических исследованиях показано, что введение сандостатина в дозе 100-150 мкг 3 раза в день подкожно позволяет купировать диарею 3-4 степени у 60-95% пациентов [10, 23]. При продолжающейся диарее 3-4 степени на протяжении 24 часов, доза сандостатина может быть увеличена до 300-500 мкг 3 раза в день [10]. После купирования диареи введение сандостатина должно быть прервано через 24 часа после последнего эпизода жидкого стула и восстановления обычного режима питания.

Дополнительными средствами лечения диареи могут быть калоформирующие порошки (сметта); отвары вяжущих и дубящих трав (кора дуба или граната, отвар черники, мускатный орех); пробиотики (лактобактерии, бифидобактерии, линекс). При наличии болевого синдрома используются анальгетики, спазмолитики (платифиллин).

С целью профилактики повторного развития диареи 3-4 степени, больным с нежелательным редуцированием

дозы препаратов (в случае выраженного регресса опухоли на фоне лечения или при проведении адъювантной терапии), рекомендовано введение пролонгированной формы октреотида: сандостатин-лар по 30 мг в/м 1 раз в 28 дней.

Возникновение диареи в течение первых суток от начала введения иринотекана обусловлено развитием холинергического синдрома, с целью купирования которого, рекомендуется подкожное введение 0,1% раствора атропина сульфата в дозе 0,25-1,0 мг. При всех последующих циклах химиотерапии необходимо профилактическое введение атропина до введения иринотекана.

Таким образом, тошнота и рвота, мукозиты, диарея являются потенциальными осложнениями системного противоопухолевого лечения. Развитие любого из них бесспорно оказывает негативное влияние на качество жизни пациентов и может быть жизнеугрожающим, требовать модификации доз и режима терапии, что в итоге неблагоприятно сказывается на результатах проводимой терапии. Тщательный контроль за пациентами, выявление причинных механизмов токсичности и своевременное начало адекватной терапии позволяют быстро и полностью купировать развившиеся осложнения и продолжить противоопухолевое лечение.

## Литература

1. Орлова Р.В. Коррекция желудочно-кишечных осложнений у онкологических больных. Практическая онкология: избранные лекции. СПб, 2004. – С. 749-756.
2. Abigeres D., Armand J.P., Chabot G.G. et al. Irinotecan (CPT-11) high-dose escalation using intensive high-dose loperamide to control diarrhea // J. Natl. Cancer Inst. – 1994. – Vol.86. – P.446-449.
3. Amgen. (2006). Oral Mucositis: Visual Assessment Guide based on the WHO Oral Toxicity Scale.
4. Barasch A., Peterson D.E. Risk factors for ulcerative mucositis in cancer patients: Unanswered questions // Oral Oncol. – 2003. – Vol. 39 (2). – P.91-100.
5. Cancer Institute NSW. (2006). Dental Department-Oral Health Care for Chemotherapy Patients.
6. Cascinu S., Barni S., Labianca R. et al. Evaluation of factors influencing 5-fluorouracil-induced diarrhea in colorectal cancer patients. An Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (giscad) study // Support Care Cancer. – 1997. – Vol.5. – P.314-317.
7. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE-3) - Version 3.0 12.12.2003.
8. Food and Drug Administration. Capsoar (irinotecan HCl). Hepatic dysfunction, pancreatitis, UGT1A1. Final label. July 21. – 2005.
9. Gibson R.J., Bowen J.M., Keefe D. Technological advances in mucositis research: New insights and new issues. Cancer Treatment Reviews. 2008 doi:10.1016/j.ctrv.2008.02.001
10. Goumas P., Naxakis S., Christophoulou A., Chrysanthopoulos C., Nikolopoulou V.V., Kalafonos H.P. Octreotide acetate in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea // Oncologist. – 1998. – Vol. 3. – P.50-53.
11. Katona C., Kralovanszky J., Rosta A. et al. Putative role of dihydropyrimidine dehydrogenase in the toxic side effect of 5-fluorouracil in colorectal cancer patients // Oncology. – 1998. – Vol.55. – P.468-474.
12. Keefe D.M. Intestinal mucositis: mechanisms and management // Current Opinion in Oncology. – 2007. – Vol. 19. – P. 323-327.
13. Keefe D.M., Schubert M.M., Elting L.S., Sonis S.T. et al. Updated clinical practice guidelines for prevention and treatment of mucositis // Cancer. 2007. – Vol. 109(5). – P. 820-830.
14. Lavo B., Stenstam M., Nielsen A.L. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome—a double-blind placebo controlled study // Scand. J. Gastroenterol. Suppl. – 1987. – Vol.130. – P.77-80.
15. National Comprehensive Cancer Network. Practice Guidelines in Oncology. Antiemesis. Version 3., 04/01/09. – 2009.
16. Pelemans W., Vantrappen F. A double blind crossover comparison of loperamide with diphenoxylate in the symptomatic treatment of chronic diarrhea // Gastroenterology. – 1976. – Vol.70. – P. 1030-1034.
17. Pico J.L., Avila-Garavito A., Naccache P. Mucositis: Its occurrence, consequences, and treatment in the oncology setting // Oncologist. – 1998. – Vol. 3. – P. 446-451.

18. Prevention and management of chemotherapy-induced diarrhea in patients with colorectal cancer: consensus statement by the Canadian Working Group on Chemotherapy-Induced Diarrhea // *Curr Oncol.* – 2007. February. – Vol.14(1). – P. 13-20.
19. Rougier P, Bugat R, Douillard J.Y. et al. Phase II study of irinotecan in the treatment of advanced colorectal cancer in chemotherapy-naïve patients and patients pretreated with fluorouracil-based chemotherapy // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – Vol.15. – P.251-260.
20. Rubenstein E.B., Peterson D.E., Schubert M., Keefe D. et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis // *Cancer.* – 2004. – Vol.100 (9 Suppl). – P. 2026-2046.
21. Sonis S.T., Elting L.S., Keefe D., Peterson D.E. et al. Perspectives on cancer therapy induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology and consequences for patients // *Cancer Supplement.* 2004. – Vol.100(9). – P.1995-2025.
22. Support Care Cancer. Dorothy M. K. Keefe, 2007, Mar 30. – Vol.14(6). – P.489-491.
23. Yavuz M.N., Yavuz A.A., Aydin F., Can G., Kavgaci H. The efficacy of octreotide in the therapy of acute radiation-induced diarrhea: a randomized controlled study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2002. – Vol.54. – P.195-202.