

Ю.О. Тимовська<sup>1</sup>  
В.М. Півнюк<sup>1</sup>  
М.Ф. Анікусько<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Інститут експериментальної патології, онкології і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

<sup>2</sup>Київський міський клінічний онкологічний центр

**Ключові слова:** рак молочної залози, поліхіміотерапія, еметогенна токсичність, нудота, блювання, ондансетрон, апренітант.

## ОПТИМІЗАЦІЯ АНТИЕМОГЕННОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ, ЯКІ ОТРИМУЮТЬ ЦИТОСТАТИЧНУ ТЕРАПІЮ

**Мета:** проаналізувати прояви еметогенної токсичності комбінації доксорубіцину з циклофосфамідом (АС) у хворих на рак молочної залози (РМЗ), встановити ефективність стандартної антиеметогенної терапії в профілактиці гострих і відстрочених нудоти і блювання та розробити шляхи оптимізації усунення цих проявів. **Об'єкт і методи:** хворі на РМЗ, які отримували цитостатичну терапію за схемою АС, опитувальники. **Результати:** встановлено, що застосування ондансетрону, дексаметазону та метоклопраміду попереджує виникнення гострих нудоти і блювання у 90,2% хворих, але цього не достатньо для попередження відстрочених еметогенних проявів. Додавання апренітанту на 4–6-ту добу після введення цитостатичних препаратів підвищувало ефективність антиеметогенної терапії. **Висновки:** доцільно додавати апренітант до стандартної антиеметогенної терапії з метою попередження відстрочених нудоти і блювання після застосування поліхіміотерапії.

### ВСТУП

Гастроінтестинальна токсичність є одним з ускладнень хіміотерапевтичного лікування хворих онкологічного профілю, що значно знижує якість життя: серед найбільш небажаних побічних проявів хіміотерапії (ХТ) 96,7% пацієнтів виділяють нудоту та блювання. Окрім погіршення якості життя, нудота й блювання можуть призвести до порушення електролітного балансу, зневоднення, анорексії, зменшення маси тіла тощо [1].

Згідно з класифікацією Multinational Assotiation of Supportive Care in Cancer (MASCC) [2], нудота й блювання можуть бути гострими, відстроченими та передчасними (нудота і блювання очікування). Відповідно до шкали токсичності (Common Toxicity Criteria NCIC) [3], нудота й блювання можуть бути слабкими, помірними та сильними.

За виникнення нудоти й блювання відповідає центр блювання, розташований в ділянці дна ІV шлуночка головного мозку [4], та групи клітин, розміщені в стовбурі головного мозку та скроневій частці [10].

У різні проміжки часу патогенез нудоти й блювання при ХТ змінюється. На 1–2-гу добу відзначають максимальне подразнення ентерохромафінних клітин проксимального відділу тонкої кишки метаболітами цитостатиків. Це призводить до вивільнення 5-гідрокситриптаміну (5-НТ), який подразнює рецептори аферентних волокон *pevus vagus*. Передача імпульсів йде до довгастого мозку, формує в останньому захисний сигнал, який запускає блювотний рефлекс. Рецептори 5-НТ в ділянці *area postrema*, дорзальному комплексі *p. vagus* в ділянці дна ІV шлуночка головного мозку також подразнюються високими концентраціями серотоніну в кро-

ві. Крім того, вільні радикали, що утворюються під час метаболізму хіміопрепаратів, викликають виділення субстанції Р (нейрокінін-1 — НК-1) клітинами слизової оболонки тонкої кишки. Субстанція Р легко проникає через гематоенцефалічний бар'єр і стимулює рецептори нейрокініну-1 у центральній нервовій системі (ЦНС), що призводить до виникнення нудоти та блювання. Вільні радикали подразнюють також рецептори нейрокініну-1 та холецистокініну-1 у тонкій кишці.

Надалі підвищується концентрація продуктів розпаду клітин, і через декілька днів після введення хіміопрепаратів виникає запалення слизової оболонки кишечника, виділяється велика кількість серотоніну та нейрокініну-1, які викликають повторні епізоди нудоти і блювання. Порушення моторної функції кишечника призводить до запору, підвищене всмоктування продуктів бродіння через ушкоджену внаслідок запалення і дисбактеріозу кишкового стінку спричиняє посилення інтоксикаційного синдрому і нудоти. У розвитку нудоти й блювання відіграє роль також подразнення інших видів рецепторів (допаміну, нейрокініну-1, холінергічних, опіоїдних Н<sub>1</sub>- та Н<sub>2</sub>-рецепторів гістаміну та ін.), які містяться в геморецепторній зоні та збуджуються метаболітами цитостатиків і продуктами розпаду клітин. До того ж підвищена концентрація цих речовин призводить до токсичного набряку головного мозку, що в свою чергу посилює нудоту та блювання, які підтримуються психоемоційним збудженням.

Застосування в клінічній практиці антагоністів серотонінових (5-НТ) рецепторів при високоеметогенній ХТ дозволяє попередити гострі нудоту та блювання в 60–80% випадків [5, 6]. Але для кожного з препаратів цієї групи характерне плато

терапевтичної активності, при досягненні якого (навіть при підвищенні дози препарату) не відзначають посилення ефекту [7]. Тому рекомендовано використовувати комбінації з дексаметазоном або метилпреднізолоном для підвищення ефективності цих препаратів. Крім того, підвищені дози антагоністів 5-НТ рецепторів призводять до порушення перистальтики кишечника та збільшення вираженості запору [8], що таким чином посилює всмоктування токсичних продуктів і провокує виникнення відстрочених нудоти та блювання.

Також для профілактики гострих нудоти й блювання застосовують метоклопрамід у високих дозах (1–2 мг/кг), що може призводити до екстрапірамідних розладів. У менших дозах метоклопрамід можна застосовувати в поєднанні з глюкокортикостероїдами, які потенціюють його дію. При цьому максимальний антиеметогенний ефект відзначають при введенні 20 мг дексаметазону [9]. Але застосування глюкокортикостероїдів спричиняє підвищення артеріального тиску, що у відповідь може підвищити внутрішньочерепний тиск та стимулювати центр блювання.

Як згадувалося вище, збудження рецепторів нейрокініну-1 в головному мозку відіграє значну роль у виникненні нудоти і блювання під час ХТ. На основі цих даних розроблено та впроваджено в клінічну практику антагоніст нейрокініну-1 апрелітант, який проходить через гематоенцефалічний бар'єр і діє на рівні ЦНС.

За висновком експертів MASCC [2], тільки комплексне призначення антиеметогенних препаратів з різним механізмом дії може забезпечити профілактику виникнення нудоти і блювання майже у всіх пацієнтів, які отримують ХТ. Залежно від ризику виникнення нудоти та блювання без застосування адекватної профілактичної антиеметогенної терапії, всі цитостатики поділяють за 4 рівнями еметогенності — високим, помірним, низьким і мінімальним [10]. Застосування антагоністів серотонінових рецепторів, метоклопраміду, глюкокортикостероїдів у схемах профілактичної та лікувальної антиеметогенної терапії рекомендовано стандартами з профілактики нудоти і блювання у хворих, які отримують поліхіміотерапію (ПХТ), за винятком схем із цисплатином. Для вискоеметогенної ХТ із застосуванням цисплатину рекомендовано додавати в схеми апрелітант [4].

Ризик виникнення еметогенної токсичності визначається багатьма факторами (табл. 1) [4], тому вибір профілактичної антиеметогенної терапії має бути персоналізованим. Необхідно враховувати не лише еметогенність схеми ХТ та індивідуальні особливості пацієнта, а й тривалість лікування. Ефективність застосованої схеми антиеметогенної терапії слід оцінювати після кожного курсу ХТ [4].

До вискоеметогенних схем ХТ належать комбінації доксорубіцину з циклофосфамідом (АС), карбоплатином, дакарбазином. Режими ХТ, які включа-

ють АС, широко застосовують при лікуванні хворих на рак молочної залози (РМЗ). Тривалість лікування може бути різною — від 2 до 4–8 курсів.

Таблиця 1  
Фактори, які впливають на виникнення й інтенсивність нудоти та блювання при проведенні ХТ

Фактори, пов'язані з	хіміопрепаратами	<ul style="list-style-type: none"> <li>• препарати та їх комбінації</li> <li>• дози і режими введення</li> <li>• спосіб введення</li> <li>• токсичність</li> </ul>
	організмом хворого	<ul style="list-style-type: none"> <li>• стать</li> <li>• вік</li> <li>• зловживання алкоголем</li> <li>• психоемоційні особливості</li> <li>• проведення ХТ в анамнезі</li> </ul>
	антиеметогенною терапією	<ul style="list-style-type: none"> <li>• препарати та їх комбінації</li> <li>• дози та режими введення</li> <li>• шлях введення</li> <li>• побічні прояви</li> </ul>

Виходячи з вищевикладеного, метою нашої роботи було вивчення еметогенної токсичності режиму АС у хворих на неметастатичний РМЗ для оптимізації індивідуалізованої комплексної антиеметогенної терапії (із застосуванням антагоністів серотонінових рецепторів, глюкокортикостероїдів, метоклопраміду й антагоніста нейрокініну-1).

## ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У 2012 р. у Київському міському клінічному онкологічному центрі отримали нео- та ад'ювантну ХТ із застосуванням схеми АС (доксорубіцин 55 мг/м<sup>2</sup> та циклофосфамід 600 мг/м<sup>2</sup>) 180 хворих на РМЗ I–IIA стадії (T1N0M0, T2N0M0, T1N1M0) віком від 26 до 60 років (середній вік 46,7 ± 4,4 року).

До початку лікування було визначено якість життя хворих за допомогою опитувальників. Надані рекомендації щодо способу харчування під час ХТ (дієта № 5) і способу життя (психоемоційний комфорт, уникнення надмірної гіперінсоляції та переохолодження), щоб виключити вплив цих можливих чинників посилення еметогенності цитостатичного лікування. Перед проведенням ХТ проводили бесіду, під час якої хворим надавали вичерпну інформацію про можливі ускладнення ХТ та призначали схему антиеметогенної терапії. Усіх хворих було проінформовано, що нудоті та блюванню легше запобігти, ніж потім усувати їх, тому призначені препарати слід застосовувати обов'язково, а не за бажанням хворої.

Дослідження складалося з двох етапів. На першому 76 хворим протягом 21 дня було проведено 4 цикли ХТ за схемою АС. Профілактичну антиеметогенну терапію призначали за такою схемою: день 1-й — за 30 хв до введення хіміопрепаратів ондансетрон 16 мг внутрішньовенно струминно, дексаметазон 20 мг внутрішньовенно струминно, ввечері — метоклопрамід 40 мг *per os*. День 2–5-й — ондансетрон 8 мг *per os* 2 рази на добу, дексаметазон 8 мг *per os* 2 рази на добу, метоклопрамід 40 мг *per os* 2 рази на добу.

Після кожного циклу терапії всі хворі заповнювали опитувальники, які давали змогу оцінити ефективність призначеної антиеметогенної терапії та ви-

значити характер і ступінь еметогенної токсичності. Щодня на аналоговій шкалі хворі відмічали інтенсивність нудоти й блювання в балах. Шкала мала 10 поділок: від 0 (немає симптомів) до 10 (нестерпні симптоми). Хворим, в яких виникло блювання, необхідно було вказати, скільки разів на добу відбувався акт блювання. Також щодня хворі відповідали на запитання, чи впливали нудота й блювання на щоденну активність: проведення вільного часу, виконання щоденної легкої праці, здатність насолоджуватися смаком їжі, напоїв, отримувати задоволення від спілкування з друзями, родиною.

Повний ефект фіксували за відсутності нудоти та блювання; частковий — за наявності 1 епізоду блювання протягом доби або вираженої нудоти (> 6 балів за аналоговою шкалою); відсутність ефекту — 2 і більше епізодів блювання протягом доби, наявність сильної або нестерпної нудоти ( $\geq 8$  балів). Згідно з рекомендаціями експертів з MASCC [2], при частковому ефекті або за його відсутності схему терапії необхідно коригувати для кожного конкретного хворого.

На першому етапі ми встановили, що застосування стандартної схеми терапії не завжди забезпечувало повний контроль над відстроченими нудотою та блюванням, тому провели другий етап дослідження, який ґрунтувався на результатах, отриманих на першому. Призначено оптимізовану антиеметогенну терапію 104 хворим (рандомізовані на 2 групи), які одержували 4 курси ХТ за схемою АС. Пацієнти обох груп отримували різну антиеметогенну терапію. Для першої групи підвищено дозу ондансетрону до 16 мг 2 рази на добу на 4–6-й день від початку лікування. Другій групі призначено терапію із додаванням 1 таблетки апрепітанту на 4–6-й день зі збереженням доз всіх інших компонентів схеми. Після кожного курсу проводили анкетування хворих і визначали ефективність антиеметогенної терапії.

Статистичну обробку результатів проводили з використанням *t*-критерію Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі дослідження у всіх хворих протягом 1-ї доби після введення хіміопрепаратів відзначали гостру еметогенну токсичність за допомогою опитувальників (табл. 2). Як свідчать дані табл. 2, в 90,8% випадків не було симптомів нудоти та блювання, у 9,2% пацієнтів реєстрували гостру еметогенну токсичність I–II ступеня, ступінь III

не фіксували, що вказує на ефективність призначеної антиеметогенної терапії.

Таблиця 2

Гостра еметогенна токсичність у хворих, які отримали 1-й курс ХТ за схемою АС

Ступені токсичності	Кількість хворих	
	п	%
0	69	90,8
I	6	7,9
II	1	1,3
III	0	0
Усього	76	100,0

Протягом 1-ї доби після проведення 1-го курсу ХТ за схемою АС усі хворі перебували в стаціонарі. При аналізі впливу нудоти та блювання на рівень щоденної активності всі пацієнти зазначили, що ця доба нічим не відрізнялася від попередніх, проведених у лікарні.

Протягом 7 днів після проведення ХТ за допомогою опитувальників у хворих у динаміці визначали наявність відстрочених нудоти й блювання. Отримані результати представлено в табл. 3. У різні дні зареєстровано різну кількість хворих з ознаками відстрочених нудоти і блювання I–II ступеня. Варто зазначити, що лише в 2,6% випадків виявлено відстрочену еметогенну токсичність III ступеня на 4-ту та 7-му добу.

Загальну відносну кількість хворих з відстроченими нудотою та блюванням після проведеного 1-го курсу ХТ за схемою АС у різні дні після введення цитостатиків представлено на рис. 1. Найбільшу частку хворих (15,8%,  $n = 12$ ) з проявами нудоти й блювання реєстрували на 5-ту добу, на 2-гу та 8-му добу еметогенні ефекти відзначали у 8 хворих (по 10,5%).



Рис. 1. Відносна кількість хворих з проявами еметогенної токсичності в різні дні після 1-го курсу ХТ за схемою АС

Таблиця 3

Відстрочена еметогенна токсичність II ступеня у хворих, які отримали 1-й курс ХТ за схемою АС

Ступені токсичності	Дні після ХТ													
	2-й		3-й		4-й		5-й		6-й		7-й		8-й	
	Кількість хворих													
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
0	68	89,5	69	90,8	67	88,2	64	84,2	65	85,5	66	86,8	68	89,5
I	7	9,2	4	5,3	6	7,9	8	10,5	6	7,9	4	5,3	5	6,6
II	1	1,3	3	3,9	2	2,6	4	5,3	5	6,6	5	6,6	3	3,9
III	0	–	0	–	1	1,3	0	–	0	–	1	1,3	0	–
Усього	76	100,0	76	100,0	76	100,0	76	100,0	76	100,0	76	100,0	76	100,0

Також вже після 1-го курсу ХТ за схемою АС у частини хворих фіксували порушення щоденної активності (рис. 2). Ми встановили, що нудота й блювання майже не впливали на виконання повсякденної легкої праці в перші дні. На 6-ту добу після введення цитостатиків ці порушення проявлялися лише в 6,6% хворих. Щодо одержання насолоди від їжі, то починаючи з 2-ї доби у частини хворих з'явилися скарги на те, що вони не отримують задоволення від їжі та мають знижений апетит. Максимальну кількість таких хворих (10,5%) відмічено на 5-ту добу після 1-го курсу ХТ.

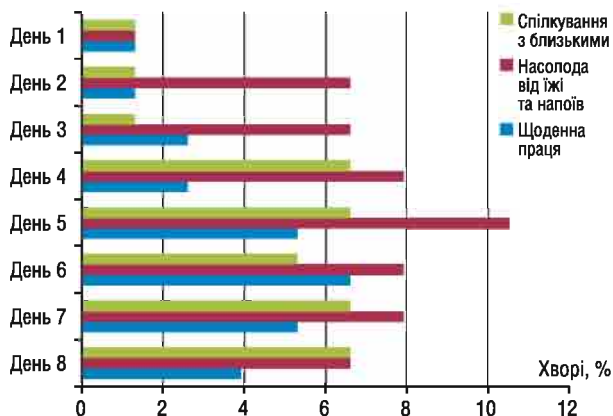


Рис. 2. Відносна кількість хворих із порушеннями щоденної активності в різні дні після введення 1-го курсу ХТ за схемою АС

Усім хворим було продовжено лікування за обраною схемою (усього по 4 курси). Після кожного курсу ХТ пацієнти відмічали наявність нудоти й блювання в індивідуальних анкетах. Після закінчення терапії ми проаналізували отримані результати (рис. 3, 4). Як свідчать дані рис. 3, кількість випадків гострої еметогенної токсичності збільшується зі збільшенням кількості курсів ХТ від 9,2% після 1-го курсу до 14,7% — після 4-го.

Кількість хворих з відстроченими нудотою та блюванням з максимально вираженими еметогенними проявами на 5-ту—8-му добу після введення цитостатиків також зростає разом зі збільшенням кількості курсів (див. рис. 4). Після 1-го курсу ПХТ найбільша кількість хворих з еметогенною токсичністю становила 15,8% на 5-ту добу. Цей показник зріс до 23,7% на 5-ту добу після 4-го курсу ХТ ( $p < 0,05$ ) зі збільшенням до 27,6% на 7—8-му добу. Як свідчать наведені дані, відносна кількість хворих з проявами еметогенної токсичності була різною, залежно від курсу ХТ та дня після введення цитостатиків. Протягом всіх 4 курсів у перші 3 доби в майже однакової кількості хворих спостерігалися нудота та блювання. Починаючи з 2-го курсу цитостатичної терапії зростала кількість хворих з еметогенними проявами.

Разом з нудотою і блюванням хворі відзначали зниження щоденної фізичної активності та бажання спілкуватися з близькими, порушення апетиту й сприйняття смаку їжі та напоїв (рис. 5). Починаючи

з 1-ї доби 4-го курсу ХТ в 15,8% знижувалася щоденна активність; цей показник підвищувався до 39,4% на 7-му добу. Насолоду від їжі не отримували 23,7—48,7% хворих. Більше 30,0% пацієнтів висловлювали думку, що через нудоту й блювання вони не хочуть спілкуватися з рідними.

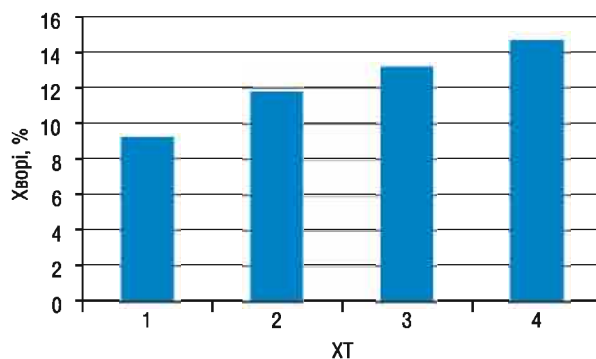


Рис. 3. Відносна кількість хворих із проявами гострої еметогенної токсичності під час проведення ХТ за схемою АС

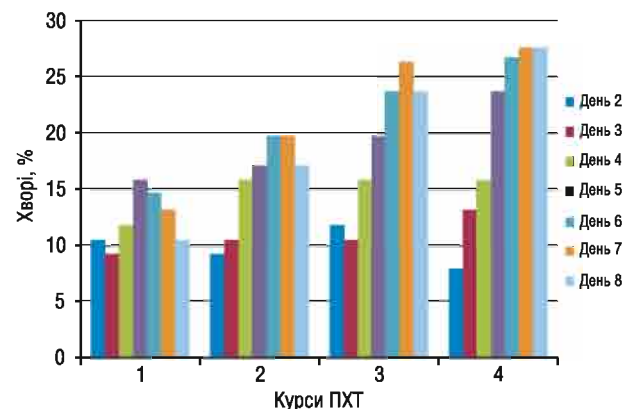


Рис. 4. Відносна кількість хворих із проявами відстроченої еметогенної токсичності після 1—4 курсів ПХТ за схемою АС

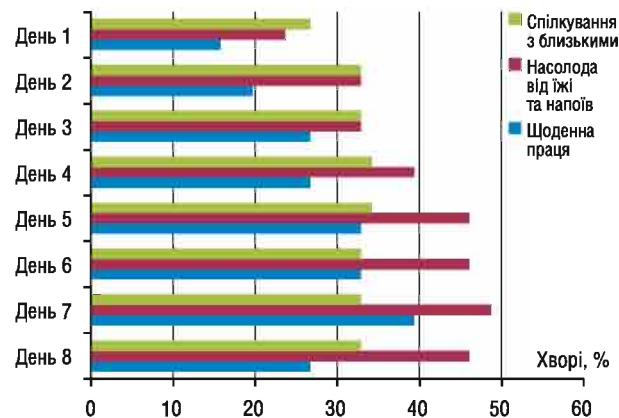


Рис. 5. Відносна кількість хворих з порушеннями щоденної активності в різні дні після введення 4-го курсу ХТ за схемою АС

Максимальну вираженість відстрочених нудоти та блювання реєстрували на 5-ту—7-му добу після введення хіміопрепаратів; це вказувало на низьку ефективність стандартної антиеметогенної терапії для купірування цих симптомів. Враховуючи ці

дані, ми спланували і провели II етап нашого дослідження з оптимізацією антиеметогенного лікування на 4–6-ту добу після проведення ПХТ.

Як уже зазначалося вище, хворих ( $n = 104$ ), яким планували ад'ювантну ХТ за схемою АС, рандомізували на 2 групи: основну й контрольну. В основній групі до стандартної антиеметогенної терапії на 4–6-ту добу після ХТ додавали апрепітант, у контрольній групі в ці дні підвищували дозу ондансетрону. Проаналізовано прояви відстроченої еметогенної токсичності протягом 4 курсів ПХТ (рис. 6). У контрольній групі зі збільшенням кількості курсів ХТ відзначали тенденцію до збільшення кількості хворих із відстроченою нудотою та блюванням — від 13,5 до 28,9%. Щодо пацієнтів основної групи, які отримували додатково апрепітант, то такої тенденції не виявлено; після кожного курсу ХТ приблизно в однаковій кількості випадків були відстрочені нудота й блювання (9,6 та 13,5%). Необхідно зазначити, що вищезгадані прояви манифестували протягом всіх 4 курсів у тих самих хворих, що може свідчити про індивідуальну підвищену збуджуваність блювотного центру. Після 4-го курсу ХТ кількість хворих з ознаками відстроченої еметогенної токсичності в основній групі, в якій одержували апрепітант, достовірно була меншою порівняно з контрольною групою, учасникам якої було підвищено дозу блокаторів серотонінових рецепторів (13,5 і 28,9%;  $p < 0,05$ ).



Рис. 6. Відносна кількість хворих із проявами відстроченої еметогенної токсичності протягом 4 курсів ХТ за схемою АС

Протягом перших 3 днів після кожного курсу ХТ нудоту та блювання реєстрували у хворих обох груп з однаковою частотою. Починаючи з 4-ї доби кількість пацієнтів, які мали ознаки відстроченої еметогенної токсичності, зростала в обох групах. На рис. 7 продемонстровано динаміку еметогенної токсичності у хворих обох груп після 4-го курсу ХТ за схемою АС. Як свідчать дані, відносна кількість хворих з ознаками відстроченої еметогенної токсичності збільшувалася починаючи з 4-ї доби в контрольній групі та з 5-ї — в основній. На 2-гу добу після введення хіміопрепаратів кількість хворих з еметогенними проявами в обох групах була практично

однаковою: 7,7% ( $n = 4$ ) — в основній групі та 9,6% ( $n = 5$ ) — в контрольній. Починаючи з 4-ї доби кількість хворих із відстроченою нудотою та блюванням різко зростала в контрольній групі до 25,0% ( $n = 13$ ), в основній — лише до 15,4% ( $n = 8$ ) на 6-ту–7-му добу. Таким чином, підвищення дози ондансетрону не дало виражених результатів — кількість осіб з відстроченими проявами еметогенної токсичності динамічно збільшувалася; водночас додавання апрепітанту призвело до стабілізації цього показника — відносна кількість хворих із відстроченими нудотою та блюванням не зростала. Найбільше хворих з еметогенними проявами реєстрували після 4-го курсу ХТ на 5–6-ту добу в контрольній групі — 28,9% ( $n = 15$ ). Цей показник достовірно перевищував відповідний в основній групі хворих (28,9 проти 15,4%;  $p < 0,05$ ).



Рис. 7. Відносна кількість хворих досліджуваних груп із відстроченою нудотою та блюванням в різні дні після 4-го курсу ХТ за схемою АС

Також, починаючи з 5-го дня після проведення кожного курсу ХТ, відзначали інші прояви гастроінтестинальної токсичності. Ми провели їх аналіз після 4-го курсу ХТ у хворих обох груп (табл. 4).

Таблиця 4  
Наявність токсичних проявів у хворих на РМЗ основної та контрольної груп після 4-го курсу ХТ за схемою АС

Групи хворих	Кількість хворих з побічними проявами, n (%)				
	Діарея	Стоматит	Біль у ділянці епігастрія	Запор	Печія
Основна (n = 52)	8 (15,4)	3 (5,8)	14 (26,9)	7 (13,7)	4 (7,7)
Контрольна (n = 52)	7 (13,5)	2 (3,9)	13 (25,0)	24 (46,2)	21 (40,4)

Стоматит, діарею, біль в епігастрію реєстрували з однаковою частотою. У хворих контрольної групи частіше виникали запор (46,2 проти 13,7%;  $p < 0,05$ ) і печія (40,4 проти 7,7%;  $p < 0,05$ ), які ми трактували як побічні прояви введення підвищених доз ондансетрону [8].

Хоча відстрочені нудота й блювання спостерігалися у 15,4–28,9% хворих, значна частина пацієнтів (до 51,9%) протягом лікування зазначала, що їх щоденна активність і відчуття насолоди від їжі змінювалися (рис. 8), виникала відраза до деяких видів страв або хворі не відчували смаку їжі.

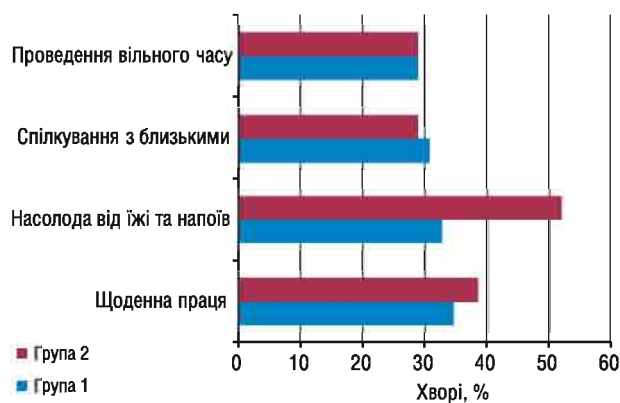


Рис. 8. Відносна кількість хворих із погіршенням різних видів щоденної активності після 4-го курсу ХТ за схемою АС

Як видно з рис. 8, однакова кількість хворих з обох груп вказували на зниження працездатності (34,6% — основної і 38,5% — контрольної), задоволення від спілкування з близькими (30,7 і 28,9% відповідно) та якості проведення вільного часу (по 28,9% у кожній групі). Що стосується смаку й отримання насолоди від їжі, то порушення в цій сфері рідше відмічали хворі, що отримували терапію з додаванням апрепітанту ( $n = 17$ ; 32,7%), на відміну від хворих, яким призначали підвищену дозу ондансетрону ( $n = 27$ ; 51,9%;  $p < 0,05$ ).

Отже, нами продемонстровано, що стандартна антиеметогенна терапія комбінацією ондансетрон + дексаметазон + метоклопрамід ефективна для попередження гострих нудоти та блювання у 84,2–90,8% хворих, які отримують ХТ за схемою АС. Значна кількість пацієток (майже 30%), у яких виникали відстрочені еметогенні прояви, свідчила про необхідність оптимізації антиеметогенної терапії. Додавання до стандартної комбінації препаратів апрепітанту сприяло покращенню антиеметогенного ефекту профілактичної терапії відстрочених нудоти і блювання та зменшувало кількість хворих з порушенням смаком і зниженим задоволенням від прийому їжі.

F. Schnell [11] зазначав, що найкраща профілактика відстрочених нудоти й блювання — контроль над гострими нудотою та блюванням, а застосування блокатора 5-НТ-рецепторів ондансетрону в поєднанні з дексаметазоном можна вважати золотим стандартом профілактики останніх. Ми з'ясували, що гострі нудота й блювання після 1-го курсу ХТ за схемою АС виникають у 9,2% хворих. Подібний результат при проведенні стандартної антиеметогенної терапії відзначали й інші дослідники [5, 6, 11–13]. Патогенетично обґрунтовано, що використання стандартної комбінації блокаторів серотонінових рецепторів у поєднанні з метоклопрамідом і дексаметазоном забезпечує контроль над гострими нудотою та блюванням майже у 90% хворих. Тобто результати, отримані в нашому та інших дослідженнях [11–14], дозволяють стверджувати, що для

профілактики гострих нудоти й блювання достатньо введення перед ХТ ондансетрону та дексаметазону.

Ми також відзначали підвищення еметогенного впливу ХТ паралельно зі збільшенням кількості курсів, незалежно від проведеної антиеметогенної терапії. Після 4-го курсу зростала кількість хворих із проявами гострої еметогенної токсичності до 15,8% на фоні лікування ондансетроном з дексаметазоном та метоклопрамідом. У роботі Л.А. Сивак та співавторів [15] також зазначено, що більшість випадків гастроінтестинальної токсичності спостерігали після 2-го курсу ХТ з тенденцією до підвищення частоти проявів після кожного наступного курсу.

У деяких роботах [15, 16] автори продемонстрували, що гострі нудота й блювання виникали майже у 50% хворих. Ми не отримали такий високий рівень гострої еметогенної токсичності. Можливо, це було пов'язано з тим, що ми використовували двохкомпонентну схему ХТ із проведенням антиеметогенної терапії.

R.M. Navari [14] наголошує, що застосування комбінації блокаторів серотонінових рецепторів із дексаметазоном забезпечує повний контроль над гострими нудотою і блюванням майже у всіх хворих, які отримують ХТ, а відстрочені еметогенні прояви залишаються важливою та остаточно не вирішеною клінічною проблемою. Ми також встановили, що незважаючи на те що прояви гострої гастроінтестинальної токсичності реєстрували у невеликій кількості хворих, відстрочені нудота й блювання розвивалися у значно більшій частині пацієток (27,6% на 7–8-му добу після введення 4-го курсу ХТ за схемою АС).

L. Celio та M. Aarго [17] порівняли 3 найбільші клінічні дослідження з вивчення відстрочених нудоти й блювання та показали, що ці прояви виникають майже у 30% хворих (ці дані збігаються з отриманими нами результатами). Автори наголосили, що необхідно спостерігати за хворими повних 5 днів після введення цитостатичних препаратів і контролювати прояви гастроінтестинальної токсичності протягом всього цього періоду. Упродовж нашого спостереження за хворими (8 днів) ми встановили, що найчастіше нудота й блювання розвивалися на 5–8-му добу після проведення ПХТ, і саме в ці дні необхідно призначати пацієнтам адекватне лікування. Наша думка про необхідність оптимізації антиеметогенної терапії збігається з висновками, зробленими В. Bloechl-Daum та співавторами [18], які рекомендували звернути увагу на антиеметогенну терапію відстрочених нудоти й блювання.

Хоч апрепітант був рекомендований до застосування у хворих, які отримують антрациклін- і циклофосфамідвмісні режими ПХТ, для профілактики гострих нудоти й блювання [14, 16], ми призначали цей препарат для оптимізації усунення відстрочених нудоти й блювання з 4-го дня після введення хіміопрепаратів з метою визначення його терапев-

## ВИСНОВКИ

тичних можливостей в профілактиці відстрочених еметогенних ефектів. Призначення ґрунтувалося на теорії, що відстрочені нудота й блювання виникають через гіперстимуляцію рецепторів нейрокініну-1 в ЦНС. Метаболіти цитостатиків, які циркулюють у кровоносному руслі тривалий час [19] після ПХТ, подразнюють ентерохромафінні клітини слизової оболонки кишечника, що спричиняє підвищене виділення нейрокініну-1, який збуджує відповідні рецептори в ЦНС [14].

Ми не знайшли робіт, в яких було б описано спостереження за хворими протягом більше 5 днів після ПХТ і рекомендовано проводити додаткове лікування в ці дні, тому обговорити та порівняти отримані нами результати важко. Ефективність апрепітанту в профілактиці відстрочених нудоти й блювання ми вважали високою: вираженість відстроченої еметогенної токсичності зменшувалася майже вдвічі порівняно з хворими, які не отримували цей препарат. Крім того, не було нових побічних проявів при додаванні до схеми апрепітанту, а при підвищенні дози ондансетрону частіше виникали запор і печія.

О. Geling і Н.-Г. Eichler [20] продемонстрували, що підвищення дози ондансетрону при профілактичному лікуванні відстрочених нудоти й блювання (у перші дні після ПХТ) призводить лише до подорожчання лікування, але не до суттєвого поліпшення антиеметогенного ефекту. Ми встановили, що відносна кількість хворих із відстроченими нудотою та блюванням суттєво не змінювалася, а в 46,2% випадків відзначали виникнення запору. У пацієнтів, яким не підвищували дозу ондансетрону, запор реєстрували лише у 7% випадків і в 40,4% — печію. Л.А. Сивак та співавтори [15] вважали, що поява запору у хворих, які отримували антрациклінові ПХТ, зумовлено зниженням перистальтики кишечника, наявністю дегідратації, гіперкальціємії, нейротоксичним впливом ХТ та фізичною слабкістю пацієнта. Ми виявили збільшення кількості хворих із запором лише в групі з підвищеною дозою ондансетрону, тому вважали це побічною дією препарату [8]. Крім того, в нашому дослідженні не було хворих з поширеними стадіями пухлинного процесу, інтоксикаційним й астеничним синдромами, тому ми не пов'язували виникнення запору з особливостями загального стану організму.

Також встановлено, що під час проведення курсів ПХТ до 51,0% хворих відмічають зниження якості життя, пов'язане з цитостатичною терапією. Ці дані збігаються з даними, отриманими іншими авторами [21, 22]. У 77,3% хворих з нашого дослідження, які отримували терапію апрепітантом, не виявлено порушення смаку і здатності насолоджуватися їжею. На жаль, ми не знайшли в літературі даних стосовно вивчення впливу антагоністів нерокініну-1 на вищезгадані прояви.

На основі даних, отриманих в результаті проведеного нами дослідження, ми дійшли таких висновків.

1. Комбінація ондансетрону, дексаметазону і метоклопраміду забезпечує контроль над гострими нудотою та блюванням у майже 90% хворих.

2. Кількість хворих із проявами гастроінтестинальної токсичності збільшується зі збільшенням курсів ПХТ.

3. Комбінація ондансетрону, дексаметазону та метоклопраміду не забезпечує належний контроль над відстроченими нудотою та блюванням у 15,8–27,6% хворих, які отримують ПХТ за схемою АС.

4. Підвищення дози ондансетрону не сприяє посиленню антиеметогенного ефекту, а призводить до появи побічних проявів, таких як запор (46,2%) і печія (40,4%).

5. Додавання до стандартної схеми антиеметогенної терапії апрепітанту на 4–6-ту добу після введення хіміопрепаратів забезпечує контроль над відстроченими нудотою та блюванням у 86,5% хворих.

6. Використання в схемі антиеметогенної терапії апрепітанту збільшує кількість хворих із відсутністю порушень в отриманні насолоди від їжі до 77,3%.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Тюляндин СА. Лечение тошноты и рвоты, обусловленных химиотерапией. *Практ онкол* 2001; 1 (5): 49–53.
2. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010; 21 (5): 232–43.
3. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под ред.: *НИ Переводчиковой*. Москва: *Практ мед* 2005; 698 с.
4. Jordan K, Sippel Ch, Schmoll H-J. Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist* 2007; 12 (9): 1143–50.
5. Hesketh P, Navari R, Grote T et al. Double blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin induced emesis in patients with cancer. *Ibid* 1996; 14: 2242–9.
6. Feeney K, Cain M, Nowak AK. Chemotherapy induced nausea and vomiting — prevention and treatment. *Aust Family Physician* 2007; 36: 702.
7. Gandara DR, Rollam F, Warr D et al. Consensus proposal for 5HT3 antagonists in the prevention of acute emesis related to highly emetogenic chemotherapy. *Dose, schedule, and route of administration*. *Support Care Cancer* 1998; 6: 237–45.
8. Инструкция по медицинскому применению препарата Осетрон ([http://www.vidal.ru/poisk\\_preparatov/osetron.htm](http://www.vidal.ru/poisk_preparatov/osetron.htm)).
9. Grunberg SM. Antiemetic activity of corticosteroids in patients receiving cancer chemotherapy: dosing, efficacy, and tolerability analysis. *Ann Oncol* 2007; 18 (2): 233–40.
10. Hesketh PJ. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *New Engl J Med* 2008; 358: 2482–94.
11. Schnell FM. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: the importance of acute antiemetic control. *Oncologist* 2003; 8 (2): 187–98.

12. **Kaizer L, Warr D, Hoskins P, et al.** Effect of schedule and maintenance on the antiemetic efficacy of ondansetron combined with dexamethasone in acute and delayed nausea and emesis in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy: a phase III trial by the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 1994; **12** (5): 1050–57.

13. **Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al.** ASCO: Recommendations for use of antiemetics: Evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999; **17**: 2971–94.

14. **Navari RM.** Pathogenesis-based treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting — two new agents. *J Support Oncol* 2003; **1**(2): 89–103.

15. **Сивак ЛІА, Майданевич НМ, Губарева ГО та ін.** Фактори прогнозу гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози. *Клин онкол* 2012; **7** (3): 79–81.

16. **Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al.** Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; **23**: 2822–30.

17. **Celio L, Aapro M.** Research on chemotherapy-induced nausea: back to the past for an unmet need? *J Clin Oncol* 2013; **31** (10) 1376–7.

18. **Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P et al.** Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol* 2006; **24** (27): 4472–8.

19. Doxorubicin Official FDA information, side effects and uses (<http://www.drugs.com>).

20. **Geling O, Eichler H-G.** Should 5-Hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. *J Clin Oncol* 2005; **23** (6): 1289–94.

21. **Grunberg SM.** Chemotherapy-induced nausea and vomiting: prevention, detection, and treatment — how are we doing? *J Supportive Oncol* 2004; **2** (1): 1–11.

22. **Kiely BE, Nicholas RC, Wilcken MR.** Stocker life after adjuvant chemotherapy for breast cancer: the news is mostly good. *J Clin Oncol* 2011; **29** (9): 1092–93.

## OPTIMIZATION OF ANTI-EMETOGENIC TREATMENT OF DELAYED NAUSEA AND VOMITING IN PATIENTS RECEIVING CYTOSTATIC THERAPY

*Y.O. Tymovska, V.M. Pivnyuk, M.F. Anikusko*

**Summary:** *The aim of the given study was: to analyse the effects of emetogenic toxicity of doxorubicin plus cyclophosphamide (AC) to assess the efficiency of standard anti-emetogenic therapy in terms of prevention of acute and delayed nausea and vomiting and improvement of therapy for these effects. Material and methods: the patients with breast cancer who got treatment with AC combination, questionnaires. Results: it has been determined that ondansetron, dexamethasone and metoclopramide prevents development of acute nausea and vomiting in 90.2% of patients. However, these medicines are not sufficient for prevention of delayed emetogenic effects. Improvement of anti-emetogenic therapy in combination with aprepitant on day 4–6 following PCT has increased the efficiency of anti-emetogenic therapy. Conclusion: the obtained results indicate that aprepitant combined with standard anti-emetogenic therapy is effective to prevent delayed PCT-induced nausea and vomiting.*

**Key Words:** breast cancer, polychemotherapy, emetogenic toxicity, nausea, vomiting, ondansetron, aprepitant.

**Адреса для листування:**

Тимовська Ю.О.

03022, Київ, вул. Васильківська, 45

Інститут експериментальної патології, онкології

і радіобіології ім. Р.Є. Кавецького НАН України

E-mail: [timovska79@gmail.com](mailto:timovska79@gmail.com)

Одержано: 4.09.2013