

УДК : 616.155:616-006.441

**CORRECTION OF THE EMETIC SYNDROME IN CASE OF THE
CHEMOTHERAPY****КОРЕКЦІЯ ЕМЕТИЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ХІМІОТЕРАПІЇ****Borysenko D.O. /Борисенко Д.О.***PhD student/аспірант*

ORCID 0000-0003-4726-1235

Maikut-Zabrodskaia I.M. /Майкут-Забродська І.М.*PhD student/аспірантка*

ORCID: 0000-0003-3945-3608

Melnyk U.I./Мельник У.І.*PhD student/аспірантка***Vydyborets S.V. / Видиборець С.В.***M.D., prof./д.м.н., проф.*

ORCID: 0000-0003-0546-4325

*Shupyk National Healthcare University of Ukraine,**department of hematology and transfusiology**Dorogozitskaja Str., 9, 04112, Kyiv, Ukraine**Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика,
кафедра гематології і трансфузіології, вул. Дорогожицька 9, 04112, Київ, Україна*

Abstract. Mechanisms of development of nausea and vomiting at patients which get cytostatic therapy and modern methods of their warning and medical treatment in article are presented.

Key words: onkohematological diseases, chemotherapy, nausea, vomiting, treatment.

Анотація. У статті представлено механізми розвитку нудоти та блювання у пацієнтів, які отримують цитостатичну терапію та наведені сучасні методи їх профілактики і лікування.

Ключові слова: онкогематологічні захворювання, хіміотерапія, нудота, блювання, лікування.

Вступ.

Основним методом лікування пацієнтів із онкогематологічними захворюваннями є хіміотерапія (ХТ), проведення якої пов'язане з розвитком різних ускладнень, серед яких - нудота та блювання (НБ) [1,6,12]. Відомо, що збільшення інтенсивності інфузійної терапії не впливає на частоту розвитку та ступінь нудоти та блювання, що, мабуть, в більшій мірі зумовлено впливом на розвиток цих ускладнень індивідуальної чутливості хворого до хіміопрепаратів, а не тільки синдрому токсемії [10]. Проблема запобігання і усунення проявів еметичного синдрому при проведенні хіміотерапії у онкологічній і онкогематологічній практиці не втрачає своєї актуальності впродовж останніх десятиріч, особливо із огляду застосування сучасних жорстких схем лікування.

Мета роботи – аналітичний огляд літератури стосовно профілактики і лікування еметичного синдрому при проведенні хіміотерапії у онкогематологічних і онкологічних пацієнтів.

Матеріали і методи. Проведено пошук у сучасних електронних і друкованих джерелах інформації, пошукових наукових базах із використанням методів аналізу та узагальнення.

Результати і їх обговорення.

Блювання (vomitus) – складний рефлекторний акт, наслідком якого є виверження вмісту шлунка назовні через рот. Блюванню звичайно передують нудота (nausea), салівація, прискорене дихання і серцебиття. Початок блювотних рухів супроводжується почуттям слабкості, блідістю, посиленням потовиділенням, брадикардією і зниженням артеріального тиску. Відбувається глибокий вдих, опускається надгортанник, і піднімається гортань, що захищає дихальні шляхи від потрапляння в них блювотних мас. В акті блювання важливу роль відіграє скорочення діафрагми і м'язів передньої стінки живота, яке супроводжується антиперистальтичними скороченнями м'язів шлунка при закритому воротарі. Після блювання артеріальний тиск відновлюється і спостерігається тахікардія. Тривале неспинне блювання зумовлює втрату організмом води, хлоридів та іонів водню, внаслідок чого розвивається зневоднення й ахлоридна кома з явищами алкалозу, а в хронічних випадках – виснаження організму [7].

Протягом 70-80 р.р. детально з'ясовано патогенез диспепсичного синдрому під час хіміотерапії, що дозволило розробити нові методи антиеметичної терапії. Блювотний цент розташований у довгастому мозку поблизу чутливого ядра блукаючого нерва. Він може збуджуватися імпульсами зі шлунка і кишок, печінки, нирок, матки, вестибулярного лабіринту, а також вищих нервових центрів (у відповідь на неприємні запахи, зорові і словесні образи). Можливе пряме механічне подразнення або хімічне подразнення блювотного центру. Основним аферентним шляхом блювотного рефлексу є шлункові гілки блукаючого нерва та органів черевної порожнини, еферентним – діафрагмальний і блукаючий нерви [2,4,5].

До найголовніших детекторів належать хеморецептори травного тракту та тригерної зони мозку, що анатомічно розташована в ділянці каудальної частини дна IV шлуночка (area postrema). Area postrema завдяки своїй локалізації здатна сприймати подразнення як через кров (бо розміщена перед гематоенцефалічним бар'єром), так і через спинно-мозкову рідину (завдяки близькості до шлуночкового простору).

Подразнення рецепторів травного тракту передається через структури блукаючого нерва (n. vagus) до ядер одиночного шляху (Nucleus tractus solitarii) довгастого мозку, хоча частина волокон досягає безпосередньо area postrema. Блювотний рефлекс отримує стимули з різних джерел: тригерна зона; кора головного мозку і лімбічна система (сенсорні стимули, особливо смаку і запаху; психологічні розлади; біль); вестибулярно-лабіринтний апарат внутрішнього вуха (стимули, які виникають під час рухів тіла); периферичні стимули від внутрішніх органів внаслідок екзогенних хімічних і ендогенних речовин, які накопичуються у разі запалення, ішемії чи подразнення [10].

Зазначений центр регулює діяльність ефекторів, внаслідок якої виникають акт блювання і ті процеси, що його супроводжують (нудота, гіперсаливація, ретроперистальтика, тахікардія, скорочення м'язів грудної і черевної стінок, пригнічення шлункової секреції та моторики).

Важливою ланкою в процесі блювання є хімічні медіатори, які специфічно подразнюють відповідні рецептори. До них належать, зокрема, ацетилхолін, гістамін, дофамін, 5-гідрокситриптамін (5-НТ), серотонін, субстанція Р (через нейрокінінові рецептори). Одним із механізмів цитостатичного блювання є подразнення серотонінових рецепторів (5-НТ3 та 5-НТ4), які виявлені на аферентних нейронах блукаючого нерва, нейронах шлунково-кишкового тракту, в центрі блювання і хеморецепторній тригерній зоні. Серотонін (5-гідрокситриптамін або 5-НТ) утворюється з незамінної амінокислоти триптофану і в найвищих концентраціях міститься в ентохромафінних клітинах слизової оболонки тонкої кишки (до 90% всього серотоніну в організмі). Серотонін звільняється при цитостатичному ушкодженні слизової травного тракту, зв'язується з 5-НТ3-рецепторами блукаючого нерва, які активують блювотний центр, або безпосередньо активують 5-НТ3-рецептори стовбура мозку, викликаючи блювання [9,11].

Призначення антагоністів 5-НТ3 рецепторів в 92% випадків запобігає виникненню блювання. Виділяють різні типи НБ при призначенні ХТ (Depierre A., 1996): гострі – виникають протягом 24 год після введення цитостатиків; пізні – розвиваються через перші 24 год після введення цитостатиків; передчасні – виникають до введення цитостатиків (у механізмі виникнення особливе значення має умовний рефлекс); рефрактерні – виникають, незважаючи на проведення антиеметичної терапії.

Важливим при виникненні НБ є те, які саме цитостатики застосовуються, причому еметогенний потенціал залежить від дози препарату. Найбільший еметогенний потенціал мають такі цитостатичні препарати, як: кармустин в дозі

- >250 мг/м², дакарбазин > 500 мг/м², мехлоретамін, мелфалан (високі дози внутрішньовенно), циклофосфамід в дозі понад 1500 мг/м², цисплатин - > 50 мг/м², дактиноміцин >1,5 мг/м². Проте майже всі цитостатичні препарати мають той чи інший еметогенний ефект [1,2,6-8].

Для оцінки ступеня виразності НБ після ХТ користуються шкалою ВООЗ (1980) (табл. 1):

Таблиця 1 - Оцінка ступеню виразності нудоти і блювання при проведенні хіміотерапії

Ступінь 0	Відсутні
Ступінь 1	Нудота
Ступінь 2	Скороминуче блювання
Ступінь 3	Блювання потребує лікування
Ступінь 4	Непереносне блювання

Для оцінки ефективності антиеметичної терапії запропоновано інші критерії (Kris M.G., Pizzo B., 1997), які широко використовують в усьому світі (табл. 2).

Таблиця 2 - Визначення ефективності профілактики нудоти і блювання при проведенні хіміотерапії

<i>Нудота</i>	
Відсутня	
Незначна	Нудота не порушує звичайного розпорядку дня
Помірна	Нудота порушує звичайний розпорядок дня
Виражена	Хворий прикований до ліжка внаслідок нудоти
<i>Блювання</i>	
Повний ефект	Відсутність епізодів блювання
Значний ефект	1-2 епізоди блювання
Незначний ефект	3-5 епізоди блювання
Відсутність ефекту	>5 епізоди блювання

Під епізодом блювання розуміють принаймні один випадок блювання або відрижки (непродуктивне блювання, “сухе” блювання). Сучасна антиеметична терапія спрямована на блокування двох основних типів рецепторів, які беруть участь у здійсненні блювотного рефлексу – дофамінових (особливо D₂) і серотонінових (зокрема, 5-НТ₃). Для цього застосовують метоклопрамід (блокує D₂, а у високих дозах і 5-НТ₃-рецептори) та препарати з групи високоселективних 5-НТ₃-блокаторів – так звані сетрони. Першим на початку

90-х років у клініку було запроваджено ондансетрон (ЗОФРАН, «GlaxoWellcome»). У 1995 р. його відзначено Галенівською премією, яку щороку присуджують найкращому у світі новому препарату. Сучасна антиеметична терапія включає декілька груп препаратів, механізм дії яких обумовлений зв'язком з різними рецепторами.

При проведенні високоеметивної хіміотерапії найбільш ефективними є селективні антагоністи 5-НТЗ-рецепторів [9,10]. Порівняльні дослідження ондансетрону з високими дозами метоклопраміду показали їх більшу ефективність в профілактиці БН, а також кращу переносимість. В Україні застосовують антагоністи 5-НТЗ-рецепторів: ондансетрон (Зофран, GlaxoSmithKline; Емесет, Cipla-Agio; осетрон (Dr.Reddy's Laboratories); еметрон (Gedeon Richter Novartis Pharma; гранісетрон (Kytril, Roche Laboratories); тропісетрон (Навобан, Novartis Pharma), доласетрон. Ці препарати високоефективні (застосування антагоністів 5-НТ-3 рецепторів до серотоніну дозволяє запобігти виникненню блювання майже у 70% пацієнтів при лікуванні за схемами до яких входять похідні платини та до 90% пацієнтів, які отримували препарати з помірною еметогенною токсичністю). Побічні ефекти селективних антагоністів 5-НТЗ-рецепторів - головний біль, астения, порушення моторики кишечника, асимптоматичні електрокардіографічні зміни зустрічаються рідко, носять транзиторний характер. Можливість використання препаратів антиеметичної дії сприяє проведенню хіміотерапії в повному обсязі, покращує якість життя хворого. За даними літератури, вибір препарату з групи сетронів слід здійснювати, виходячи з їх доступності та ціни [1,12].

Заключення.

На сучасному етапі досягнень фармації лікарі мають можливість повністю контролювати НБ у пацієнтів із онкогематологічними і онкологічними захворюваннями при застосуванні препаратів, що спричинюють еметогенну дію. Знання спектру антиеметичних лікарських засобів і механізмів їх дії дозволяє проводити схеми лікування в повному обсязі для досягнення тривалої клініко-гематологічної ремісії та покращення якості життя пацієнтів.

Література

1. Bajdurin SA. Klinicheskaja gematologija: rukovodstvo dlja vrachej. Karaganda: AKHYR, 2018: 400 p.
2. Berger A.M., Clark-Snow R.A. Adverse effects of treatment. In: DeVita V.T. Jr, Hellman S., Rosenberg S. eds. Cancer: Principles & Practice of Oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2001. P.2869-2880.

3. Blower P, Aapro M. Granisetron vs ondansetron: is it a question of duration of 5-HT₃ receptor blockade? *Br. J. Cancer*. 2002. Vol.86. P.1662–1663.
4. Diemunsch P., Grelot L. Potential of substance P antagonists as antiemetics. *Drugs*. 2000. Vol.60. P.533-546.
5. Gralla R.J. Antiemetic treatment for cancer chemotherapy: problems and progress. *Support Care Cancer*. 1994. Vol.2. P.275–276.
6. Greer J. P., Arber D. A., Glader B. et al. (Ed.) *Wintrobe's clinical hematology* 13th ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2014. 2278 p.
7. Grinshpun LD, Pivnyk AV (ed.). *Geriartritsheskaja gematologija. Zabolevanija krovi v starshych vozrastnych gruppach*. Vol.1. Moskwa: Medium, 2011: 312 p.
8. Grinshpun LD, Pivnyk AV (ed.). *Geriartritsheskaja gematologija. Zabolevanija krovi v starshych vozrastnych gruppach*. Vol.2. Moskwa: Medium, 2011: 728 p.
9. Hesketh P.J. Comparative review of 5-HT₃ receptor antagonists in the treatment of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Invest*. 2000. Vol.18. P.163–173.
10. Koeller J.M., Aapro M.S., Gralla R.J. et al. Antiemetic guidelines: creating a more practical treatment approach. *Support Care Cancer*. 2002. Vol.10. P.519–522.
11. Markman M.R., Peterson G., Kulp B. et al. Effectiveness of serotonin-receptor antagonist antiemetic therapy over successive courses of carboplatin-based chemotherapy. *Gynecol. Oncol*. 2002. Vol.85. P.435–437.
12. Rukavitsin OA. (ed.). *Gematologija: nazional'noe rukovodstvo*. Moskwa: GEOTAR-Media, 2015: 776 p.

© Борисенко Д.О., Майкут-Забродська І.М., Мельник У.І., Видиборець С.В.