

**І.М. Бондаренко<sup>1</sup>,  
В.Ф. Завізіон<sup>1</sup>,  
М.В. Артеменко<sup>2</sup>,  
М.Б. Завізіон<sup>1</sup>**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»<sup>1</sup>  
КЗ «Міська багатопрофільна клінічна лікарня №4» ДОР<sup>2</sup>

**Ключові слова:** пухлини,  
лікування, хіміотерапія  
**Key words:** tumors, treatment,  
chemotherapy

## МОЖЛИВОСТІ УДОСКОНАЛЕННЯ ТЕРАПІЇ СУПРОВОДУ ПРИ ЦИТОСТАТИЧНОМУ ЛІКУВАННІ ПУХЛИН

**Резюме.** Противоопухольевая химиотерапия в ряде случаев сопровождается осложнениями, которые могут развиваться как во время лечения, так и в перерывах между курсами или после их завершения. Адекватная терапия поддержки помогает уменьшить проявления осложнений или предупредить их возникновение. Производные янтарной кислоты в ряде случаев оказывают кардио-, гепато-, нефро-, нейропротекторный эффект. На примере реамберина изучены литературные данные о возможностях применения сукцинатов для уменьшения токсических осложнений цитостатического лечения и показана целесообразность применения реамберина для поддерживающего лечения.

**Summary.** Anticancer chemotherapy is accompanied with complications, which can occur both during the treatment, between treatment cycles or after completed treatment. Adequate supportive therapy can decrease complications or prevent their occurrence. Succinic acid derivatives in some instances provide cardio-, hepato-, nephro-, neuroprotective effect. Scientific findings on possibility of succinates usage to decrease toxic complications of cytotoxicity treatment were investigated by the example of reamberin, therefore the reamberin usage is advisable for supportive treatment.

Хіміотерапія в сучасній онкології поряд з хірургічним втручанням та променевою дією є одним з найважливіших компонентів лікування злоякісних пухлин [14]. Проведення хіміотерапії у разі онкологічних і онкогематологічних захворювань у частини пацієнтів супроводжується низкою ускладнень, які можуть розвинутися як під час лікування, так і в перервах між курсами або після їх завершення [18, 19]. Найчастішими ускладненнями медикаментозного лікування раку є нудота та блювання [14], синдром лізису пухлин, тромбоемболічні ускладнення [18], нейтропенія, фебрильна нейтропенія, інфекційні ускладнення, кардіотоксичність, пульмотоксичність, нефротоксичність, гепатотоксичність, алопеція, вплив на статеву систему [19], нейротоксичність [20, 22] та ін. Нині не існує стандартів лікування ускладнень хіміотерапії [20]. Тому питання адекватної та ефективної терапії супроводу є надзвичайно важливим.

На фармацевтичному ринку України добре відомий препарат «Реамберин» - розчин сполуки янтарної кислоти N-(1-дезоксидглюцитол-1ил)-N-метиламонію сукцинат натрію для внутрішньовенної інфузії. Препарат має протигіпоксичні, дезінтоксикаційні, антиоксидантні, кардіо-, гепато-, нефропротекторні властивості за рахунок впливу на обмінні процеси в організмі. Реамберин інгібує реакції перекисного окиснення ліпідів в умовах гіпоксії та ішемії тканин, сти-

мулює ферментний антиоксидантний захист. Тим самим препарат стабілізує клітинні мембрани життєво важливих органів - нирок, печінки, головного мозку та серцевого м'язу. N-(1-дезоксидглюцитол-1ил)-N-метиламонію сукцинат натрію значно збільшує компенсаторні можливості гліколізу аеробним шляхом за рахунок його активації, чинить м'яку діуретичну дію. Препарат впливає на цикл Кребса в мітохондріальних структурах клітин за рахунок інгібування окисних реакцій та збільшення енергетичного потенціалу завдяки накопиченню креатинфосфату і аденозинтрифосфату. Реамберин не акумулюється в організмі після введення, оскільки витрачається в процесі обміну речовин. У випадку ураження гепатоцитів стимулює регенераторні можливості клітин печінки. Після виникнення ділянки ішемії в серцевому м'язі N-метиламонію сукцинат натрію активує репаративні процеси [26]. В основі лікувально-профілактичної дії янтарної кислоти та її сполук лежить також модифікуючий вплив на процеси тканинного метаболізму – клітинне дихання, іонний транспорт, синтез білків. При цьому амплітуда та направленість модифікацій залежить від початкового функціонального стану тканин, а її кінцевий результат виражається в оптимізації параметрів їх функціонування. Такі властивості дозволяють зарахувати янтарну кислоту до лікувально-профілактичних препаратів нового поко-

ління – так званих «розумних ліків» [9]. Завдяки таким властивостям реамберин добре зарекомендував себе в практиці лікування критичних станів [9, 24]. Застосування препарату зумовлюється його впливом на основні ланцюги патогенезу критичних станів, які, незважаючи на поліетіологічність їх виникнення (крововтрата, асфіксія, шок, ендотоксикоз та ін.), мають єдину патофізіологічну основу, що складається з трьох основних процесів – гіпоксії, інтоксикації, імносупресії. Головну роль відіграють гіпоксія та інтоксикація, які самі по собі можуть призвести до критичних та термінальних станів, що супроводжуються порушенням метаболізму та енергообміну в клітинах організму [9].

Хіміотерапія злоякісних пухлин є не що інше, як медикаментозно індукований критичний стан організму, оскільки усі хіміопрепарати є отрутою, що застосовується з метою отримання циторедуктивного, цитостатичного чи цитоелімінативного ефекту. Максимальна пошкоджуюча дія хіміопрепаратів направлена на пухлинні клітини. На жаль, не існує хіміопрепаратів, які б не мали хоча б мінімального негативного впливу на нормальні клітини. Більшість хіміопрепаратів, діючи циклоспецифічно, чинять максимально шкідливу дію на клітини, що швидко діляться. У цю категорію, крім пухлинних, потрапляють нормальні клітини-попередники гемопоєзу, епітелій кишечника і волосяних фолікулів, а також клітини деяких інших тканин з високою регенеративною активністю. Як наслідок, серед найпоширеніших побічних ефектів застосування цитостатиків є мієлотоксичність, мукозити, алопеція, а також нудота та блювання [14]. Мієлотоксичність здебільшого коригується призначенням гранулоцитарних колонієстимулюючих факторів (філграстим, пегфілграстим), еритропоетинів (епоетин альфа, дарбепоетин альфа). Нудота та блювання коригуються антагоністами 5-HT<sub>3</sub>-рецепторів серотоніну (ондансетрон, палонсетрон) [14], антагоністами NK1 рецепторів (еменд) [28]. Алопеція не потребує якихось медикаментозних втручань та зазвичай повністю проходить після лікування.

Більш підступними є такі побічні дії цитостатиків, як кардіотоксичність, гепатотоксичність, нейротоксичність, нефротоксичність.

Кардіотоксичний вплив здебільшого мають препарати антрациклінового ряду. Кардіотоксичний ефект антрациклінових антибіотиків проявляється розвитком кардіоміопатії. Так, субклінічні форми порушення систолічної функції лівого шлуночка, за даними електрокардіографії, виявляють у 14% хворих через 4 – 6 років по

закінченню хіміотерапії доксорубіцином, у 24% випадків – через 7 – 9 років та у 38% - протягом 10 років. Клінічні ознаки застійної серцевої недостатності виникають у 8% хворих через 7 – 9 років і у 15% - через 10 років [27]. Саме тому в інструкції до доксорубіцину зазначено, що сумарна доза препарату не повинна перевищувати 550 мг/м<sup>2</sup>. За такої кумулятивної дози застійна серцева недостатність розвивається менше ніж у 7% хворих, проте «критична доза» доксорубіцину, що може викликати застійну серцеву недостатність, може бути набагато нижчою, ніж загальноприйнята 550 мг/м<sup>2</sup>, а саме 300 мг/м<sup>2</sup> [3].

У клінічній практиці при використанні антрациклінів ризик кардіотоксичності далеко не завжди проявляється та осмислюється в період лікування, виявляється непорівняним з ефективністю лікування. Намагання зниження разової та кумулятивної доз призводять до зниження частоти об'єктивної відповіді на лікування. Зменшення разової дози препарату за рахунок розділення курсової дози, що зазвичай вводиться за один раз, на три введення призводить до зменшення частоти гострої серцевої токсичності та ніяк не впливає на хронічну чи пізню дію. Більш тривалі інфузії (протягом доби чи довше) призводять до розвитку інших видів токсичності, як, наприклад, мукозитів, що є неприпустимим [3].

Механізми протипухлинної дії антрациклінів полягають, насамперед, у пригніченні синтезу ДНК, формуванні її розривів, утворенні вільних радикалів кисню, інгібуючому впливі на ключовий фермент репарації ДНК – топоізомерази II та індукцію апоптозу. З перерахованих механізмів найменше значення для цитостатичної дії на пухлину і, навпаки, найбільше для розвитку кардіотоксичної має утворення вільних радикалів кисню. Відмінність у механізмах протипухлинної і кардіотоксичної дії антрациклінів слугують передумовою застосування патогенетичних діючих протекторів кардіотоксичної дії цих препаратів без втрати протипухлинного ефекту [3]. Якраз профілактиці та лікуванню кардіотоксичного впливу реамберину при проведенні хіміотерапії присвячено більше досліджень, ніж іншим ускладненням хіміотерапії [3, 8, 12].

Сучасним кардіопротектором, розробленим для профілактики кардіотоксичної дії антрациклінів, є Дексразоксан (Кардіоксан) – комплексуюча сполука, що є аналогом етилендіамін тетраоцтової кислоти. У міокарді препарат піддається гідролізу, в результаті чого утворюється сполука, яка сприяє зниженню кількості заліза та перешкоджає утворенню радика-

лів кисню. Ця сполука утворює комплекси «доксорубіцин-залізо», які захищають структурні компоненти кардіоміоцитів. Кардіоксан не впливає на протипухлинну активність антрациклінового препарату. Селективність дії Кардіоксану пояснюється відмінністю в механізмах внутріклітинного метаболізму активної речовини препарату в пухлинній тканині та в міокарді [25]. Висока вартість Кардіоксану суттєво обмежує його застосування.

Можливість застосування реамберину як кардіопротектора вивчалася російськими авторами [3, 8, 11, 15]. Кардіопротекторний ефект реамберину досліджений на 103 хворих віком 18-55 років, з гістологічно верифікованим місцево розповсюдженим раком молочної залози (T3-4N1-3M0), що дали письмову згоду на участь у дослідженні. Авторами до початку лікування, окрім стандартного для раку молочної залози обстеження, проводилося вивчення стану серцево-судинної системи: ЕКГ, ЕхоКГ, холтерівський моніторинг. У дослідження були включені хворі, у яких не було виявлено достовірно значущої серцево-судинної патології. Одна група хворих (51 хвора) отримала по 4 курси хіміотерапії за схемою САФ. Інша група (52 хворих) отримувала чергування схем САФ та AVCMF, всього 4 курси. У кожній групі хворі були розділені на 2 підгрупи, в одній з яких застосовували Реамберин по 400мл внутрішньовенно крапельно протягом 5 днів після хіміотерапії, в іншій – реамберин не застосовували.

У хворих, які застосовували реамберин, кардіальних скарг не було. За даними ЕКГ ознак перевантаження лівого шлуночка не зареєстровано. На ЕхоКГ у 3 хворих групи САФ (26 хворих у групі) та у 4 групи чергування схем САФ та AVCMF (26 хворих в групі) зареєстроване зниження фракції викиду лівого шлуночка. Суправентрикулярна екстрасистоля за даними холтерівського моніторингу зареєстрована у 7 хворих групи САФ та у 10 хворих групи чергування схем САФ та AVCMF. Зниження вольтажу шлуночкового комплексу в групі САФ зареєстровано у 3 хворих, у групі чергування схем САФ та AVCMF – у 6.

У хворих, які не застосовували реамберин, клінічні прояви серцевих проблем зареєстровані вже після першого курсу лікування. Так, у групі САФ (25 хворих) у 7 хворих відзначали прискорення серцебиття, епізоди підйому артеріального тиску, біль за грудиною і т.ін., у групі чергування схем САФ та AVCMF (26 хворих у групі) 10 хворих після першого курсу мали біль у серці після незначних фізичних навантажень. За да-

ними ЕКГ у 3 хворих групи САФ після 3-го курсу були ознаки перевантаження лівого шлуночка. Серед хворих групи чергування схем САФ та AVCMF після 3-го курсу хіміотерапії перевантаження лівого шлуночка виявлене у 5. Зниження фракції викиду за даними ЕхоКГ у групі САФ після 4-го курсу було у 5 хворих, у групі чергування схем САФ та AVCMF – у 6. Холтерівський моніторинг у 11 хворих групи САФ показав суправентрикулярні екстрасистоли та у 10 хворих – метаболічні зміни в кінцевій частині шлуночкового комплексу у вигляді зниження вольтажу й інверсії зубця Т. У групі інтермітуючого введення хіміопрепаратів у 15 хворих були суправентрикулярні екстрасистоли та у 7 хворих – метаболічні зміни, ідентичні групі САФ.

Таким чином, застосування реамберину дозволило значною мірою знизити кардіотоксичний вплив антрациклінів на фоні хіміотерапії у хворих на місцево розповсюджений рак молочної залози.

З появою нових вискоелективних протипухлинних препаратів, настанням ери вискодозової хіміотерапії порушення функції печінки є провідними серед токсичних ефектів хіміотерапії. Найбільш серйозним порушенням функції печінки є пригнічення детоксикуючої функції печінки, коли збільшується період напіврозпаду цитостатиків та їх активних метаболітів у крові, що приводить до пролонгованої підтримки в організмі високих концентрацій препаратів. Основну роль у перетворенні лікарських засобів відіграють монооксидази, які одночасно забезпечують детоксикуючу функцію. Зниження ефективності вказаної ферментної системи, що настає при пошкодженні клітин печінки внаслідок низької селективності дії протипухлинних засобів, призводить до збільшення токсичності цих препаратів [5].

Деякі препарати (наприклад, метотрексат) посилюють наявні порушення функціонального стану печінки, спричинюють розвиток холестазу, при цьому не впливають на білково- та ліпідосинтезуючу функцію печінки, а також не приводять до статистично значущих збільшень у крові показників ендотоксикозу [17]. Слід, проте, зазначити, що ця робота стосується хіміотерапії псоріазу, при якій доза цитостатику значно менше, ніж при лікуванні пухлин. Та саме застосування більш високих доз хіміопрепаратів тим більше сприяє підсиленню проявів існуючих патологічних змін печінки при лікуванні раку.

Важливе місце в розвитку цитостатичного ураження печінки мають активація процесів перекисного окиснення ліпідів, зниження анти-

оксидантного захисту та підвищення ліпосомальних ферментів. Тому застосування гепатопротекторних засобів з антирадикальною активністю для корекції цитостатичної гепатотоксичності є очевидною [5, 23]. До таких препаратів належать похідні янтарної кислоти, зокрема реамберин.

Реамберин досить активно застосовується в клінічній практиці для лікування токсичних уражень печінки різного генезу [16, 23, 24]. Мембраностабілізуючий ефект сукцинатвмісних препаратів супроводжується зниженням рівня гідроперекисів ліпідів, метаболічний ефект проявляється в зменшенні ендогенної інтоксикації та інтенсивності ліпопероксидації, зниженню цитолізу [23]. Оскільки біохімічними маркерами цитолізу є печінкові трансамінази (АлАТ, АсАТ), тому їх моніторинг у процесі хіміотерапії є обов'язковим. Індикаторами холестази є рівень білірубину та лужної фосфатази. Сукцинатвмісні препарати знижують рівень трансаміназ, білірубину, лужної фосфатази, що вказує на їх детоксикуючу функцію. Рівень глутатіонтрансферази при цьому може збільшуватися, що вказує на збільшення активності антиоксидантного захисту [23].

Гепатопротекторна ефективність реамберину більше вивчена у хворих на туберкульоз, які отримують специфічну хіміотерапію [2, 16]. Та спільність патогенезу ушкодження печінки при хіміотерапії туберкульозу та хіміотерапії раку дозволяє рекомендувати застосування похідних янтарної кислоти, зокрема для профілактики та лікування гепатологічних ускладнень медикаментозного лікування пухлин.

Периферійна нейропатія є одним з актуальних питань хіміотерапії пухлин. Моторна та сенсорна нейропатія притаманна таксанам, алкалоїдам барвінку, кселоді та іншим протипухлинним засобам. Значне поширення високодозової хіміотерапії та нейротоксичних комбінацій препаратів іноді призводять до центральної нейротоксичності: порушення свідомості, коми, мозочкової дисфункції, ототоксичності [13]. Доцільність застосування реамберину у хворих з клінічними проявами нейротоксичності вивчена при цукровому діабеті [4, 21], у токсикології [6, 7]. Основний ефект реамберину ґрунтується на зниженні проявів гіпоксії тканин, що проявляється збільшеним споживання кисню, коефіцієнта використання і утилізації кисню та артеріовенозної різниці щодо кисню. У свою чергу, це приводить до більш швидкого оновлення антиоксидантного захисту і зниження активності перекисного окиснення ліпідів. Реалізація такого

механізму дії є надзвичайно актуальною також при хіміотерапії злоякісних пухлин [1, 6].

Нефротоксична дія цитостатиків проявляється перш за все у зниженні кліренсу креатиніну, що, в свою чергу, збільшує тривалість циркуляції в крові агентів, що екскретуються нирками або метаболізуються в них. Це, в свою чергу, підвищує час дії препаратів на органи і тканини і, як наслідок, сприяє посиленню усіх видів токсичності цитостатиків [10]. Найбільш виражений негативний вплив на нирки має цисплатин, дещо менший – іфосфамід, циклофосфамід, ще менший – гемцитабін, мітоміцин С, похідні метилтіосечовини. У кожного препарату свій механізм пошкоджуючої дії, проте ігнорування нефротоксичної дії може коштувати хворому життя або внаслідок неможливості подальшого лікування, або внаслідок смертельно небезпечного ступеня ускладнення. Для цисплатину основним методом профілактики нефротоксичних ускладнень є достатня гіпергідратація, тобто інфузія 1,5 – 2 літрів 0,9% розчину натрію хлориду протягом 4 – 8 годин перед введенням препарату, достатня гідратація в процесі інфузії цитостатика (введення разової дози препарату в 0,5 – 1,0 літрі фізіологічного розчину) та постгідратація (інфузія 10% 200 мл або 20% 100мл манітолу) після інфузії цисплатину. Менш бажаним є стимуляція діурезу фуросемідом, оскільки він може посилювати токсичність цисплатину. Необхідність великого водного навантаження в деяких випадках може стати на заваді застосування цисплатину, особливо у хворих з супутньою серцевою патологією. Для попередження пошкоджуючої дії іфосфаміду застосовується адекватна гідратація і 2-меркаптоетансульфонат натрію – уромітексан. Для профілактики побічної нефротоксичної дії циклофосфаміду необхідна оральна прегідратація – 2 – 3 л води на добу. Високі дози циклофосфаміду потребують інтенсивної внутрішньовенної гідратації, призначення уромітексану. Застосування гемзару (незалежно від дози) та мітоміцину С (при перевищенні кумулятивної дози більше ніж 50мг/м<sup>2</sup>) у хворих з порушенням функції нирок може ускладнитися розвитком гемолітико-уремічного синдрому. Похідні метилтіосечовини (при застосуванні доз більше ніж 1500мг/м<sup>2</sup>) можуть спричинити інтерстиціальний нефрит, тубулярну атрофію, утворення мікроаневризм, що проявляються гіпокаліємією, проксимальним тубулярним ацидозом. Якихось стандартних рекомендацій щодо профілактики та лікування нефротоксичних ефектів гемцитабіну, мітоміцину С та похідних метилтіосечовини немає [28].

Реамберин знижує інтенсивність ацидозу, чинить діуретичну дію, покращує транспорт кисню, що приводить до зменшення проявів гіпоксії та зрушення кривої дисоціації оксигемоглобіну ліворуч та підвищення споживання кисню практично у всіх тканинах, підвищує пул натуральних антиоксидантів та гальмує процеси пероксидації власних ліпідів.

Механізм дії реамберину дає можливість профілактики та лікування легеневої токсичності (метотрексат, антрациклінові антибіотики), гас-

троїнтестинальних ускладнень (більшість хіміопрепаратів) і т.ін.

### ПІДСУМОК

Таким чином, приведений огляд літератури окреслює можливості застосування похідних янтарної кислоти, передусім реамберину, у профілактиці та лікуванні ускладнень хіміотерапії злоякісних пухлин та інших захворювань, для лікування яких застосовуються хіміопрепарати.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина (очерк): пособие для врачей / В.В.Афанасьев. – СПб., 2005. – 44с.
2. Баласанянц Г.С. Побочные действия противотуберкулезных препаратов и методы их устранения / Г.С. Баласанянц, Д.С. Суханов, Д.Л. Айзиков.- СПб., 2011. - 88с.
3. Влияние препарата реамберин на кардиотоксическое действие антрациклинов в лечении местнораспространённого рака молочной железы/ Е.А. Резникова, В.К. Косенок, Г.И. Нечаева [и др.] // <http://www.as-ma.com.ua/Library/Rmb/RmbVlianie/Rmb.pdf>
4. Волчегорский И.А. Влияние антиоксидантов на проявления сенсомоторной полиневропатии и аффективные нарушения при сахарном диабете / И.А. Волчегорский, М.Г. Москвичева, Е.Н. Чашина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова // <http://www.mediasphera.ru/journals/korsakov/detail/96/978/>
5. Ермолаева Л.А. Гепатотоксичность противопухолевых препаратов растительного происхождения паклитаксела и этопозида и ее фармакологическая коррекция: автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед наук / Л.А. Ермолаева. – Томск, 2008. – 20с.
6. Коррекция гипоксии ее последствий у больных с острой церебральной недостаточностью вследствие острых отравлений / В.В. Шилов, Б.В. Бытоцыренов, М.В. Александров [и др.] // Терапевт. архив. – 2011. - №10, <http://www.medlit.ru/medrus/tal11058.htm>
7. Коррекция гипоксии тканей реамберином в лечении тяжелых форм острых отравлений нейротропными ядами / Г.А. Ливанов, Б. В. Батоцыренов, А.Н. Лодягин [и др.] // Клинич. медицина. – 2010. - №5. - С. 1-4.
8. Нечаева Г.И. Оценка клинической эффективности применения реамберина при проведении полихимиотерапии местнораспространённого рака молочной железы / Г.И. Нечаева, Е.А. Резникова, И.В. Друк // [http://base.polysan-ru.com/argiv/nechaeva\\_geznikova.pdf](http://base.polysan-ru.com/argiv/nechaeva_geznikova.pdf)
9. Оболенский С.В. Реамберин - новое средство для инфузионной терапии в практике медицины критических состояний. <http://www.critical.ru/consult/pages/reamberin.htm>
10. Онкология: руководство для врачей. В 2 т. Т.1. Общая онкология / под ред. Б.Е. Шахова, А.В. Алясовой, И.Г. Терентьева. – Н. Новгород: Изд-во Нижегород. гос. мед. академии, 2010. – 480с.
11. Оценка кардиотоксических эффектов химиотерапии рака молочной железы и возможности их коррекции / В.Н. Меркулов, В.К. Косенок, Г.И. Нечаева [и др.] // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2010. - №7. - С.36 – 39.
12. Применение реамберина для снижения опухолевой интоксикации при циторедуктивной полихимиотерапии рака яичников III – IV стадии / В.Г. Черенков, А.Б. Петров, А.А. Шпенкова [и др.] // Вопросы онкологии. – 2012. – №1. – С. 110-114.
13. Противоопухолевая химиотерапия: Руководство / под ред. Роланда Т. Скила; [пер. с англ. В.С. Покровского]; под ред. С.В. Орлова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 1032с.
14. Птушкин В.В. Профилактика осложнений химиотерапии // <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=18944>
15. Резникова Е.А., Влияние антрациклинсодержащих схем на сердечно-сосудистую систему при лечении местнораспространённого рака молочной железы: автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед наук / Е.А. Резникова. - Омск, 2005. – 19с.
16. Суханов Д.С. Эффекты гепатопротектора при поражении печени у больных туберкулёзом органов дыхания / Д.С. Суханов, М.Г. Романцов // Успехи соврем. естествознания. – 2008. – № 10. – С. 40-50.
17. Угрюмова Е.В. Оптимизация терапии больных псориазом при многократном применении метотрексата: автореф. дис. на соискание учёной степени канд. мед наук / Е.В. Угрюмова. – М., 2010. - 27с.
18. Ускладнення хіміотерапії у разі онкологічних і онкогематологічних захворювань/ І.А. Крячок, І.Б. Титоренко, О.М. Алексик [та ін.] // Здоров'я України. – 2009. – №1/1. – С. 34.
19. Ускладнення хіміотерапії у разі онкологічних і онкогематологічних захворювань / І.А. Крячок, І.Б. Титоренко, О.М. Алексик [та ін.] // Здоров'я України. – 2009. – №1/2. – С. 29.
20. Фактори прогнозу гастроінтестинальної токсичності хіміотерапії у хворих на рак грудної залози /

Л.А. Сивак, Н.М. Майданевич, Г.О Губарева [та ін.] // Клинич. онкология. – 2012. – №6(2). – С.1-3.

21. Фармакоэкономический анализ применения реамберина в комплексном лечении диабетической макроангиопатии нижних конечностей и синдрома диабетической стопы / В.П. Сухоруков, Н.К. Мазина, С.В. Иванов, А.А. Соболев // Вестник Санкт-Петербургской мед. академии им И.И. Мечникова. – 2005. - № 1. - С. 193–194.

22. Шахнович Е.Б. Нейротоксичность при противоопухолевой химиотерапии / Е.Б. Шахнович, Е.В. Челнокова // Мед. вестник. – 2011. - №30 (571), <http://medvestnik.ru/archive/2011/30/4181.html>

23. Эффективность сукцинат содержащих препаратов при хронических диффузных поражениях печени (экспериментальные исследования) / Л.Н. Александрова, Д.С. Суханов, А.Ю. Петров [и др.] //

<http://medsocium.com/effektivnost-suksinat-soder-zhashchikh-preparatov-pri-khronicheskikh-diffuznykh-porazheniyakh-pechen>

24. Яковлев А.Ю. Реамберин в практике инфузионной терапии критических состояний: практ. рекомендации / А.Ю. Яковлев. – СПб., 2009. – 32с.

25. [http://www.mosmed.ru/docv/Vidal\\_docs/drug\\_info\\_338800000.asp](http://www.mosmed.ru/docv/Vidal_docs/drug_info_338800000.asp)

26. <http://www.piluli.kharkov.ua/drugs/drug/reamberin/>

27. Fisher B. Doxorubicin – containing regimens for the stage 2 breast cancer/ B. Fisher, C. Redmond // J.Clin. Oncology. – 1989. - N7. -P.572.

28. The use of aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting. Wolfson Unit Claremont Place Newcastle upon Tyne NE2 4HH.–2009.- 27p.

