

Осложнения химиогормонотерапии

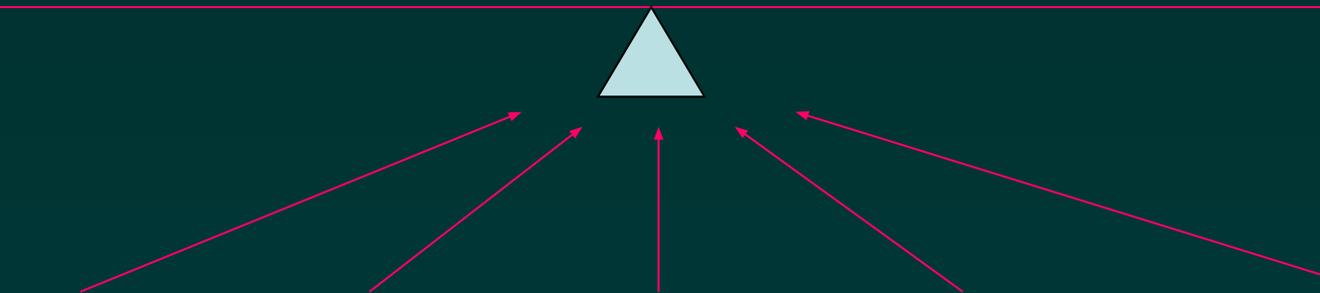
Современная химиотерапия предусматривает развитие у больного приемлимых осложнений

Эффективность

Чем больше доза препарата
тем выше эффект

Токсичность

Чем больше доза препарата
тем выше токсичность



Максимальная эффективность при развитии токсичности,
позволяющей большинству пациентов удовлетворительно
переносить лечение

Классификация побочных эффектов химиотерапии

- Осложнения связанные с токсическим (цитостатическим) действием препаратов
- Системные относительно неспецифические побочные эффекты
- Системные, сравнительно специфические побочные действия
- Осложнения, связанные с иммунным дисбалансом
- Осложнения, обусловленные непереносимостью цитостатиков врождённой сверхчувствительностью, идиосинкразией
- Осложнения, вызванные взаимодействием в организме цитостатика с другими лекарствами

Классификация побочных эффектов химиотерапии

- **Непосредственные** *от 0 до 24 часов* - тошнота, рвота
 - диарея
 - лихорадка
 - гипертермия
- **Ближайшие** *от 7 до 10 суток* - миелодепрессия
 - диспептический синдром
 - мукозиты
 - нефротоксичность
 - неврологические
- **Отсроченные** *от 1 до 6 недель* - миелодепрессии (хлорбутин, белустин, цитозар, рубомицин)
 - полиневрит (винкристин)
 - алопеция и др.

от 12 до 15 недель - кардиотоксичность (антрациклины)

- **Отдалённые** *от 6-8 недель и более* - канцерогенное действие

Классификация побочных эффектов химиотерапии

- **Степень 0** Нет изменения самочувствия больного и лабораторных данных
- **Степень 1** Минимальные изменения, не влияющие на общую активность больного; лабораторные показатели изменены незначительно и не требуют коррекции
- **Степень 2** Умеренные изменения, нарушающие нормальную активность и жизнедеятельность больного и вызывающие заметные изменения лабораторных данных, требующие коррекции
- **Степень 3** Резкие нарушения, требующие активного симптоматического лечения, отсрочки или прекращения химиотерапии
- **Степень 4** Опасна для жизни; требует немедленной отмены химиотерапии

Осложнения химиогормонотерапии

1. Осложнения связанные с токсическим (цитостатическим) действием препаратов

А. Местнораздражающее (неспецифическое) действие

□ Токсические дерматиты

о гиперпигментация обычно очаговая в виде полос отмечается при лечении блеомицетином.

о гиперпигментация сливная (редко) – миелосаном, фторурацилом

Подобные реакции предотвратить невозможно

□ Воспалительные инфильтраты и некрозы подкожной клетчатки

о адриабластин, митомицин, винкаалкалоиды, цисплатин

□ Флебиты

Осложнения химиогормонотерапии

- Асептические циститы
 - циклофосфан, ифосфамид!

Для профилактики используется Уромитексан (Месна)

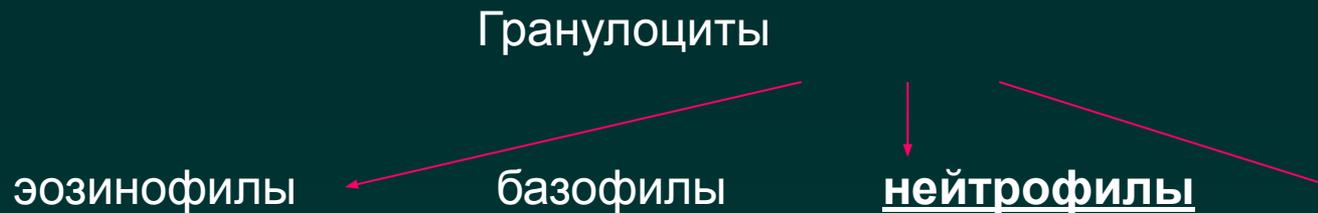
Расчёт дозы уромитексана

	уромитексан		
Циклофосфан	0 часов	4 часа	8 часов
в дозе 1-2 г/м ²	20%	20%	20%
в дозе 2-4 г/м ²	40%	20%	20%
в дозе 5 г/м ²	100%	20%	20%

Осложнения химиогормонотерапии

2. Системные относительно неспецифические побочные эффекты

А. Миелодепрессия



Фебрильная нейтропения – агранулоцитарная лихорадка, сопровождающаяся двукратным (в течение 1 часа) повышением температуры тела до 38° , или однократным повышением до $38,3^{\circ}$ при числе нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9$.

Осложнения химиогормонотерапии

Факторы риска

- ❖ Пациенты со снижением нейтрофилов крови менее $0.1 \times 10^9/\text{л}$
- ❖ Длительность нейтропении.

По данным некоторых авторов при длительности нейтропении менее 7 дней вероятность инфекционных осложнений составляет 23% но при ее длительности 7-14 дней число этих осложнений возрастает почти в 2 раза и составляет 41%. Основной причиной пневмонии при длительности нейтропении менее 14 дней, как правило, бывают бактериальные патогены. У пациентов с более длительным периодом нейтропении, особенно у пациентов после аллогенной трансплантации костного мозга, значительную часть возбудителей представляют грибы (кандиды и аспергиллы).
- ❖ Наличие тканевого очага (пневмония, целлюлит или абсцесс)
- ❖ Проводимые в период цитопении хирургические и диагностические манипуляции (гастроскопия, бронхоскопия, катетеризация кровеносных сосудов и мочевого пузыря и др.).

Профилактическое назначение препаратов

Показания для профилактического назначения антибиотиков

риск снижения нейтрофилов менее 1×10^9

+

- поражение кожи и слизистых (сосудистый катетер, выраженный мукозит)
- при эндоскопических исследованиях (гастроскопия и бронхоскопия)
- перидонтальные и одонтогенные инфекционные процессы и опухолевую обструкцию бронхов

Офлоксацин 0.4 x 2 раза в день или
Ципрофлоксацин 0.5 x 2 раза в день или
Ко-тримоксазол 960 мг x 2 раза в день

При снижении уровня лейкоцитов до $1,2-1,5 \times 10^9$

Профилактическое назначение препаратов

Селективная пероральная антимикробная деконтаминация

Исходная колонизация кишечника

(посевы со слизистой полости рта или в кале)

Entrobacter spp.,	Stenotrophomonas maltophilia	Pseudomonas aeruginosa
В случае терапии цефтазидимом (Фортум, Тазицеф) или другими цефалоспоридами 3 поколения Показана профилактика <i>Полимиксином 100 мг x 4 раза в сутки</i>	В случае терапии имипенемом, меропенемом (Тиенам, Меронем) или цефалоспоридами Показана профилактика <i>Ко-тримоксазолом 960 мг x 3 раза в сутки</i>	В случае терапии имипенемом (Тиенам) Показана профилактика <i>Полимиксином 100 мг x 4 раза в сутки</i>

Профилактическое назначение препаратов

Противогрибковая и противовирусная профилактика

- ✓ Наличие поверхностного кандидоза при проведении химиотерапии с предполагаемым повреждением слизистой (режимы, содержащие цитозар или антрациклины) может решить вопрос в пользу проведения профилактики системного распространения инфекции. Обычно для профилактического использования применяются дозы флуконазола 150-200 мг в сутки перорально
- ✓ У пациентов с поражением иммунитета возможна реактивация вируса простого герпеса с появлением характерной "лихорадки" на губах, явлений мукозита ротовой полости, эзофагита, энцефалита или пневмонита. Профилактическое назначение ацикловира перорально в дозе 200 мг 4-5 раз в день или 5 мг/кг 2 раза в день внутривенно способно успешно предотвратить эти осложнения у больных с нейтропенией

Лечение фебрильной нейтропении

Агранулоцитарная лихорадка, сопровождающаяся двукратным (в течение 1 часа) повышением температуры тела до 38° , или однократным повышением до $38,5^{\circ}$ при числе нейтрофилов менее $1,0 \times 10^9$.

Системные антибактериальные препараты не назначаются в период нейтропении, если при отсутствии очага инфекции температура меньше 38°C



Лечение фебрильной нейтропении

Эмпирическая антибактериальная терапия

при низком риске (свыше 100 клеток) - возможна монотерапия:

Фортум 2г х 3

Максипим 2г х 2-3

Имепенем 0,5-1г х 3-4

Меронем 1г х 3

При высоком риске (менее 100 клеток) – комбинации:

Фортум + амикацин (нетромицин)

Максипим + амикацин (нетромицин)

Меронем 1г х 3



Лечение фебрильной нейтропении

Объективное обследование

выявление признаков локальной инфекции
(ротовая полость, кожа, придаточные пазухи носа, лёгкие, брюшная полость,
перианальная область, место катетеризации)



Рентгенография лёгких, УЗИ органов брюшной полости и т.д.



Лечение фебрильной нейтропении

Посев со слизистой носа, полости рта, глотки, мокроты, мочи,
кала,
анализ крови на стерильность

- Произвести подготовку флакона в соответствии с инструкцией изготовителя
- Обработать кожу на участке диаметром 3-5 см раствором 70% спирта
- Обработать кожу концентрическими движениями от центра (места предполагаемой венепункции) 1-2% настойкой иода,
- Обработать место предполагаемой венепункции 70% раствором спирта
- При необходимости повторной пальпации использовать стерильные перчатки
- Произвести венепункцию
- Произвести забор крови в объеме рекомендованном инструкцией изготовителя флаконов

забор крови необходимо осуществлять из двух периферических вен с интервалом не более 30 мин

При заборе крови из каждой вены необходимо использовать по 1 флакону со средами для выделения аэробных и анаэробных микроорганизмов



Лечение фебрильной нейтропении

Общие меры профилактики инфекции

- Пациенты со значительным и продолжительным снижением защитных механизмов (глубокая длительная нейтропения) нуждаются в ограничении контактирования с микробами окружающей среды. С этой целью их помещают в чистые или стерильные палаты с ламинарным потоком фильтруемого воздуха
- обязательной является обработка рук антисептиками, одевание маски и специальной обуви
- Мытье раковин, унитазов, полов и поверхностей в чистых и стерильных палатах должно осуществляться с использованием дезрастворов, сохраняющих бактерицидные свойства в присутствии биологических жидкостей (кровь, стул и др.). После мытья все предметы должны быть тщательно просушены. Обработка предметов в сухожаровом шкафу при температуре 70-80С помогает значительно снизить их обсемененность синегнойной палочкой и другими бактериями
- Не рекомендуется давать пациентам с глубокой нейтропенией продукты, не прошедшие термообработку во избежание попадания микроорганизмов с пищей. Молоко желательно давать стерилизованное, а не пастеризованное и исключить сыр. свежие овощи и фрукты могут даваться пациентам с нейтропенией только после тщательного мытья и обработки свежие овощи и фрукты могут даваться пациентам с нейтропенией только после тщательного мытья и обработки

Лечение фебрильной нейтропении

Выявлены признаки
локальной инфекции
20%



Модификация
антибактериальной
терапии

Не выявлены признаки
локальной инфекции
80%



II этап эмпирической
антибиотической
терапии



Лечение фебрильной нейтропении

Критерии перехода от этапа к этапу

- ✓ Отмечается ухудшение (наличие одного из признаков)
 - Повышение температуры в утреннее время $> 1^{\circ}\text{C}$ в сравнении с предшествующим утром
 - Повышение температуры вечером сопровождается ознобами
 - Появление новых септических очагов, "отсевов" на коже
 - Появление пневмонии или распространение имеющейся
 - Развитие гипотензии, дыхательной недостаточности

- ✓ Полностью отсутствует какая-либо положительная динамика в течение 2 суток применения вновь назначенных препаратов

Лечение фебрильной нейтропении

II этап эмпирической антибиотикотерапии
3-4 день (патоген не выявлен)

Фортум 2 г x 3 + амикацин 1г x 1
Максипим 2г x 2 + амикацин 1г x 1



Уназин (ампициллин/сульбактам 1,5г x 4
Зинацеф 1,5г x 3
Мандол 1-2г x 3-4
Эритромицин 0,5 x 4
Клацид 0,5 x 2
Ровамицин 1,5-3млн x 3

Имепенем 0,5 x 4
Меронем 1,0 x 3



Ванкомицин 0,5 x 4

Лечение фебрильной нейтропении

III этап эмпирической антибиотикотерапии
6-7 день (патоген не выявлен)

Флюконазол (“дифлюкан”) 400мг x 1



Если после 2 дней применения не отмечается снижение температуры



Амфотерицин В 1мг/кг x 1

- Если нормализация температуры достигнута при добавлении антимикотических препаратов, все антибиотики отменяются на 2 день (если число лейкоцитов более $0,5 \times 10^9$), а лечение противогрибковыми препаратами продолжается 14 дней.
- Если достигнута нормализация температуры, но сохраняется агранулоцитоз, то лечение антибиотиками необходимо продолжить до тех пор, пока количество лейкоцитов не достигнет $0,5 \times 10^9$.

Лечение фебрильной нейтропении

IV этап эмпирической антибиотикотерапии
10 день (патоген не выявлен)

Фортум 2 г x 3 + амикацин 1г x 1
Максипим 2г x 2 + амикацин 1г x 1

Имепенем 0,5 x 4
Меронем 1,0 x 3

Уназин (ампициллин/сульбактам 1,5г x 4
Зинацеф 1,5г x 3
Мандол 1-2г x 3-4
Эритромицин 0,5 x 4
Клацид 0,5 x 2
Ровамицин 1,5-3млн x 3

Ванкомицин 0,5 x 4

Имепенем 0,5 x 4
Меронем 1,0 x 3
+
Амфотерицин В 1мг/кг x 1

Тазоцин 4,5г x 3
+
Амикацин 0,5 x 3
+
Амфотерицин В 1мг/кг x 1

Лечение фебрильной нейтропении

Если затянуть период до назначения антибиотиков, то

15% умирает в течение 12 часов

57% в течение 24 часов

70% в течение 48 часов

Осложнения химиогормонотерапии

Б. Диспептический синдром (диарея)

дактиномицин, митомицин С, блеомицин, доксорубицин, кампто, фторурацил, метотрексат

- Регидрон – содержимое пакетика растворить в 1 литре холодной свежекипячёной воды и принимают после каждого эпизода жидкого стула по 30 мл/кг за 6 – 10 часов.
- Яблочный, виноградный сок, жидкая часть отвара из изюма и кураги.
- $\frac{3}{4}$ чайной ложки поваренной соли + 1 чайная ложка соды + 4 столовые ложки сахара + 1 стакан апельсинового сока в 1 литре воды.
- Беспшлаковая диета с обильным употреблением пищи, богатой крахмалом (бананы, рис, печёный картофель).
- Минимум клетчатки, соков из цитрусовых, напитков содержащих кофеин, углекислый газ.

Осложнения химиогормонотерапии

- Имодиум 4 мг, затем по 2 мг после каждого эпизода жидкого стула, но не более 48 часов
- Линекс по 2 капсулы x 3 после еды
- Энтерол 1-2 капс. x 1-2 в сутки
- Хилак-форте по 40-60 капель x 3 в сутки до или во время приёма пищи
- Бификол 5-10 раз в день, бифидумбактерин 5 доз в сутки
- Настои, отвары (зверобой, ромашка, кора дуба, кора граната, мускатный орех, черника)

Препарат II линии – сандостатин от 100 до 500мг x 3 раза в сутки

Осложнения химиогормонотерапии

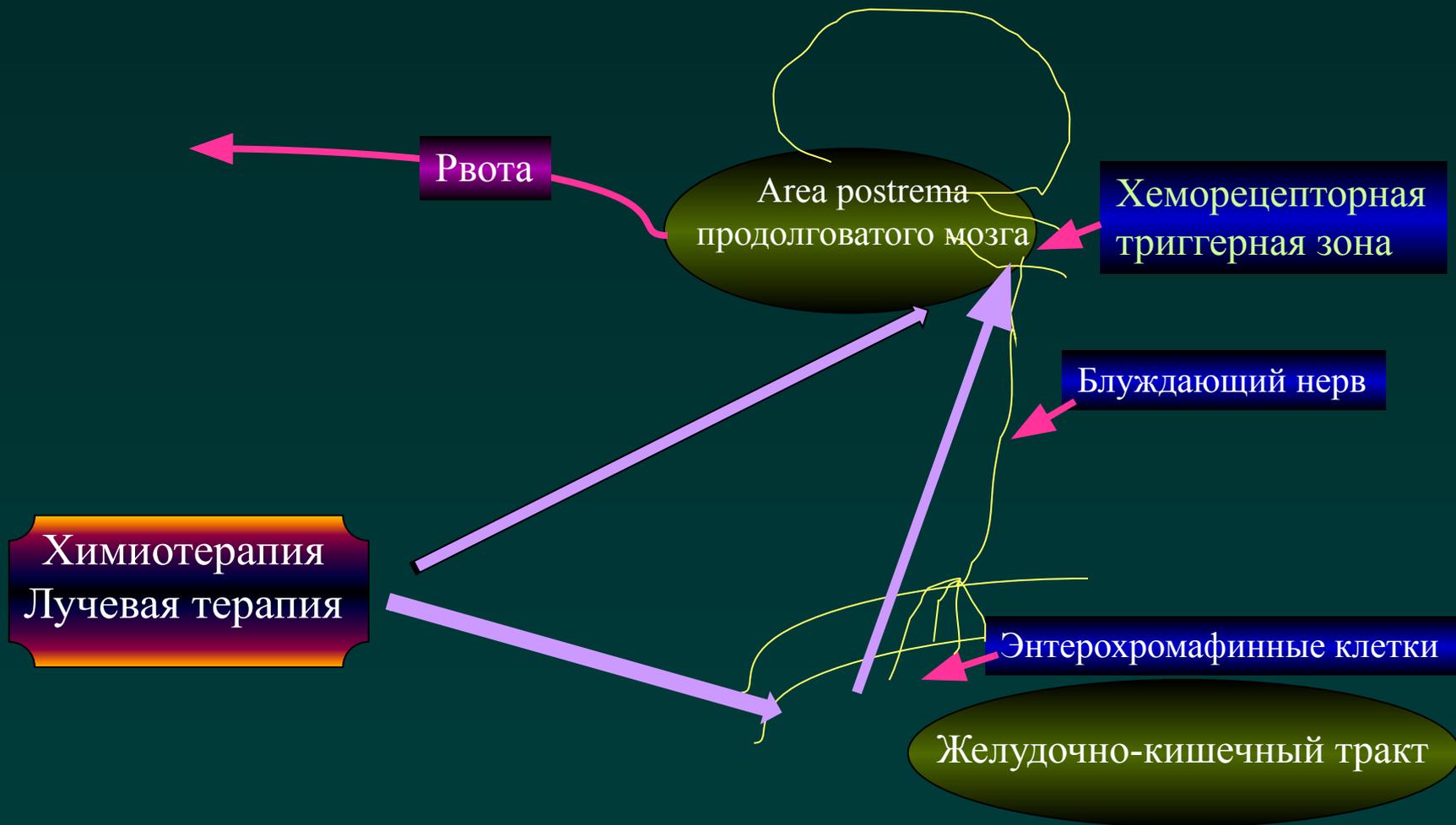
В. Поражение кожи и её придатков, слизистых оболочек (мукозиты)

Степень выраж.	Лечебная тактика
0	Необходимо чистить зубы после еды мягкой нераздражающей пастой. Полоскание полости рта каждые 24 часа противовоспалительными жидкостями: сода, 0,1-0,12% раствор хлоргексидина
1	Полоскать рот каждые 2 часа (ночью каждые 6 часов) противовоспалительными растворами, использование местных анестетиков: 0,25-1% р-р новокаина, 1-2% р-р лидокаина. Исключить острую, раздражающую пищу, использовать мягкую пищу с большим содержанием белка
2	Оценка необходимости оральных противогрибковых ср-в. Дополнительно использование обезболивающих препаратов. При потере веса более 10% - парентеральное питание
3	Посевы с подозрительных участков. Промывание полости рта тёплыми растворами с антибактериальной или антифунгальной суспензией каждые 2 часа днём и 4 часа ночью
4	Смазывание губ каждые 2 часа. Парентеральное питание, гидратация. Местные и системные обезболивающие препараты

Осложнения химиотерапии

Г. Появление тошноты и рвоты

Нейрофизиология тошноты и рвоты



Осложнения химиогормонотерапии

Эметогенный потенциал основных цитостатиков

Высокий > 90%

Цисплатин ≥ 75 мг/м²

Дакарбазин ≥ 500 мг

Циклофосфан > 1 г

Цитарабин > 1 г

Кармустин ≥ 200 мг

Ломустин ≥ 60 мг

Средневысокий 60-90%

Цисплатин ≤ 75 мг/м²

Дакарбазин ≤ 500 мг

Циклофосфан = 1 г

Цитарабин 250мг-1 г

Кармустин < 200 мг

Ломустин < 60 мг

Доксорубицин ≥ 75 мг

Метотрексат ≥ 250 мг

Митомицин С

Прокарбазин

Средний 30-60%

Циклофосфан < 1 г

Метотрексат <250 ≥ 100 мг

Доксорубицин <75 ≥ 20 мг

5-фторурацил ≥ 1000 мг

Винбластин

Тенипозид

Аспарагиназа

Цитозин

Осложнения химиогормонотерапии

Типы тошноты и рвоты

- **Острая**
Возникает в течение 24 часов от начала введения препаратов
- **Отсроченная**
Развивается более чем через 24 часа и продолжается 2-5 суток
- **Рвота ожидания**
Возникает перед повторным курсом химиотерапии в ответ на появление ощущений, связанных с этим циклом – запаха, вида процедурной и т.д.

Осложнения химиогормонотерапии

Представители антиэметических средств

Класс антиэметиков	Препараты	Механизм действия	Побочные эффекты
Антагонисты допаминовых рецепторов	Фенотиазины: Прохлорперазин Хлорпромазин Бутирофеноны: Галоперидол Дроперидол Замещённые бензамиды: метоклопрамид	Ингибиторы допаминовых рецепторов (D2) в хеморецепторной триггерной зоне	Седатация Экстрапирамидные реакции Акатизия
Кортикостероиды	Дексаметазон Метилпреднизолон	Неизвестен (назначаются для усиления эффектов 5-НТЗ антагонистов и метоклопрамида)	Характерные для класса при длительном применении
Бензодиазепины	Лоразепам Диазепам	На уровне коры головного мозга для обеспечения седатации и лёгкой амнезии	Седатация, помутнение сознания, головокружения, слабость
Антигистаминные средства	Дифенгидрамин	Ингибиторы гистаминовых рецепторов, незначительная антиэметическая активность	Седатация, головокружение, гипотензия, утомляемость, нарушение зрения

Осложнения химиотерапии

Коррекция тошноты

- Частое, дробное питание
- В перерывах между приёмами пищи приём жидкости до 2 литров
- Кислое (лимоны, мандарины)
- Газированная вода
- Избегать жирной, пахучей пищи
- Приём охлаждённой пищи
- После сна не вставать сразу, а поест сухарики или печенье.

Осложнения химиогормонотерапии

Лечение тошноты и рвоты при назначении химиотерапии с высоким и средневысоким эметогенным потенциалом
(примерная схема)

1 день

Перед началом проведения химиотерапии за 30 мин:

Гранисетрон (китрил) 3 мг в/венно струйно в течение 30 сек.

или

Трописетрон (навобан) 5 мг в/венно струйно медленно

или.

Одансетрон (зофран) 8 мг x 3 в/венно в течение 15 мин

+

Дексаметазон 20 мг в/венно струйно

±

Диазепам 10 мг в/венно струйно

Осложнения химиогормонотерапии

Лечение тошноты и рвоты при назначении химиотерапии с высоким и средневысоким эметогенным потенциалом
(примерная схема)

2-5 день

Возможно повторение введения антиэметиков в указанных дозах на 2 день

+

дексаметазон 8мг в/м x 2 раза в день в течение 2 дней
затем по 4 мг x 2 раза в день в течение 2 дней

+

Метоклопрамид (церукал) 2мл x 4 в/м

±

Диазепам 5 мг в/м x 1-2 в день

Осложнения химиотерапии

Д. Нарушения репродуктивной функции

- Возникают наиболее часто после алкилирующих агентов: циклофосфан, хлорбутин
- В зависимости от дозы и длительности применения цитостатиков нарушения репродуктивной функции могут быть необратимыми
- Необходимо воздержаться от беременности не менее чем в течение 1 года

Осложнения химиотерапии

3. Системные, сравнительно специфические побочные действия

А. Нейротоксическое

- Винкристин, винбластин

периферическая нейропатия (снижение сухожильных рефлексов, двигательная слабость, парестезии, атония кишечника, боли в животе, затруднения мочеиспускания).

Лечение: большие дозы витамина В12, глутаминовая кислота, прозерин для восстановления рефлексов и двигательной функции кишечника.

- Цисплатин, карбоплатин

нарушения слуха (высокие частоты)

- Элоксатин

сенсорная нейропатия

Специфического антидота для препаратов платины нет

Осложнения химиогормонотерапии

Б. Гепатотоксическое

Метотрексат, фторпиримидины, дакарбазин, циклофосфан, натулан

при правильных режимах могут вызывать
небольшую гипербилирубинемию, повышение уровня трансаминаз

Лечение: внутривенные инфузии гемодеза, растворов глюкозы, альбумина, эссенциале, гептрала и т.д.

Осложнения химиогормонотерапии

В. Кардиотоксическое

- Адриабластин кумулятивная доза 550мг/м^2 или 400мг/м^2 после ДГТ на область грудной клетки

в форме застойной сердечной недостаточности – проявляется в течение 1-6 мес. Сопровождается стойким снижением вольтажа комплекса QRS. Снижением ударного объёма, аритмии, депрессии сегмента S-T. Важный показатель LVEF при ЭХО-КГ.

- Эпирубицин кумулятивная доза 1000мг/м^2 ($1035\text{-}1234\text{мг/м}^2$)
- Митоксантрон и реже – циклофосфан, фторурацил, этопозид, таксол

Профилактика: кардиоксан в дозе в 20 раз превышающую дозу доксорубицина - до 1000 мг/м^2 за 30 минут до введения антрациклина

Осложнения химиогормонотерапии

Г. Поражение лёгких

- **CCNU (ломустин, белустин)**
при кумулятивной дозе **600-1240мг** или лечении в течение 6 месяцев и более возможно токсическое действие на лёгкие (пневмосклероз)
- **Блеоцин**
при кумулятивной дозе **более 300мг** возможно развитие пневмонита, прогрессирующего до пневмофиброза.
- **Митомицин С**

Лечение: преднизолон 30-60мг, антибиотики, бронхолитики, витамины А, С, Е, актовегин.

Осложнения химиогормонотерапии

Д. Поражение мочевыделительной системы

- Цисплатин → тубулярный некроз
- Митомицин С → гломерулярный васкулит
- Ифосфамид, циклофосфан → острый геморрагический цистит
- Нитрозомочевины → хронический интерстициальный нефрит
- Метотрексат → преципитация препарата в канальцах почки

Профилактика

Проведение гипергидратации

Гидрокарбонат натрия 1-2% - 50-100 мл

Аллопуринол от 300 до 900 мг в день

Спасибо за внимание !