

# Осложнения химиогормонотерапии

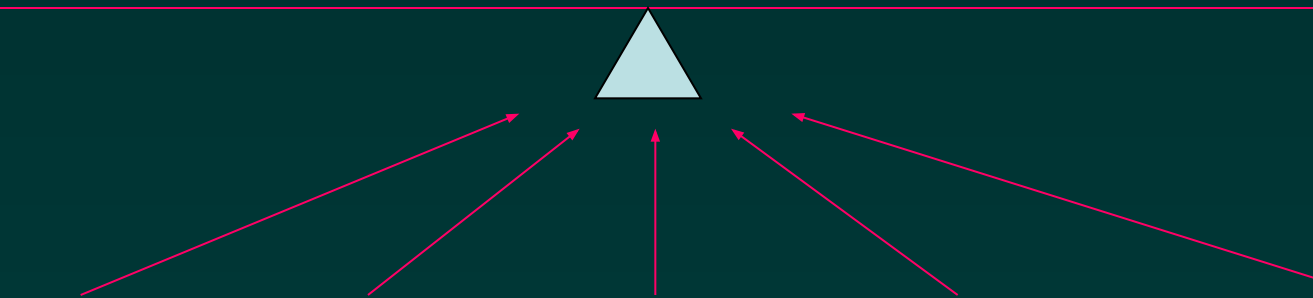
# Современная химиотерапия предусматривает развитие у больного приемлимых осложнений

## 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 прекращения химиотерапии или
- **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

o *гиперпигментация обычно очаговая в виде полос отмечается при лечении блеомицетином.*

o *гиперпигментация сливная (редко) – мелосаном, фторурацилом*

*Подобные реакции предотвратить невозможно*

#### □ Воспалительные инфильтраты и некрозы подкожной клетчатки

o *адриабластин, митомицин, винкаалкалоиды, цисплатин*

#### □ Флебиты

# Осложнения химиогормонотерапии

- Асептические циститы
  - циклофосфан, ифосфамид!

*Для профилактики используется Уромитексан (Месна)*

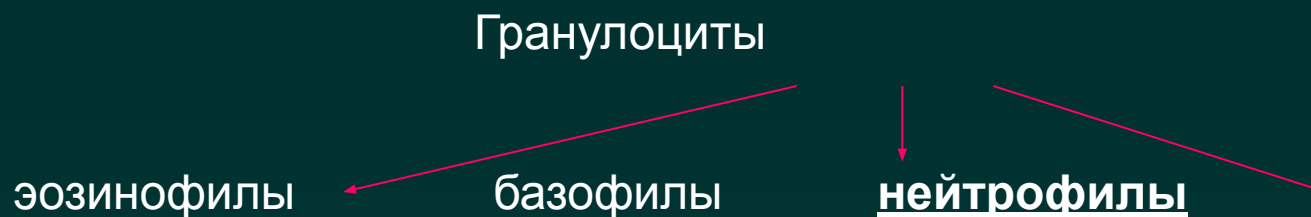
Расчёт дозы уромитексана

	уромитексан		
Циклофосфан	0 часов	4 часа	8 часов
в дозе 1-2 г/м <sup>2</sup>	20%	20%	20%
в дозе 2-4 г/м <sup>2</sup>	40%	20%	20%
в дозе 5 г/м <sup>2</sup>	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  $38^{\circ}$ , 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  $1 \times 10^9$

+

- 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)

<b>Entrobacter spp.,</b>	<b>Stenotrophomonas maltophilia</b>	<b>Pseudomonas aeruginosa</b>
В случае терапии цефтазидимом (Фортум, Тазицеф) или другими цефалоспоридами 3 поколения <b>Показана профилактика</b>  <i>Полимиксином 100 мг x 4 раза в сутки</i>	В случае терапии имипенемом, меропенемом (Тиенам, Меронем) или цефалоспоридами <b>Показана профилактика</b>  <i>Ко-тримоксазолом 960 мг x 3 раза в сутки</i>	В случае терапии имипенемом (Тиенам)  <b>Показана профилактика</b>  <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  $38^{\circ}$ , 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  $38^{\circ}\text{C}$*



# 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

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  
+  
Амфотерицин В 1мг/кг x 1

Имепенем 0,5 x 4  
Меронем 1,0 x 3

Ванкомицин 0,5 x 4

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 х 3 после еды
- Энтерол 1-2 капс. х 1-2 в сутки
- Хилак-форте по 40-60 капель х 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 х 3 раза в сутки

# Осложнения химиогормонотерапии

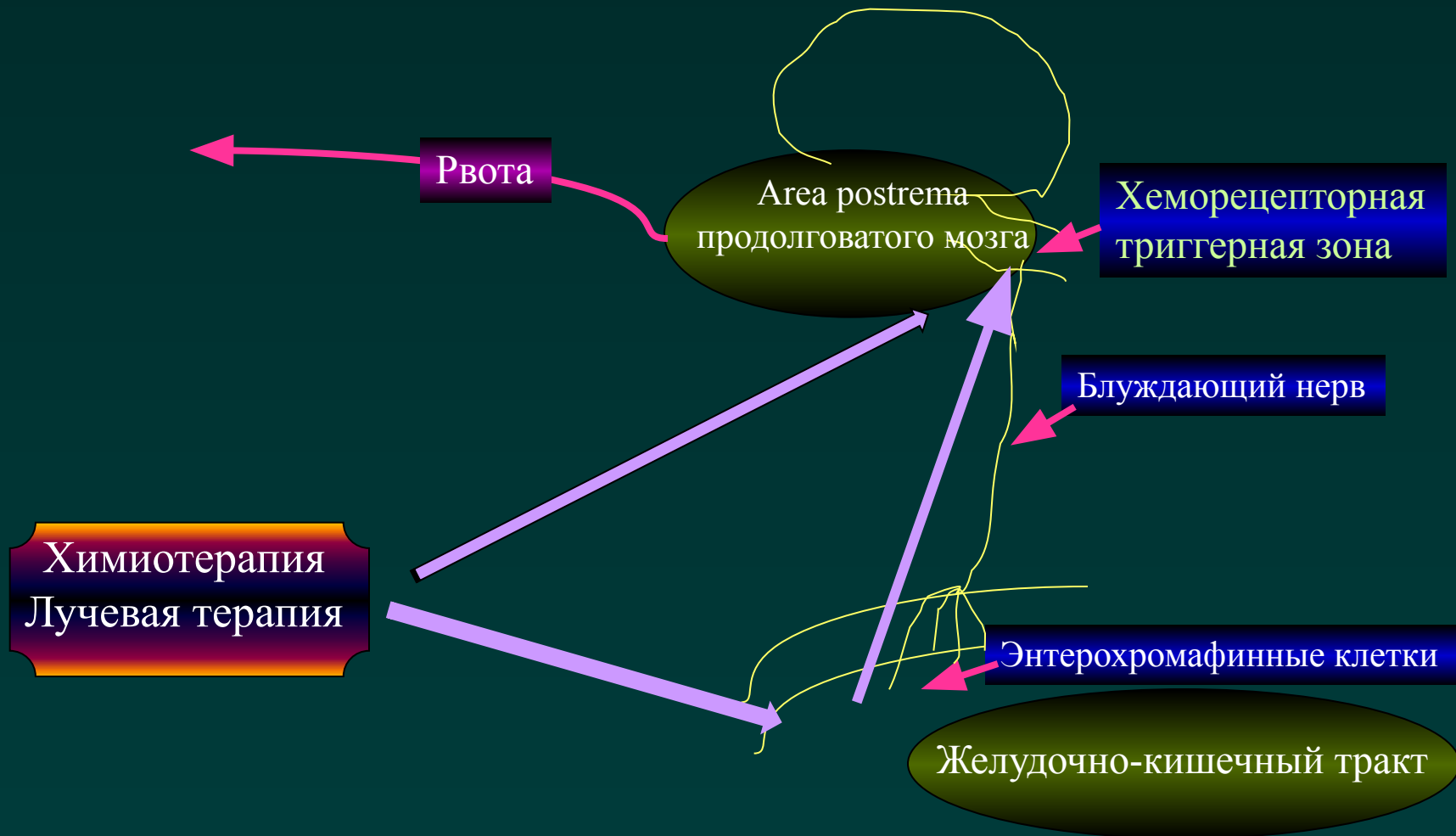
## В. Поражение кожи и её придатков, слизистых оболочек (мукозиты)

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 химиогормонотерапии

## Г. Появление тошноты и рвоты

### Нейрофизиология тошноты и рвоты



# Осложнения химиогормонотерапии

## Эметогенный потенциал основных цитостатиков

Высокий > 90%

Цисплатин  $\geq 75$  мг/м<sup>2</sup>

Дакарбазин  $\geq 500$  мг

Циклофосфан > 1 г

Цитарабин > 1 г

Кармустин  $\geq 200$  мг

Ломустин  $\geq 60$  мг

Средневысокий 60-90%

Цисплатин  $\leq 75$  мг/м<sup>2</sup>

Дакарбазин  $\leq 500$  мг

Циклофосфан = 1 г

Цитарабин 250мг-1 г

Кармустин < 200 мг

Ломустин < 60 мг

Доксорубицин  $\geq 75$  мг

Метотрексат  $\geq 250$  мг

Митомицин С

Прокарбазин

Средний 30-60%

Циклофосфан < 1 г

Метотрексат <250  $\geq 100$  мг

Доксорубицин <75  $\geq 20$  мг

5-фторурацил  $\geq 1000$  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 химиотерапии

## 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 химиогормонотерапии

## 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  $550\text{мг/м}^2$  или  $400\text{мг/м}^2$  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  $1000\text{мг/м}^2$  ( $1035\text{-}1234\text{мг/м}^2$  )
- Митоксантрон и реже – циклофосфан, фторурацил, этопозид, таксол

*Профилактика: кардиоксан в дозе в 20 раз превышающую дозу доксорубицина - до  $1000\text{ мг/м}^2$  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 !