



# **Побочные эффекты химиотерапии**

# Клиническая классификация побочных эффектов химиотерапии

## *1. Осложнения, связанные с токсическим (цитостатическим) действием препаратов:*

- **а) Местнораздражающее (неспецифическое) действие** (токсические дерматиты, воспалительные инфильтраты и некрозы подкожной клетчатки), флебиты, асептические циститы и серозиты (плеврит, перитонит и др.).
- **б) Системные, относительно неспецифические ПЭ** (миелодепрессия, диспептический синдром, поражение кожи и ее придатков, слизистых оболочек, нарушения репродуктивной функции).
- **в) Системные, сравнительно неспецифические ПЭ** (нейротоксическое, гепатотоксическое, панкреатотоксическое и кардиотоксическое действия, поражение легких, мочевыделительной системы, коагулопатии), эндокриннообменные, хромосомные нарушения, тератогенные эффекты, канцерогенное действие в виде возникновения вторых опухолей

## ***2. Осложнения, связанные с иммунным дисбалансом:***

- **а) Иммунодепрессивное действие** (интеркуррентная бактериальная, грибковая, вирусная и протозойная инфекция, обострение хронической очаговой инфекции, прогрессирование опухолевого процесса).
- **б) Аллергические реакции** (поражение кожи, пневмонит, общие реакции анафилактического типа)
- **в) Аутоиммунные реакции** (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, васкулиты).

## ***3. Осложнения, обусловленные непереносимостью цитостатика (врожденной сверхчувствительностью, идиосинкрозией):***

- **а) Любые (непредсказуемые) осложнения**, но чаще всего связанные с основными цитотоксическими свойствами препаратов (миелодепрессии независимые от дозы и др)
- **б) Парадоксальные и несвойственные фармакологическому действию препаратов реакции** (лихорадка и др.).

*4. Осложнения, вызванные взаимодействием в организме цитостатика с другими лекарствами (в том числе с прочими противоопухолевыми препаратами).*

**а) Усиление свойственных цитостатику побочных эффектов.**

**б) Появление несвойственных цитостатику побочных эффектов за счет образования новых метаболитов и других механизмов.**

**в) Усиление цитостатиком токсичности других фармакотерапевтических средств.**

# По механизму возникновения ПЭ:

- 1. непосредственные (немедленные)**, возникающие в течение нескольких минут, часов или суток после введения препарата (тошнота, рвота, головокружение, лекарственная лихорадка, гипотензивный синдром, обморок, головная боль);
- 2. ближайшие**, развивающиеся во второй половине курса или к концу его, обусловленные достижением определенной суммарной дозы цитостатика (миелодепрессия, диспептический синдром, неврологические и аутоиммунные нарушения, токсические поражения мочевыделительной системы, кожи, придатков, легких, миокарда);
- 3. отдаленные**, развивающиеся позднее 6-8 недель от момента завершения химиотерапии (кардиотоксичность от препаратов антрациклинового ряда, канцерогенное и тератогенное действие препаратов)



# Осложнения цитостатической терапии *по степени выраженности*

- 1. Легкие** (вполне обратимые без дополнит. лечебных мер)
- 2. Средней тяжести** (требуют коррекции без прекращения химиотерапии)
- 3. Тяжелые** (требуют прекращения химиотерапии и проведение интенсивной терапии)

*Более объективным является критерий определения степени тяжести ПЭ*

**0** (отсутствие)

**1** степени (незначительные)

**2** степени (умеренные)

**3** степени (тяжелые)

**4** степени (угрожающие жизни).

# **Осложнения противоопухолевой лекарственной терапии и борьба с ними.**

*Клинические проявления побочных  
эффектов при химиотерапии  
злокачественных  
новообразований во многом  
своеобразны, поэтому  
профилактика и лечение  
осложнений, связанных с ней,  
представляет в определенной  
мере специфическую задачу.*

# **Первой линией контроля острой рвоты применение - антагонистов серотонина:**

- **Тропизетрон (навобан)** – 5 мг в/в в 100 мл физиологического раствора или 5% раствора глюкозы медленно за 5-30 мин до введения химиопрепаратов.

Затем по 5 мг перорально за 1 час до завтрака со 2 по 6 день.

- **Ондансетрон (зофран, осетрон, эметрон)** – в дозе 24-32 мг в/в за 5-30 мин до введения высокоэметогенной терапии и 8 мг – при умеренной эметогенной активности химиопрепаратов. Можно продолжить лечение перорально по 8 мг 2 раза в сутки или по 8 мг каждые 8 часов.

*Названные препараты обеспечивают антиэметический эффект у 70% больных.*



## Второй линией противорвотной терапии является назначение *бензамидов*:

- **Метоклопромид (церукал)** – контролирует рвоту у 40% больных, в комбинации с другими нейрорептиками до 60%.

Назначается в дозах 1-3 мг/кг в/в за 30 мин до введения химиопрепаратов и каждые 2 часа после введения или по 20 мг внутрь 3 раза в день после введения цитостатиков.

Однако следует помнить, что высокие дозы бензамидов могут вызывать экстрапирамидные расстройства.

# *для контроля рвоты применяют*

- ❖ **фенотиазены** (хлорпомазин аминазин), прохлорперазин;
- ❖ **бутирофеноны** (галоперидол, дроперидол);
- ❖ **кортикостероиды** (дексаметазон, метилпреднизолон)
  - дексаметазон – 12 мг в/м 2 раза в сутки с 1 по 3 дни
  - медрол (метилпреднизолон) – 50 мг/сут с 1 по 3 дни
- ❖ **бензодиазепины** (при психогенной или условнорефлекторной рвоте (лоразепам):

*Хороший эффект : кортикостероиды (дексаметазон – 20мг) + блокаторы рецепторов серотонина (навобан, осетрон, зофран) на 100 мл физиологического раствора за 10-30 минут до введения цитостатиков.*

## II. Диарея

Частый, жидкий стул может возникнуть как на фоне лечения, так и после окончания терапии цитостатиками.

*(антиметаболиты, производные платины, ингибиторы топоизомеразы I).*

Если диарея возникла на фоне приема цитостатиков, введение препаратов прекращают, назначают диету.

При появлении признаков некротической энтеропатии необходимо перевести больного на парентеральное питание, исключить прием препаратов внутрь.

- **сандостатин** 0,1 мг п/к 1 раз в течение 3-х дней
- **при доказанном дисбактериозе применяется** сухой колибактерин (по 8-12 таблеток, содержащих по 1 дозе); лактобактерин (4-8 раз в день); бификол (5-10 доз в день); бифидумбактерин (5 доз в сутки).

- ❖ Диарея может наблюдаться **во время или сразу** после инфузии **КАМШТО (ранняя диарея)**, что связано с развитием холинэргического синдрома, который купируется введением атропина **0,25-1,0 мг п/к**.
- ❖ **Поздняя диарея** связана с метаболизмом препаратов в кишечнике и обычно возникает **на 4-7 сутки** после введения препарата.

**Контролируется приемом лоперамида (иммодиума) по 2 мг каждые 2 часа, в течение 12 часов после последнего эпизода жидкого стула, не более 48 часов.**

*При упорной диарее могут быть использованы хилак форте, линнекс, энтерол, сандостатин.*

- *При диарее потерянную жидкость восполняют путем в/в вливаний 5% раствора глюкозы, 0,9% раствора NaCl + панангин + витамины.*

# III. Мукозиты

- **Стоматит, гингивит, глоссит, эзофагит** возникают чаще у больных, получивших лечение метотрексатом, 5-фторурацилом, блеомицином, дактиномицином, цисплатином, карбоплатином.

Если мукозиты появляются на фоне лечения, то введения лекарств прекращается и принимаются следующие меры:

- Щадящая диета.
- Полоскание ротовой полости каждые 2 часа противовоспалительными жидкостями с использованием слабых антисептиков.
- Применение **оральных противогрибковых препаратов.**
- **При выраженном мукозите** применяются анальгетики, промывание полости рта антибактериальной и антифунгальной суспензией, орошение полости рта раствором соды, обработка полости рта суспензией метилурацила, маслом облепихи или шиповника. Полоскание 1% раствором перекиси водорода, 1% водным раствором метиленового синего, отваром коры дуба.



# IV. Кардиотоксичность

возникает в основном при лечении антрациклинами (*доксорубицином, эпирубицином, рубомицином*) и несколько реже при использовании других цитостатиков (*циклофосфана, 5-фторурацила, топозида, тенипозида, таксола*).

- **Первые симптомы** кардиотоксического воздействия – это тахикардия, одышка в покое, аритмия, боли в области сердца
  - изменения на ЭКГ- снижение вольтажа , комплекса QRS, зубца Т, интервала S-T ниже изолинии, синусовая тахикардия, аритмия, снижение функции выброса левого желудочка.
- **Более поздние проявления** кардиотоксичности: синдром миокардита и перикардита с расстройствами ритма, или функциональными левожелудочковыми нарушениями, иногда инфарктами миокарда. Большой риск возникновения миокардиопатии имеют больные с ХСН и имевшие инфаркт миокарда в анамнезе, а также лица , которым проводилась лучевая терапия в области сердца.

**Основным способ профилактики является соблюдение предельных суммарных доз препарата**  
(адриамицина 550 мг/м<sup>2</sup> , эпирубицина – 1000 мг/м<sup>2</sup>).

● для предупреждения кардиотоксичности является **кардиоксан, применяемый в дозе 20 раз превышающей дозу антрациклина до 1000 мг/м<sup>2</sup> за 30 минут до введения антрациклинов.**

- При наличии клиники дистрофии миокарда дальнейшее лечение проводят на **фоне средств, улучшающих обменные процессы в сердечной мышце** ( кокарбоксилаза, АТФ, предуктал, )
- В случае аритмии назначают бета- блокаторы (анапрелин, атеналол).
- При признаках недостаточности кровообращения назначают сердечные гликозиды, панангин, оротат калия.

# V. Гепатотоксические реакции

- Возникают при применении различных групп противоопухолевых препаратов, чаще всего **при лечении метотрексатом, антимаетаболитами из группы фторпиримидинов, натуланом, дактиномицином, дакарбазином, циклофосфаном**

- Более часто они проявляются у пациентов, перенесших гепатит, имеющих до лечения **повышенный уровень трансаминаз, билирубина щелочной фосфатазы**

*При лечении таких пациентов должна проводиться коррекция дозы химиопрепаратов, или ее отмена*

- Лечение таких пациентов основано на **соблюдение диеты и проведения лечения подобно гепатитам ( внутривенные инфузии растворов глюкозы, альбумина, эссенциале, назначение гепатотропных препаратов, витаминов и других лечебных средств, улучшающих метаболические процессы в печени)**

# VI. Нефротоксичность

- большинство цитостатиков метаболизируются в почках (*тиотэф, метотрексат, блеомицин, DTIC, прокарбазин, цисплатин*).
- препараты вызывающие нефротоксичность - *антрациклины, циклофосфан, митомицин и блеомицин*.

*Почечные канальцы являются основной «мишенью» токсичности в связи с их функцией реабсорбции высоких концентрации цитостатиков и их метаболитов из гломерулярного филътрата.*

При терапии ифосфамидом, необходимо назначение уропротекторов ацетилцистеина и урометаксана (MESNA)

**Нефротоксичность** выражается развитием разного типа патологических процессов в почках: цисплатин вызывает тубулярный некроз, митомицин –С – гломерулярный васкулит, ифосфамид –проксимальный тубулярный дефект, гематурию, циклофосфан – острый геморрагический цистит, нитрозомочевины – хронический интерстициальный нефрит.

**Основным маркером функционального состояния почек является клиренс креатинина – показатель клубочковой фильтрации:**

**Концентрация креатинина в моче х Минутный диурез(проба Роберга)**

Концентрация креатинина в сыворотке

сыворотки в микромолях или по формуле: **К х (140-возраст) х вес в кг**

**Креатинин сыворотки в**

(К= 1,05 для женщин и 1,23 – для мужчин)

● Изменение функции почек влияет на фармакокинетику цитостатиков, и заменяя их сывороточную концентрацию – показатель AUC (Area Under the Curve) – площадью под фармакокинетической кривой **концентрация – время.**

***Клиренс большинства цитостатиков коррелирует с клиренсом креатинина.***



# Меры, направленные для предупреждения нефротоксичности:

- **При инфузии цисплатина** обязательно проведение водной нагрузки в количестве от 1,6 л до 2,0 л - 0,9% NaCl , затем больной должен помочиться (не менее 100 мл), затем проводят инфузию цисплатина, после инфузии препарата дополнительно вводят еще 0,8 л - 0,9% NaCl .
  - Для снижения нефротоксичности - **маннитол** до 30-40 г в сутки.
  - Для торможения образования мочевой кислоты - **аллопуринол** по 600 мг в сутки с 1 по 5 день. При тяжелых случаях - 900 мг до нормализации уровня мочевой кислоты.
- При развитии почечной недостаточности лечение больного проводят совместно с нефрологами.*
- Цитопротектор этиол (амифостин) - эффективен против различных цитостатиков и используют в дозе 910 мг/м<sup>2</sup> ( в виде 15 минутной в\в инфузии за 30 мин до введения цитостатиков) снижает риск развития органотропной токсичности, нефротоксичности и гематологической токсичности.

# Мочекислая нефропатия

*встречается обычно при высокой чувствительности опухоли к химиотерапии.*

При быстрой регрессии опухолевой массы (**лизис-синдром**) наступает **гиперурикемия** — увеличение в сыворотке больного уровня мочевой кислоты (конечного продукта распада пуриновых оснований).

*У больного может наблюдаться уменьшение диуреза, появление большого количества кристаллов мочевой кислоты в осадке мочи и азотемия.*

- **Коррекция: аллопуринол (милурит, зилорик)** в дозе 100 мг 4 раза в день, питьевой режим ( до 2 л в сутки щелочных минеральных вод ).

# Нейротоксичность

*возникает при терапии винкаалколоидами, этопозидом, натуланом, производными платины и таксанов*  
*характерна отсроченность появлений симптомов*

- **Центральная** - нарушение внимания, снижение памяти, эмоциональные расстройства, астения
- **Периферическая** - полинейропатии : легкие преходящие парестезии в пальцах, затем - стойкое нарушение чувствительности (невриты, парезы кишечника, дистальные полиневриты), нейротоксичность - изолированным поражением слухового (ототоксичность) или зрительного нерва.
- **Поражением вегетативной нервной системы** - *hand-foot синдром* (возникающий при лечении капецитабином)
- При *лечении периферической нейропатии* используют глутаминовую кислоту (до 4 г/сут внутрь), прозерин 0,015 г 2 раза в день или 1 мл 0,05% раствора подкожно, витамины группы В (В1, В6, В12), галантамин по 1 мл 1% раствора п/к

# Ототоксичность

*при применении препаратов платины , в основном **цисплатина** , и значительно реже при назначении **карбоплатина***

В связи с повреждением волосковых рецепторов в кортиевом органе у больных, может нарушиться восприятие речи в диапазоне высокочастотных звуковых волн более 4000 Hz.

У больных с признаками ототоксичности предпочтительнее назначать цисплатин в дробных дозах или заменить последний карбоплатином.

**NB!** *у больных с признаками нарушения слуха нельзя сочетать цисплатин с антибиотиками (цефазолинового и стрептомицинового ряда)*

При проявлении признаков ототоксичности необходимо **отмена препарата**, проведение **детоксикационной терапии (гемодез)**, назначения **поливитаминов**

# Легочная токсичность. Пневмонит.

при применении *блеомицина, кармустина (BCNU), бисульфана (миелосан), митомицина С, метотрексата, циклофосфана.*

По срокам возникновения пневмониты могут проявиться через нескольких недель (при лечении блеомицином) до 3-4- лет (при циклофосфане и миелосане).

## Факторы риска :

- 1. Пожилой возраст (выше 70 лет) и наличие в анамнезе сопутствующего заболевания (пневмоклероза, хр. пневмонии)
- 2. Проведенная ЛТ на область легких.
- 3. Достижение высоких суммарных доз цитостатиков: кармустина – 1000 мг\м<sup>2</sup>, митомицина –С 250 мг\м<sup>2</sup>, блеомицина - 330 мг\м<sup>2</sup>.



## **Клинические симптомы *пневмонии*:**

кашель ,одышка в покое, усиливающаяся при физической нагрузке, общая слабость, повышение температуры тела.

- **Объективно:** ослабление везикулярного дыхания, появление хрипов в нижних отделах легких
- **При рентгенологическом исследовании ОГК** - снижение прозрачности легочной ткани
- **Лечение:** отменяются цитостатики. Назначаются антибиотики, кортикостероиды, противогрибковые препараты, сердечные средства ,отхаркивающие микстуры ,витамины

# Аллергические реакции

при применении *наклитаксела, доцетаксела, этопозиды, блеомицина, доксорубицина, L-аспарагиназы*

проявляется в виде *крапивницы, сыпи, покраснения кожи*, сопровождающееся *зудом* и *подъемом температуры*

- Купируются антигистаминными средствами: димедрол, тавегил и кортикостероиды.

*При введении цитостатиков не исключено возникновение анафилактического шока или общих тяжелых анафилактоидных реакций, что требует оказания немедленной лечебной помощи*

# *Алопеция*

при применении антрациклинов, таксанов, этопозиды, кампто, циклофосфана, винкаалкалоидов, гемзара, цисплатина.

ЭТОТ ВИД ОСЛОЖНЕНИЯ ВОЗНИКАЕТ В СВЯЗИ С  
**угнетением пролиферации эпителия  
волосяных фолликулов**

Единственной возможной мерой  
**профилактики** является применение  
**гипотермии волосистой части головы** -  
применяют охлаждающий шлем за 30 мин до  
введения и еще в течение одного часа после  
окончания введения цитостатика.

# Гипертермические реакции

- повышение температуры тела выше 37,5

при использовании **блеомицина, интерферонов, L-аспарагиназы, адриамицина, этопозиды, 5-фторурацила**

- После отмены препарата обычно температура быстро нормализуется.
- При высокой температуре тела - до введения цитостатика назначают жаропонижающие препараты (аспирин, индометацин, аналгин с димедролом, кортикостероиды).

# Локальные побочные эффекты

**это неспецифические воспаления или некротические изменения поврежденных тканей**

□ развиваются после нескольких инъекции со стороны вен ( флебиты, тромбофлебиты, флебосклероз), мочевого пузыря ( асептические циститы), плевриты, местное лечение опухолевых процессов мазями могут вызвать воспаление кожных покровов.

чаще всего при терапии *эмбихином, цитозаром, винбластином, митомицином С, дактиномицином, доксорубицином, эпирубицином, фарморубицином, дакарбазином, таксанами, навельбином*

**Клинические проявления:** выраженные боли по ходу сосудов, гиперпигментация кожи над венами, явления флебитов, тромбофлебитов с исходом в облитерацию.

**Лечение:** гепарины, антикоагулянты непрямого действия, антиагреганты, и другие лечебные средства, применяемые при хронической венозной недостаточности.



- **Воспалительные реакции кожи** возникают при применении **5% мази 5-ФУ, 30-40% мази проспидина**, купируются самостоятельно после отмены лечения.
- Частые **инстиляции цитостатиков в мочевой пузырь, в плевральную или брюшную полости** могут вызвать асептические контактные воспалительные реакции **слизистых или серозных оболочек**. «Химические» циститы возникают **при инстиляции 5-ФУ, адриамицина, блеомицина, и эмбихина**, но могут быстро пройти после отмены лечения.
- При попадании подкожно **антрациклинов, дактиномицина, винаалкалоидов, митомицина -С, дакарбазина и производных нитрозомочевины** могут возникнуть некрозы. В этом случае необходимо **прекратить введение препарата**, по возможности **аспирировать препарат**, попавший под кожу, обколоть место поражения **дексаметазоном, гепарином, гидрокортизоном** (кроме навельбина и винаалкалоидов) и положить лед на **30 мин 3 раза в день** ( в течение 3-4- суток).

***Спасибо за  
внимание!***