

ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ И ОСЛОЖНЕНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВ ОЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ТЕРАПИИ

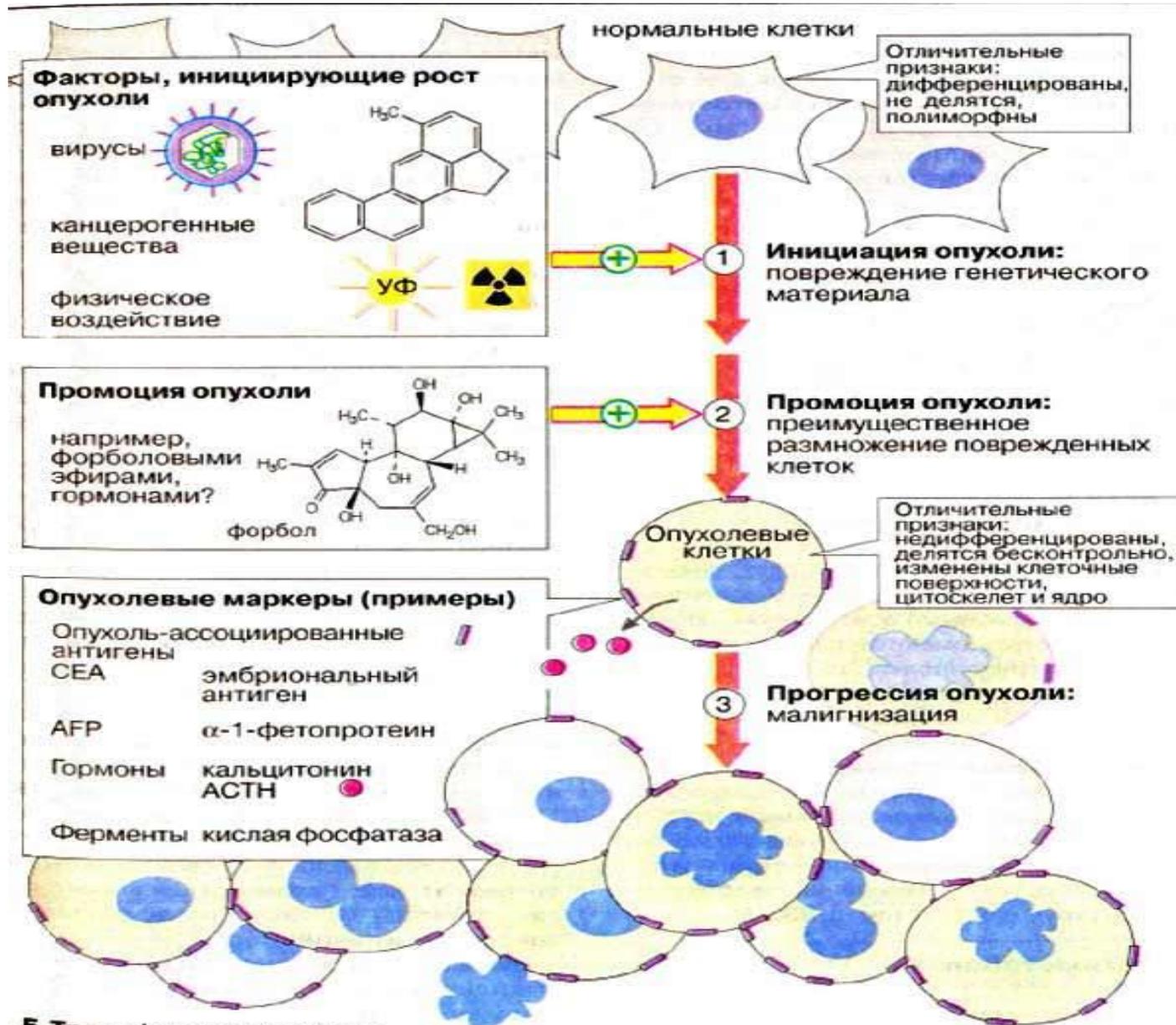
Докладчик:
Шмидт А.В.

Цитостатики и иммунодепрессанты-

это гетерогенная группа препаратов, которые обладают **антипролиферативной активностью**, а также оказывают **подавляющее действие** на лимфоидную ткань в целом, либо на отдельные иммунокомпетентные клоны клеток.

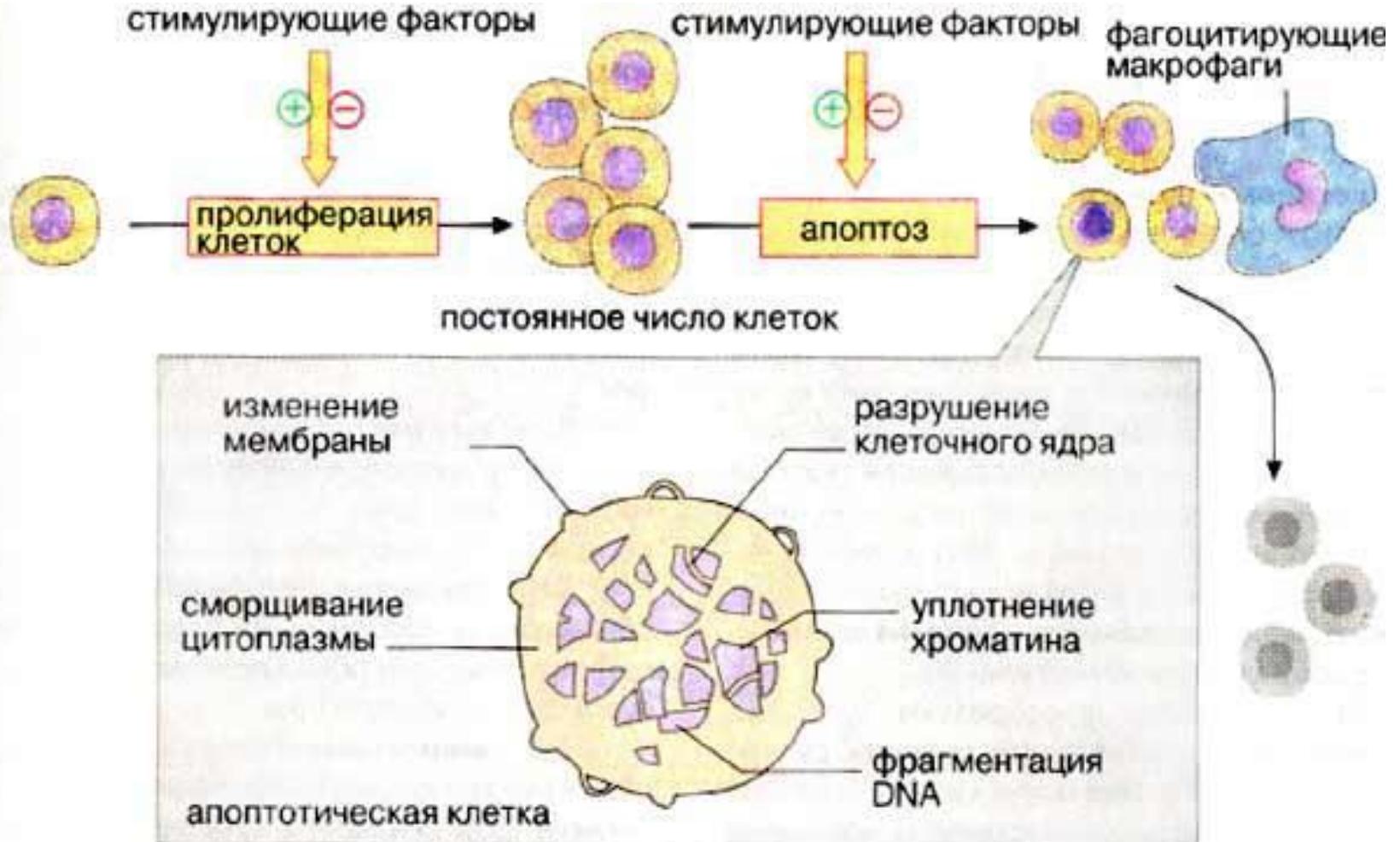
Противоопухолевая химиотерапия – это метод лечения больных со злокачественными новообразованиями препаратами, которые способны тормозить пролиферацию опухолевых клеток (**цитостатическое действие**) или приводить к их полной гибели или апоптозу (**цитотоксическое действие**).

Патогенез опухолевого процесса.



Б. Трансформация клеток

Пролиферация клеток и апоптоз.



Злокачественные новообразования человека в зависимости от чувствительности к химиотерапии.

- 1. Возможно излечение с помощью химиотерапии** (хорионэпителиома матки, опухоль Беркита, острый лимфобластный лейкоз, злокачественные опухоли яичка, лимфогрануломатоз)
- 2. Химиотерапия дает высокую частоту ремиссий и продление жизни**, излечение наступает менее, чем у 10% пациентов (рак молочной железы, яичников, тела матки, мочевого пузыря, лимфосаркома, мелкоклеточный рак легкого)

3. **Временная регрессия опухоли**

20-40% больных, редко продление жизни

(рак желудка, толстой кишки, гортани, щитовидной железы, остеогенная саркома, саркома мягких тканей)

4. **Малочувствительные к химиотерапии**

(немелкоклеточный рак легкого, рак пищевода, печени, поджелудочной железы, почки, шейки матки, влагалища)

Показания к использованию цитостатиков при онкологических заболеваниях.

- Химиотерапию используют преимущественно у больных злокачественными опухолями.
- В онкогематологии химиотерапию применяют и в случаях относительно доброкачественных новообразований (хронический лимфоидный лейкоз, истинная полицитемия)

Основные принципы противоопухолевой терапии.

1. Обязательный выбор препарата
соответственно его спектру противоопухолевого
действия.

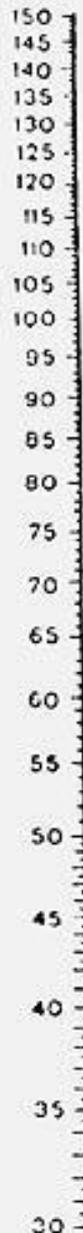
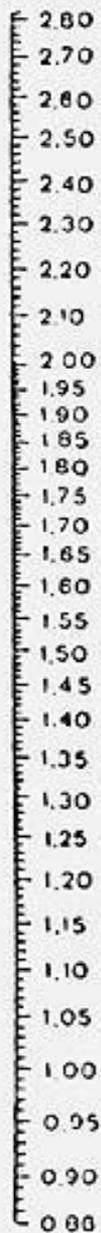
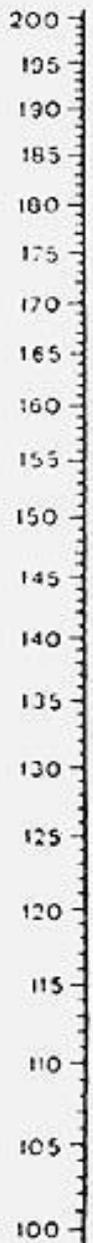
2. **Выбор дозы и режима введения**
препаратов с целью избежать токсических
осложнений.

- Дозу препарата для взрослых целесообразно
рассчитывать на 1 м² поверхности тела по
номограмме, с учетом роста и массы тела
пациента.

Рост, см

Поверхность тела, м²

Масса тела, кг



Номограмма
соотношения
роста,
массы тела
и
поверхности тела
взрослого
человека.

Побочные эффекты

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. поздние** , 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.

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.

❖ Диарея может наблюдаться во время или сразу после инфузии **КАМПТО** (*ранняя диарея*), что связано с развитием холинэргического синдрома

❖ *Поздняя диарея* связана с метаболизмом препаратов в кишечнике и обычно возникает на **4-7** сутки после введения препарата.

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.

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.

V. Гепатотоксические реакции

- Возникают при применении различных групп противоопухолевых препаратов, чаще всего **при лечении метотрексатом, антиметаболитами 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

VI. Нефротоксичность

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

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

Нефротоксичность выражается развитием
разного типа патологических процессов в
почках:

1. цисплатин вызывает тубулярный некроз,
2. митомицин –С – гломерулярный васкулит,
3. ифосфамид –проксимальный тубулярный дефект, гематурию,
4. циклофосфан – острый геморрагический цистит,
5. 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)

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

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.

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 кортиеовом 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 несколько 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 (пневмосклероза, хр. пневмонии)
- 2. Проведенная ЛТ на область легких.
- 3. Достижение высоких суммарных доз цитостатиков: кармустина – 1000 мг\м², митомицина –С 250 мг\м², блеомицина - 330 мг\м².

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.

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.

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

эмбихин

цитозар

винбластин

митомицин С

дактиномицин

доксорубицин