

Осложнения  
противоопухолевой  
лекарственной терапии

Подъячева О.А.

# Осложнения химиотерапии

- Гастроинтестинальная токсичность – 90 %
- Гематологическая токсичность – 85-90 %
- Гепатотоксичность – 15 %
- Нефротоксичность – 40-50 %
- Кардиотоксичность – 40-50 %
- Нейротоксичность – 25-30 %
- Легочная токсичность – 25-30 %
- Кожная токсичность
- Тромбоэмболические осложнения
- Аллергические реакции
- Метаболические нарушения
- Токсические флебиты, экстравазация цитостатиков

# Шкала токсичности (критерии NCI CTC версия 4.03, 2010 г.)

- 0 — нет токсичности
- I — слабая токсичность
- II — умеренная токсичность
- III — выраженная токсичность
- IV — угрожающая жизни токсичность

# Токсическое действие на гемопозэ

.Нейтропения

.Тромбоцитопения

.Анемия

# Нейтропения

- .Абсолютное число нейтрофилов (АЧН) = 2000/  
мкл в норме
- .Нейтропения IV ст. - абсолютная нейтропения =  
АЧН  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$
- .В период нейтропении источником инфекции  
становится эндогенная и экзогенная микробная  
флора (бактерии, грибы, вирусы), резко  
возрастает роль ВБИ

# Факторы высокого риска инфекционных осложнений у больных с нейтропенией

- .Глубина и длительность нейтропении (>7 дней)
- .Повреждение кожи и слизистых оболочек (мукозит, раны, трещины)
- .Сопутствующий иммунодефицит (вследствие развития опухоли, проводимого иммуносупрессивного лечения - ХТ, применение кортикостероидов, обширных оперативных вмешательств)
- .Сопутствующие хронические инфекции

# Фебрильная нейтропения (ФН)

.Этим термином обозначают не менее, чем двукратное за сутки повышение температуры тела **>38,0 °С** или однократное повышение температуры **>38,3 °С** при содержании нейтрофилов **<0,5 x 10<sup>9</sup>/л**

.Около 80 % фебрильных эпизодов на фоне нейтропении связаны с развитием инфекции, которая протекает с отсутствием классических симптомов (боль, гиперемия, отёк, жар), и основным критерием активности микроорганизмов является высокая температура тела.

.По данным ВОЗ, ряд режимов стандартной ХТ сопровождаются развитием ФН с тяжёлыми осложнениями (септический шок, смерть).



# Фебрильная нейтропения (ФН)

- пиперациллин + тазобактам 4,5 г в / в каждые 6 часов или
- цефепим по 2 г в / в каждые 8 часов или
- меропенем по 1 г в / в каждые 8 часов (рассмотреть при наличии аллергии к бета-лактамам, отсутствии эффекта на пиперациллине + тазобактаме и цефепиме).

При необходимости двойного перекрытия Грам (–) микрофлоры (наличие мягкотканной инфекции, нейтропенического энтероколита, пневмонии и парапроктита) к терапии добавить один из антибиотиков:

- тобрамицин 7 мг / кг в / в ежедневно;
- ципрофлоксацин 400 мг в / в каждые 8 часов.

# Токсическое действие на гемопоз

- Тромбоцитопения + геморрагический синдром
- Критический уровень тромбоцитов =  $20 \times 10^9 / \text{л}$

# Лечение анемии

- Гемотрансфузии
- Эритропоэз-стимулирующие препараты (эритропоэтины)
- Препараты железа (в/м, в/в)
- Витамины (В 12, фолиевая кислота)

•

# Алгоритм профилактики и терапии тошноты и рвоты

- Определить эметогенный потенциал назначенного режима ХТ
- Назначить профилактическую терапию, исходя из эметогенности режима ХТ, начиная с первого курса.
- Назначить лечение в случае развития тошноты и рвоты на фоне профилактической терапии.
- В случае развития тошноты и рвоты внести изменения в профилактическую терапию на последующих циклах ХТ.

# Лечение тошноты и рвоты

·Профилактика тошноты и рвоты, возникающей при проведении химиотерапии с высоким и умеренным эметогенным потенциалом, должна начинаться до начала химиотерапии и проводиться не менее 3 дней после проведения химиотерапии.

·В настоящее время наиболее эффективной антиэметической комбинацией является комбинация противорвотных препаратов, включающая: **антагонист NK1-рецепторов (апрепитант) + антагонист рецепторов серотонина (5-HT3) (ондансетрон) + дексаметазон**

# Мукозиты

.Стоматит

.Эзофагит

.Энтероколит

# Лечение токсических энтероколитов

(5-ФУ, капецитабин, иринотекан)

- Диета
- Лоперамид, гидрасек
- Октреотид
- Сорбенты (смекта)
- Энтерофурил, альфа-нормикс, ципрофлоксацин, метронидазол
- Регидратация (регидрон)
- Пробиотики
- Профилактика при лечении иринотеканом — атропин

# Жизнеугрожающие осложнения химиотерапии

- Фебрильная нейтропения
- Тромбоцитопения  $<20 \times 10^9/\text{л}$  при наличии геморрагического синдрома и  $<10 \times 10^9/\text{л}$  без геморрагического синдрома
- Диарея тяжелой степени – более 2л/сутки
- Запор более 3х дней



# Лечение гепатотоксичности

= Лекарственное поражение печени (ЛПП)

- В большинстве клинических ситуаций коррекция/лечение лекарственно-индуцированной гепатотоксичности невозможно без редукции доз противоопухолевых химиопрепаратов.
- Для большинства химиотерапевтических схем выработаны конкретные рекомендации по изменению дозировки, основываясь на степени тяжести лекарственного поражения печени

# Лечение гепатотоксичности

- S-аденозилметионин (SAMe, AdoMet) - 800 мг в сутки парентерально в течение 2 недель, с последующим переходом на пероральный приём в дозе 800–1600 мг в сутки показало наибольшую эффективность в лечении ЛПП, индуцированном противоопухолевыми препаратами. Общая длительность терапии зависит от динамики биохимических показателей и может составлять от 3 до 6 месяцев.
- При холестатическом/смешанном варианте поражения печени возможно совместное назначение S-аденозилметионина с препаратами урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) в дозе 15–20 мг/кг массы тела в 2–3 приёма до разрешения холестаза.

# Кардиотоксичность

- Дисфункция ЛЖ/СН (антрациклины, циклофосфан, паклитаксел, цисплатин, трастузумаб, бевацизумаб)
- АГ (паклитаксел, цисплатин, винкристин и др)
- Артериальная гипотония (паклитаксел, винкристин)
- Ишемия миокарда (5-ФУ, циклофосфан, капецитабин, паклитаксел, гемцитабин, блеомицин)
- Инфаркт миокарда (5-ФУ, капецитабин, гемцитабин, паклитаксел,
- Нарушения ритма и проводимости (5-ФУ, циклофосфан, капецитабин, паклитаксел, винкристин, цисплатин)
- др..

# Кардиотоксичность

Диагностика до начала противоопухолевой терапии рекомендовано обследование:

- **сбор жалоб** с целью выявления симптомов, типичных для СН (одышка,
- утомляемость, плохая переносимость нагрузок, отёки нижних конечностей, ортопноэ, сердечная астма), анамнеза (сведения о наличии ИБС, АГ и других ССЗ и их факторов риска, семейный анамнез);
- физикальное обследование с измерением офисного **АД**;
- **ЭхоКГ** для оценки ФВлж, общей продольной деформации миокарда (GLS) ЛЖ и других показателей структурно-функционального состояния сердца;
- МРТ сердца, равновесная изотопная вентрикулография — по показаниям (при недостаточной информативности ЭхоКГ);
- **ЭКГ** в 12 отведениях с расчётом QTc;
- биохимический анализ крови с определением липидного спектра, глюкозы, креатинина с расчётом клиренса креатинина и/или СКФ, калия, натрия, АСТ, АЛТ, креатинкиназы,
- **сердечные биомаркеры**: тропонин I (предпочтительно высокочувствительный) маркёр некроза миокарда, мозговые натрийуретические пептиды (BNP, NT-proBNP)

# Нейротоксичность

- Виналкалоиды, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, доцетаксел, фторурацил, капецитабин и др.
- Периферическая полинейропатия — наиболее часто
- Общепринятых схем лечения нет, эмпирически, уже при 1 степени
- II- III степени — редукция доз или отмена цитостатика
- Лечение: глутаминовая кислота, прозерин, витамины В1, В6, В12, тиоктацид

# Ладонно-подошвенный синдром

- Ладонно-подошвенный синдром (ЛПС, ладонно-подошвенная эритродизестезия) — токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв, возникающая в результате применения химиопрепаратов, мультикиназных ингибиторов

Капецитабин 60%,

Фторурацил длительные инфузии 35%

Липосомальный доксорубицин 75%

Цитарабин 14–33%

Доцетаксел 37%

# Осложнения периферического доступа

- .Локальные кожные реакции (доксорубицин, циплатин и др.)
- .Химические флебиты (цисплатин, 5-фторурацил, гемцитабин, винорельбин и др.)
- .Экстравазация цитостатиков: везиканты (доксорубицин, винкристин, винорельбин, паклитаксел, доцетаксел и др.)

# Агрессивные растворы:

- Антибиотики
- Дез. средства
- **Цитотоксические лекарственные средства**
- Биоинженерные лекарства
- Моноклональные антитела
- Гормональные лекарственные средства
- Другие комплексные лекарственные средства







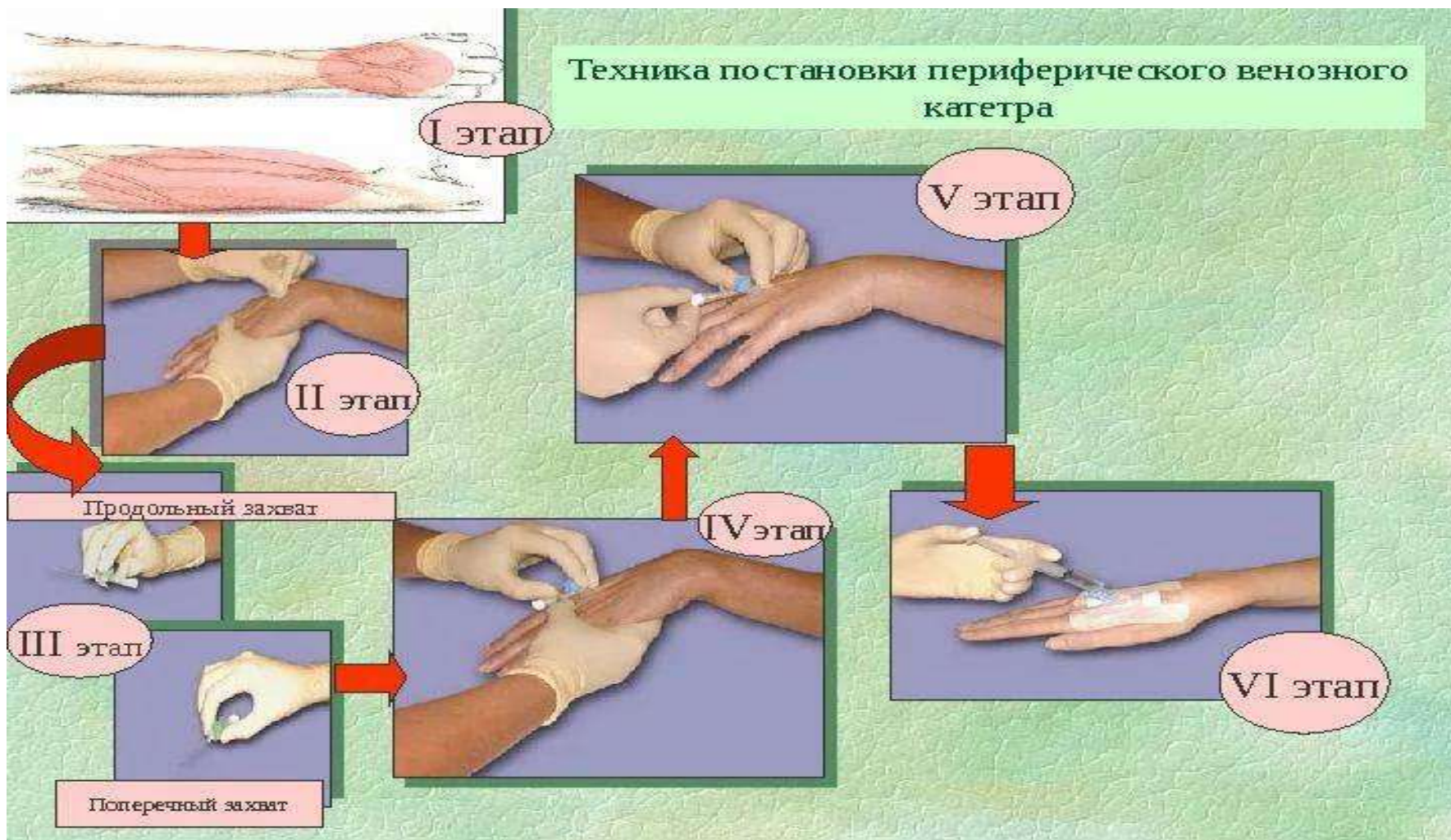
# Внутривенное введение

*. Выбор вены*

. Лучше  
использовать  
крупные вены  
предплечья, если  
они не подходят –  
вены тыла кисти



# Катетеризация периферической вены - хирургическая манипуляция, заключающаяся во введении катетеров в периферические вены с диагностической и лечебной целью





## **Антрациклины, алкилирующие агенты:**

сухой холодный компресс на 20 мин. 4 раза в день, 1–2 дня. НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ спиртовые компрессы! + антидоты: для антрациклинов: местно – диметилсульфоксид 99 % (димексид)

## **Винкаалкалоиды, таксаны:**

сухой теплый компресс на 20 мин. 4 раза в день, 1–2 дня + антидот - гиалуронидаза