

# Осложнения после проведения противоопухолевой лекарственной терапии. Профилактика и лечение.



Куратор ЦАОП, врач-онколог дневного стационара ГУЗ ОКОД  
Анохина Екатерина Павловна

Использование противоопухолевых препаратов часто сопровождается развитием побочных эффектов.

Противоопухолевые препараты способны повреждать практически все нормальные структуры.

На степень выраженности токсичности оказывают влияние: исходно общее состояние больного, генетические факторы, механизм действия препарата.



Наиболее частый побочный эффект после химиотерапии (до 90%) – токсическое действие на кроветворение.

- Противоопухолевые препараты способны вызывать угнетение любого ростка кроветворения, но наиболее часто отмечается снижение показателей гранулоцитарного и тромбоцитарного ростков.
- Наиболее выраженное миелосупрессивное действие оказывают антрациклины (доксорубин), таксаны (доцетаксел) и др.
- Преимущественно красный росток поражают препараты платины (цисплатин), метотрексат и др.
- Для начала и проведения ХТ количество лейкоцитов в периферической крови должно быть не менее 3000/мкл, тромбоцитов -  $100-120 \times 10^9/\text{л}$ , нейтрофилов – 1500-2000/мкл.

# Лейкопения

Степень	Уровень общего количества лейкоцитов	Лечение
1	3,0-3,9 *10 <sup>9</sup> /л	наблюдение
2	2,0-2,9 *10 <sup>9</sup> /л	<ul style="list-style-type: none"><li>• введение Г-КСФ, в течение не менее 5 дней в дозе 5мкг/кг в/в или п/к</li><li>• применение глюкокортикостероидов (преднизолон 20-60 мг внутрь или в/в, в/м) не менее 5 дней. <u>Терапия глюкокортикостероидами не является терапией выбора!!!</u></li></ul>
3	1,0-1,9 *10 <sup>9</sup> /л	<ul style="list-style-type: none"><li>• введение Г-КСФ, в течение не менее 5 дней в дозе 5мкг/кг в/в или п/к, до достижения желаемого эффекта</li></ul>
4	<1*10 <sup>9</sup> /л	<ul style="list-style-type: none"><li>• Исключить фебрильную нейтропению!</li><li>• введение Г-КСФ, в течение не менее 5 дней в дозе 5мкг/кг в/в или п/к, до достижения желаемого эффекта</li><li>• Лечение проводится в условиях стационара</li></ul>

Как правило миелосупрессивный эффект реализуется в ближайшие дни после введения химиопрепаратов.

- **Фебрильная нейтропения (ФН)** – неотложное состояние, которое характеризуется снижением уровня нейтрофилов в периферической крови  $<500/\text{мкл}$ . ФН диагностируется в том случае, когда у пациента с нейтропенией развивается фебрильная лихорадка ( $>38\text{ C}$ ).
- При тяжелом состоянии пациента показана экстренная госпитализация в круглосуточный стационар.
- В остальных случаях оценивается наличие факторов риска неблагоприятного прогноза развития ФН. С этой целью используется два прогностических индекса, позволяющих относить пациентов в группы различного риска.

**Таблица 1.** Шкала MASCC-score и интерпретация результата

<b>Показатель и критерий его оценки</b>	<b>Балл</b>
Общая выраженность симптомов ФН (сепсиса): нет или легкие/умеренные/тяжелые	5/3/0
Адсист > 90 мм рт ст: да/нет	5/0
Без ХОБЛ: да/нет	4/0
Без инвазивного микоза в анамнезе: да/нет	4/0
Без дегидратации: да/нет	3/0
Лихорадка появилась не во время госпитализации: да/нет	3/0
Возраст младше 60 лет: да/нет	2/0
<b>Интерпретация результата</b>	<b>Сумма баллов</b>
Низкий риск (дополнительные тяжелые осложнения 8–12%, 28-дневная летальность 1%; в отдельных случаях возможно амбулаторное лечение)	≥ 21
Высокий риск (подразумевает госпитализацию)	16–20
Крайне высокий риск (подразумевает лечение в ОРИТ)	≤ 15

**Таблица 2.** Шкала CISNE-score и интерпретация результата

<b>Показатель и критерий его оценки</b>	<b>Балл</b>
ECOG-PS $\geq 2$	2
Стресс-индуцированная гипергликемия	2
Хроническое обструктивное заболевание легких	1
Хроническое кардиоваскулярное заболевание	1
Мукозит $\geq 2$ степени по CTCAE	1
Моноциты $< 200$ кл в мкл	1
<b>Интерпретация результата (вероятность смерти)</b>	<b>Сумма баллов</b>
Низкий риск (28-дневная летальность 1%; в отдельных случаях возможно амбулаторное лечение)	0
Высокий риск (подразумевает госпитализацию)	1–2
Крайне высокий риск (28-дневная летальность $\geq 13\%$ ; подразумевает лечение в ОРИТ)	3–8

Одним из основных методов лечения ФН является антибактериальная терапия.

- Перорально АБ могут назначаться пациентам способным принимать препараты внутрь и получающих лечение в условиях дневного стационара или амбулаторно :
- Амоксициллин/клавуланат 0,25г каждые 12 часов,
- Ципрофлоксацин 0,75г каждые 12 часов и амоксициллин/клавуанат 0,875/0,175 г каждые 8 часов
- Левофлоксацин 0,75г каждые 12 часов.



# Применение Г-КСФ

- Г-КСФ назначается не ранее, чем через 24 часа по окончании ХТ , а прекращается не позднее, чем за 48 часов до начала следующего курса.
- Введение Г-КСФ продолжается ежедневно до достижения желаемого уровня нейтрофилов периферической крови (как правило, не выше 10000 кл в мкл).
- Препараты:

**Филграстим** раствор для п/к или в/в введения (5мкг/кг массы тела 1 раз/сутки п/к или в/в ежедневно через 24-72 часа после последнего дня ХТ до необходимого стабильного АЧН)

Пролонгированная форма - **Эмпэгфилграстим** раствор для п/к введения (7,5 мг (без учета массы тела) п/к однократно не менее чем через 24 часа после окончания введения химиопрепаратов

- Пациентам, ранее пережившим ФН, при последующем проведении химиотерапии рекомендуется профилактическое введение Г-КСФ, редукция дозы препарата.

# Тромбоцитопения опасна развитием геморрагического диатеза.

Степень	Уровень количества тромбоцитов	Лечение
1	75-150*10 <sup>9</sup> /л	наблюдение
2	50-75 *10 <sup>9</sup> /л	<ul style="list-style-type: none"><li>•Отмена специального лечения</li><li>•применение глюкокортикостероидов (преднизолон 20-60 мг внутрь или в/в, в/м) не менее 5 дней, до достижения желаемого эффекта</li></ul>
3	25-50 *10 <sup>9</sup> /л	<ul style="list-style-type: none"><li>•Отмена специального лечения</li><li>•Табл. Элтромбопаг начальная доза - 50 мг 1 раз/сут., далее снижение дозы на 25 мг, каждые 2 недели, с последующей отменой</li></ul>
4	<25*10 <sup>9</sup> /л	<ul style="list-style-type: none"><li>•Отмена специального лечения</li><li>•используют трансфузии тромбоконцентратов ( в условиях круглосуточного стационара!)</li></ul>

## Анемия, возникшая после химиотерапии

- Анемией считается снижение концентрации гемоглобина ниже 120г/л или снижение более чем на 20г/л от исходного значения.

Степень	Уровень Hb (г/л)	Лечение
1	<100 г/л	• <u>Эритропоэзстимулирующие препараты</u> – Эпоэтин альфа 150 МЕ/кг х 3 раза в нед, Эпоэтин бета 30 000МЕ х1раз в нед и др. • <u>Препараты железа</u> : Феринжект (Железа карбоксимальтоза в/в капельно 20мг/кг, но не более 1000 мг железа) ТардиФерон (Fe <sup>2+</sup> с пролонгированным высвобождением по 1-2 т/сут) Тотема (железа глюконат 2-4 ампулы в сутки) • <u>Витамины</u> : Цианокобаламин (Витамин В12) 100-200 мкг/сут п/к через день Фолиевая кислота 2мг/сут внутрь
2	80-100 г/л	
3	<80 г/л	•Показана гемотрансфузия
4	<65 г/л	•Срочное медицинское вмешательство
5	Жизнеугрожающее состояние, необходимо срочное медицинское вмешательство, смерть	

## Редукция дозы препаратов в виду гематологических осложнений

<b>Степень тяжести</b>	
1	Коррекции дозы не требуется
2	Приостановка лечение, купирование осложнения
3	Отмена специального лечения, после коррекции осложнений возобновление лечения с редукцией дозы на 25%
4	Отмена специального лечения, после коррекции осложнений возобновление лечения с редукцией дозы на 50%

## Токсическое действие на желудочно-кишечный тракт – второе по частоте встречаемости осложнение ХТ

- Противоопухолевые препараты оказывают токсическое действие на ЖКТ, обуславливая развитие тошноты, рвоты, диареи, запора.
- Тошнота и рвота являются субъективно наиболее тягостными проявлениями токсического действия цитостатиков.
- В некоторых случаях это служит причиной отказа от лечения.
- Под уровнем эметогенности понимается риск развития рвоты у больных, получающих тот или иной цитостатик без противорвотной терапии

# Тошнота и рвота



# Эметогенный потенциал некоторых противоопухолевых препаратов (в монотерапии)

- Высокий (рвота у 90% больных и более) :антрацилин/циклофосфамид, дакарбазин,цисплатин, карбоплатин AUC>4, доксорубицин >60мг/м<sup>2</sup>, ифосфамид >2000мг/м<sup>2</sup>,блеомицин/этопозид/цисплатин , прокарбазин и др.

## Профилактика рвоты и тошноты

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
Блокаторы NK1-рецепторов	Апрепитант или	125 мг внутрь 1 раз в день за 60 мин до ХТ	80 мг внутрь 1 раз в утром	80 мг внутрь 1 раз утром	
	фосапрепитант	150 мг в/в, капельно (однократно) за 30 мин до ХТ			
Блокаторы 5-НТ3-рецепторов	ондансетрон	8-16 мг в/в или 8-16 мг внутрь за 30-60 мин до ХТ			
	палонсетрон	0,25 мг в/в (однократно) за 30-60 мин до ХТ			
Глюкокортикостероиды	дексаметазон	12 мг в/в 1 раз за 30-60 мин до ХТ	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день, до 5 дней

# Эметогенный потенциал некоторых противоопухолевых препаратов (в монотерапии)

- Умеренный (рвота у 30-90% больных): оксалиплатин, винорельбин, интерферон альфа >10 млн МЕ/м<sup>2</sup>, иринотекан, карбоплатин АUC<4, метотрексат >250 мг/м<sup>2</sup>, темозоломид, трабектедин, олапариб, этопозид и др.

## Профилактика рвоты и тошноты

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3
Блокаторы 5-НТЗ-рецепторов	трописетрон	5 мг в/в или внутрь за 30-60 минут до ХТ		
	гранисетрон	1-3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30-60 минут до ХТ		
	ондансетрон	8-16 мг в/в или 8-16 мг внутрь за 30-60 мин до ХТ		
	палонсетрон	0,25 мг в/в (однократно) за 30-60 мин до ХТ		
Глюкокортикостероиды	дексаметазон	8-12 мг в/в 1 раз за 30-60 мин до ХТ	8 мг внутрь или в/м	8 мг внутрь или в/м

# Эметогенный потенциал некоторых противоопухолевых препаратов (в монотерапии)

- Низкий (рвота у 10-30%): атезолизумаб, гемцитабин, доцетаксел/паклитаксел, иксабепилон, кабазитаксел, пеметрексед, пертузумаб, трастузумаб эмтанзин, топотекан, афатиниб и др.

## Профилактика рвоты и тошноты

Группа	Препарат и режим применения
Глюкокортикостероиды	Дексаметазон 8 мг внутрь или в/в в 1 день
или	
Блокатор 5-НТЗ-рецепторов	Ондансетрон внутрь, в свечах или в/в, однократно, за 30-60 мин до ХТ или гранисетрон 1-3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30-60 мин до ХТ или трописетрон 5 мг в/в или внутрь за 30-60 мин до ХТ или палонсетрон 0,25 мг в/в за 30-60 мин до ХТ
или	
Блокатор рецепторов допамина	Метоклопромид 10-40 мг внутрь или внутривенно за 30-60 мин до ХТ. Максимальная разовая доза 20 мг, максимальна суточная доза 30 мг

## Эметогенный потенциал некоторых противоопухолевых препаратов (в монотерапии)

- Минимальный (менее 10% больных): бевацизумаб, блеомицин, винбластин/винкристин, ниволумаб, пембролизумаб, ритуксимаб, трастузумаб, эрлотиниб и др.

**Рекомендуется не проводить профилактику тошноты и рвоты у пациентов при применении минимально эметогенной однодневной терапии при отсутствии факторов риска.**

# Лечение токсических энтероколитов

## Диарея

Диарея чаще всего наблюдается при лечении препаратами капецитабин, иринотекан, лейковорин, 5-фторурацил и др.

Степень	Проявления	Лечение
0 (норма)	Нормальный стул	-
1 (слабая)	2-3 эпизода в сутки	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Диета</li> <li>•Лоперамид 4мг (2 капсулы), затем по 2 мг после каждого эпизода жидкого стула, максимально 16мг в сутки</li> <li>Или</li> <li>•Порошок диосмектин 3 пакетика/сут в течение 7 дней</li> </ul>
2 (средняя)	4-6 эпизодов в сутки, диарея ночью, спастические боли	
3 (выраженная)	7-9 эпизодов в сутки, недержание стула, выраженные спастические боли	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Диета</li> <li>•Лоперамид 4мг (2 капсулы), затем по 2 мг после каждого эпизода жидкого стула, максимально 16мг в сутки</li> <li>+</li> <li>октреотид в дозе 0,1-0,15 мг п/к 3 раза в сутки в течение 3-5 дней.</li> <li>+или рацекадотрил 100 мг внутрь по 1 капсул. 3 раза в день, но не более 7 дней</li> <li>После купирования осложнения, возобновить лечение с редукцией дозы на 25%</li> </ul>
4 (жизниугрожающая)	> 10 эпизодов в сутки, кровь в стуле, необходимость парентерального питания	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Госпитализация</li> <li>•Диета</li> <li>•Лоперамид 4мг (2 капсулы), затем по 2 мг после каждого эпизода жидкого стула, максимально 16мг в сутки</li> <li>+</li> <li>октреотид в дозе 0,3-,05 мг п/к 3 раза в сутки в течение 3-5 дней.</li> <li>+или рацекадотрил 100 мг внутрь по 1 капсул. 3 раза в день, но не более 7 дней</li> <li>•Гидратация, энтеральное, парентеральное питание</li> <li>•Антибиотики</li> <li>• Про- и пребиотики</li> <li>После купирования осложнения, возобновить лечение с редукцией дозы на 50%</li> </ul>

# Гепатотоксичность

При проведении комбинированной ХТ гепатотоксичность  
отмечается в 15% случаев.



## Классификация

- По клинико-морфологической картине выделяют следующие формы:
  - гепатоцеллюлярные (цитолитические) поражения печени
  - холестатические поражения
  - смешанный тип поражения
  - сосудистые поражения
  - лекарственно индуцированный стеатоз/стеатогепатит
  - гранулематозный тип поражения

## Гепатоцеллюлярная форма поражения печени

- Характеризуется повышением АЛТ более, чем в 2 раза относительно верхней границы нормы.
- Также возможно повышение ЩФ
- Характерно соотношение  $АЛТ/ЩФ > 5$

## Холестатические поражения печени

- Характеризуются канальцевым, паренхиматозно-канальцевым и внутрипротоковым холестазом.
- При этом отмечается повышение уровня ЩФ в 2 и более раз
- Соотношение  $АЛТ/ЩФ < 2$

## Смешанная форма

- АЛТ и ЩФ повышены более, чем в 2 раза
- Соотношение АЛТ/ЩФ находится в диапазоне от 2 до 5

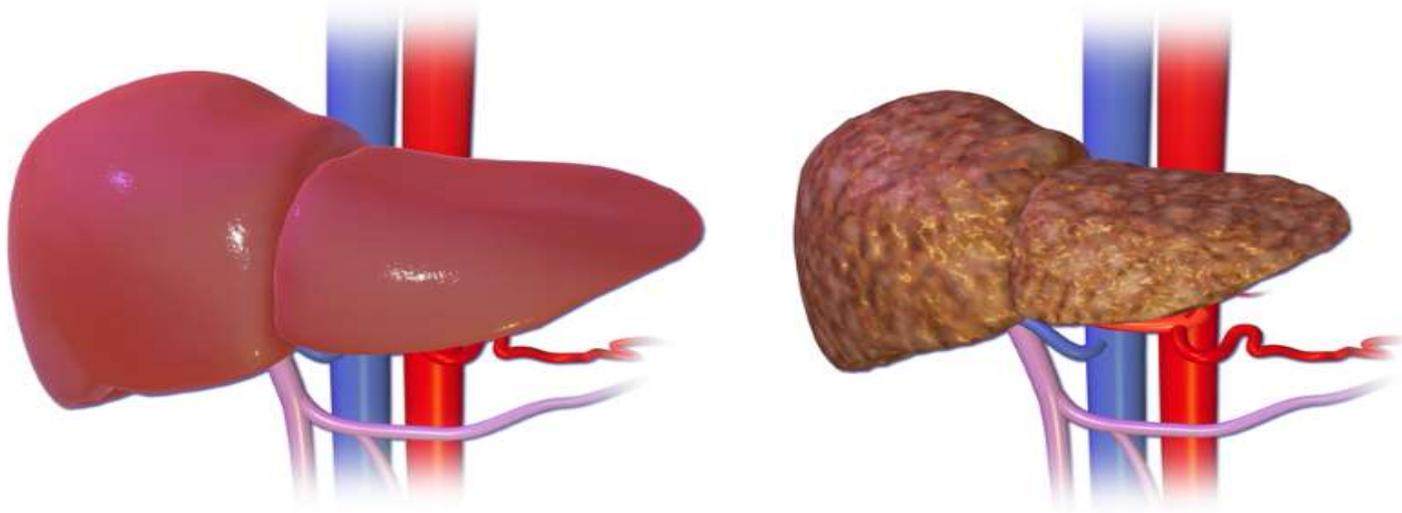
## Сосудистые поражения печени

- В патологический процесс могут вовлекаться ветви воротной вены, печеночной артерии, печеночной вены, центральных вен и синусоидов.
- Повышение ЩФ и ГГТ.

## Лекарственно-индуцированный стеатоз

- Морфологически представлен как крупнокапельная, так и мелкокапельная жировая инфильтрация гепатоцитов.
- Повышение печеночных аминотрансфераз
- Может приводить к развитию фиброза и цирроза печени

Спектр клинических проявлений варьирует от бессимптомного повышения печеночных аминотрансфераз до развития желтухи, холестаза, обструкции синусоидов, фиброза и развития печеночной недостаточности.



# Оценка степени тяжести гепатотоксичности

Показатель/степень	1	2	3	4
АСТ (аспартатаминотрансфераза)	До 2,5 ВГН	2,5-5 ВГН	5-20 ВГН	>20 ВГН
АЛТ (аланиноминотрансфераза)	До 2,5 ВГН	2,5-5 ВГН	5-20 ВГН	>20 ВГН
Щелочная фосфатаза	До 2,5 ВГН	2,5-5 ВГН	5-20 ВГН	>20 ВГН
Общий билирубин	1-1,5 ВГН	1,5-3 ВГН	3-10 ВГН	>10 ВГН

# Тактика ведения пациентов с лекарственным поражением

## печени.

Степень гепатотоксичности	Изменение лабораторных показателей	Тактика ведения
1	АЛТ, АСТ >1-3 ВГН Общий билирубин >1-1,5 ВГН	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Продолжить терапию</li> <li>• б/х анализ крови, оценка функции печени раз в неделю</li> </ul>
2	АЛТ, АСТ >3-5 ВГН Общий билирубин >1,5-3 ВГН	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Исключить вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, билиарную обструкцию, новые метастазы и тромбоз.</li> <li>• Контроль б/х показателей дважды в неделю.</li> </ul>
3-4	АЛТ, АСТ >5 ВГН Общий билирубин >3 ВГН	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Полностью прекратить терапию</li> <li>• Контроль б/х показателей крови каждые 1-2 дня.</li> </ul>

### Коррекция доз препаратов при нарушении функции печени.

Препарат	Снижение дозы при нарушении функции печени
Винорелбин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При уровне билирубина 2-3 мг% (34,2-51,3 мкмоль/л) или активности АсАТ 60-180 МЕ/л дозу уменьшают на 50%.</li> <li>• При уровне билирубина 3,1-5 мг% (53-85,5 мкмоль/л) дозу уменьшают на 75%.</li> <li>• При уровне билирубина &gt;5 мг% (85,5 мкмоль/л) препарат не назначают.</li> </ul>
Доксорубин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При уровне билирубина 1,5-3мг% (25,7-51,3 мкмоль/л) дозу уменьшают на 50%</li> <li>• При уровне билирубина 3,1-5 мг% (53-85,5 мкмоль/л) дозу уменьшают на 75%</li> <li>• При уровне билирубина &gt; 5 мг% (85,5 мкмоль/л) препарат не назначают.</li> </ul>
Доцетаксел	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Не назначают, если уровень билирубина &gt; 1,5 мг% (25,7-52,3 мкмоль/л), активность АсАТ &gt; 60 МЕ/л или активность ЩФ <math>\geq 2,5</math>хВГН.</li> </ul>
Иринотекан	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Может потребоваться, но официальных рекомендаций нет.</li> </ul>
Паклитексел	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При уровне билирубина &gt;5 мг% (85,5 мкмоль/л) или активности АсАТ &gt; 180 МЕ/л препарат отменяют.</li> </ul>
Фторурацил	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При уровне билирубина &gt;5 мг% (85,5 мкмоль/л) препарат не назначают.</li> </ul>
Циклофосфамид	<ul style="list-style-type: none"> <li>• При уровне билирубина 3,1-5 мг% (51,3-85,5 мкмоль/л) или активности АсАТ &gt;180 МЕ/л дозу уменьшают на 25%</li> </ul>

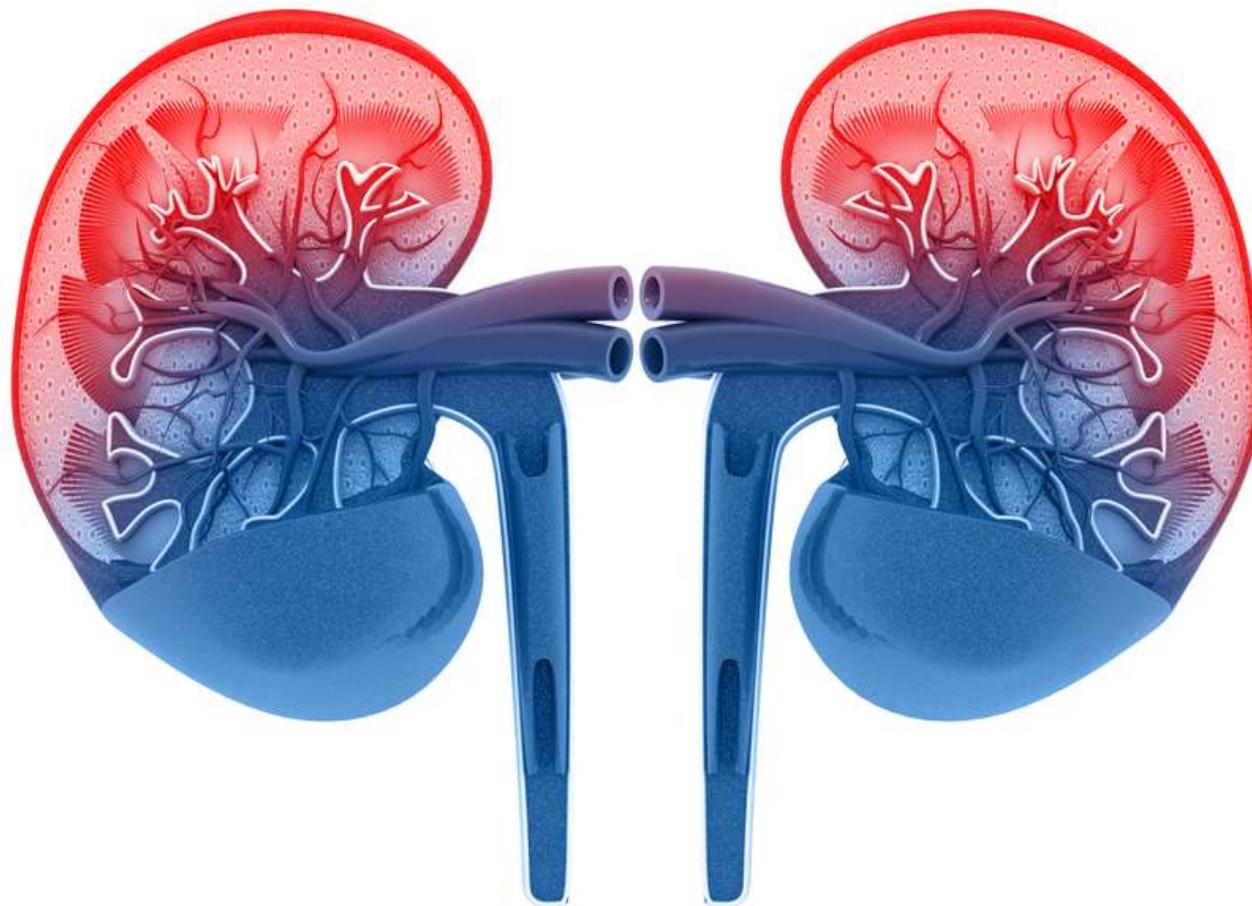
**Препараты, не требующие редукции дозы при нарушении функции печени:** гемцитабин, дакарбазин, интерферон- $\alpha$ , кальция фолинат, капецитабин, карбоплатин, пеметрексед, цисплатин.

**Препараты, для которых нет данных о необходимости снижения дозы при нарушении функции печени:** оксалиплатин, трастузумаб.

# Лечение гепатотоксичности

- На сегодняшний день наибольшей доказательной базой обладает S-аденозилметионин (наибольшая эффективность в дозе 800 мг в сутки парентерально в течение 2 недель, с последующим переходом на пероральный прием в дозе 800-1600 мг в сутки)
- При холестатическом/ смешанном варианте поражения печени возможно совместное назначение S-аденозилметионина с препаратами урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15-20 мг/кг массы тела в 2-3 приема до разрешения холестаза.
- Препарат бицикломол, обладает выраженным эффектом при лечении пациентов, ассоциированным с ПХТ . Назначается перорально в дозе 25-50 мг 3 раза в сутки, в течение 3-6 месяцев
- Для профилактики и коррекции гепатотоксических реакций рекомендуется назначение препарата инозин + меглюмин + никотинамид + янтарная кислота (Ремаксол) в дозе 400-800 мл/сут в/в капельно в течение 3-12 дней.

# Нефротоксичность



Важность контроля функции почек в процессе и по окончании противоопухолевого лечения определяется следующими факторами:

- Элиминация большинства противоопухолевых препаратов опосредована почками, поэтому их системная токсичность напрямую зависит от функции почек
- Некоторые ЗНО или осложнения их лечения, паранеопластические синдромы, лекарственные средства, применяемые в диагностическом процессе, противоопухолевой или сопроводительной терапии, могут негативно влиять на функцию почек, вызывая разнообразные нарушения, в том числе острое почечное повреждение (ОПП) или хроническую болезнь почек (ХБП).
- У пациентов, перенесших в процессе противоопухолевого лечения ОПП, существенно увеличивается частота развития ХБП.

## Препараты, обладающие нефротоксическим действием

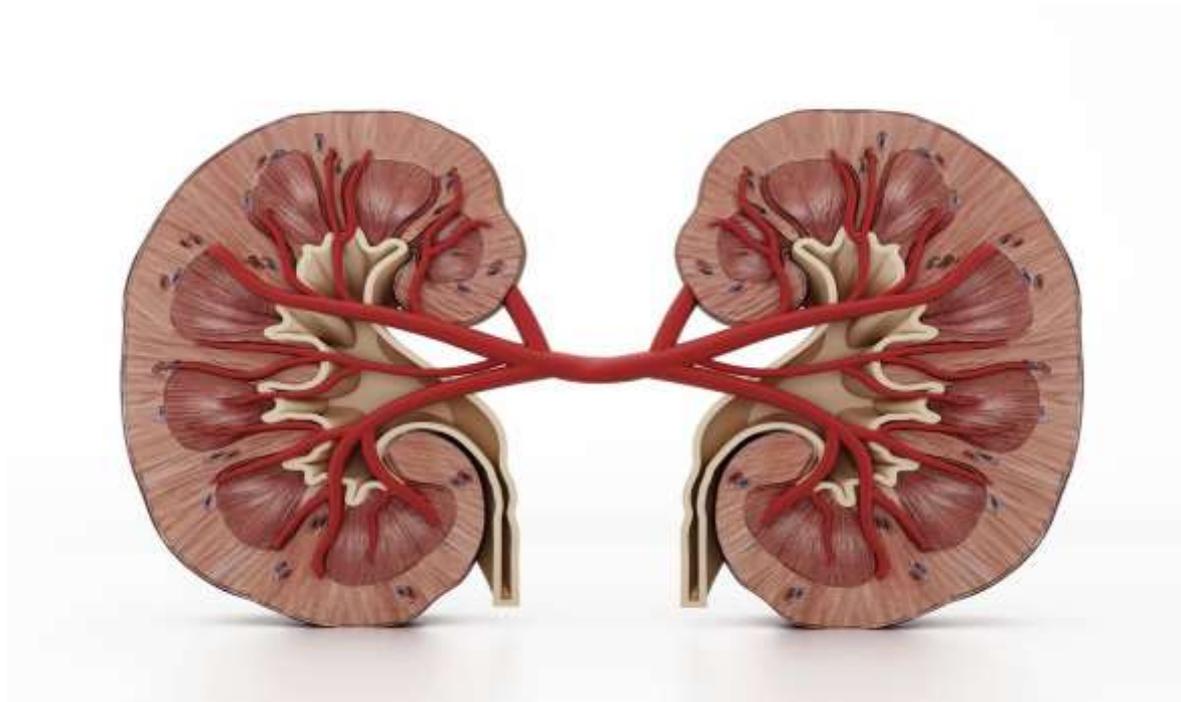
- Алкилирующие агенты:
  - комплексные соединения платины (цисплатин, карбоплатин)
  - хлорэтиламины (циклофосфан, ифосфамид)
  - производные нитрозомочевины (ломустин и др.)
- Антиметаболиты :
  - антагонисты фолиевой кислоты (метотрексат)
  - антагонисты пиримидина (гемцитабин и др.)
  - ингибиторы рибонуклеозидредуктазы (гидроксимочевина)

## Препараты, обладающие нефротоксическим действием

- Противоопухолевые антибиотики:
  - антрациклины (доксорубин)
  - прочие противоопухолевые антибиотики (митомицин С)
- Ингибиторы ангиогенеза:
  - бевацизумаб
- Интерфероны

# Нефротоксичность

- В клинической практике возникает необходимость определения СКФ по клиренсу креатинина.
- В большинстве случаев, в том числе при определении и стадии ХБП или коррекции дозы лекарственных препаратов, достаточно расчетного определения СКФ.



# Расчет клиренса креатинина

формула Кокрофта-Голта

- Клиренс креатинина =  $\frac{K \cdot (140 - \text{возраст}) \cdot \text{масса тела (кг)}}{\text{креатинин сыворотки (мкмоль/л)}}$
- Для женщин  $K = 1,05$ , для мужчин  $K = 1,25$

# Критерии диагностики и стадии острого почечного повреждения

Стадия	Повышение уровня креатинина сыворотки крови	Диурез
1	В 1,5-1,9 раза выше исходного в течение недели ИЛИ более, чем на 26,5 мкмоль/л в течении 48 часов	Менее 0,5 мл/кг/час в течение 6-12 часов
2	В 2,0-2,9 раза выше исходного в течение нескольких дней	Менее 0,5 мл/кг/час в течении более 12 часов
3	В 3,0 раза выше исходного в течении нескольких дней ИЛИ более 354 мкмоль/л ИЛИ расчетная СКФ менее 35 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	Менее 0,3 мл/кг/час в течении суток о дольше

## Коррекция дозы препаратов (%) в зависимости от функции почек

Препарат	Клиренс креатинина, мл/мин			
	>60	30-60	10-30	<10
Цисплатин	100	50	Отмена	Отмена
Циклофосфамид	100	100	100	50
Дакарбазин	100	75	50	Отмена
Карбоплатин	Расчет по формуле Calvert			
Капецитабин	100	75	Отмена	Отмена

**Препараты, не требующие редукции дозы в зависимости от степени нарушения почечной функции:** доцетаксел, доксорубицин, фторурацил, гемцитабин, паклитаксел, винорелбин, иринотекан.

# Кардиотоксичность

• Возникает в основном при лечении антрациклинами (доксорубин, эпирубин) и реже при использовании других препаратов: циклофосфамид, фторурацил, этопозид, паклитаксел, трастузумаб, лапатиниб, рибоциклиб.

• Осложнения:

1. Дисфункция ЛЖ (антрациклины, HER2-таргетная терапия, ингибиторы VEGF (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб, бевацизумаб), паклитаксел, цисплатин, циклофосфамид, ингибиторы RAF и MEK)
2. Артериальная гипертензия (HER2-таргетная терапия, ингибиторы VEGF, паклитаксел, цисплатин, ингибиторы RAF и MEK)
3. Ишемия миокарда (ингибиторы VEGF, фторпиримидины, паклитаксел, цисплатин, циклофосфамид)
4. Удлинение QTc (ингибиторы VEGF, , паклитаксел, рибоциклиб.)

# Диагностика

## 1. Перед началом лечения:

- Сбор жалоб и анамнеза (сведения о наличии ИБС, АГ и других ССЗ)
- Физикальное обследование с измерением АД
- ЭхоКГ для оценки ФВлж
- ЭКГ в 12 отведениях
- Сердечные биомаркеры: тропонин I или T, натрийуретические пептиды (при доступности)

## 2. В процессе терапии

- Опрос и физикальное обследование больных перед каждым циклом ХТ
- ЭхоКГ с оценкой ФВлж (рекомендовано проводить каждые 3 месяца)

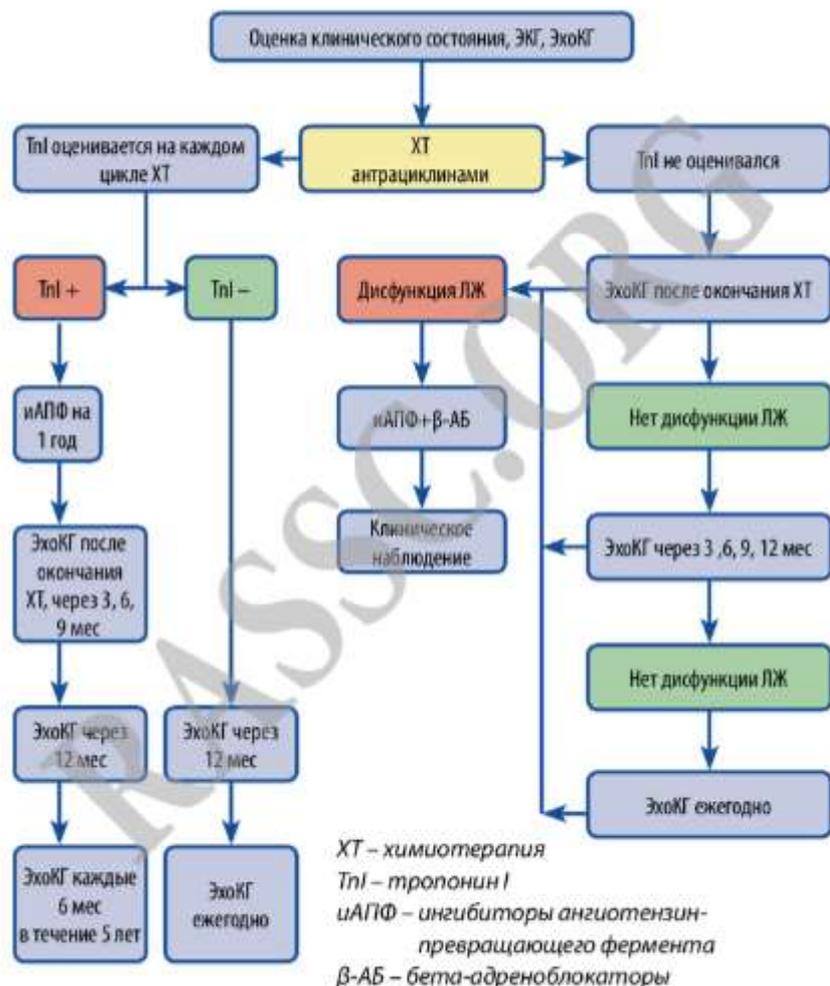
## Профилактика

1. Соблюдение предельных суммарных доз препарата (доксорубицин  $>550$  мг/м<sup>2</sup>, эпирубицин  $>720$  мг/м<sup>2</sup>)
2. Определение дисфункции левого желудочка – дисфункцией ЛЖ, связанной с противоопухолевой терапии принято считать снижение фракции выброса ЛЖ более чем на 10 единиц от исходной величины при ее значении менее 53% (нижняя граница нормы)

## Лечение

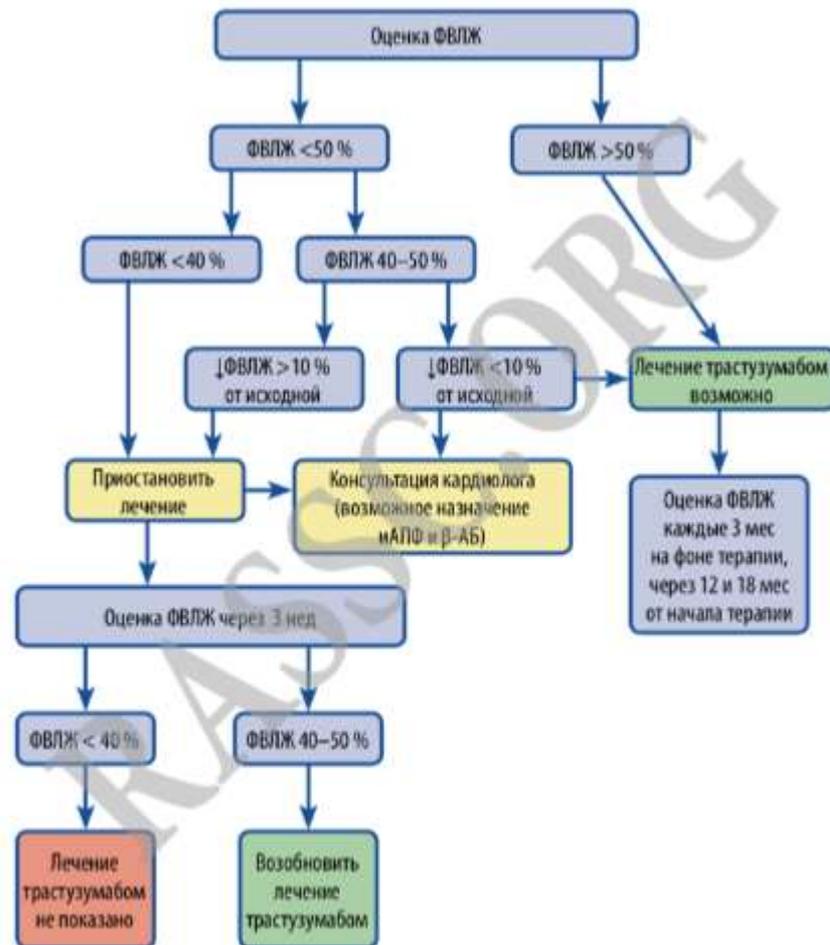
Проводится только после консультации кардиолога

**Алгоритм диагностики и лечения дисфункции ЛЖ на фоне терапии антрациклинами (рекомендации ESMO)**



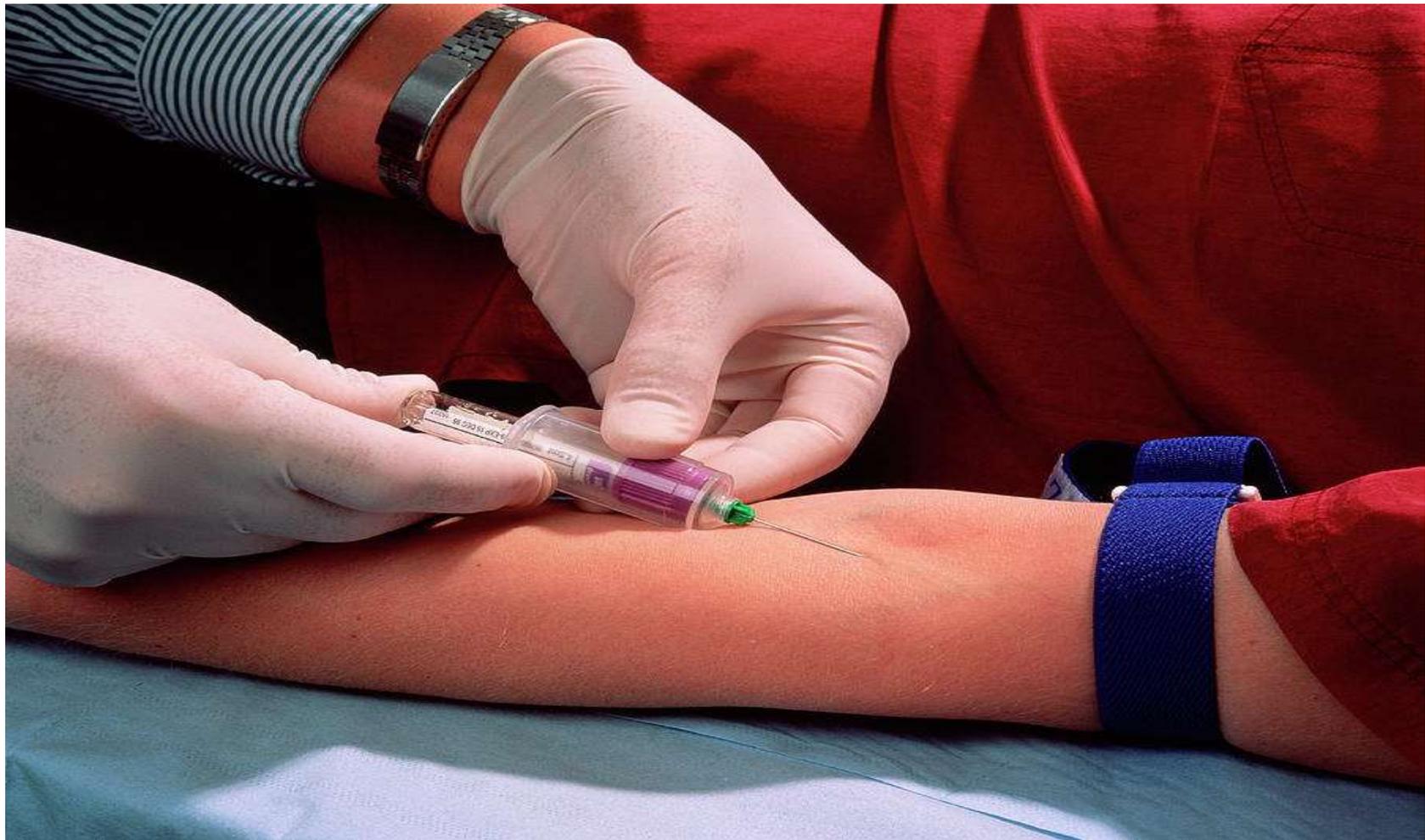
Адаптировано из: G. Curigliano, D. Cardinale, T. Suter et al., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii155–vii166, 2012. DOI:10.1093/annonc/mds293.

**Алгоритм ведения пациентов на фоне терапии трастузумабом (на основе рекомендаций ESMO)**

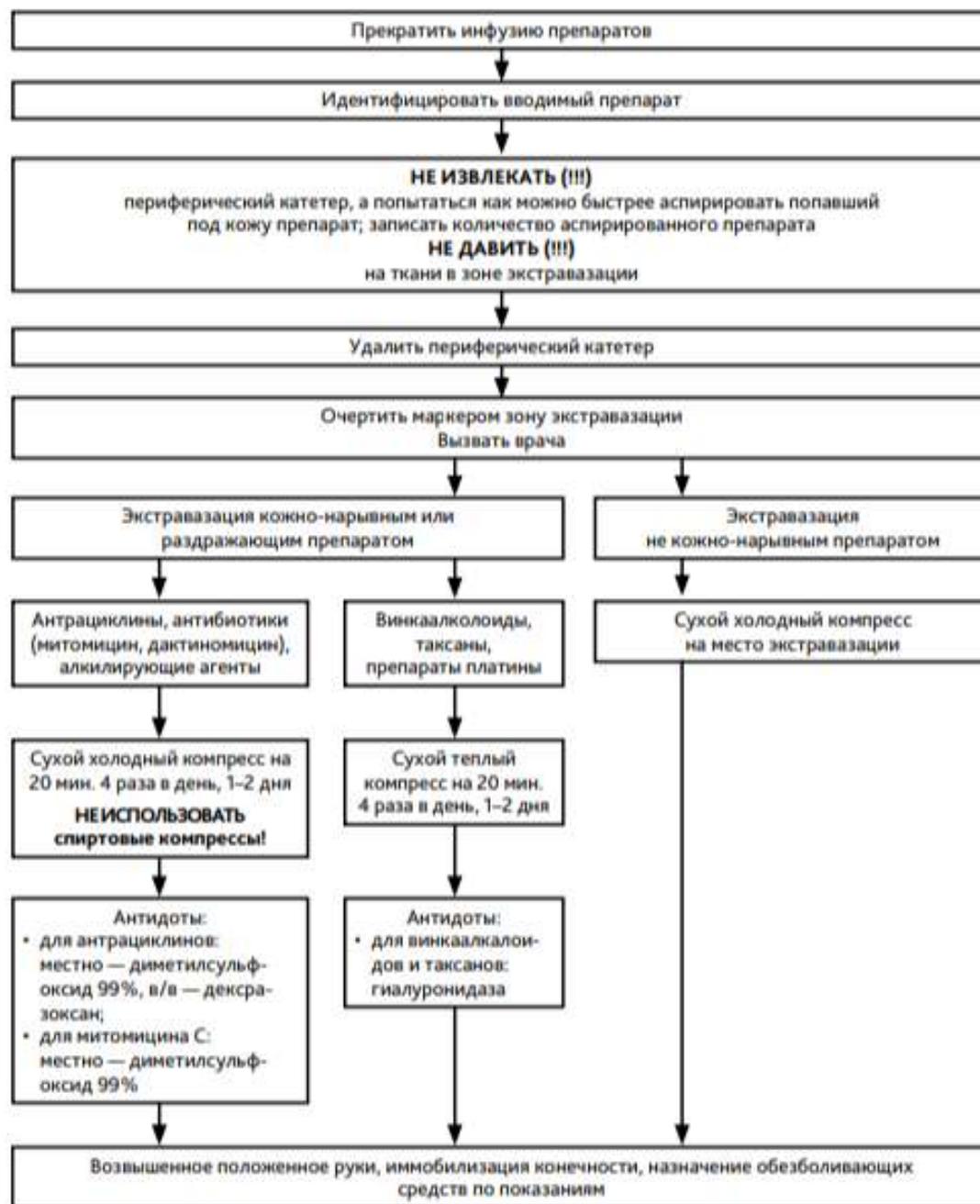


ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка.  
 иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.  
 β-АБ – бета-адреноблокаторы.

Экстравазация - процесс случайного попадания лекарственных препаратов внутривожно и/или в подкожную клетчатку в месте сосудистого доступа (внутривенного или внутриартериального)



# Наблюдение и лечение при экстравазации



# Маршрутизация пациентов с осложнениями 3-4 степени тяжести

- Сообщить своему куратору при выявлении осложнения, получить консультацию, в случае необходимости обсудить возможность госпитализации пациента в ГУЗ ОКОД, или другой специализированный стационар

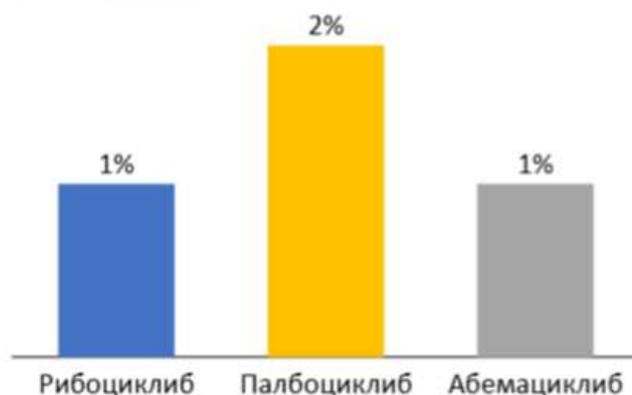
№	ФИО, контактный номер телефона	ГУЗ
1	Дюжева Кристина Сергеевна, 8-904-183-71-91	ГП№1
2	Князева Анна Анатольевна, 8-937-457-00-09	ГП№4
3	Фасхиева Виктория Рашатовна, 8-991-115-21-03	ГП№5
4	Зиёдуллоева Хуснигуль Негматуллоевна, 8-937-888-94-38	ГБ№3
5	Зорина Юлия Алексеевна, 8-927-196-50-70	ЦГКБ
6	Лухманова Дарья Александровна, 8-908-475-48-04	ЦК МСЧ
7	Анохина Екатерина Павловна, 8-902-125-46-61	Новоспасская РБ

# Мониторинг и коррекция нейтропении – основа успешной терапии ингибиторами CDK4/6

## Риск фебрильной нейтропении

Фебрильная нейтропения является жизнеугрожающим состоянием и требует срочной коррекции<sup>1</sup>

Частота фебрильной нейтропении в исследованиях CDK4/6i, %<sup>1</sup>



## Нарушение качества жизни

Наличие нейтропении ассоциировано с нарушением всех доменов качества жизни<sup>2</sup>

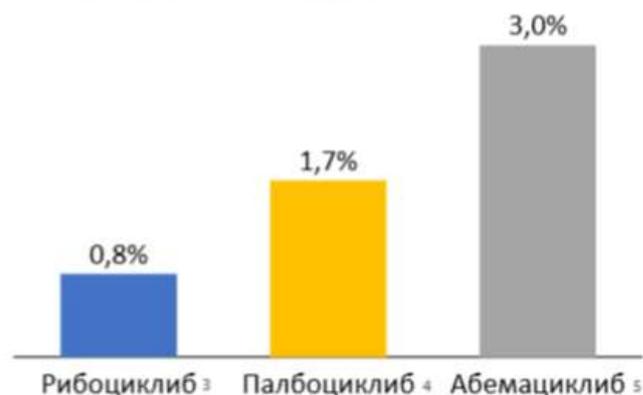
Частота симптомов на фоне тяжелой нейтропении, %<sup>2</sup>



## Риск отмены терапии

Контроль нейтропении позволит снизить риск отмены лечения

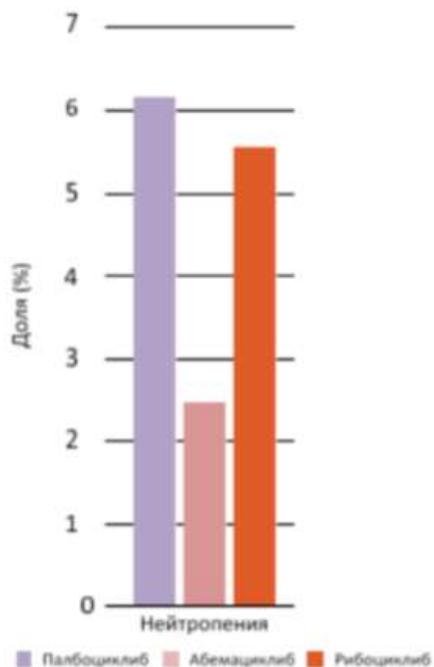
Частота отмены терапии по причине нейтропении, %



CDK4/6i – ингибитор циклинзависимых киназ 4 и 6

# Нейтропения на фоне приема ингибиторов CDK4/6

## Побочные эффекты 3-4 степени тяжести:



Нейтропения – распространенное нежелательное явление на фоне приема ингибиторов CDK4/6

## Частота возникновения нейтропении:

Преперат	НЯ всех степеней	НЯ, 3-4 степень
Палбоциклиб	81	65
Рибоциклиб	74	58
Абемациклиб	41-46	22-27

## Нейтропения

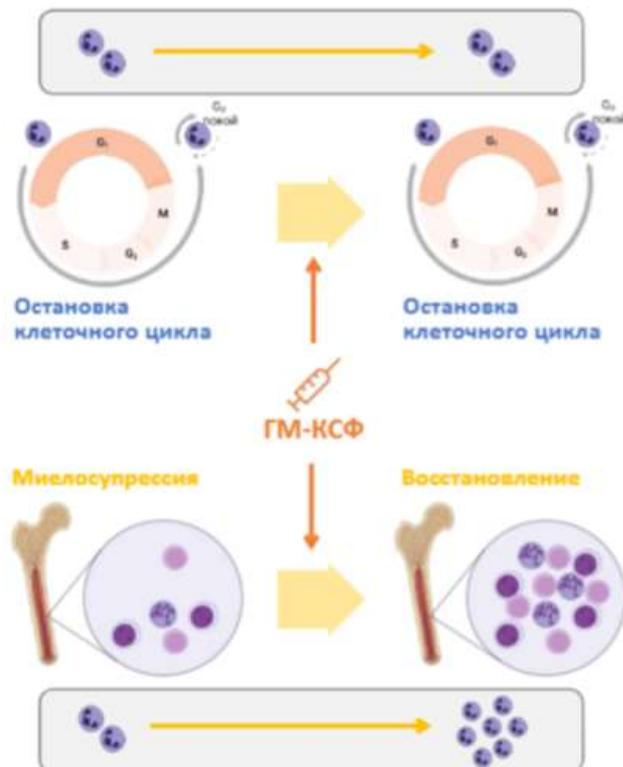


АЧН - абсолютное число нейтрофилов

# Использование колониестимулирующих факторов неэффективно при терапии CDK4/6i

Ингибиторы CDK4/6<sup>1</sup>

Классическая химиотерапия<sup>2</sup>



Применение ГМ-КСФ при нейтропении на фоне лечения CDK4/6i запрещено клиническими рекомендациями<sup>3</sup>

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

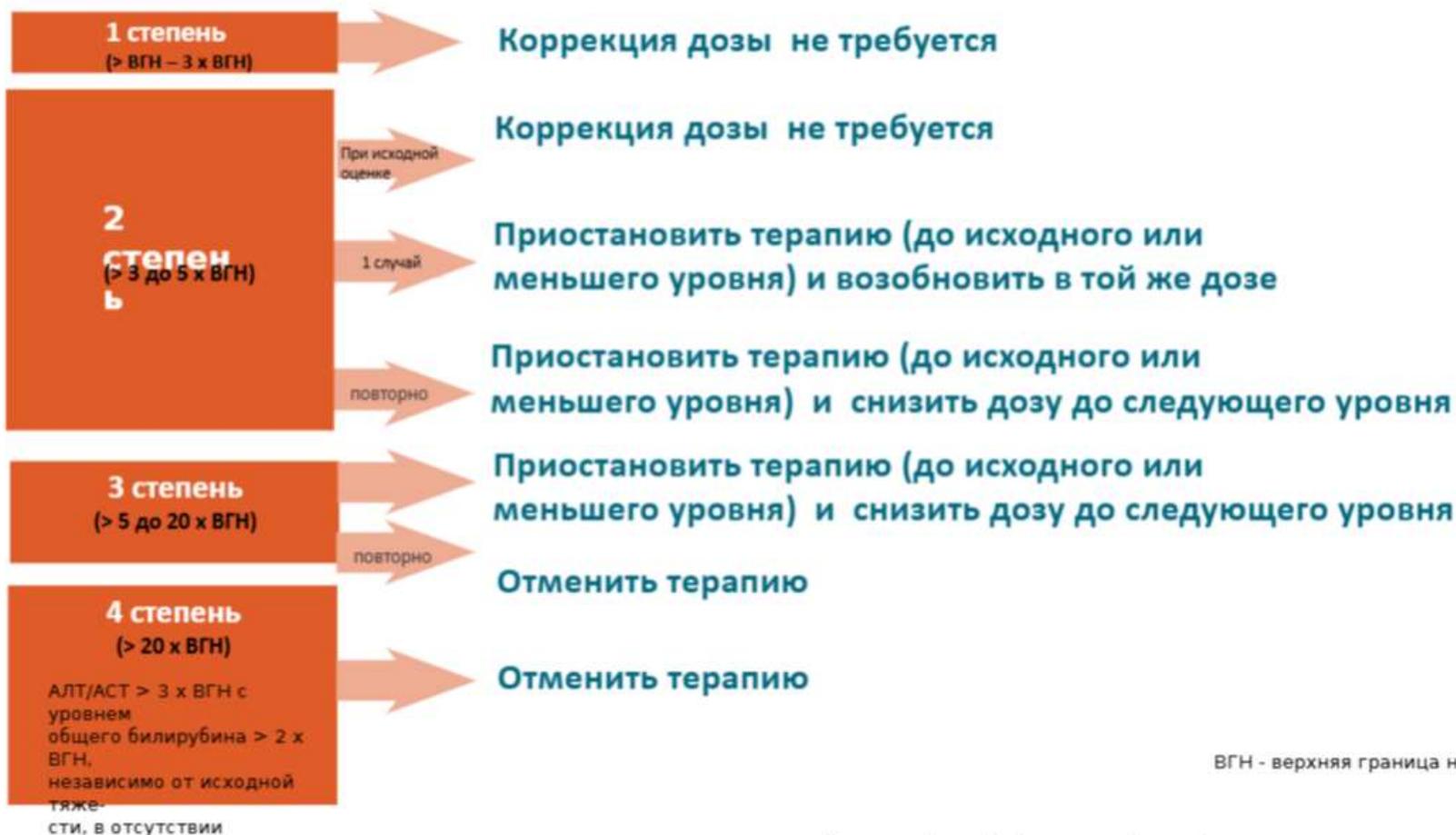
Коллектив авторов: Тюляндин С.А., Артамонова Е.В., Жукова Л.Г., Кислов Н.В., Королева И.А., Пароконная А.А., Семиглазова Т.Ю., Стенина М.Б., Фролова М.А.

Версия 2022

ИНВАЗИВНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 189

<sup>3</sup> При развитии токсичности рекомендуется редукция ежедневной дозы палбоциклиба до 100 мг и 75 мг, рибоциклиба — до 400 мг и 200 мг, абемациклиба — до 200 мг и 100 мг внутрь (в два приема) (см. инструкции по применению препаратов). Не рекомендуется назначение Г-КСФ для профилактики нейтропении, связанной с применением ингибиторов CDK4/6.

## Повышение уровня АЛТ/АСТ



## Модификация дозы в случае определенных НЯ

	Не модифицировать дозу	Приостановить терапию и возобновить в той же дозе	Приостановить терапию и снизить дозу до следующего уровня	Отменить терапию
Нейтропения	Степень 1 или 2 (АЧН 1000 мм <sup>2</sup> -нижняя граница нормы)	Степень 3 первый случай (АЧН 500 - <1000/мм <sup>3</sup> ) Возобновить после снижения до степени ≤ 2	Степень 3 повторно АЧН (500 - < 1000/мм <sup>3</sup> ) Степень 3 (фебрильная) <sup>1</sup> Степень 4 (АЧН <500 /мм <sup>3</sup> ) Возобновить после снижения степени ≤ 2 степени снижения	
Повышение уровня АЛТ/ АСТ* женщины до 31 ед/л мужчины до 45 ед/л	Степень 1 (не > 3x ВГН) Степень 2 (3 - 5xВГН) при исходной оценке **	Степень 2, если исходно была степень <2 (первый случай) Восстановить после восстановления до исходного или меньшего уровня	Степень 2, если исходно была степень <2 (повторно) Восстановить до исходного или меньшего уровня	Степень 3 (5-20xВГН) повторно Степень 4 (>20xВГН) АЛТ/АСТ >3xВГН с уровнем общего билирубина >2 ВГН (норма 21 мкмоль/л) независимо от исходной тяжести в отсутствии холестаза
Удлинение интервала QT			QTcF > 481 мс 500 мс Возобновить после уменьшения интервала QTcF < 481 мс	QTcF > 500 мс или изменение на >60мс по сравнению с исходным в комбинации с приуздной тахикардией, полиморфной желудочковой тахикардией или жалобами, или признаками, указывающими на серьезную аритмию
Другие проявления токсичности Градация степени токсичности согласно СТСАЕ 4.03 версии	степень 1 или 2	Степень 3 (первый случай) Возобновить после восстановления до степени ≤ 1	Степень 3 (повторно) Возобновить в редуцированной дозе после восстановления до степени ≤ 1	степень 4
лейкопения (лейкоциты 109/л) норма ≥=4,0	степень 1 (<3,0) степень 2 (2,0-<3,0)	степень 3 первично (1,0-<2) Возобновить после восстановления до степени ≤ 1	степень 3 повторно (1,0-<2) Возобновить в редуцированной дозе после восстановления до степени ≤ 1	степень 4 (<1,0)
тромбоцитопения (тромбоциты 109/л) норма ≥=100	степень 1 (<75) степень 2 (50-< 75)	степень 3 первично (25-< 50) Возобновить после восстановления до степени ≤ 1	степень 3 повторно(25-<50) Возобновить в редуцированной дозе после восстановления до степени ≤ 1	степень 4 (<25)

	Рибоциклиб <sup>1</sup>	Палбоциклиб <sup>2</sup>	Абемациклиб <sup>3</sup>
Рекомендованная доза	3  таблетки 200 мг	1  таблетка 125 мг	2   таблетки 150 мг
Первое снижение дозы	2  таблетки 200 мг	1  таблетка 100 мг  новая упаковка	2   таблетки 100 мг  новая упаковка
Второе снижение дозы	1  таблетка 200 мг	1  таблетка 75 мг  новая упаковка	2   таблетки 50 мг  новая упаковка
Связь с приемом пищи	Не связан	Во время еды	Не связан
Кратность приема, в день	1 раз	1 раз	2 раза



Общество специалистов поддерживающей терапии в онкологии

+7 495 419 02 99

- Тематологические осложнения
- Гастроинтестинальные осложнения
- Осложнения, связанные с костной системой
- Почечные и печеночные осложнения
- Кардиоваскулярные осложнения
- Дерматологические осложнения
- Прочие

Главная > Клинические рекомендации



### Протоколы клинических рекомендаций поддерживающей терапии в онкологии.

2023 г. 7-е издание, переработанное и дополненное.

Под редакцией академика РАН М.И.Давыдова  
Авторы:  
к.м.н. И.Б. Кононенко, д.м.н. А.В. Снеговой,  
д.м.н. проф. С.А. Ковалев, д.м.н. проф. В.Б. Давыдов



## Ros OncoWeb

ИНТЕРНЕТ-ПОРТАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ  
СОЗДАН В 1997 ГОДУ

## Практические рекомендации по профилактике и лечению осложнений злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии

- 2024
- 2023
- 2022
- 2021
- 2020
- 2019
- 2018
- 2017
- 2016
- 2015
- 2014
- 2013

Приветственное слово главного редактора

### Практические рекомендации:

- АНЕМИЯ
- ТОШНОТА И РВОТА

### Практические рекомендации

#### Рекомендации RUSSCO:

- Критерии оценки клинической значимости применения противоопухолевой терапии.
- Практические рекомендации по лечению злокачественных опухолей RUSSCO
- Практические рекомендации по профилактике и лечению осложненных злокачественных опухолей и противоопухолевой лекарственной терапии