



**ГОО ВПО «Донецкий национальный
медицинский университет имени М. Горького»
Кафедра педиатрии ФИПО**

Побочные эффекты химиотерапии

д.м.н. доц. Дубовая А.В.
к.м.н. доц. Бордюгова Е.В.
асс. Марченко Е.Н

Донецк 2021

Химиотерапия как способ лечения

Из всех методов лечения онкологических заболеваний химиотерапия развивается в наше время особенно быстро.

Разрабатываются новые препараты, различные схемы их сочетания, однако, предотвратить или предсказать заранее побочные эффекты данного вида лечения очень сложно.

Нежелательные реакции могут развиваться на ранних стадиях лечения или отсутствовать совсем. Могут быть более или менее выражены.

Но в ситуации, когда химиотерапия является «спасательным кругом» врачу и пациенту необходимо вместе делать все, чтобы лечение было максимально эффективным.

Причины цитостатических осложнений

- Все цитостатики являются веществами с высокой биологической активностью.
- У цитостатических препаратов отсутствует избирательность действия только на опухолевые клетки.
- Цитостатики воздействуют на многие нормальные органы и ткани, в первую очередь, с высоким пулом быстро обновляющихся клеток (костный мозг, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, волосяные фолликулы, кожа и др.).
- Цитостатики способны повреждать практически все нормальные структуры, хотя многие зарегистрированные при их применении побочные явления относятся к числу редких событий.

Побочные эффекты цитостатиков

- Частота и выраженность побочных явлений зависит от типа цитостатика, дозы, схемы и режима введения, предшествующей терапии, общего состояния больных.
- Многие побочные эффекты обусловлены цитостатическими свойствами этих препаратов и поэтому механизмы повреждения нормальных тканей сходны с механизмами действия на опухоль.
- Ряд побочных явлений имеют механизмы развития, не связанные с иммуносупрессивным действием лекарственного средства.

Механизм действия цитостатиков

- Цитостатики повреждают нормальные ткани, в результате чего в организме появляются аутоантигены и аутоантитела.
- Некоторые цитостатические препараты обладают свойствами антигенов или гаптенов и организм, в ответ на их введение, вырабатывает соответствующие антитела.

Таким образом, реакции организма онкологического больного на введение цитостатического агента достаточно многообразны и сложны.

Согласно классификации НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова побочные эффекты делятся на две основные группы:

- связанные с непосредственной реализацией токсического действия цитостатиков;
- обусловленные их влиянием на иммунитет.

Осложнения, связанные с цитотоксическим действием препаратов

| | |
|---|---|
| Местнораздражающее действие | токсические дерматиты и некрозы подкожной клетчатки, флебиты, асептические циститы и серозиты (плеврит, перитонит и др.) |
| Системные, относительно неспецифические эффекты | миелодепрессия, диспепсический синдром, поражения кожи и ее придатков, слизистых оболочек, нарушения репродуктивной функции |
| Системные, сравнительно специфические побочные действия | органотоксичность, коагулопатии, эндокринные и хромосомные нарушения, канцерогенное действие в виде возникновения вторых опухолей |

Осложнения, связанные с иммунным дисбалансом

| | |
|-----------------------------|--|
| Иммунодепрессивное действие | интеркуррентная бактериальная, грибковая, вирусная инфекция, обострение хронической инфекции |
| Аллергические реакции | кожа, анафилактоидные реакции, пневмонит, |
| Аутоиммунные реакции | лейко- и тромбоцитопения, агранулоцитоз, анемия, васкулиты |

По времени возникновения

| | |
|--|---|
| <p>Непосредственно возникшие при первом введении препарата</p> | <p>тошнота, рвота, головная боль, аллергические реакции: транзиторная эритема или пузыри, зуд.</p> |
| <p>Ранние осложнения, возникающие во время самого курса химиотерапии или в короткие сроки после завершения</p> | <p>нарушения функции желудочно-кишечного тракта, угнетение кроветворения, нарушение функции печени, неврологические расстройства.</p> |
| <p>Поздние осложнения, как правило, возникают после окончания лечения химиопрепаратами</p> | <p>угнетение функции щитовидной железы, других эндокринных органов, кардиопатии, органические нарушения со стороны ЦНС.</p> |

Побочные эффекты цитостатиков со стороны кожи

- Многие цитостатики оказывают токсическое действие на кожу и ее придатки.
- Попадание (экстравазация) в подкожную клетчатку винбластина, винкристина и антрациклинов приводит к появлению боли в месте экстравазации с последующим развитием эритемы, отека, пузырей, некроза кожи с образованием глубоких язв, вплоть до обнажения мышц и сухожилий.
- Развитие этих побочных явлений обусловлено, очевидно, прямым токсическим действием препаратов на клетки кожи, подкожную клетчатку и миофибриллы.

Побочные эффекты цитостатиков со стороны кожи

- Для большинства цитостатиков характерно развитие алопеции, связанное с подавлением пролиферации клеток волосяных фолликулов. Степень алопеции колеблется от поредения волос до тотальной (исчезновение волосяного покрова всех частей тела).
- Аллергические реакции могут проявляться в виде транзиторной эритемы, уртикарий, крапивницы, зуда, многоформной эритемы и порой повышения температуры тела.
- Другими проявлениями токсического действия цитостатиков на кожу являются гиперпигментация, фотосенсибилизация, изменение ногтей, угревая сыпь, гиперкератоз.

Побочные реакции цитостатической терапии

| Повреждения кожи | Препараты |
|------------------------------|--|
| Транзиторная эритема, пузыри | Доксорубин, блеомицин, циклофосфан |
| Прурит, зуд | Цисплатин, этопозид, циторабин, прокарбазид, интерферон, мелфалан, метотрексат |
| Многоформная эритема | Гидроксимочевина, мустарген, этопозид, прокарбазин, антибиотики |
| Угревая сыпь | Циклоспорин С, высокодозный метотрексат. |
| Акральная эритема | Метотрексат, 6-меркаптопурин, циклофосфан, высокие дозы цитозара |
| Фоточувствительность | Винбластин, дакарбазин, блеомицин, высокодозный метотрексат |
| Гиперкератоз | Блеомицин |

Побочные реакции цитостатической терапии

| | |
|--------------------------|--|
| Повреждения кожи | Цитостатические препараты |
| Аллергические реакции | L-аспарагиназа, цисплатин, мелфалан внутривенный |
| Гиперпигментация | Блеомицин, этопозид, мелфалан, циклофосфан |
| Дерматит контактный | Эмбихин, дактиномицин, мустарген |
| Анафилактические реакции | Блеомицин, L-аспарагиназа, иммуноглобулины |
| Стероидное акне | Кортикостероиды |

Побочные реакции и осложнения лучевой терапии

| Общие реакции | Местные реакции |
|---|--|
| Изменения морфологического состава крови (лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия) | Кожа: влажный эпидермит, гиперпигментация, депигментация, фотосенсибилизация |
| Нарушения сердечно-сосудистой деятельности | Эпиляция |
| Нарушение функций эндокринной системы | Острая эритема. |
| Нарушения функций нервной системы | Эрозивный лучевой дерматит |
| | Язвенные поражения кожи |

Побочные эффекты цитостатиков со стороны КОЖИ

Онкогематологические больные подвержены риску кожных поражений в связи с большим набором используемых медикаментов, трансфузиями крови, инфекциями, первичными заболеваниями кожи. Кожные реакции гиперчувствительности(I) типа на химиотерапию могут выглядеть по-разному, от преходящей эритемы до пузырей и мультиформной эритемы.

Клинический случай

Больной П. Д., 10 лет, с острым лимфобластным лейкозом, I острый период, находится на лечении в клинике в течение 37 дней. Получает программное лечение по протоколу ALL-IC 2009, протокол «М»:
24-часовая инфузия метотрексата 2 г/м^2
с 36-часовой сопроводительной инфузионной терапией. На 4-е сутки после окончания введения препарата у ребенка появились жалобы на высыпания на коже, зуд, боль во рту при глотании.
Из анамнеза известно, что мальчик в раннем детстве страдал атопическим дерматитом.

Клинический случай

При осмотре состояние ребенка средней тяжести. Умеренно выражена интоксикация. Дважды в течение суток отмечались подъемы температуры тела до субфебрильных цифр. За ушами, на лице, на туловище пятнисто-папулезная сыпь, следы расчесов. Слизистая полости рта отечная, гиперемизирована, на мягком небе, боковых поверхностях языка язвы с плотным серым налетом. Тоны сердца ритмичные, приглушены. Дыхание везикулярное. Живот мягкий, доступен глубокой пальпации. Печень, селезенка у реберной дуги. Стул и мочеиспускание не нарушены.

Лабораторные показатели

В крови: эритро.- $3,4 \times 10^{12}/л$; Нв – 112 г/л; тромбоциты- $165 \times 10^9/л$; лейк.- $2,3 \times 10^9/л$; э.- 1%; п/я - 3%; с/я - 76%; лимф.- 16%; мон.- 4%; СОЭ-17 мм/ч.

Биохимические показатели:

билирубин, трансаминазы;
общий белок;
электролиты крови;
протромбин, фибриноген, АЧТВ

} В пределах
возрастной нормы.

Консультирован дерматологом.

Заключение: Токсико-аллергический дерматит, мукозид.
Острый лимфобластный лейкоз.

Терапия

Преднизолон - 2 мг/кг/сут. в течение двух дней.
Тавегил 2,5 мг/кг/сут. в/в в течение 4 дней, затем
внутри.

Сорбенты внутрь;

Ципрофлоксацин 15 мг/кг x 2 раза в в сутки внутрь.

Обработка слизистой рта растворами антисептиков,
полоскания с отваром ромашки.

В динамике состояние больного улучшилось. Активен. Жалоб
не предъявляет. Сыпь исчезла. Кожные покровы чистые,
обычной окраски. Слизистая рта бледно-розовая. По органам
без особенностей.

Пациенту продолжено лечение по протоколу.



Спасибо за внимание!