

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ  
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ  
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ  
КАФЕДРА ОНКОЛОГИИ

**Т.В. Костецкая**

**ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ И  
ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ  
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ**

Учебно – методическое пособие

Минск БелМАПО  
2015

УДК 615.277.3.065(075.9)

ББК 53.52:55.6<sub>я</sub>73

К 72

Рекомендовано в качестве учебно-методического пособия  
НМС Белорусской медицинской академии последипломного образования  
протокол № 8 от 25.11.2015

**Автор:**

доцент кафедры онкологии БелМАПО к.м.н. *Костецкая Т.В.*

**Рецензенты:**

кафедра онкологии БГМУ

главный научный сотрудник отдела комплексной терапии с экспериментальной группой и группой химиотерапии ГУ РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, к.м.н. Н.В. Сачивка

**Костецкая Т.В.**

К 72

Основные побочные реакции и осложнения лекарственной противоопухолевой терапии: учеб.-метод. пособие /Т.В. Костецкая.- Минск.: БелМАПО, 2015.-25с.

ISBN 978-985-499-975-3

Учебно – методическое пособие посвящено одной из актуальных проблем клинической онкологии – своевременной диагностике и коррекции некоторых побочных эффектов и осложнений лекарственной противоопухолевой терапии.

Учебно-методическое пособие предназначено для врачей онкологов.

УДК 615.277.3.065(075.9)

ББК 53.52:55.6<sub>я</sub>73

**ISBN 978-985-499-975-3**

© Костецкая Т.В., 2015

© Оформление БелМАПО, 2015

**Тема занятия:**

Основные побочные реакции и осложнения лекарственной терапии опухолевых заболеваний.

**Общее время занятия:** 2 академических часа.

**Мотивационная характеристика темы:** побочное действие противоопухолевых лекарственных средств всегда в той или иной степени проявляется в процессе лечения и является серьезным препятствием для достижения максимального лечебного эффекта у онкологических пациентов. Именно возникновение побочных реакций и осложнений служит показанием для снижения доз лекарств, для прерывания лечения или, в отдельных случаях, для полного прекращения лекарственного противоопухолевого лечения. В широком спектре системных побочных эффектов наиболее частыми являются тошнота, рвота и миелосупрессия. Врачи-онкологи должны быть исчерпывающе осведомлены о возможных токсических реакциях со стороны противоопухолевых лекарственных препаратов, чтобы своевременно предупредить или уменьшить развитие нежелательных явлений в процессе лечения.

**Цель занятия:**

- ознакомить слушателей с главными категориями лекарственной токсичности;
- ознакомить слушателей с классификациями критериев токсичности противоопухолевой лекарственной терапии в клинической практике;
- ознакомить слушателей с принципами корригирующей терапии некоторых наиболее важных нежелательных побочных эффектов цитостатиков и таргетных препаратов.

**Задачи занятия:** в результате изучения учебного материала каждый слушатель должен ознакомиться

- с классификацией противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности,
- с основными типами тошноты и рвоты, с основными противорвотными препаратами,
- с принципами современной противорвотной терапии;
- с основными признаками токсического воздействия цитостатиков и таргетных препаратов на желудочно-кишечный тракт и печень,

- с рекомендациями по коррекции гепатотоксичности, индуцированной лекарственной противоопухолевой терапией;
- с рекомендациями по коррекции кардиоваскулярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами;
- с побочными дерматологическими реакциями применения ингибиторов EGFR .

### **Требования к исходному уровню знаний**

Для полноценного усвоения темы слушателям необходимо повторно изучить информационные материалы по следующим разделам:

- принципы клинической химиотерапии;
- клинико-фармакологическая характеристика противоопухолевых препаратов;
- показания и особенности применения некоторых цитостатиков и таргетных препаратов;
- вопросы лекарственной терапии отдельных опухолевых заболеваний.

### **Контрольные вопросы:**

1. Что такое эметогенный потенциал противоопухолевого препарата?
2. Какие типы тошноты и рвоты подлежат лечебной профилактике?
3. Какие препараты считаются стандартом современной противорвотной терапии?
4. Как осуществляется профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при среднеэметогенной однодневной химиотерапии?
5. Как осуществляется профилактика тошноты и рвоты при многодневной химиотерапии с высоким риском эметогенности?
6. В чем заключается профилактика условно-рефлекторной рвоты?
7. Что считается критерием эффективности противорвотной терапии?
8. На какие группы подразделяются все побочные эффекты химиотерапии согласно рекомендациям Международного противоракового союза?
9. Какие степени токсичности химиопрепаратов требуют отсрочки или прекращения химиотерапии?
10. Чем определяется спектр токсичности таргетных препаратов?
11. В чем особенности лекарственной диареи и методов ее коррекции?
12. Назовите предрасполагающие факторы лекарственной гепатотоксичности.
13. Какие типы гепатотоксичности известны, какой клинический прогноз и метод лечения данного осложнения?

14. Какие патологические симптомы являются показанием для отмены таргетных препаратов?
15. Как осуществляется мониторинг лечения трастузумабом?
16. Назовите наиболее частую дозозависимую побочную реакцию при лечении бевацизумабом.
17. Для какого таргетного препарата очень важен мониторинг протеинурии?
18. При какой величине суточной потери белка прекращается VEGF-терапия?
19. Назовите наиболее частые нежелательные явления при лечении ингибиторами EGFR.
20. Какое самое типичное проявление кожной токсичности при лечении ингибиторами VEGFR (цетуксимабом)?
21. Какая корреляция существует между интенсивностью сыпи и эффективностью лечения EGFR таргетными препаратами?
22. Какая генная мутация при меланоме является показанием для назначения таргетного препарата вемурафениб (зельбораф)?
23. На фоне лечения каким таргетным препаратом могут возникать кератокантомы и плоскоклеточный рак кожи в качестве побочного эффекта лечения?

### **Содержание занятия**

Рассмотрение теоретической части материала состоится в лекционном зале и будет включать информацию по следующим разделам:

- 5 степеней интенсивности побочного действия противоопухолевых препаратов;
- рекомендации ВОЗ и NCIC для определения степени токсичности; характеристика эметогенного потенциала различных противоопухолевых препаратов;
- современные международные практические рекомендации по коррекции тошноты и рвоты у онкологических пациентов;
- основные клинические симптомы токсического воздействия некоторых таргетных препаратов на нормальные системы и ткани в процессе противоопухолевого лечения;
- методы коррекции наиболее частых нежелательных проявлений лекарственного противоопухолевого лечения.

Практические занятия будут проводить на базе химиотерапевтического отделения и отделения амбулаторной химиотерапии. Обязательным является

опрос слушателей с детальным разбором клинических случаев различных видов лекарственной токсичности, с уточнением наиболее приемлемых методов коррекции побочных эффектов. В завершении занятия будут подведены итоги совместной работы и оценен уровень усвоения информационного материала по теме занятия.

## УЧЕБНЫЙ МАТЕРИАЛ

Химиопрепараты, являющиеся клеточными ядами, способны повреждать практически все нормальные структуры организма. Преобладает токсическое повреждение клеток с высоким темпом пролиферации, которое проявляется широким спектром системных побочных эффектов. Наиболее типичными токсическими реакциями считаются поражения слизистых оболочек, волосяных фолликулов, кожи, костного мозга, гастроинтестинального тракта. Кроме того, имеют место побочные эффекты лечения, специфичные для отдельных противоопухолевых препаратов. В различных руководствах по лекарственной терапии злокачественных опухолей приведены классификации побочных эффектов по разнообразным категориям токсичности противоопухолевых лекарств. Наиболее полное представление о спектре побочных нежелательных явлений дает клиническая классификация побочных эффектов химиотерапии злокачественных опухолей, опубликованная в 1982 году одним из ведущих химиотерапевтов Российской Федерации профессором Гершановичем М.Л. В первом разделе этой классификации последовательно рассматриваются **осложнения, связанные с токсическим (цитостатическим) механизмом действия** химиопрепарата в качестве *местнораздражающего (неспецифического) воздействия*: токсические дерматиты, воспалительные инфильтраты и некрозы подкожной клетчатки, флебиты, асептические циститы и серозиты (плеврит, перитонит и др.). Сюда же относятся *системные, сравнительно неспецифические побочные эффекты* (миелосупрессия, диспептический синдром, поражения кожи и ее придатков, слизистых оболочек, нарушение репродуктивной функции) *и системные, сравнительно специфические побочные действия* (нейротоксическое, гепатотоксическое, панкреатотоксическое и кардиотоксическое действие, поражение легких, мочевыделительной системы, коагулопатии, поражение зрительного аппарата), эндокриннообменные, хромосомные нарушения, тератогенные эффекты, вторичное канцерогенное действие. Во втором разделе описаны **осложнения, связанные с иммунным дисбалансом**. Это интеркуррентная бактериальная, грибковая, вирусная и протозойная инфекция, обострение хронической оча-

говой инфекции, аллергические реакции, включая пульмониты, общие реакции анафилактического типа и аутоиммунные реакции (лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, васкулиты). В третьем разделе сгруппированы **осложнения, обусловленные непереносимостью цитостатика** (врожденной сверхчувствительностью, идиосинক্রазией), а также парадоксальные и несвойственные фармакологическому действию препаратов реакции (например, лихорадка и др.). В четвертом разделе подобраны **осложнения, вызванные взаимодействием в организме химиопрепарата с другими лекарственными средствами**, включая другие цитостатики. Результатом такого взаимодействия является либо *эффект усиления побочных реакций*, либо *появление несвойственных данному цитостатику побочных реакций*, либо *усиление цитостатиком токсичности других фармакотерапевтических средств*.

По времени возникновения побочные эффекты противоопухолевой лекарственной терапии подразделяют на *немедленные, ближайшие и отсроченные*. Первые возникают в течение нескольких минут, часов или максимум суток после введения цитостатика. Это могут быть тошнота и рвота, повышение температуры, резкое снижение АД, отдельные типы анафилактических и идиосинкротических реакций. Ближайшие развиваются в середине курса химиотерапии и обусловлены кумулятивной дозой цитостатиков, поэтому включают миелосупрессию, диспептический синдром, мукозиты, неврологические и аутоиммунные осложнения, нефротоксичность, миокардиопатии, токсические пульмониты и др. В качестве отсроченных побочных эффектов рассматриваются миелосупрессии, полиневриты, гепатотоксичность и другие, возникающие в пределах 1-6 недель после завершения курса химиотерапии, которые характерны для алкилирующих агентов, производных нитрозометилмочевина, винкаалкалоидов, препаратов платины. Все вышеупомянутое соответствует рекомендациям Международного противоракового союза классифицировать данные осложнения лекарственного лечения как острые, подострые, хронические и поздние. Поздние осложнения развиваются через год и более после завершения лечения и не у всех пациентов. Среди них наиболее опасными для пациентов считаются вторичный канцерогенный эффект химиотерапии, тератогенный и мутагенный эффекты. Пациенты, длительно получающие химиотерапию и/или лучевую терапию, имеют повышенный риск развития вторичных злокачественных опухолей. Парадоксально быстрое возникновение вторичных злокачественных опухолей описано при применении таргетного препарата вемурафениб в течение 6 месяцев лечения у больных метастатической меланомой.

По глубине токсичности различают 5 степеней интенсивности проявления побочных эффектов.

**Степень 0** – отсутствуют болезненные симптомы и лабораторные показатели в норме.

**Степень 1** – минимальные симптомы, не влияющие на общую активность больного, лабораторные показатели не требуют коррекции.

**Степень 2** – умеренные изменения, нарушившие нормальную жизненную активность пациента и, как следствие, выявляются измененные лабораторные показатели, требующие коррекции.

**Степень 3** – значительно выраженные нарушения со стороны органов и систем, требующие безотлагательного лечения, и повлекшие значительные отклонения лабораторных показателей. Показана отсрочка или прекращение химиотерапии.

**Степень 4** включает осложнения с угрозой для жизни пациента и требует немедленного прекращения химиотерапии с проведением реабилитационных мероприятий. Определение степени токсичности проводится согласно рекомендациям ВОЗ и NCIC, в которых детально отражены все возможные побочные эффекты лекарственной противоопухолевой терапии по органам и системам. Кроме того, степень выраженности токсических реакций зависит от общесоматического статуса пациента, который оценивается по шкале Карновского или ECOG. Снижение у пациентов функциональной активности ниже 50% по шкале Карновского или ниже 2-ой степени по ECOG является показанием для более тщательного отбора больных, подлежащих химиотерапии, либо показанием для снижения разовых доз цитостатиков.

Одними из наиболее распространенных побочных эффектов противоопухолевой лекарственной терапии являются нежелательные явления со стороны желудочнокишечного тракта. Многие противоопухолевые препараты оказывают токсическое действие на слизистые оболочки желудочнокишечного тракта, что приводит к возникновению синдрома мукозитов (стоматиты, эзофагиты, энтериты). Мукозиты являются серьезным и частым осложнением цитостатической терапии (в основном при лечении антиметаболитами), а при сочетании с лучевой терапией проявляются в тяжелой форме в виде глубокой миелодепрессии. Особое значение проблема развития мукозитов приобретает при высокодозной химиотерапии, сопровождающейся миело- и иммунодепрессией и, как следствие, активацией бактериальной и грибковой инфекции. Пациенты с проявлениями лекарственного стоматита отмечают различной интенсивности боль, затруднение питания, сухость слизистой полости рта, участки эритемы или изъязвления, кровоточивость. Для профилактики мукозитов рекомендуется тщательная санация по-

лости рта перед курсами химиотерапии, систематическая оценка состояния слизистой ротовой полости. Лечебная тактика включает полоскания с использованием противовоспалительных растворов, слабых анестетиков, метилурацила, прием мягкой не раздражающей пищи с большим количеством белка. Необходимо своевременно оценить угрозу бактериальной или грибковой инфекции, чтобы назначить соответствующую терапию. Как результат прямого токсического действия цитостатиков на эпителий тонкой и толстой кишки возникает диарея. Это секреторная диарея, то есть диарея без активации сопутствующей инфекции. Секреторная диарея является следствием нарушения баланса между всасыванием пищевых веществ, солей желчных кислот, секрета поджелудочной железы и понижением обратного всасывания электролитов и воды в дистальных отделах кишечника, +/- воспалительная реакция с образованием язв. Главная опасность развития секреторной диареи состоит в дегидратации, нарушении электролитного баланса и невозможности адекватного питания. Необходимые меры коррекции направлены на восполнение потери электролитов. С целью нормализации водно-электролитного баланса рекомендуется раствор регидрона или обильное питье изо-осмолярного раствора (1 литр воды+ 1ч.л.соли + 1ч.л.питьевой соды+ 4 ст.л. сахара+ 1 стакан фруктового сока). Поздняя диарея, связанная с метаболизмом химиопрепарата в кишечнике, обычно возникает на 2-7 сутки после химиотерапии и успешно купируется препаратом лоперамид (имодиум), который принимают по 2 капсулы каждые 2 часа до прекращения диареи, но не более 48 часов. Если диарея продолжается, показана инфузионная терапия и в отдельных случаях возможно применение сандостатина (октреотид от 0,25 до 0,5 мг 3 раза в сутки), хилак форте, линекс, энтерол. После ликвидации острых проявлений секреторной диареи при развитии дисбактериоза показано применение таких биопрепаратов как колибактерин, лактобактрин, бификол, бактисубтил и др.

Многие цитостатики обладают побочным эметогенным воздействием, которое осложняет проведение химиотерапии с первых курсов и ухудшает качество жизни пациентов. Под уровнем эметогенности понимается риск развития рвоты у пациентов, получающих тот или иной цитостатик в монорежиме без противорвотной терапии. Классификация противоопухолевых препаратов в зависимости от уровня эметогенности по рекомендациям MASCC/ESMO 2010 года разделяет известные противоопухолевые препараты на четыре группы соответственно высокому, умеренному, низкому и минимальному уровням эметогенности: *Высокий риск* развития тошноты и рвоты с частотой возникновения 90% и более присущ следующим препаратам: цисплатину, мехлорэтамину, стрептозоцину, циклофосфану в дозе 1500мг/м<sup>2</sup>

и более, кармустину (BCNU), дакарбазину, схеме AC (эпирубицин 100мг/м<sup>2</sup> или доксорубицин 60мг/м<sup>2</sup> + циклофосфан 600мг/м<sup>2</sup>), гексаметилмеламину и прокарбазину. *Умеренный риск* подразумевает развитие рвоты у 30- 90% больных и характерен для оксалиплатина, карбоплатина, цитарабина в дозе более 1 г/м<sup>2</sup>, ифосфамида, циклофосфамида в дозе менее 1500мг/м<sup>2</sup>, доксорубицина, даунорубицина, эпирубицина, идарубицина, иринотекана, азаци-тидина, бендамустина, клофарабина, алемтузумаба, а также пероральным препаратами циклофосфамиду, темозоломиду, винорельбину, иматинибу. *Низкий риск* эметогенности (рвота у 10 – 30% пациентов) отличает большинство противоопухолевых препаратов для внутривенного и перорального приема. Среди препаратов для внутривенного введения - паклитаксел, доцетаксел, митоксантрон, доксорубицин липосомальный, иксабепилон, топотекан, этопозид, пеметрексед, метотрексат, митомицин, гемцитабин, цитарабин в дозе менее 1000мг/м<sup>2</sup>, 5-фторурацил, темсиролимус, бортезомид, цетуксимаб, трастузумаб, панитумумаб, катумаксумаб. Такие противоопухолевые препараты для перорального приема как капецитабин, тегафур, флударабин, этопозид, сунитиниб, эверолимус, лапатиниб, леналидомид и талидомид характеризуются низким потенциалом эметогенности. *Минимальным эметогенным потенциалом* – проявление рвоты у менее, чем 10% больных – обладают препараты для внутривенного введения: блеомицин, бусульфан, флударабин, винбластин, винкристин, винорельбин, бевацизумаб и препараты для перорального приема: хлорамбуцил, гидроксуреа, L- фенилаланин мустард, б-тиогуанин, метотрексат, gefитиниб, эрлотиниб, сорафениб.

По срокам и механизму развития выделяют 3 основных типа тошноты и рвоты, вызванной противоопухолевыми препаратами: острую, отсроченную и условно-рефлекторную (anticipatory – переводят также как «предшествующую», «преждевременную», «рвоту ожидания»). Дополнительно выделяют неконтролируемую (breakthrough – «прорывную») и рефрактерную тошноту и рвоту.

*Острая рвота* развивается в первые 24 часа после введения химиопрепарата, отличается высокой интенсивностью, редко сопровождается тошнотой. *Отсроченная рвота* развивается на 2-5 сутки после начала химиотерапии, менее интенсивна, чем острая и, как правило, сопровождается постоянной тошнотой. Механизмы развития отсроченной рвоты остаются неясными. *Условно-рефлекторная рвота* представляет собой классический условный рефлекс на химиотерапию и/или на сопутствующие ей манипуляции и окружающую обстановку. Формируется в тех случаях, когда противоопухолевая терапия ранее сопровождалась тошнотой и рвотой. Риск ее развития увеличивается пропорционально числу проведенных курсов химиотерапии и мо-

жет сохраняться на длительное время. Ведущая роль в формировании условного рефлекса принадлежит многодневной умеренной или тяжелой рвоте. Признанным методом профилактики формирования условно-рефлекторной тошноты и рвоты является адекватное применение антиэметиков уже с первого курса химиотерапии. *Неконтролируемая тошнота и рвота* – это та ситуация, которая развивается на фоне адекватной антиэметической профилактики и требует дополнительной коррекции. *Рефрактерная рвота* – это рвота, которая возникает на последующих циклах химиотерапии при неэффективности стандартной антиэметической профилактики. Для купирования эметогенного потенциала цитостатиков используют антагонисты рецепторов серотонина, допамина (метоклопрамид), бензодиазепены (диазепам, лоразепам, альпрозолам) и кортикостероиды. Критерием эффективности противорвотной терапии является полное отсутствие (полный контроль) рвоты и тошноты в течение 24 часов (период развития острой рвоты) с момента введения противоопухолевых препаратов. Эффективными антиэметиками для профилактики острой тошноты и рвоты служат антагонисты 5-HT<sub>3</sub> рецепторов: ондансетрон, гранисетрон, трописетрон. Эти препараты обладают низкой токсичностью, включающей, главным образом, головную боль, запоры, реже наблюдается диарея, головокружение, слабость, преходящее нарушение зрения. Согласно последним результатам проведенных сравнительных исследований можно рекомендовать внутривенный или пероральный прием сетронов за 30 минут до введения высокоэметогенных и среднеэметогенных цитостатиков. Применение этих препаратов позволяет значительно уменьшить тошноту и рвоту практически у 70-90% больных, получающих высокоэметогенную химиотерапию (цисплатин в дозе 100мг/м<sup>2</sup> и выше) и практически у всех больных, получающих менее эметогенные цитостатики. В связи с тем, что антагонисты 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов имеют различный метаболизм в печени, у некоторых пациентов со сверхбыстрым метаболическим фенотипом может наблюдаться ускоренное выведение трописетрона из организма и, как следствие, развитие неконтролируемой или рефрактерной рвоты. В этих случаях целесообразна смена антиэметика. Соблюдение принципов современной противорвотной терапии предусматривает своевременное начало (с первого курса химиотерапии) и адекватную продолжительность применения антиэметиков. При *минимально эметогенной однодневной* химиотерапии профилактика тошноты и рвоты не требуется, но при *низкоэметогенной однодневной* химиотерапии для профилактики острой и отсроченной тошноты и рвоты рекомендуется применять любой из следующих трех вариантов: либо дексаметазон 8мг внутрь или в/в за 30-60 минут до химиотерапии, либо 5-HT<sub>3</sub>-блокатор внутрь, в свечах или в/в однократно за 30-60 минут до химиотера-

пии, либо метоклопрамид 10-40 мг внутрь или в/в за 30-60 минут до химиотерапии.

Установлено, что выраженный противорвотный эффект удается получить при комбинации кортикостероидов и одного из препаратов группы сетронов. Механизм противорвотного действия кортикостероидов неизвестен, хотя они давно и эффективно используются для профилактики острых и отсроченных эметических реакций. Дексаметазон не назначают дополнительно при проведении режимов химиотерапии, содержащих кортикостероиды. Кроме того, дексаметазон противопоказан при терапии интерлейкином-2 и интерферонами. Новый класс антиэметиков - антагонистов нейрокиновых рецепторов-1 (NK1) - представляет препарат *апрепитант (эменд)* – селективный блокатор нейрокиновых рецепторов. Апрепитант назначается в дозе 125мг в 1-й день за 1 час до введения химиопрепаратов в сочетании с одним из сетронов и дексаметазоном, на 2-й и 3-й день курса высокоэметогенной химиотерапии апрепитант используется в дозе 80 мг. В 2015 году на основании результатов трех исследований Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило новый антагонист рецепторов NK-1 *ролапитант* в комбинации с другими противорвотными препаратами для профилактики отсроченной тошноты и рвоты у онкологических пациентов. Отсроченная тошнота и рвота развивается в период от 24 до 120 часов после химиотерапии и существенно влияет на качество жизни больных, приводя к дегидратации, нарушению питания и потере веса. При проведении однодневной химиотерапии цитостатиками со среднеэметогенным потенциалом профилактика тошноты и рвоты, начатая одновременно с курсом химиотерапии, продолжается в течение трех дней. (таб.1)

Таблица 1.

*Профилактика острой и отсроченной тошноты и рвоты при среднеэметогенной химиотерапии.*

ГРУППА	ПРЕПАРАТ	День 1	День 2	День 3
глюкокортикоид	дексаметазон	8-12мг внутрь или в/в за 30-60мин. до х/т	8 мг внутрь	8 мг внутрь
Блокатор-5HT3-рецепторов	Ондансетрон ( <i>зофран</i> )	8-16мг в/в капельно	или 16-24мг внутрь за 30-60минут до химиотерапии	
	Гранисетрон ( <i>китрил</i> )	1-3мг в/в или 2мг внутрь	за 30-60 минут до химиотерапии	
	Трописетрон ( <i>тропиндол</i> ) ( <i>навобан</i> )	5мг в/в или внутрь	за 30-60 минут до химиотерапии	

Возможно дополнительное назначение препаратов из группы бензодиазепинов (лоразепам 0,5-2 мг внутрь или в/в каждые 4-6 часов) и ингибиторов протонной помпы.

У пациентов, получающих многодневную химиотерапию, граница между острой и отсроченной тошнотой и рвотой стирается, индивидуальное значение приобретает величина эметогенности, вводимых в разные дни, цитостатиков. Поэтому антиэметики назначают ежедневно, исходя из величины эметогенного потенциала химиопрепаратов.

- Антагонист 5-НТЗ-рецепторов должен быть назначен до первого введения средне- и высокоэметогенного цитостатика.
- Дексаметазон должен быть назначен внутрь или в/в в 1-й день введения средне- или высокоэметогенного цитостатика, а затем 2-3 дня после химиотерапии.
- Апропитант может быть назначен при высокоэметогенной многодневной химиотерапии с высоким риском развития отсроченной тошноты и рвоты в дозе 125 мг в первый день и 80 мг со 2 по 5 дни химиотерапии.

Профилактика условно-рефлекторной рвоты начинается с применения регулярной оптимальной профилактики острой тошноты и рвоты на каждом цикле химиотерапии. Можно назначать лоразепам по 0,5-2 мг на ночь накануне и утром перед химиотерапией. Допускается использование психотерапии, гипноза, акупунктуры, методов арт-терапии. **Гепатотоксичность, индуцированная противоопухолевой лекарственной терапией** подразумевает появление патологических процессов в ткани печени при применении лекарственных агентов в терапевтических дозах. Токсическое действие цитостатиков на здоровые ткани печени принципиально возможно при любых видах химиотерапии. Чаще лабораторные признаки гепатотоксичности проявляются при лечении метотрексатом, антиметаболитами из группы фторпиримидинов, дактиномицином, L-аспарагиназой, дакарбазином, циклофосфаном, натуланом. Выделяют следующие предрасполагающие факторы лекарственной гепатотоксичности:

- Женский пол и пожилой возраст
- Токсические потенциалы препаратов и назначение нескольких цитостатиков одновременно.
- Доза и длительность приема препаратов.
- Постоянное употребление алкоголя.
- Индивидуальные различия в метаболизме цитостатиков детерминированные генетически.

- Фоновые системные заболевания: наличие заболеваний почек и патологии сердечнососудистой системы.

- Наличие в анамнезе заболеваний печени любой этиологии.

Диагностика гепатотоксичности часто затруднена необходимостью своевременной дифференциальной диагностики с уже имеющимися заболеваниями печени другой этиологии. В практике врача-онколога при первичной диагностике гепатотоксичности используются критерии, предложенные в 1989-1990гг. Советом международных медицинских научных организаций (CIOMS). Эти критерии базируются только на анализе лабораторных показателей. На основании определенных изменений лабораторных показателей состояния функции печени выделяют следующие типы лекарственной гепатотоксичности:

*Гепатоцеллюлярный тип или печеночный цитоллиз* – повышение АЛТ более чем в 2 раза выше верхней границы нормы без или в сочетании с повышением щелочной фосфатазы, но при этом соотношение полученных величин АЛТ/Щф по отношению к норме составляет не менее 5. Этот тип лекарственной гепатотоксичности встречается в 2 из 3 случаев.

*Холестатический тип повреждения ткани печени* – отмечен изолированным увеличением щелочной фосфатазы в 2 раза и более выше нормы или соотношение АЛТ/ЩФ менее 2.

*Смешанный тип повреждения печени* – сопровождается повышением АЛТ в 2 раза выше нормы и повышением щелочной фосфатазы, причем соотношение АЛТ/ЩФ более 2, но не превышает 5.

*Острое повреждение печени* – изменения печеночных тестов нормализуются менее чем за 3 месяца.

*Хроническое повреждение печени* - изменения печеночных тестов нормализуются более чем за 3 месяца (не путать с хроническими заболеваниями печени для которых нужна морфологическая диагностика).

*«Изменение уровня печеночных тестов»* - этим термином обозначают изолированное повышение АЛТ, ЩФ и уровня общего билирубина или их сочетанное повышение.

При лекарственной гепатотоксичности повышение АЛТ является наиболее чувствительным тестом. При благоприятном исходе гепатотоксичности показатели АЛТ нормализуются в течение нескольких недель, при прогрессировании наблюдается повторное повышение уровня аминотрансфераз. До 90% случаев гепатотоксичности представлены острым лекарственным гепатитом, острым холестатическим гепатитом и смешанным гепатитом. В случае длительного и, в особенности, многомесячного поддерживающего лечения нарушения функции печени могут носить более серьезный и даже

необратимый характер. Например, антиметаболиты (5ФУ, меркаптопурин, метотрексат, гемцитабин) могут вызвать развитие венооклюзивной болезни, холестаза, прямое повреждение гепатоцитов; противоопухолевые антибиотики способны повреждать мембрану гепатоцитов с образованием свободных радикалов. Алкилирующие агенты (циклофосфан, тиоТЭФ) могут приводить к развитию центрлобулярного или перипортального повреждения и холестаза. Производные платины способны вызывать жировой гепатоз, неалкогольный стеатогепатит, венооклюзивную болезнь. Винкаалкалоиды и таксаны обладают потенциальной способностью к различным токсическим повреждениям печени, включая неалкогольный стеатогепатит. Вено-окклюзивная болезнь печени проявляется нетромботической облитерацией мелких ветвей печеночной вены и быстрым развитием гипербилирубинемии, асцита и болезненной гепатомегалии. Прогноз неопределенный, но в 70% случаев веноокклюзивная болезнь обратима. Обычно при соблюдении принципов применения цитостатиков признаки токсического действия ограничиваются повышением уровня трансаминаз и в отдельных случаях – небольшой гипербилирубинемией. Повышение активности aminотрансфераз (АЛТ) в 1,5-5 раз по сравнению с верхней границей нормы рассматривается как умеренная гиперферментемия, в 6-10 раз - как гиперферментемия средней степени и, более чем в 10 раз - как высокая гиперферментемия. Для нормализации лабораторных показателей целесообразно снижение доз химиопрепаратов, увеличение интервала между курсами химиотерапии или отмена курса химиотерапии. Значительное улучшение метаболических процессов в печени инициирует гепатотропная терапия. Гепатопротекторы – это разнородная группа лекарственных средств, препятствующих разрушению клеточных мембран. Гепатопротекторы повышают функциональную способность клеток печени к синтезу, детоксикации и выведению различных биологических продуктов, стимулируют регенерацию гепатоцитов, обладают противовоспалительными, антиоксидантными, иммуномодулирующими свойствами, препятствуют фиброзированию печени. Кроме витаминотерапии, препаратов расторопши, эссенциале и других рекомендуется применение препарата Адеметионин. Патогенетическим обоснованием назначения адеметионина является затяжное течение лекарственного гепатита. Курсовые дозы – 400-800мг/сут., курс лечения не менее 30 дней. Стандартная схема применения адеметионина предусматривает двухэтапный курс лечения. На первом этапе препарат вводят в/в капельно или струйно медленно в высокой дозе 1600мг (обычно 2-3 недели) с последующим переходом на пероральный прием в стандартной (800мг) либо высокой суточной дозе (1600мг) до устойчивой нормализации функционального состояния печени (не менее 30 дней). С целью биодоступ-

ности адеметионин принимают между приемами пищи. Препарат нормализует уровень трансаминаз у 100% пациентов с 1-ой степенью гепатотоксичности без изменения схем химиотерапии.

В последние десятилетия изменение подходов в стратегии противоопухолевого лекарственного лечения реализуется внедрением в клиническую онкологию таргетных препаратов. Тем не менее, клиническая польза этих препаратов не всегда сопоставима с профилем безопасности. Таргетная терапия является абсолютно новой стратегией противоопухолевого лечения и представлена новейшими лекарственными средствами, побочные эффекты которых еще окончательно не систематизированы в специальной учебной литературе. Информационный материал содержится в научных статьях, в клинических обзорах, в докладах на научных конференциях, в обзорах многоцентровых проспективных исследований, в официальных газетах Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) и в других изданиях. В принципе каждый таргетный препарат обладает своими уникальными побочными эффектами, которые подробно регистрируются при получении документального подтверждения его эффективности и затем кратко перечисляются в инструкции, что обеспечивает лицензирование препарата. В настоящее время к клиническому применению разрешены таргетные препараты ингибиторы передачи сигнала в клетки (*иматиниб, сунитиниб, сорафениб, лопатиниб, гефетиниб, эрлотиниб, дазатиниб, нилотиниб, пазопаниб*), моноклональные антитела (*трастузумаб, ритуксимаб, бевацизумаб, цетуксимаб, панитумумаб, ниволумаб, пембролизумаб*), ингибиторы тирозинкиназы второго поколения –афаниб, ингибиторы BRAF/MEK (*вемурафениб, дабрафениб, траметиниб*). Ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) показаны для лечения колоректального рака (*панитумумаб, цетуксимаб*), немелкоклеточного рака легкого (*гефетиниб, эрлотиниб*), плоскоклеточного рака головы и шеи (*цетуксимаб*), рака поджелудочной железы (*эрлотиниб*). Клинические исследования данной группы препаратов при других злокачественных опухолях продолжаются и одновременно регистрируются новые таргетные препараты, об эффективности которых при различных злокачественных опухолях докладывают на регулярных международных онкологических конгрессах. Таргетные препараты способны перевести активный опухолевый процесс в относительно длительно протекающее хроническое заболевание. В отличие от химиотерапии мишени таргетных препаратов неспецифичны, так как они существуют и в нормальных тканях, обеспечивая их физиологические функции (рост, дифференцировку, репарацию и т.д.). Поэтому токсический спектр таргетной терапии определяется механизмом действия и распределением препарата в организме, дозой и длительностью

его применения, а также временем полужизни таргетного препарата. Побочные эффекты, связанные с таргетной терапией, являются результатом биологического действия препаратов этой группы. Они, как правило, обратимы, но в ряде случаев могут стать жизнеугрожающими. Например, **побочные реакции со стороны кожи** связаны с тем, что рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) в норме экспрессируется в клетках фолликулярного эпителия, кератиноцитах, потовых и сальных железах, капиллярах дермы. Блокада EGFR таргетными препаратами приводит к повышенной экспрессии регулятора роста p27 (Kip1), следствием чего является нарушение пролиферации клеток, фолликулиты и сыпь. Чаще всего нежелательные явления, связанные с ингибиторами EGFR, развиваются в результате сопутствующего ингибирования физиологических сигналов рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR) в коже. В настоящее время общепризнано, что это классовый эффект всех ингибиторов EGFR. Наиболее типичным проявлением кожной токсичности является угревидная сыпь. Она отличается от возрастных угрей отсутствием комедонов. Угревидноподобная сыпь встречается у 85% больных на фоне терапии *цетуксимабом*. Как правило, она появляется в пределах 2 недель после начала лечения. Наиболее часто сыпь располагается в области лица (носогубной треугольник, подбородок, периорбитальные зоны) и на коже груди, спины, плеч. Специфическим проявлением токсичности *панитумумаба* является акнеподобная сыпь, зуд, сухость и трещины кожи, паронихии. Практически во всех клинических исследованиях ингибиторов EGFR показана достоверная взаимосвязь между развитием кожной сыпи, степенью ее выраженности и эффективностью лечения. Наиболее частыми дерматологическими реакциями со стороны кожи являются акнеподобная сыпь (папуло-пустулезная), сухость кожных покровов и кожный зуд; со стороны ногтей – паронихии; со стороны волос – трихомегалия, гипертрихоз. Первым симптомом, появляющимся в первые 2-3 недели лечения является акнеподобная папулопустулезная сыпь в сопровождении зуда. После 2-4 месяцев терапии интенсивность сыпи обычно уменьшается и ведущими симптомами становятся паронихии, сухость кожи и кожный зуд. В соответствии с официальными рекомендациями в случае выраженной кожной токсичности (3-4 степень) терапию моноклональными антителами (*панитумумаб*, *цетуксимаб*) следует приостановить на время, пока эти проявления станут соответствовать 1-2 степени, но одновременно следует помнить о зависимости лечебного эффекта от степени выраженности дерматологических реакций, чтобы избежать неоправданной отмены препарата. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты на фоне противоопухолевого лечения мультикиназными ингибиторами (*сорафениб*, *сунитиниб*, *акситиниб*, *гефитиниб*, *иматиниб*, *BRAFинги-*

*биторы вемурафениб и дабрафениб*) проявляются лишь в легкой форме. Эти побочные реакции регистрировали в клинических исследованиях в виде кожных реакций, включая ладонно-подошвенный синдром; повышенного артериального давления, кровотечений, диареи, усталости. Сравнительно часто возникает ладонно-подошвенный синдром. Он проявляется в виде покраснений, отечности, болевых ощущений, а в некоторых случаях – в виде образования пузырьков на ладонях и подошвах. Патогенез ладонно-подошвенного синдрома обусловлен тем, что эти препараты выделяются через потовые железы, создавая большую концентрацию в коже ладоней и стоп, где и осуществляется их прямое токсическое действие. При использовании препарата *иматиниб* данный побочный эффект встречается очень редко. Так как в объяснении феномена ладонно-подошвенного синдрома допускаются и несколько других гипотез, единого патогенетического механизма развития данного синдрома еще не принято. Побочные реакции известных таргетных препаратов не ограничиваются проявлением только кожной токсичности. Серьезные нежелательные явления наблюдаются со стороны сердечно-сосудистой системы, дыхательной системы, мочевыделительной системы, желудочно-кишечного тракта, ЦНС и другие. Лечащий врач должен своевременно оценивать угрозу развития токсических эффектов таргетных препаратов и быть осведомленным в вопросах коррекции иммунообусловленных нежелательных явлений со стороны таргетной терапии.

***Побочные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы*** могут быть представлены в виде изменений артериального давления, нарушений на ЭКГ, аритмий, перикардитов, ишемии миокарда, инфаркта миокарда, кардиомиопатий, сердечной недостаточности (чаще левожелудочковой), тромбэмболических осложнений. Кардиотоксичность может развиваться во время лечения или после его окончания. Условно выделяют два типа кардиотоксичности: I тип – необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов. Степень повреждения миокарда в этом случае зависит от кумулятивной дозы препарата. Таким воздействием на миокард обладают антрациклины. II тип – обратимая дисфункция кардиомиоцитов за счет митохондриальных и протеиновых повреждений. Этот тип наиболее характерен для трастузумаба и не зависит от кумулятивной дозы. Но трастузумаб также может инициировать развитие необратимой дисфункции левого желудочка и сердечной недостаточности у пациентов, имеющих сопутствующую сердечно-сосудистую патологию, или потенцировать кардиотоксичность I типа у лиц с предшествующим лечением антрациклинами. В качестве факторов риска кардиотоксичности I типа рассматриваются следующие:

- высокая кумулятивная доза,

- внутривенное болюсное введение препарата,
- высокая разовая доза
- совместное использование других кардиотоксичных препаратов (циклофосфамид, трастузумаб, паклитаксел и др.),
- предшествующая лучевая терапия,
- женский пол,
- возраст менее 15 и более 65 лет,
- имеющиеся сердечно-сосудистые заболевания, особенно гипертоническая болезнь, ИБС, дисфункция левого желудочка,
- повышенный вес,
- повышение уровня биомаркеров (тропонин) во время и после лечения антрациклинами.

В качестве факторов риска кардиотоксичности II типа рассматриваются несколько следующих:

- предшествующая/одновременная терапия антрациклинами;
- фракция выброса левого желудочка менее 55%;
- сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания;
- возраст старше 55 лет;
- индекс массы тела более 25кг/м<sup>2</sup>.

Внедрение новых противоопухолевых препаратов, новых комбинаций таргетных, цитотоксических или цитостатических лекарственных средств нередко приводит к увеличению частоты кардиотоксичности. Например, на фоне терапии бевацизумабом артериальная гипертензия занимает первое место. Влияние бевацизумаба на артериальное давление является дозозависимым, а продолжительность гипертензии определяется временем подавления VEGF (сосудистого фактора роста). В клинических исследованиях II фазы у больных почечно-клеточным раком артериальная гипертензия на фоне терапии бевацизумабом 10мг/кг наблюдалась в 36% случаев, а в другой группе больных на фоне дозы 3мг/кг – всего в 3%. Патогенез артериального и венозного тромбоза связан с апоптозом эндотелиальных клетки и нарушением их взаимодействия с тромбоцитами. Тромбозы на фоне терапии бевацизумабом встречаются от 0,6 до 3% по сравнению в контрольной группой – 0,4-1,4%. Клинически они проявляются в виде сердечной или мозговой ишемии, реже возникают тромбозы периферических артерий. Показанием для отмены таргетных препаратов являются клинические проявления тромбоза. Острый коронарный синдром, в том числе инфаркт миокарда, и тромбэмболические осложнения на фоне терапии сорафенибом регистрируются в 3 раза чаще,

чем в контрольной группе. Применение сунитиниба в монорежиме может вызвать кардиомиопатию. Одной из гипотез, объясняющих высокую кардиотоксичность трастузумаба, является то, что он может стимулировать специфический внутриклеточный сигнал в кардиомиоцитах и опосредовано снижать продукцию АТФ, в результате чего и развивается дисфункция миокарда. На сегодняшний день нет доказательной базы о том, что редукция дозы или отмена терапии позволит уменьшить признаки сердечной недостаточности. Решение о продолжении лечения принимается в каждом конкретном случае индивидуально и зависит от тщательного мониторинга (эхокардиография) и раннего выявления дисфункции левого желудочка. У всех пациентов, получающих противоопухолевое лечение потенциально кардиотоксичными препаратами, необходимо осуществлять контроль состояния сердечно-сосудистой системы с целью раннего выявления дисфункции левого желудочка. В период адъювантной терапии антрациклинами и/или трастузумабом мониторинг функции сердечно-сосудистой системы следует проводить перед началом терапии и далее через 3, 6, 9, 12, 18 месяцев. Более частый контроль возможен по клиническим показаниям. Оценка функции сердечно-сосудистой системы рекомендуется через 4 и 10 лет после терапии антрациклинами у пациентов моложе и старше 15 лет при превышении кумулятивной дозы антрациклинов в динамике лечения.

***Побочные реакции со стороны дыхательной системы*** заключаются в развитии двусторонних инфильтратов в легких, либо интерстициальной пневмонии или облитерирующего бронхиолита. Одним из механизмов развития интерстициального пульмонита является нарушение пролиферации эпителиальных клеток на фоне терапии ингибиторами EGFR (рецептор эпидермального фактора роста) подобно развитию блеомицин-индуцированного легочного фиброза. Предлагаются различные гипотезы для объяснения этого феномена. В ряде клинических исследований было показано, что частота интерстициального пневмонита у больных азиатской расы выше в 2-3 раза по сравнению с европейцами (3,4% и 1% соответственно). Основным методом лечения интерстициального пульмонита являются высокие дозы кортикостероидов (внутривенное введение метилпреднизолона от 2мг/кг/в сутки до 1гр/сутки) в течение 2-3 дней (пульс-терапия) с последующим переходом на поддерживающие дозы (20-30мг в сутки для перорального преднизолона).

***Нежелательные побочные явления со стороны мочевыделительной системы*** проявляются в виде бессимптомной протеинурии, микроангиопатии, нефротического синдрома, а в отдельных случаях может возникнуть острая почечная недостаточность. Пациенты, получающие бевацизумаб, перед каждым его введением должны выполнять дипстик-анализ мочи с целью

мониторинга протеинурии. Суточную потерю белка измеряют при наличии 2+ в тест-полосках. Временное прекращение VEGF терапии рекомендуется в случае суточной потери белка от 2 до 3,5 гр. Полностью прекратить таргетную терапию следует при проявлениях нефротического синдрома.

**Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта** обусловлены многими факторами, среди которых ишемические изменения в кишечной стенке, нарушения неоваскуляризации, повышенная активация тромбоцитов и другие. В итоге могут возникать перфорации и фистулы, осмотическая диарея, гипербилирубинемия и повышение трансаминаз. Гепатотоксичность на фоне приема ингибиторов EGFR регистрируется в 10% случаев (2% - 2-3 степень токсичности). Диарея на фоне лечения цетуксимабом и панитумумабом встречается до 21% случаев, а на фоне лечения эрлотинибом и лапатинибом диарея регистрируется у 40-60% больных. При этом почти в 10% отмечается 3-4 степень токсичности. Низкий уровень перфорации кишечной стенки (2-4%) увеличивает показатель летальности до 21,7%. Риск развития подобных осложнений увеличивается у больных КРР, раком желудка, яичников, поджелудочной железы.

**Кровотечения и особенности заживления ран на фоне лечения ингибиторами VEGF/VEGFR** зарегистрированы при таргетной терапии рака легкого, КРР и гастроинтестинальных опухолей. На фоне терапии бевацизумабом в 20-40% встречается умеренное спонтанное кровотечение из слизистых и кожи, чаще имеет место носовое кровотечение. Безусловно локализация опухоли влияет на риск кровотечения. Примером кровотечения из опухоли являются тяжелые легочные кровотечения при лечении бевацизумабом больных немелкоклеточным раком легкого, зарегистрированные в ходе клинических испытаний. У пациентов с диссеминированным колоректальным раком на фоне терапии бевацизумабом было зарегистрировано желудочно-кишечное кровотечение в 24% случаев по сравнению с 6% в контрольной группе. На фоне терапии сорафенибом у 8% больных диссеминированной меланомой отмечалось кровоизлияние в ЦНС. В контрольной группе подобных осложнений не было. У 3% больных с гастроинтестинальной опухолью на фоне терапии сунитинибом было зарегистрировано кровотечение тяжелой степени по сравнению с отсутствием данного побочного эффекта в группе плацебо.

Заживление ран является комплексным процессом, включающим регуляторные взаимодействия между эндотелиоцитами, тромбоцитами и каскадом коагуляции. Блокада VEGFR приводит к нарушению неоваскуляризации и гипоксии тканей. Это отрицательно влияет и на процесс заживления ран. Не определено точное время выполнения хирургических вмешательств после

отмены ингибиторов VEGF/VEGF. Имеет значение время полужизни таргетного препарата. Время полужизни бевацизумаба составляет 20 дней, (в среднем 11-15 дней), остаток препарата может метаболизироваться в течение от одной недели до месяца. Время полужизни ингибиторов тирозинкиназ короткое, менее 24 часов. Осложнения со стороны раны после экстренной операции на фоне терапии ингибиторами ангиогенеза развиваются в 13% случаев (10 пациентов из 75). **Иммунообусловленные нежелательные явления** при применении моноклональных антител в онкологической практике часто требуют привлечения врачей других специальностей: гастроэнтерологов, гепатологов, эндокринологов, дерматологов, хирургов. Это связано с тем фактом, что наблюдаются самые разнообразные дозозависимые системные побочные эффекты со стороны кишечника, гипофиза, щитовидной железы, кожи, включая лейкопении, утомляемость, миалгии, артропатии и т.д. Для лечения иммунообусловленных побочных реакций разработаны терапевтические алгоритмы, описанные в инструкциях к таким противоопухолевым препаратам, но детальное рассмотрение спектра всех токсических побочных эффектов и способов их коррекции описываются исследователями в рамках клинических испытаний по каждому новому препарату. Наглядным примером является рассмотрение спектра иммунообусловленных нежелательных явлений у пациентов с диагнозом метастатической меланомы, получавших таргетный препарат *ипилимумаб* в дозе 10мг/кг 4 раза каждые 3 недели. Ипилимумаб – один из новых перспективных биотерапевтических препаратов, обладающих способностью восстановления иммунного контроля организма над опухолью. Общая частота нежелательных явлений, обусловленных ипилимумабом, составила 84,6%, из которых иммунообусловленные побочные явления любой степени тяжести наблюдались у 72,3% пациентов. Иммунообусловленные побочные реакции III и IV степени наблюдались у 25,2% пациентов и включали в основном явления со стороны желудочно-кишечного тракта (12%), печени (7%), кожи (3%), органов эндокринной системы (3%). Для этих побочных эффектов характерно определенное время развития. Первыми (через 2 – 3 недели лечения, т.е., введения одной дозы ипилимумаба) возникают побочные эффекты со стороны кожных покровов. Затем через 6 – 7 недель (после введения 2-3 доз) развиваются явления со стороны ЖКТ и печени, и, наконец, в среднем через 9 недель после введения последней дозы ипилимумаба проявляются эндокринные нежелательные явления (после получения 3-4 доз). Частота иммунообусловленных нежелательных явлений III – IV степени увеличивается с возрастанием дозы ипилимумаба: по сравнению с побочными эффектами на фоне дозы 3мг/кг при дозе 10мг/кг частота нежелательных явлений возростала более, чем на 20% .

Уникальный механизм действия препарата объясняет его особый профиль нежелательных явлений, относящихся к категории иммунозависимых, так как в основе этих явлений лежит аутоиммунное воспаление. Побочные эффекты со стороны ЖКТ в виде диареи возникают с частотой до 44%. Диарея может сопровождаться колитом, который может привести к кишечной непроходимости и перфорации кишки. При персистирующей диарее II степени тяжести или диарее I-II степени, сопровождающейся кровотечением, рекомендуется эндоскопическое исследование для уточнения характера колита.

Наиболее детально изучены побочные эффекты таргетного препарата *вемурафениб* в рамках открытого многоцентрового клинического исследования при участии 44 стран, в котором оценивалась безопасность и эффективность лечения метастатической меланомы. В программу лечения было включено 3226 больных, из которых 2354 пациента прервали прием вемурафениба: по причине дальнейшего прогрессирования меланомы - 1860 человек и из них 531 больной продолжили лечение другими препаратами ( ипилимумаб – 174, дакарбазин – 79, темозоломид – 55 б-ных): из-за развития побочных эффектов лечение прервали 184 пациента: из-за смерти от основного заболевания – 127 больных. В конечном итоге лечение вемурафенибом продолжено у 868 больных с диагнозом метастатической меланомы. Среднее время продолжительности лечения составило 5 – 6 месяцев, медиана наблюдения за больными – 11, 5 месяцев. У 87% больных побочные эффекты были связаны с приемом вемурафениба. Преобладали побочные эффекты 1-2 степени: сыпь – 49%, артралгии – 39%, усталость – 34%, реакции повышенной светочувствительности – 31%, алопеция – 26%, тошнота -19%. У 46% больных отмечены побочные эффекты 3 и 4 степени, среди которых нарушения функции печени – 5%, сыпь – 5%, артралгии – 3%, у 7 больных развился острый панкреатит, у 54 пациентов с анамнезом ИБС и гипертонической болезни – сердечная аритмия. Среднее время до развития побочных реакций 3 и 4 степени составило 1,7 месяца. У 1398 больных побочные реакции 3 и 4 степени развились непосредственно перед дальнейшим прогрессированием меланомы. У пациентов 75 лет и старше чаще наблюдались побочные эффекты 3 и 4 степени, которые приводили к прерыванию лечения. Среди них преобладали кератоакантомы и плоскоклеточные раки кожи (45 больных). Частота других вторичных опухолей, включая новые первичные меланомы (43 больных), была низкой, но несколько выше, чем ожидалось в таком обширном клиническом исследовании (более чем 3 000 больных и при медиане наблюдения более 1 года). Имели место 10 случаев новых опухолей: 1 – плоскоклеточный рак полости рта, 1 случай прогрессирования сопутствующей карциномы

вульвы, 3 случая Т-клеточной лимфомы кожи (грибовидный микоз), 1 случай колоректального рака, 1 случай прогрессирования хронического лимфолейкоза, 1 случай саркомы Капоши, 2 случая рака мочевыводящих путей.

Глобальное повышение уровня заболеваемости меланомой инициирует усиленную разработку новых препаратов, среди которых, кроме вемурафениба, появились дабрафениб, траметиниб, недавно зарегистрированные в США и Европе. Появление новейших препаратов для лечения меланомы в определенной степени изменило представления о потенциальной излечимости этого фатального диагноза. С появлением новых противоопухолевых препаратов у пациентов с гемобластомами укрепился шанс продлить жизнь на долгие годы. Стремительный научный прогресс в фундаментальной онкологии, породивший создание множества новых противоопухолевых препаратов, способен в перспективе создать мир, где рак будет таким же хроническим заболеванием, как сахарный диабет. Поэтому раннее и, особенно, отсроченное (на фоне длительного приема препарата) развитие побочных осложнений представляет огромное значение для качества жизни онкологических пациентов. В настоящее время для лечения специфических побочных реакции, обусловленных таргетными препаратами, нет рекомендаций, основывающихся на рандомизированных сравнительных клинических исследованиях. Данное методическое пособие составлено на основе обзора специальной литературы (статей, докладов по небольшим когортным исследованиям и ограниченных данных о небольших проспективных рандомизированных клинических исследованиях), а также на основе заключений экспертов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под редакцией Н.И.Переводчиковой. Научно-практическое издание 2005, 699 стр.
2. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSCO) / под редакцией: В.М.Моисеенко. – М.: Общество онкологов-химиотерапевтов, 2013. – 384 с.
3. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей. Практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии. 2015, 454 стр.
4. В.А.Чубенко. Осложнения таргетной терапии. Официальная газета Российского общества клинической онкологии, 2012. - выпуск 9, стр.3-7.
5. В.А.Чубенко. Лечение иммунообусловленных нежелательных явлений при применении моноклональных антител в онкологической практике. Официальная газета Российского общества клинической онкологии, 2012. - выпуск 9, стр. 8-10.
6. Два новых таргетных препарата: рамуцирумаб для лечения рака желудка и серитиниб для лечения метастатического ALK-позитивного немелкоклеточного рака легкого. / Официальная газета Российского общества клинической онкологии, 2014. - выпуск 4, стр. 7
7. Приобретенная резистентность к таргетной терапии у больных распространенным немелкоклеточным раком легкого: новые препараты и новые подходы. / Официальная газета Российского общества клинической онкологии, 2014. - выпуск 1, стр. 7-12.
8. Б. Я. Алексеев, А.С. Калпинский, К.М.Нюшко и др. Акситиниб в последовательной таргетной терапии больных метастатическим раком почки. / Онкоурология, N3, стр.83-89, 2014.
9. Ниволумаб в терапии метастатического почечно-клеточного рака: результаты рандом изированного исследования 2 фазы. / Официальная газета Российского общества клинической онкологии, 2015. - выпуск 1, стр. 12.
10. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 Published: May 28, 2009 (v4.03: June 14, 2010) <http://ctep.cancer.gov>
11. James Iarkin, Michele Del Vecchio et al. Vemurafenib in patients with BRAF V600 mutated metastatic melanoma: an open-label, multicentre, safety study. / Lancet Oncology 2014. P.1-46

Учебное издание

**Костецкая** Татьяна Владимировна

**ОСНОВНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ И  
ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ  
ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ**

Учебно-методическое пособие

Ответственная за выпуск Т.В. Костецкая

Подписано в печать 25. 11. 2015. Формат 60x84/16. Бумага «Discovery».

Печать ризография. Гарнитура «Times New Roman».

Печ. л. 1,63. Уч.- изд. л. 1,19. Тираж 50 экз. Заказ 333.

Издатель и полиграфическое исполнение –

Белорусская медицинская академия последипломного образования.

Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,  
распространителя печатных изданий № 1/136 от 08.01.2014.

220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 3.