



Искусство и наука управления токсическим воздействием химиотерапии

Сандра Куртин, RN, MS, AOCN, ANP-C
Медсестра расширенной практики в области
онкологии/гематологии
Центр онкологии Аризоны
Доцент кафедры сестринского дела медицинского
факультета Университета Аризоны
Тусон, Аризона

Данный материал подготовлен экспертами ONS и переведен в рамках проекта Ассоциации медицинских сестер России, поддержанного Благотворительным фондом Бристоль-Майерс Сквибб

Переопределение целей лечения

- Традиционные измерения клинических исследований были сфокусированы на выживаемости и излечении
- В последнее время начинают проводить исследования, направленные на прогресс выживаемости при ограниченной токсичности
- Научные данные для обеспечения долгосрочной безопасности также могут дать исследования препаратов или стратегий по управлению симптомами
- В дизайн клинических исследований также должен войти вопрос экономической эффективности лечения рака

Психосоциальные последствия

- Внешний вид
- Страх возобновления «ожидаемая продолжительность жизни»
- Горе и потеря
- Воссоздание и поддержка дружеских связей, социальной и профессиональной роли
 - Источники поддержки: семья и друзья, работа и коллеги, медработники, религиозные и духовные убеждения
- Грусть и депрессия
- Поиск специализированной поддержки
- Стоимость лечения

От диагноза к выживанию

- Непрерывная профилактика и поддержка здоровья
- Эффективная коммуникация между медработниками
- Поощрение пациента к регулярному посещению терапевта и других специалистов поликлиники во время активной фазы лечения рака
- Проведение скрининга, рекомендованного для отдельных возрастных групп
- Ведение записей о лечении и создание плана выживания

Ассоциация медицинских сестер России - Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс Сквибб

Поддержка надежды

- Рациональные ожидания и жизнерадостность?
- Высказанное слово – самое сильное лекарство
- Лечение – часто самый главный источник надежды
- Пациенты могут минимизировать токсичность препаратов из-за страха прерывания лечения
- Выбор всегда очень индивидуален и требует понимания ситуации и имеющихся вариантов
- Определение баланса между интенсивностью лечения и прогнозом заболевания остается самым серьезным вызовом

Ассоциация медицинских сестер России -
Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс
Сквибб

Опрос пациентов, у которых выявлен колоректальный рак III или IV стадии

- Ощущение того, что жизнь остановилась
 - Утрата контроля, нарушение ежедневной деятельности
- Опыт взаимодействия с врачами
 - В них видят только пациента, но не человека, не личность
- Ощущение неготовности ко всему
- Обдумывание родительских задач
- Вопрос «Почему Я?»
 - Последствия болезни для себя и семьи
- Способность справиться и сохранить надежду

Ассоциация медицинских сестер России -
Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс
Сквибб

Сохранение вариантов лечения.

Клинические последствия

- Непрерывный мониторинг и активное управление токсическим воздействием лечения или болезни
- Обдумать ко-морбидные заболевания и оценить мультимедикаментозную терапию
- Применение пациентом и его близкими альтернативной или нетрадиционной терапии
- Принести пациенту облегчение вне зависимости от результата
- Непрерывность – ключевая задача

Сохранение вариантов лечения

- Критерии для включения пациента в исследование:
 - Адекватное состояние
 - Отсутствие острых или не пролеченных инфекций или сопутствующих заболеваний
 - Неприменение препаратов со степенью токсичности 3 или иногда и со степенью 2
 - Ожидаемая продолжительность жизни 6 месяцев

Основные принципы токсического воздействия, связанного с лечением рака

- Любая системная или местная терапия потенциально токсична
- При долгосрочных планах лечения следует оценить накопительную или суммарную токсичность
- По каждому пациенту нужно оценить физиологически и хронологически сопутствующие болезни и назначенные в связи с ними препараты

Дефицит памяти
Баланс
Головная боль
Дефицит слуха и зрения
Алопеция
Трихомегалия
Кожные реакции
Сухость кожи

Усталость
Анорексия
Боль
Вторичный рак

Остеонекроз
Dental Carries
Мукозиты
Сухость
Стоматиты
Гипотиреоз

Фиброз легких
Реактивная болезнь
легких
Легочная эмболия

кардиомиопатия
Аритмия
Гипертония

Гепатомегалия
Обструкция желчных
путей
Вено-облитерир
эндартериит
Панкреатит
Запор/диарея
Тошнота

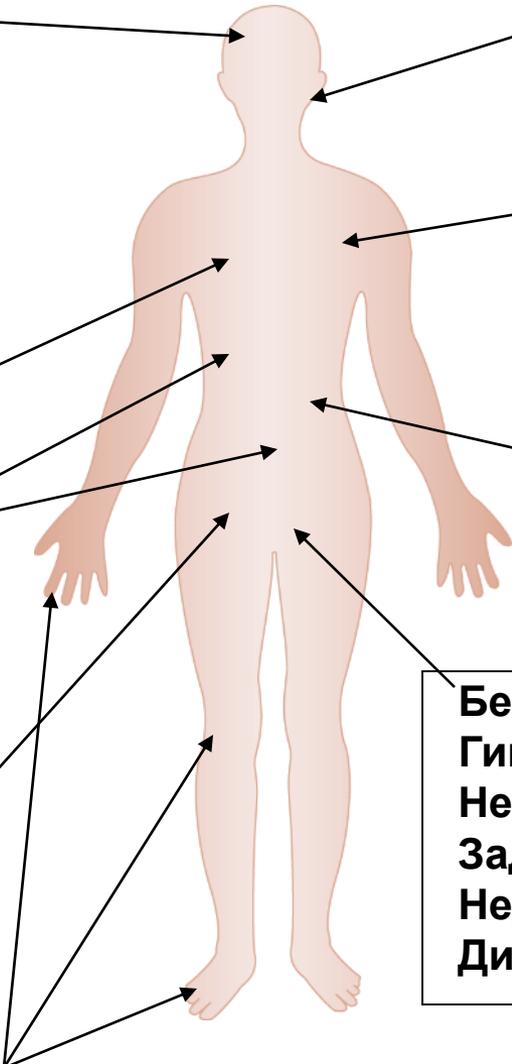
Почечная недостаточность
Нарушение баланса
электролитов
Эндокринопатия
надпочечники, диабет

Отказ костного
мозга
Миелосуппрессия
иммуносуппрессия
Остеопения

Бесплодие, стерильность
Гипогонадизм
Недержание мочи
Задержка мочи
Недостаточность надпоч.
Диабет

Нейропатия кожные реакции паронихия болезнь суставов тромбоземболия

С
И
С
Т
Е
М
Н
Ы
е
э
ф
ф
е
к
т
ы



Токсичное воздействие

- Наиболее подвержены воздействию химиотерапии быстро делящиеся клетки
 - Миелосуппрессия
 - Тошнота, рвота и иные проблемы ЖКТ
- Новые виды терапии (антитела, радиоиммунолечение, маленькие молекулы, и т.п.) являются исключением из этого правила
- Комбинация препаратов и комбинация методов лечения чаще всего являются балансом между максимальной пользой и минимальной токсичностью

Кардиотоксичность

- Кардиотоксичность – это тот вид токсичности, который может вызвать ограничение дозы химиопрепарата во время лечения или иметь отложенный эффект после терапии
- Кардиомиопатия, застойная сердечная недостаточность, аритмия и ишемия миокарда – могут стать результатом
- Оценка риска и по необходимости скрининг перед лечением для снижения токсичности
- МУГА сканирование, ЭКГ, ЭхоКГ

Кардиотоксичность

Основные препараты, ассоциированные с кардиотоксичностью . [предложенная жизненная доза]

Доксорубин (Антрациклин) $>550 \text{ mg/m}_2$

* 450 mg/m_2 при параллельной лечевой терапии, или иной кардиотоксичной х/т

* Повышенный при совместном применении с Паклитакселом или Трастузумабом

Даунорубин (Антрациклин) [$> 600 \text{ mg/m}_2$]

Митоксантрон [$> 160 \text{ mg/m}_2$]

Циклофосфамид [$> 144 \text{ mg/kg} \times 4 \text{ days}$]

Другие кардиотоксичные препараты

Этопозид

Актиномицин

Митомицин

Мелфанал

Винкристин

Блеомицин

5-FU/капецитабин (редко)

Трастузумаб

Ассоциация медицинских сестер России -
Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс

Почечная токсичность х/т

- Наиболее токсичным в отношении почек является препарат Цисплатин
- Может вызвать некроз почечных канальцев
- Обычно применяется дополнительное питье, стандартный разжижающий кровь препарат с маннитолом, магнезия
- Геморрагический цистит – результата различных физиологических процессов
- Ифосфамид и Циклофосфамид – самые распространенные препараты, вызывающие почечную токсичность

Ассоциация медицинских сестер России -
Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс

Коррекция функции почек

Препараты с рекомендуемой модификацией дозы при почечной недостаточности

	Клиренс креатинина		
	30-60 ml/min	10-30 ml/min	< 10 ml/min
Блеомицин	75 % дозы	75% дозы	50% дозы
Цисплатин	50 % дозы	Исключить	Исключить
Циклофосфамид	Без изменений	Без изменений	50% дозы
Метотрексат	50% дозы	Исключить	Исключить
Митрамицин	75% дозы	75% дозы	50% дозы
Митомицин	75 % дозы	75% дозы	50% дозы
Нитроурея	Исключить	Исключить	Исключить
Дакарбазин Даунорубицин Гидроксиурея Капецитабин	6-меркаптопурин Прокарбазин 6-Тиогуанин 5FU	При почечной недостаточности – частый мониторинг без коррекции дозы (серийная оценка протеинурии и азотемии из-за первичной экскреции почек или высокодозной терапии)	
Актиномицин Ara-C Бузалфан Карбоплатин	Хлорамбуцил Доксорубицин Этопозид	Мелфалан Митоксантрон Винбластин Винкристин	При почечной недостаточности и коррекция дозы не требуется

Легочная токсичность

- Оценка факторов риска
 - Возраст > 70
 - Курение
 - Лучевая терапия на область груди
 - Высокое поглощение кислорода (>50%)
 - Дисфункция почек, которая может замедлить метаболизм препаратов, болюсное введение отдельных препаратов, способных вызвать гиперчувствительность
 - Параллельное введение других препаратов, способных вызвать легочную токсичность
- Скрининг перед началом лечения, спирометрия и измерение диффузной емкости легких
- Лечение: незамедлительное лечение высокими дозами кортикостероидов и интенсивной оценкой. Прерывание введения токсичного препарата

Препарата, обладающие легочной токсичностью

Препарат	Перваначальная токсичность и накапливаемая доза
Блеомицин	>450 единиц – интерстициальная пневмония и легочной фиброз
Кармустин	> 1400 единиц– интерстициальная пневмония и легочной фиброз
Цитарабин	>5gm/m ² – отек легких
Цитоксан	>120mg/кг/день x 4 дней
Оксалиплатин	Может спровоцировать острый интерстициальный отек легких
Эрбутукс, Вектибикс Гетифимид, Эрлотиниб	Редко приводят к интерстициальным болезням легких
Флударабин	Ассоциирован с повышенным риском легочных инфекций
Моноклонал антитела Препараты платины Таксаны, L-spar	Острые реакции гиперчувствительности
Интерлейкин -2 Ретиноидная х/т Иматиниб	Синдром капиллярной протечки и вторичный интерстициальный отек легких

Нейротоксичность

- Мозжечковая токсичность
- Характерна для высокодозного цитарабина или ифосфамида
- Изменения можно проследить также у пожилых пациентов, получающих 5FU
- Периферическая нейропатия
- Винкристин
- Таксаны
- Цисплатин
- Оксалиплатин

препараты, ассоциированные с нейротоксичностью

Препараты	Нейротоксичность
Препараты платины	Дозозависимая периферическая нейропатия при х/т, преимущественно сенсорная, вызванная накоплением дозы
Таксаны	Периферическая нейропатия при х/т, зависящая от дозы и графика, накопительная, преимущественно в форме дефицита чувствительности. У пациентов, с имевшимся до лечения дефицитом, могут быть более тяжелые реакции, включая двигательную и вегетативную дисфункцию, острую энцефалопатию
Винка алкалоиды	Сообщалось в первую очередь о сенсорной нейропатии, автономной нейропатии и, в редких случаях, о демиелинизации. Основными факторами риска являются уровень дозы и накопленная доза.
Талидомид	Вызывают дистальную аксональную дегенерацию без демиелинизации. Может быть постоянной. В большинстве случаев является результатом повышенных доз или удлиненных периодов терапии.
Бортезомиб	В первую очередь вызывает сенсорный дефицит, с более тяжелым течением у лиц, имевших дефицит до терапии. Распространенные симптомы: жжение, гиперстезии, гипостезии, парестезии и нейропатическая боль

Управление хроническими симптомами нейропатии

- Исходная оценка и последующий мониторинг
 - Внимание к сопутствующим заболеваниям с высоким риском
- Снижение дозы, отсрочка или отмена препарата
- Профилактика:
 - Сообщается об успешном применении Глюконата кальция (1г) и сульфата магния (1г) до и после введения оксалиплатина среди отобранных пациентов
 - Глутатион, амифостин, глутамин, L-карнитин

Ассоциация медицинских сестер России -
Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс
Сквибб

Нейротоксичность оксалиплатина

- Острая обратимая периферическая сенсорная нейротоксичность с обратимыми парестезиями
- Наблюдается у 65% пациентов
- Может быть спровоцирована низкими температурами и холодными предметами
- Может проявляться в виде фаринголарингеальных парестезий
- Напряжение в горле, боль в челюсти, дисфагия

Ассоциация медицинских сестер России -
Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс

Нейротоксичность оксалиплатина

- Хроническая накопленная сенсорная нейропатия
- Неврологическая оценка перед каждой дозой; раннее определение токсичности, снижение дозы
- Ограничение и накопление дозы у 57% пациентов
- Обычно наблюдается после 6-10 циклов и накопления дозы $\geq 540 \text{ mg/m}^2$
- Обычно разрешается в течение 6-12 месяцев после терапии

Ассоциация медицинских сестер России -
Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс

Особые указания:

Оксалиплатин - профилактика холодной дизестезии

Обучение пациента

- По возможности избегать холодной погоды
- Носить варежки, носки, теплую обувь, шарф, шапку
- Избегать глубоких вдохов при нахождении на холоде, открывании дверцы холодильника или морозильной камеры
- Надевать перчатки, если требуется достать замороженные продукты
- Избегать холодных напитков, напитков со льдом, холодных продуктов
- Избегать усиленного кондиционирования воздуха
- Пить жидкости через соломинку

Ассоциация медицинских сестер России -
Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс

Свибб

Гиперпигментация

- Возможна различная локализация, включая ногти
- Чаще наблюдается на участках кожи, доступных для солнечного облучения
- Вероятно развитие воспаления актинического кератоза
- Обычно разрешается после прерывания терапии – через 3-6 месяцев
- Препараты:
- Доксорубин, блеомицин, фторурацил, цитоксан, капецитабин, доцетаксел, дактиномицин, цисплатин, флударабин, имантиниб
- Вмешательства – избегать пребывания на солнце, использование солнцезащитных средств

Ассоциация медицинских сестер России -
Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс
Сквибб

при 5FU – пылает лицо



через 20 минут после прекращения
46-часовой инфузии



через 90 минут после прекращения
46-часовой инфузии

Кселода: ладонно-подошвенная эритродизэстезия и гиперпигментация



Ассоциация медицинских сестер России -
Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс
Сквибб

Воспаление актинического кератоза при терапии капетабицином

Воспаление актинического кератоза при терапии капетабицином

Kevan G. Lewis; Michelle D. Lewis;
Leslie Robinson-Bostom; Teddy D.
Pan

Arch Dermatol. 2004;140:367-368.

Ассоциация медицинских сестер России -
Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс
Сквибб



Последствия применения ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста

- Дерматологическая токсичность
- Развитие сыпи
- Паронихия
- Сухость кожи
- Нарушение баланса электролитов
- Реакции гиперчувствительности

Раздражение конъюнктивы при терапии цетуксимабом



Ассоциация медицинских сестер России -
Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс
Сквибб

Сокращение раздражения конъюнктивы через 2 месяца после прекращения терапии цетуксимабом



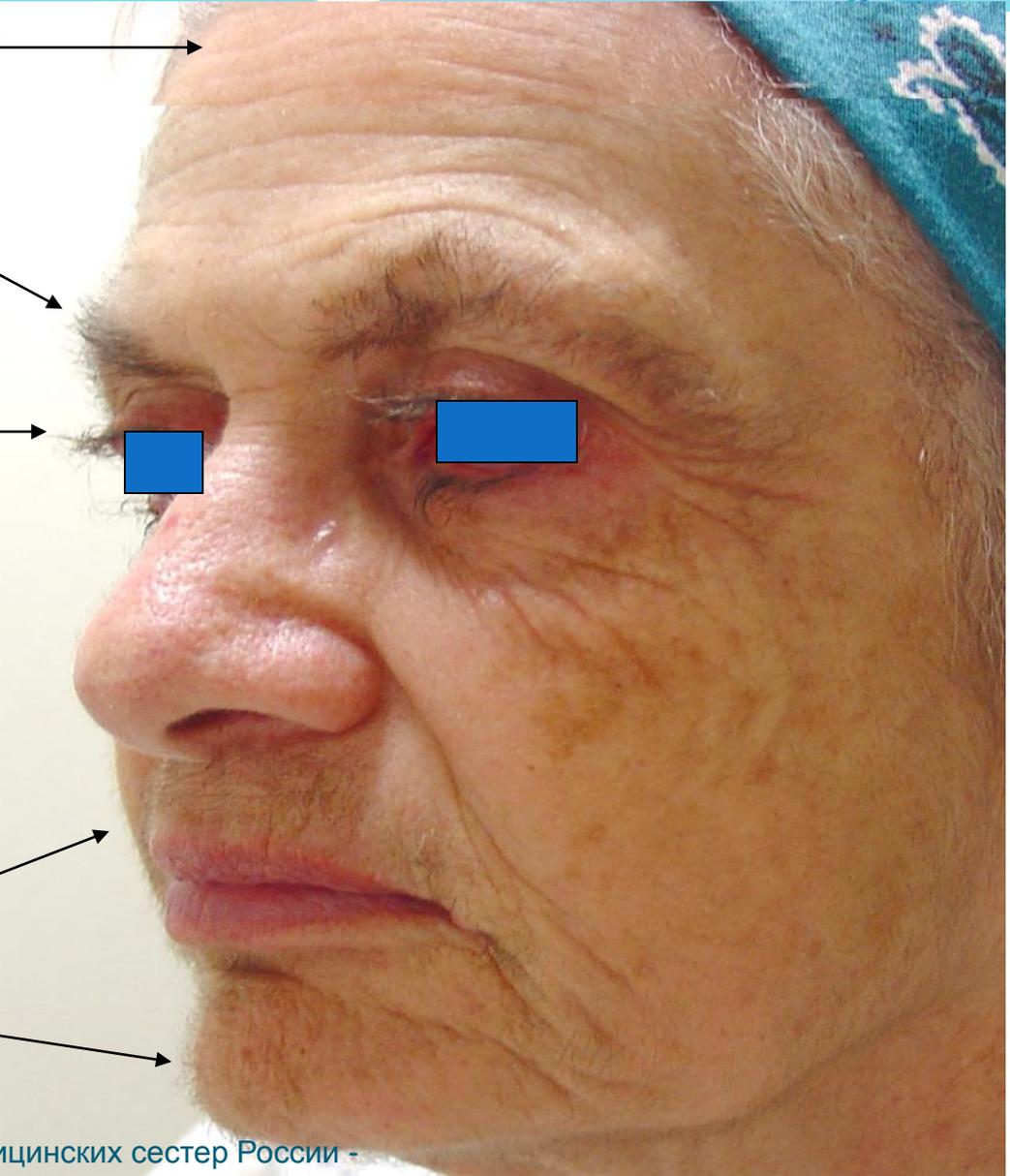
Ассоциация медицинских сестер России -
Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс
Сквибб

Фронтальная алопеция

Утолщение и огрубение бровей

Утолщение ресниц

Рост волос на лице



Ассоциация медицинских сестер России -
Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс
Сквибб

День 7 – через неделю после приема дозы цетуксимаба

Лечение интраназальным бакторабаном и базовая гигиена кожи лица



Ассоциация медицинских сестер России -
Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс
Сквибб

День 14 – 2 недели терапии цетуксимабом

Лечение доксицилином оральным 100 мг/день, продолжение терапии интраназальным бакторабаном



Ассоциация медицинских сестер России -
Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс
Сквибб

День 21 – 3 недели цетуксимаба – продолжение интраназального бакторабана дважды в день и сокращение дозы доксицилина до 100 мг/день



Ассоциация медицинских сестер России -
Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс
Схвйбб

Day # 28 – Continued Intranasal Bactroban, discontinued Doxycycline.

День 28 – продолжение интраназального бакторабана, прекращение доксицилина.



Ассоциация медицинских сестер России -
Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс
Сквибб



Ассоциация медицинских сестер России -
Общество онкологических медсестер -
Благотворительный Фонд Бристоль-Майерс
Сквибб

Обучение пациентов

- Основной уход за кожей
 - Нежное отшелушивающее мытье
 - Увлажняющие средства, не содержащие спирта, отдушек, красителей
 - Солнцезащитные средства
 - Со степенью защиты от 30 и выше от UVA и UVB лучей
 - Избегать солнечного облучения – шляпа, длинные рукава

Обучение пациентов

- Сообщать о появлении следующих признаков и симптомов:
- Начало, интенсивность высыпаний
- Наличие температуры, боли, формирования пустул, образование пузырьков, трещинок/кровотечений
- Изменения в медикаментозном режиме или другие внешние воздействия