

**СОВРЕМЕННАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
ОПУХОЛЕЙ**

Акрамов А.Р.

Самаркандский государственный медицинский институт

Противоопухолевая химиотерапия – это метод лечения больных со злокачественными новообразованиями препаратами, которые способны тормозить пролиферацию опухолевых клеток (цитостатическое действие) или приводить к их полной гибели (цитотоксическое действие).

В 1942 году стало известно, что азотистый иприт обладает противораковым эффектом. В США в 1944 году создан первый противоопухолевой препарат Эмбехин, а в 1944 году прошла успешное клиническое испытание на больных и началась эра химиотерапии в онкологии.

Современная химиотерапия злокачественных опухолей один из важнейших и наиболее динамично развивающихся разделов онкологии. Повышение эффективности химиотерапии опухолей идет по разным направлениям. Главными из них являются создание новых избирательно действующих на опухолевые клетки препаратов, разработка комбинированного применения двух и более препаратов (полихимиотерапия), оптимизации методик применения препаратов (дозирование, режим применения), совершенствование химиотерапии как звена или этапа комплексного и комбинированного лечения опухолей.

В процессе лечения каждого онкологического больного на том или ином этапе рассматривается вопрос о возможности и целесообразности химиотерапии. Однако использование этого метода всегда должно быть индивидуализировано. Химиотерапию следует применять строго по показаниям, с учетом не только особенностей патологического процесса, но и общего состояния больного.

Современная противоопухолевая химиотерапия – это комбинированное, достаточно интенсивное и инвазивное лечение, которое назначают циклами с относительно небольшими (в 3–4 нед.) промежутками времени. В настоящее время клинической онкологии используют более 100 противоопухолевых препаратов. Однако не существует универсального средства, дающего лечебный эффект при всех злокачественных опухолях. Как правило, спектр действия того или иного препарата ограничивается несколькими, а иногда одной опухолью или ее морфологическим вариантом.

Клеточный цикл

Профаза – метафаза – анафаза – телофаза – две дочерние клетки.

После прохождения митоза у клетки есть две возможности: либо она прекращает деление, дифференцируется и выполняет свою специфическую функцию, либо начинает подготовку к новому митозу. Период между двумя последующими митозами называется интерфазой. Интерфаза делится на три периода: G1- пресинтетический; S период - синтез ДНК; G2 – премитотический.

- Митотический цикл – включают фазы G1, S, G2 и M.
- Клеточный цикл – митотический цикл + G₀. (G₀ фаза – клетки не подвергаются делению, находятся временно вне митотического цикла) – фаза покоя.
- Жизненный цикл – клеточный цикл + период функционирования клетки в дифференцированном состоянии вплоть до ее гибели.

Опухолевые клетки, так же как и клетки нормальных пролиферирующих тканей, проходят фазы клеточного цикла и разной степени чувствительны к воздействию различным противоопухолевым препаратам. Активно делящиеся клетки составляют так называемый пролиферирующий пул (фракцию роста) наиболее чувствительный к химиопрепаратам. Временно и постоянно покоящиеся клетки к ним практически не чувствительны. Все опухолевые заболевания, высокочувствительные к химиопрепаратам относятся к числу быстрорастущих новообразований, т.е. опухоли в которых большая часть клеток находится в состоянии активного роста (низкодифференцированные). В противоположность к этому медленно растущие опухоли, где фракция роста невелика (высокодифференцированные) оказываются малочувствительными к химиопрепаратам. Исходя, из этого для медленно растущих опухолей надо применять более длительные режимы с большими интервалами между повторными курсами лечения и наоборот для быстро растущих опухолей. Сведения о том, на какую именно фазу клеточного цикла

ПРОБЛЕМЫ БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЫ 3 (66) 2011

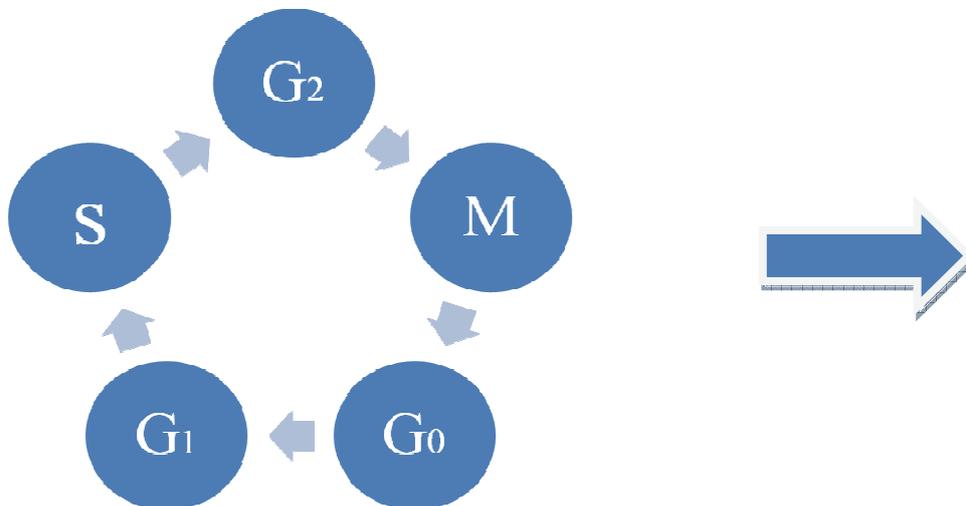
Основные противоопухолевые препараты

I. Алкилирующие агенты (образующие ковалентные связи с ДНК)	
1. Хлорэтиламины	Эмбехин(мустаргин), Хлорамбуцил, Мелфалан, Сарколизин, Допан, Циклофосфан, Ифосфамид, Проспидин, Миелобромол
2. Азиридины (этиленимины)	Тиофосфамид, Гексаметилмеламин, Фторбензотэф, Имифос, Фотрин
3. Производные нитрозомочевины	BCNU, CCNU, ACNU, Араноза, Мюстофоран, Стрептозоцин, Нитруллин.
4. Метилирующие агенты (триазины)	Дакарбазин (ДТИК), Прокарбазин (Натулан).
5. Комплексные соединения платины	Цисплатин, Карбоплатин, Оксалиплатин, Циклоплатин.
II. Антиметаболиты.	
1. Антогонисты фолиевой кислоты	Метотрексат, Триметотрексат
2. Антогонисты пиримидина	5-фторурацил, Фторафур, Капцитабин(Кселода), Цитарабин(Цитозар), Гемцитабин (Гемзар).
3. Антогонисты пурина	6-Меркаптопурин, 6-Тиогуанин, Пентомтатин, Флударабин, Кладрибин
4. Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы	Гидроксимочевина
III. Противоопухолевые антибиотики.	
1. Актиномицины	Дактиномицин
2. Антрациклины	Рубомицин, Доксарубин, Эпирубицин, Карминамицин, Идарубин (Заведос), Акларубин
3. Флеомицины	Блеомицин, Блеомицетин, Пепломицин
4. Прочие антибиотики	Оливомицин, Митрамицин, Брунеомицин, Митомоцин
IV. Препараты растительного происхождения.	
1. Ингибиторы митоза: Винкаалколоиды Таксаны	Винбластин, Винкристин, Виндезин, Винорельбин (Навельбин) Паклитаксел (Таксол), Доцетаксел (Таксортер)
2. Ингибиторы топоизомераз ДНК Подофиллоксин	Топотекан, Иринотекан (Кампто), Камптотецин Этопозид, Тенипозид
V. Ферментные препараты.	
	L-аспаргиназа
VI. Гормоны и антигормоны.	
1. Андрогены	Тестостерона пропинат, Медротестерона пропинат, Пролотестон, Тетрастерон
2. Кортикостероиды	Дексаметазон, Преднизолон
3. Антиэстрогены	Тамоксифен, Торемифин
4. Антиандрогены	Флютамид, Флюцином, Андрокур, Анандрон, Касодекс, Депостат
5. Прогестины	Оксипрогестерона капронат, Медроксилпрогестерона ацетат (Провера), Мегейс
6. Ингибиторы ароматазы	Летрозол (Фемара)
7. Аналоги соматостатина	Сандостатин
VII. Таргетные молекулярно-нацеленные препараты.	
Моноклональные антитела: к рецепторам EGF к рецепторам WEGF к рецепторам CD 20 Малые молекулы-ингибиторы тирозинкиназ: ICR-ABL, c-kit, PDGF, EGFR	Трастузумаб (Герцептин), цетуксимаб (Эрбитукс) Бевацизумаб (Авастин) Ритуксимаб (Мабтера) Иматиниб (Гливек) Гефитиниб (Иреса), Эрлотиниб (Тарцева)
VIII. Модификаторы биологических реакций	
Цитокины: Интерфероны (ИФН) Интерлейкины (ИЛ) Колонистимулирующие факторы (КСФ)* Неспецифические иммуномодуляторы	ИФН-а (Интрон А, Роферон А, Реаферон), ИФН-У Аллезлейкин (ИЛ-Пролейкин) Г-КСФ: филграстим (Нейпоген), ленограстим (Граноцит) ГМ-КСФ: молграмостим (Лейкрмакс), эритропоэтины (РЕПО, Рекормон, Эпрекс, Эритрогим). БЦЖ, иммунофан, рибимунил, полиоксидоний, тактивин, тимоген, миелопид, левамизол, ликопид

Золедроновая кислота (Зомета), гамидронат натрия (Аредиа), ибандронат (Бондронат), клодронат натрия (Бонефос).

* КСФ, относящиеся к цитокинам, не являются собственно противоопухолевыми препаратами.

* Биофосфанаты с успехом применяются при метастазах в кости, но собственно противоопухолевыми препаратами не являются. Чтобы понять действие противоопухолевых химиопрепаратов надо знать жизненный цикл или клеточный цикл.



действует тот или другой противоопухолевой препарат имеет не только теоретическое, но и чисто практическое значение.

Исходя из этого монотерапия не целесообразно, можно только с паллиативной целью или в виде адьювантной терапии. Целесообразно полихимиотерапия и при этом каждый противоопухолевой препарат в схеме должен блокировать определенный этап фазы клеточного деления.

Механизм действия у разных химиотерапевтических препаратов направлен на разные этапы (фазы) жизненного цикла в клетке. Практически все химиотерапевтические препараты действуют на «работающую» клетку и не действуют на неактивную фазу или «фазу покоя» клетки, именуемую G₀. Следовательно, устойчивость опухоли к химиотерапии в первую очередь определяется числом клеток, находящихся в фазе G₀. Чем интенсивнее клетки растут и делятся, тем чувствительнее они к химиотерапии. Следует подчеркнуть, что при этом не важно, раковая это клетка или абсолютно нормальная – эффект воздействия будет примерно одинаковым.

Классические цитостатики в зависимости от их противоопухолевой активности в различные фазы клеточного цикла делят на:

- Фазоспецифические действующие на определенные фазы клеточного цикла (антиметаболиты, ингибиторы топомеразы, таксаны, винкаалколоиды и др.).
- Циклоспецифические, действующие на все фазы клеточного цикла (алкирующие агенты, антрациклины).
- Циклонеспецифические. Цитостатики с иным механизмом действия.

Комбинация циклоспецифических или циклонеспецифических препаратов с фазоспецифическим позволяет рассчитывать на повреждение большого числа опухолевых клеток, как делящихся, так и находящихся в фазе покоя.

Показаниями к использованию химиотерапии являются: лечение первично распространенного процесса, рецидивов болезни после локальных методов терапии, адьювантная и неоадьювантная химиотерапия.

Задачи химиотерапии

1. Достижение полной ремиссии.
2. Увеличение частоты и длительности полной ремиссии.
3. Увеличение продолжительности жизни.
4. Улучшение качества жизни.

Проблемы химиотерапии

А. Фармакологические:

- Создание адекватной модели.
- Получение новых противоопухолевых препаратов.
- Оптимальные режимы использования
- Вопросы токсичности химических препаратов.

Б. Клинические проблемы:

- Своевременное начало химиотерапии.
- Знание показаний к химиотерапии в зависимости от чувствительности опухоли.

Понятие «режима» химиотерапии

- Адекватность дозы – истинная доза
- Адекватность способа введения химических препаратов.
- Соблюдение сроков введения химических препаратов.
- Соблюдение сроков интервала между циклами.
- Последовательность применения химических препаратов.

Выбор схемы химиотерапии

1. Общая теоретическая оценка эффективности.
2. Клиническая оценка.
 - Первичные или повторные больные.
 - Возраст больного.
 - Общее состояние больного.
 - Эффективность химических препаратов.
 - Переносимость химических препаратов.

Создание схем химиотерапии

1. Активность химических препаратов при данной опухоли.
2. Сочетаемость химических препаратов.
3. Совместимость по токсичности.

Линии химиотерапии

- 1 линия – упрощенные схемы. (ЦОП, ЦОПП, СОАР).
- 2-3 линия – более сложные схемы с добавлением антибиотиков, резервных препаратов.
- Линия спасения.

Четко сложилось представление о последовательности использования химиопрепаратов, так называемая I, II, III линии терапии. Отклонения от этих положений отрицательно сказываются на результатах лечения, затрудняют осуществление лечения при развитии рецидива болезни. Особое внимание в последние годы уделяется возможностям так называемой терапии спасения (Salvage-Therapy), которая нередко подразумевает использование лечения повышенной интенсивности.

Виды химиотерапии

- Неoadъювантная - химиотерапия системное лечение, которое проводится до начала локального лечения (хирургического вмешательства или лучевой терапии).

Задачи неoadъювантной химиотерапии:

- ✓ Уменьшение размеров первичной опухоли и регионарных метастазов;
- ✓ Уменьшение объема оперативного вмешательства;
- ✓ Определение чувствительности опухоли к цитостатикам, выявление резистентных случаев с целью использования альтернативных режимов для адъювантной химиотерапии.
- ✓ Увеличение общей и безрецидивной выживаемости;
- ✓ Оценка новых режимов лечения по частоте полной клинической и морфологической ремиссии.
- Индукционная химиотерапия – индукция ремиссии – терапевтическая химиотерапия.
- Консолидирующая химиотерапия – чтобы закрепить ремиссии.
- Адъювантная - химиотерапия, назначаемая после операции, направлена на увеличение продолжительности жизни больных и уничтожение микрометастазов.
- Интраоперационная химиотерапия – химиотерапия во время операции.
- Высокодозная химиотерапия - принципиально новые возможности химиотерапии открываются при использовании высокодозной химиотерапии. Увеличение спектра хими-

определенных препаратов (применение веществ, не используемых при стандартной терапии) и дозы противоопухолевых агентов позволяет преодолеть их фазовоспецифичность и множественную лекарственную устойчивость опухоли, что приводит к повышению результативности лечения. Следует подчеркнуть, что в настоящее время этот метод используется в наиболее сложных клинических ситуациях: при первично-неблагоприятных формах болезни, рецидивах и резистентных к стандартной химиотерапии опухолях.

Пути введения химиопрепаратов

1. Системная – перорально, подкожно, ректально, внутримышечно, внутривенно.
2. Регионарная – введение внутриартериально, цель создать высокую концентрацию препарата в опухоли и одновременно избежать токсического действия на здоровые ткани.
3. Локальная химиотерапия – мази, примочки, введение интратекально в спинномозговой канал, в серозные полости при выпотах (асцит, плеврит), мочевого пузыря.

Клиническое понятие резистентности к химиотерапии

1. Недостаточный противоопухолевой эффект.
2. Выраженный, но кратковременный противоопухолевой эффект.
3. Прогрессирование на фоне лечения.

Основные принципиальные положения противоопухолевой химиотерапии

1. Обязательный выбор препарата соответственно его спектру противоопухолевого действия.
2. Выбор дозы и режима введения препаратов с целью избежать токсических осложнений. Дозу препарата для взрослых целесообразно рассчитывать на 1 м² поверхности тела по номограмме, с учетом роста и массы тела пациента. Для детей – на 1 кг массы тела.
3. Следует помнить, что опухоли, которые отличаются быстрым ростом, имеют более высокую чувствительность к противоопухолевым препаратам, чем опухоли, растущие медленно.
4. Эффективность химиотерапии находится в обратной пропорциональной зависимости от массы опухоли.
5. Нарушение сроков введения химических препаратов может отрицательно отражаться на эффективности химиотерапии.
6. Предыдущая химиотерапия или лучевая терапия может снизить чувствительность опухоли к последующему курсу химиотерапии.
7. Морфологические варианты одной и той же опухоли имеют различную чувствительность к химиотерапии.
8. Для комбинированной химиотерапии необходимо подбирать препараты, совпадающие по противоопухолевой активности, но различающиеся по механизму действия и проявлениям токсичности.
9. Эффективность противоопухолевой химиотерапии зависит от возраста, состояния иммунитета, общего состояния больного. Общее состояние больного является основным прогностическим фактором. При большой массе опухоли, нарушении функций печени, почек, сердечнососудистой системы, химиотерапия может способствовать ухудшению здоровья больных.
10. Комбинированную химиотерапию широко применяют в комплексе с лучевой терапией и хирургическим вмешательством.
11. Противоопухолевые препараты часто назначают с гормонами. Поскольку традиционные методы противоопухолевого лечения оказывают иммунодепрессивное действие, реабилитация функции иммунной системы имеет огромное значение. Однако при III, IV стадии опухолевого процесса, когда масса опухоли не удалена, иммуномодуляторы предпочтительно назначать во время курсов противоопухолевой, а не в промежутках между ними, что может привести к прогрессированию процесса.

Оценка эффективности химиотерапии по шкале ВОЗ при солидных опухолях.

1. Полный эффект – исчезновение всех поражений на срок не менее 4 недели.
2. Частичный эффект – большее или равное 50% уменьшение всех или отдельных опухолей при отсутствии прогрессирования других очагов.
3. Стабилизация (без изменений), уменьшение менее чем на 50% или увеличение менее чем на 25% при отсутствии новых очагов поражения.
4. Прогрессирования – увеличение размеров одной или более опухолей более 25%, либо появление новых очагов поражения.

Эффективность лечения гемобластозов определяют нормализацией функции костного мозга и показателями периферической крови. Эффективность лечения костных метастазов определяют: полным исчезновением поражений на рентгено-, сканограммах, частичной регрессией остеолитических метастазов, их рекальцификацией или уменьшением остеобластных поражений. Понятия стабилизации и прогрессирования не отличаются от принятых для солидных опухолей.

В оценке эффективности и прогноза немаловажную роль играют и такие маркеры опухолевого роста, как, например, РЭА, СЕА при раке кишечника, а также рецепторы эпидермального фактора роста, соматостатин, катепсин Д и другие при раке молочной железы, яичников, опухолево-специфический антиген (СА-125) при раке яичников, СА 19-9 при раке желудка, ХГ при хорионэпителиоме матки, раке яичника (особенно, бета-ХГ), В₂- микроглобулин при ЛГМ.

Субъективный эффект – оценивают по изменению статуса, уменьшению или исчезновению болей и изменение массы тела. Статус больного оценивают до начала лечения, в процессе и после его окончания по 5 степенной системе ВОЗ (EGOG-WHO), представляющий собой модификацию шкалы Карновского.

Для характеристики болевого синдрома, аппетита и функции органов рекомендуется следующая шкала:

- 0 – нет симптомов
- 1- умеренные симптомы
- 2 – средней выраженности
- 3 – тяжелые
- 4 – особенно тяжелые, угрожающие жизни.

Противопоказания к химиотерапии.

- Наличие не чувствительности к химиопрепаратам.
- Терминальные состояние больного с огромной массой опухолевой ткани.
- Кахексия.
- Наличие сопутствующих заболеваний в стадии декомпенсации особенно сахарный диабет.
- Беременность во всех этапах.
- Снижение показателей крови.
- Острые инфекции.
- Значительные нарушение функции жизненно важных органов.

Противоопухолевые препараты подавляют различных этапы обмена нуклеиновых кислот (РНК, ДНК), прежде всего опухолевых клеток. Одновременно они действуют и на быстро размножающиеся популяции нормальных клеток (костный мозг, слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, фолликулы волос, половые органы, клетки иммунной системы). С чем связана и их побочные действие. Эффект химиотерапии опухолей обратно пропорционален массе опухоли. Прямая зависимость эффекта химиотерапии от дозы, чем больше доза, тем больше эффект и тем больше токсическое действие препарата.

Побочные действие и осложнения химиотерапии.

При выборе и назначении противоопухолевых препаратов учитывают их токсичность. Препарат может оказать токсическое действие на одну или несколько систем органов. Ниже приведены самые распространенные побочные эффекты:

1. Токсическое поражение костного мозга — угнетение кроветворения — вызывают практически все противоопухолевые препараты. Может потребоваться изменение дозы или схемы введения. Возможные клинические проявления:

а. Анемия — обычно легкая, при длительном лечении может быть тяжелой.

б. Лейкопения — один из самых частых и тяжелых побочных эффектов. Если содержание лейкоцитов падает ниже 2,0 резко возрастает риск инфекционных осложнений. Лихорадка на фоне лейкопении — неотложное состояние. Срочно проводят посев крови и отделяемого из всех возможных очагов инфекции; назначают антибиотики широкого спектра действия.

в. Тромбоцитопения — тяжелый, но редкий побочный эффект. Риск угрожающих жизни кровотечений особенно высок при содержании тромбоцитов ниже 120. До начала химиотерапии всем больным обязательно определяют количество тромбоцитов.

2. Токсическое поражение ЖКТ вызывают очень многие противоопухолевые препараты. Тошнота и рвота обычно появляются через 2—8 ч и продолжаются 12—48 ч. Тяжесть этих проявлений зависит от препарата, дозы и индивидуальных особенностей больного. При тошноте, рвоте рекомендуют церукал, осетрон, гранисетрон, зофран, навобан, китрил, дексаметазон, метилпреднизолон, транквилизаторы. Полезны энтеросорбенты при любой возникшей интоксикации. Чаще всего это — стоматит. При стоматите – полоскания рта растворами риванола (0,1 %), фурацилина (1: 5000), новокаина (0,25 – 1 %), белком куриного яйца (на 1 стакан воды), отварами ромашки, коры дуба, смазывание маслом шиповника или облепихи.

3. Токсическое поражение кожи и слизистых. Алопеция может возникнуть при лечении любым препаратом, но некоторые средства вызывают ее почти всегда. Другие проявления: сухость кожи, сыпь, гиперпигментация, изменения ногтей.

4. Токсическое действие на сердце обычно оказывают антрациклины (доксорубин и др.). Из всех осложнений, вызываемых антрациклинами, два заслуживают особого внимания. Первое — дилатационная кардиомиопатия, которая развивается по мере увеличения общей дозы препарата. Кардиомиопатия приводит к сердечной недостаточности и практически не поддается лечению. Сердечная недостаточность возникает у 1—10% больных, получивших доксорубин в общей дозе 550 мг/м². Второе осложнение — перикардит-миокардит, который развивается через несколько часов или суток после введения доксорубина и проявляется нарушениями ритма и проводимости сердца либо сердечной недостаточностью. Возможны наджелудочковые тахикардии, АВ-блокада, желудочковая тахикардия, смерть. К факторам риска возникновения кардиотоксичности при лечении антрациклинами (адриамицин до 550 мг/м²), эпирубицин (до 1000 мг/м²) относятся возраст старше 60 лет, сердечно-сосудистые заболевания (даже в анамнезе), предыдущее облучение средостения, легкого (особенно слева) или ХТ, сопровождавшаяся кардиотоксичностью (аритмия, гипотония, тахикардия, боль в области сердца и др.). У таких больных противоопухолевую ХТ следует назначать параллельно с рибоксином, АТФ, нитропрепаратами (сустак форте, нитроглицерин, нитронг), панангин, диуретики – при показаниях, при аритмиях – индерал, обзидан и др.

Общее состояние больного по шкале Карновского и EGOG-BO3

Шкала Карновского	Активность в %	EGOG - BO3	Бал
Состояние нормальное, жалоб нет	100	Нормальная активность	0
Способен к нормальной деятельности, незначительные симптомы или признаки заболевания.	90	Есть симптомы заболевания, но ближе к нормальному состоянию.	1
Нормальная активность с усилием.	80		
Обслуживает себя самостоятельно, не способен к нормальной деятельности или активной работе.	70	Больше 50% дневного времени проводит не в постели, но иногда нуждается в отдыхе лежа.	2
Нуждается порой в помощи, но способен сам удовлетворять большую часть своих потребностей.	60		
Нуждается в значительной помощи и медицинском обслуживании.	50	Нуждается в пребывании в постели более 50% дневного времени.	3
Инвалид. Нуждается в специальной помощи, в т.ч. медицинской.	40		
Тяжелая инвалидность, показана госпитализация, хотя смерть не предстоит.	30	Не способен обслуживать себя. Прикован к постели.	4
Тяжелый больной. Госпитализация необходима. Необходимо активное лечение.	20		
Умиравший.	10		

Чувствительность солидных злокачественных опухолей и гемобластозов к современным методам химиотерапии

Возможно излечение с помощью лекарственной терапии.	Высокая частота регрессии опухоли продление жизни, менее чем у 10% больных.	Регрессия опухоли у 20-50% больных, возможно продление жизни.	Малочувствительны к лекарственной терапии.
Хорионкарцинома матки Злокачественные герминогенные опухоли (яичка, яичника, внегонадные). Анальный рак. Острый лимфобластный лейкоз у детей. Лимфогранулематоз. Опухоль Беркита. Хронический миелолейкоз.	Саркома Юинга. Рак предстательной железы. Рак яичников. Мелкоклеточный рак легкого. Рак мочевого пузыря. Рак гортани. Опухоль Вилмса. Эмбриональный рабдомиосаркома у детей. Ретинобластома. Острые лейкозы. Миеломная болезнь. Эритремия. Неходжкинские лимфомы. Гастроинтестинальные стромальные опухоли (GIST).	Рак желудка. Рак пищевода. Колоректальный рак. Не мелкоклеточный рак легкого. Нейробластома у детей Меланома. Рак молочной железы*. Рак тела матки. Плоскоклеточный рак головы и шеи. Саркомы мягких тканей. Остеогенная саркома. Глиобластома. Кортикостерома.	Рак печени. Рак поджелудочной железы. Рак щитовидной железы. Рак почки. Рак шейки матки. Рак влагалища.

* Излечение в случае применения адьювантной и неадьювантной химиотерапии при локализованных (операбельных) формах.

5. Токсическое поражение легких — нечастый, но опасный побочный эффект. Чаще всего возникает при лечении блеомицином, но может встретиться при назначении циклофосфида, хлорамбуцила, производных нитрозомочевины (ломустина, кармустина) и митомицина. Патологический процесс — фиброзирующий альвеолит — начинается незаметно, с неспецифических симптомов. Тщательное наблюдение за больным и ранняя отмена препарата позволяют предупредить переход заболевания в пневмосклероз. В противном случае возможен летальный исход.

6. Токсическое поражение почек чаще всего встречается при лечении цисплатином и высокими дозами метотрексата. В целях профилактики эти препараты вводят на фоне интенсивной инфузионной терапии и никогда не сочетают с другими нефротоксичными средствами. Для профилактики нефротоксичности, которая проявляется повышением уровня креатинина более 120 ммоль/л, появлением белка, цилиндров, крови в моче, противопоказаны такие препараты, как цисплатин, митомицин С, метотрексат, кармустин. Высокие дозы метотрексата вводят одновременно с лейковорином и гидрокарбонатом натрия 1 – 2 % 50 – 100 мл. Для профилактики цистита и фосфамид или циклофосфан в высоких дозах вводят обязательно одновременно с уромитексаном (20 % от дозы химиопрепарата). Для профилактики мочекишечной нефропатии одновременно с химиотерапией назначают аллопуринол по 100 мг 4 раза в день.

7. Нейротоксичность вызывается винкаалкалоидами, этопозидом, натуланом, таксанами, цисплатином, при интратекальном введении препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер (циклофосфан, метотрексат и др.). С целью профилактики при интратекальном введении препаратов следует учитывать объемы эвакуированной спинномозговой жидкости и введенного раствора.

Для профилактики центральной нейротоксичности можно назначать ноотропные препараты, седативные; при периферической нейротоксичности – витамины группы В, иногда снижать дозы препарата.

Токсичность противоопухолевой химиотерапии оценивают по пяти бальной системе:

Степень 0 – больной практически здоров, жалоб нет.

Степень 1 – незначительные изменения самочувствия и лабораторных показателей, не требую-

щие вмешательства

Степень 2 – умеренные изменения самочувствия, нарушающие жизнедеятельность больного, и изменения лабораторных данных, требующие коррекции.

Степень 3 – резкие нарушения, требующие перерыва или прекращения химиотерапии.

Степень 4 – опасность для жизни, требуется немедленная отмена химиотерапии.

Таким образом, современная противоопухолевая ХТ достигла определенных успехов в лечении больных со злокачественными опухолями. Заняла видное место при применении совместно с хирургическим и лучевым методами лечения, а в поздних стадиях солидных опухолей и при системных пролиферативных заболеваниях используется как самостоятельный метод лечения.

Использованная литература

1. Гарин А.М., Хлебнов А.В., Табагари Д.З. Справочник противоопухолевой лекарственной терапии. Москва. «Ультра-Мед», 1993.
2. Ганцев Ш.Х. Онкология: Учебник. – М.: Медицинское информационное агентство, 2006.
3. Комбинированное и комплексное лечение больных со злокачественными опухолями. Руководство для врачей. \ \ Под ред. В.И.Чиссова. Москва, «Медицина», 1998.
4. Онкология. Учебник для медицинских вузов. Под ред. В.И. Чиссова, С. Л. Дарьяловой. – М., 2007 г.
5. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. М.,2005.
6. Лекарственная терапия злокачественных опухолей (современное состояние и перспективы). Справочник по онкологии. Под редакцией Н.Н. Трапезникова, И.В. Поддубной. Москва, КАППА. – 1996.