

Э.К.Возный, Д.Д.Сакаева

ЕЖЕДНЕВНИК ВРАЧА-ОНКОЛОГА

Москва, 2011

УДК 616-006
ББК 55.6
В64

В64 Ежедневник врача-онколога / [Э.К.Возный, Д.Д.Сакаева]. – Москва:
Издательство «Династия», 2011 – 160 с. + цветная вкладка.

ISBN 978-5-98125-083-5

В книге освещены вопросы, которые наиболее часто возникают у медицинского персонала, работающего в онкологической клинике. Это – осложнения противоопухолевой лекарственной терапии и методы их профилактики и коррекции. Это – взаимодействие онкологических препаратов с лекарствами, которые получают пациенты по поводу сопутствующих заболеваний. Это – лекарственная резистентность и пути ее преодоления. Это – рациональное питание онкологических больных, формирование их диеты в зависимости от проводимого лечения и клинической ситуации. Это – проблемы «уходящего больного», в чьей и какой помощи он нуждается.

УДК 616-006
ББК 55.6

Оглавление

Список сокращений	5
От авторов	6
Глава 1. Осложнения противоопухолевой терапии и методы их коррекции	
<i>Э.К.Возный, Д.Д.Сакаева</i>	7
1.1. Гематологическая токсичность	9
1.2. Влияние цитостатиков на свертывающую систему крови	13
1.3. Инфекционные осложнения	14
1.4. Кардиотоксичность: возможности преодоления	16
1.5. Желудочно-кишечная токсичность	19
1.6. Гепатотоксичность	21
1.7. Нейротоксичность	21
1.8. Нефротоксичность	26
1.9. Легочная токсичность	27
1.10. Гонадотропная токсичность	27
1.11. Кожная токсичность	27
1.12. Локальная токсичность	28
1.13. Аллергические реакции	29
1.14. Другие осложнения	30
ГЛАВА 2. Взаимодействие противоопухолевых средств с другими лекарственными препаратами	
<i>Э.К.Возный, Д.Д.Сакаева</i>	31
ГЛАВА 3. Меры предосторожности при проведении химиотерапии	
<i>Э.К.Возный, Д.Д.Сакаева</i>	58
ГЛАВА 4. Питание при онкологических заболеваниях: современные тенденции и перспективы	
<i>Х.Х.Шарафетдинов, Б.С.Каганов, Э.К.Возный, О.А.Плотникова, Т.В.Булыгина</i>	104
4.1. Принципы многоуровневой диагностики нарушений пищевого статуса онкологических больных	108
4.2. Методы оценки фактического питания	109
4.3. Методы нутритивной поддержки онкологических больных	116
4.4. Лечебное питание	116
4.4.1. Энтеральное питание	130
4.4.2. Парентеральное питание	133
4.4.3. Осложнения энтерального и парентерального питания	136
ГЛАВА 5. Множественная лекарственная резистентность злокачественных опухолей	
<i>Э.К.Возный, Д.Д.Сакаева</i>	137
5.1. Возможности преодоления МЛР	140

ГЛАВА 6. «Уходящий больной».

Динамика психологических реакций умирающих

<i>Е.Р.Кунафина, Д.Д.Сакаева, Р.Г.Валинуров</i>	142
6.1. Фаза отрицания болезни (анозогнозическая) и изоляции.....	142
6.2. Фаза протеста (дисфорическая)	143
6.3. Фаза «торга» (аутосуггестивная).....	143
6.4. Фаза депрессии.....	143
6.5. Фаза принятия смерти (апатическая)	144
6.6. Надежда.....	145
6.7. Терминальный этап.....	145
6.7.1. Терминальный больной и качество его жизни	147
6.8. Фармакотерапия симптомокомплексов, развившихся у умирающего больного.....	147
6.8.1. Ненаркотические анальгетики или нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).....	149
6.8.2. Центральные анальгетики	150
6.8.3. Аджьюванты.....	151
6.9. Тревога.....	152
6.9.1. Анксиолитические и седативно-снотворные средства	152
6.9.2. Антидепрессанты и стабилизаторы настроения.....	154

Список сокращений

АКТГ	–	адренокортикотропный гормон
АЛТ	–	аланинаминотрансфераза
АСТ	–	аспартатаминотрансфераза
БЭН	–	белково-энергетическая недостаточность
в/а	–	внутриартериально
в/в	–	внутривенно
ВГН	–	верхняя граница нормы
в/м	–	внутримышечно
ГКС	–	глюкокортикостероиды
Г-КСФ	–	гранулоцитарный колониестимулирующий фактор
ГМ-КСФ	–	гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
ГЭБ	–	гематоэнцефалический барьер
ЖКТ	–	желудочно-кишечный тракт
и/т	–	интратекальное введение
ИБС	–	ишемическая болезнь сердца
ИЛ	–	интерлейкин
ИТ	–	инфузионная терапия
КК	–	клиренс креатинина
КНС	–	коагулазонегативный стафилококк
КСФ	–	колониестимулирующие факторы
ЛГ	–	лютеинизирующий гормон
ЛДГ	–	лактатдегидрогеназа
МДС	–	миелодиспластический синдром
МЛР	–	множественная лекарственная резистентность
НПВС	–	нестероидные противовоспалительные средства
п/к	–	подкожно
ПС	–	пищевой статус
ХТ	–	химиотерапия
ЦНС	–	центральная нервная система
ЦОГ	–	циклооксигеназа
ЩФ	–	щелочная фосфатаза
ЭДТА	–	этилендиаминтетраацетат
ЭПО	–	эритропоэтин
MRSA	–	метициллинрезистентный золотистый стафилококк
WHO	–	World Health Organization

ОТ АВТОРОВ

Уважаемые коллеги!

Перед вами книга, названная авторами «Ежедневник врача-онколога». Они работают в разных городах и клиниках, ежедневно консультируя и леча десятки больных, пришли к выводу, что целесообразно издать справочник, в котором должны быть освещены ответы на вопросы, интересующие не только коллег, врачей-онкологов, но и больных.

Каждый день на работе вы общаетесь с пациентами, у которых всегда имеется множество проблем: как надо принимать тот или иной препарат, можно ли его сочетать с лекарственными средствами, которые пациент принимает по поводу сопутствующих заболеваний, какие осложнения его ожидают и как их предупредить и т.п.

Кроме этого, в дискуссиях с коллегами о возможности проведения того или иного лечения вы обсуждаете дозовый режим, интенсивность терапии, совместимость лекарственных препаратов и т.д., то есть, практически все то же, о чем спрашивают пациенты.

После выписки из клиники больного интересует как организовать режим питания. Думаем, что большинство из нас, врачей-онкологов, не совсем представляют, как должен питаться наш больной, как должно выглядеть его меню (рацион продуктов во время завтрака, обеда и ужина) в зависимости от клинической ситуации и показателей анализов, особенно во время прохождения симптоматической, лекарственной и лучевой терапии.

Что происходит с уходящим больным? Какие этапы он переживает на своем оставшемся до конца жизни пути?

Материалы этой книги очень важны для повседневной работы. Надеемся, что обращение к «Ежедневнику врача-онколога» поможет вам быть более убедительными и подготовленными для работы с пациентами и бесед с коллегами.

Нам представляется, что если в процессе проведения лечения больного возникнут вопросы, почему это произошло и что надо делать, загляните в справочник, и вы получите ответы на интересующие вопросы.

Для написания этой книги мы обратились к 312 источникам литературы, список которых мы не приводим отдельно, с целью уменьшения объема печатных листов.

Авторы

ГЛАВА 1

Осложнения противоопухолевой терапии и методы их коррекции

Неспецифичность действия цитостатиков обуславливает их воздействие не только на растущую опухолевую ткань, но и многие нормальные клетки, находящиеся в стадии пролиферации (костный мозг, слизистые оболочки пищеварительного тракта, репродуктивные органы, волосяные фолликулы, лимфоидную ткань).

По срокам возникновения все осложнения подразделяются на непосредственные, ближайшие, отсроченные и отдаленные.

Непосредственные осложнения (рвота, тошнота, лекарственная лихорадка, гипотензивный синдром, различные виды аллергических реакций) наблюдаются в первые часы после введения препарата.

Ближайшие побочные эффекты (миелодепрессия, диспептический синдром, неврологические нарушения, токсические поражения мочевыделительной системы, поджелудочной железы, поражения легких, миокарда, иммунодепрессия) проявляются в процессе химиотерапии, чаще к концу курса лечения.

Те же реакции, но проявляемые до 6 нед после окончания курса лечения, называются **отсроченными**. Независимо от примененного препарата отсроченными, как правило, оказываются нарушения функции печени, миокарда, костного мозга.

К **отдаленным** осложнениям относят те, которые развиваются позднее 6–8 нед после окончания курса (тератогенный, канцерогенный эффект).

Возникновение ближайших и отсроченных осложнений может привести к временному прекращению лечения, а иногда и к отмене последнего.

М.Л.Гершанович с соавторами в 1982 г. предложили клиническую классификацию осложнений химиотерапии злокачественных опухолей.

Осложнения, связанные с токсическим (цитостатическим) действием препаратов

1. Местнораздражающее (неспецифическое действие): токсические дерматиты, воспалительные инфильтраты и некрозы подкожной клетчатки, флебиты, асептические циститы и серозиты (плеврит, перитонит и др.).

2. Системные, относительно неспецифические побочные эффекты: миелодепрессия, диспептический синдром, поражение кожи и ее придатков, слизистых оболочек, нарушение репродуктивной функции.

3. Системные, сравнительно специфические побочные действия: нейротоксическое, гепатотоксическое, панкреатотоксическое, кардиотоксическое, поражение легких, мочевыделительной системы, свертывающей системы крови, зрительного аппарата, эндокринно-обменные нарушения, хромосомные нарушения, тератогенные эффекты, канцерогенное действие (возникновение вторичных опухолей).

Осложнения, связанные с иммунным дисбалансом

1. Иммунодепрессивное действие: интеркуррентная бактериальная, грибковая, вирусная и протозойная инфекция, обострение хронической очаговой инфекции, прогрессирование опухолевого процесса.
2. Аллергические реакции: аллергический дерматит, аллергический пульмонит, общие реакции анафилактического типа.
3. Аутоиммунные реакции: лейкопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, васкулиты.

Осложнения, обусловленные непереносимостью цитостатика (врожденной сверхчувствительностью, идиосинক্রазией)

1. Любые (непредсказуемые) осложнения, но чаще всего связанные с основными цитотоксическими свойствами препарата (миелодепрессия, независимая от дозы и др.).
2. Парадоксальные и несвойственные фармакологическому действию препаратов реакции (лихорадка и др.).

Осложнения, вызванные взаимодействием в организме цитостатика с другими лекарствами

(в том числе с прочими противоопухолевыми препаратами)

1. Усиление собственных цитостатику побочных эффектов.
2. Проявление несвойственных цитостатику побочных эффектов за счет образования новых метаболитов и других механизмов.
3. Усиление цитостатиком токсичности других фармакотерапевтических средств.

Вид и интенсивность токсических проявлений химиотерапии зависит от доз и схем применения препаратов, варианта опухоли и стадии заболевания, общего состояния больного и состояния системы кроветворения, печени, почек, органов пищеварения и пр. Все эти факторы должны быть учтены до начала лечения для минимизации осложнений.

Различают 4 степени интенсивности побочного действия противоопухолевых препаратов. Определение степени токсичности проводится в соответствии с рекомендациями CTC – NCIC, в которых детально отражены основные виды побочного действия противоопухолевых препаратов.

1.1. Гематологическая токсичность

Основным видом токсичности, лимитирующей проведение лекарственной терапии, является угнетение гемопоэза. Практически все используемые в клинике цитостатики, кроме винкристина, блеомицина, α -аспарагиназы и проспидина в терапевтических дозах угнетают гемопоэз, отличаясь по преимущественному действию на тот или иной росток кроветворения и степени цитопении.

При введении цитостатика в дозе, заведомо превышающей терапевтическую, или при индивидуальной повышенной чувствительности угнетение кроветворения также может иметь место.

В большинстве случаев выраженная токсическая миелодепрессия проявляется очередностью изменений в периферической крови: вначале лейкопения, затем тромбоцитопения и в последнюю очередь – анемия.

Тромбоцитопения, опережающая лейкопению – довольно редкое явление, обычно как результат лечения цитостатиками, избирательно действующими на тромбоцитопоэз (митомицин С, рубомицин, ломустин, кармустин). Еще реже тромбоцитопении предшествует анемия, иногда с мегалобластозом в костном мозге и макроцитозом в периферической крови. «Запаздывание» анемии, обусловленной прямым цитоксическим влиянием на эритропоэз, объясняется длительным сроком жизни эритроцита (110–130 дней).

Наиболее частым и грозным осложнением ХТ является нейтропения. Гематологическая токсичность цитостатиков зависит от механизма их действия. Одними из наиболее токсичных для нейтрофилов являются алкилирующие агенты (например – циклофосфамид, ифосфамид, нитрозомочевина) и препараты, блокирующие синтез нуклеиновых кислот (например – антрациклины) (табл. 1.1).

Тяжесть нейтропении зависит от дозы каждого конкретного препарата. Так, у больных, получающих 25, 50 и 60 мг/м² доксорубина, частота нейтропении 3 и 4 степени составляет соответственно 22, 33 и 48% [Moore M.A.S., 1991]. В большинстве режимов химиотерапии сочетаются два и более препарата с различными механизмами действия в оптимальных дозах. Токсическое действие режимов комбинированной химиотерапии на число форменных элементов крови носит часто аддитивный характер.

Слабо выраженное	L-аспарагиназа, блеомицин, винкристин, метотрексат, 5-фторурацил
Умеренно выраженное	Цитозинарабинозид, тенипозид, виндезин, метотрексат, винбластин, винорельбин, цисплатин, карбоплатин
Сильно выраженное	Дакарбазин, бусульфан, доксорубин, этопозид, митоксантрон, циклофосфамид, ифосфамид, нитрозомочевина, таксаны

Корреляция между полученной дозой химиотерапевтических препаратов и реакцией на лечение была доказана для нескольких опухолей. В рандомизированных исследованиях показано, что уменьшение интенсивности дозы при опухолях яичка, неходжкинских лимфомах (НХЛ), при адъювантной терапии рака молочной железы снижает частоту положительного эффекта и/или общую выживаемость.

Поскольку токсичность также возрастает с увеличением дозы, крайне важно определить, с каким намерением проводится химиотерапия: с целью излечения заболевания или как паллиативный метод.

Унифицирование оценок степени угнетения гемопоэза, характеризую их по времени максимального проявления миелодепрессии и восстановления исходного гематологического фона, позволяет стандартизировать подходы к снижению доз и отмене лечения в целях предотвращения необратимых осложнений.

Использование современной интенсивной химиотерапии требует системы обеспечения ее переносимости (сопроводительная терапия). От этого зависит возможность подведения адекватной дозы, достаточной для достижения эффекта и обеспечения качества жизни пациента в процессе лечения.

Для борьбы с миелотоксичностью при химиотерапии предложено несколько подходов: создание транспортных форм химиопрепаратов, направленно действующих на опухолевые клетки; применение факторов, ускоряющих пролиферацию и дифференцировку предшественников гемопоэза (гемоцитокинов) после окончания химиотерапии; замещение поврежденных предшественников гемопоэза донорскими или собственными, замороженными на время химиотерапии; повышение устойчивости предшественников гемопоэза к повреждающему действию химиопрепаратов.

В настоящее время уделяется большое внимание клиническому применению гемопоэтинов – специфических ростовых факторов, контролирующих кроветворение, действующих на клетки на различных стадиях дифференцировки, стимулируя образование зрелых кроветворных клеток.

На сегодняшний день разработаны рекомендации по применению КСФ в клинической практике, включающие 5 основных подходов.

1. Первичная профилактика нейтропении и связанной с ней инфекции – назначение цитокинов после цикла химиотерапии с ожидаемой глубокой нейтропенией, например, при амбулаторном ее проведении, после жесткой индукционной химиотерапии или после химиотерапии у больного с поражением костного мозга или при лечении миелодиспластического синдрома (МДС).

2. Вторичная профилактика нейтропении и инфекции – назначение цитокинов после повторной химиотерапии, если на первом

курсе была отмечена нейтропения или нейтропеническая лихорадка, а также пациентам с МДС, имевшим подобные осложнения в анамнезе.

3. Лечение – назначение цитокинов при уже развившейся после химиотерапии нейтропении или нейтропенической лихорадке для ее укорочения или активации эффекторных клеток (нейтрофилов и макрофагов).

4. Интенсификация химиотерапии – назначение миелоцитокинов для повышения интенсивности химиотерапии независимо от возможности развития нейтропенической лихорадки.

5. Получение клеток-предшественников гемопоэза для трансплантации.

Назначать КСФ до начала химиотерапии нельзя.

Назначение цитокинов одновременно с химиотерапией может усугубить миелотоксичность за счет большей подверженности предшественников гемопоэза, находящихся в цикле деления, химиотерапевтическому повреждению. Лечение КСФ необходимо начинать через 24–72 ч после химиотерапии.

Рекомендации по прекращению введения миелоцитокинов обычно требуют достижения 1000 лейкоцитов в 1 мкл периферической крови в течение 3 дней. Этот порог выбран из того соображения, что прекращение введения КСФ приводит к ремаргинации (возвращению) части нейтрофилов из крови в депо костного мозга.

Анемия – известное осложнение злокачественных заболеваний и их лечения. Частота ее зависит от типа опухоли и характера терапии. Анемия наиболее часто отмечается при применении препаратов платины, дактиномицина, L-аспарагиназы, цитозара, блеомицина, кармустина, циклофосфана, сарколизина.

Значение умеренной анемии у онкологических больных часто недооценивается. Однако именно она нередко становится причиной неудовлетворительного качества жизни больного и проявляется быстрой утомляемостью, раздражительностью, подавленным настроением, нарушением сна.

Традиционная коррекция анемического синдрома в онкологической практике предусматривает трансфузии гомологичных (донорских) эритроцитарных сред. Однако в течение последнего десятилетия возрастает риск, которым сопровождается переливание компонентов крови. Такие категории трансфузионного риска, как иммунологические, инфекционные и технические, делают операцию переливания донорских эритроцитов потенциально опасной для пациентов. Имеются сведения о неблагоприятном действии гемотрансфузии на частоту послеоперационных инфекционных осложнений у больных, оперированных по поводу рака толстой и прямой кишки.

В этой связи в настоящее время разработаны альтернативы переливанию донорской крови – стимуляция гемопоэза рекомбинантным

эритропоезином (ЭПО), рекомбинантным фактором стволовых клеток человека (ФКС), а также использование кровезаменителей с кислородо-транспортной функцией (перфторуглеводы и растворы рекомбинантного гемоглобина).

Оптимальным выбором для лечения анемии у онкологических больных считают рекомбинантные человеческие эритропоезины. Препараты стимулируют дифференцировку клеток-предшественников эритроидного ряда, воздействуя на митоз. В онкологической практике применение рекомбинантных эритропоезинов носит избирательный характер в связи с большой вариабельностью результатов лечения в зависимости от конкретной клинической ситуации. В некоторых ситуациях достаточно применять препарат в течение непродолжительного периода в целях компенсации негативного воздействия химиотерапии.

В связи с тем, что лечение может дать положительный результат не у всех больных, был предложен ряд критериев прогноза эффективности терапии в каждом конкретном случае. У больного должно присутствовать, по крайней мере, одно из следующих состояний: симптоматическая анемия, концентрация гемоглобина в крови менее 80 г/л, регулярные переливания крови, показания к переливанию крови, предстоящая химиотерапия с высоким риском развития анемии. После исключения поддающихся коррекции причин анемии, таких как дефицит железа или иммунные гемолитические процессы, можно начинать применение рекомбинантных эритропоезинов, если уровень гемоглобина у данного больного менее 100 г/л и концентрация эритропоезина в сыворотке крови менее 100 мЕд/мл.

Первые признаки эффективности лечения проявляются в первые 2–4 нед терапии в виде увеличения числа ретикулоцитов до уровня $40 \times 10^9/\text{л}$ или увеличения концентрации рецептора растворимого трансферрина в сыворотке крови.

В начале лечения у больных могут возникать симптомы дефицита железа, обусловленные тем, что организм не может быстро мобилизовать депонированное железо для удовлетворения резко возросших потребностей гемопозза. Обычно в течение первых 3–4 нед лечения эритропоезинами дополнительно назначают препараты железа внутрь. У некоторых больных с заболеваниями почек отмечается злокачественная гипертензия и тромбэмболические осложнения, когда коррекция анемии происходит слишком быстро.

Противопоказанием для назначения препаратов является артериальная гипертензия, кровотечение/кровопотеря, тяжелые коагулопатии, гемоглобинопатии, активные инфекции, нарушения белково-синтетической реакции печени, кахексия.

1.2. Влияние цитостатиков на свертывающую систему крови

Тромбоэмболические осложнения

Актуальность проблем, связанных с профилактикой и лечением тромбоэмболических осложнений у онкологических больных, обусловлена целым рядом причин.

Около 50% больных злокачественными новообразованиями имеют сходную патологию системы гемостаза, а при прогрессировании процесса эта цифра увеличивается до 90%. Тромбоз является второй причиной смерти у онкологических больных.

Крайне важным представляется решение проблемы тромботических осложнений у больных, оперированных по поводу злокачественной опухоли. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей встречается более чем у 60% онкологических больных, что в 2 раза превышает аналогичный показатель в общей хирургии, причем тромбоэмболия легочной артерии развивается в 3% случаев.

В настоящее время многочисленные клинические наблюдения указывают на усиление риска тромботических осложнений при химиотерапии, особенно комбинированной, хотя прямой причинной связи между использованием отдельных химиотерапевтических средств и тромбоэмболией пока не установлено. Выделяют следующие нарушения в сосудистом русле при использовании противоопухолевых препаратов: веноокклюзивные болезни легких, печени (в том числе синдром Бадда–Киари), цереброваскулярные нарушения, синдром Рейно, инфаркт миокарда и ишемическая болезнь сердца, тромботическая микроангиопатия, венозные тромбофлебиты конечностей и туловища.

Непосредственные причины веноокклюзионных осложнений вследствие химиотерапии не ясны, однако повреждения эндотелия и стимуляции пролиферации фибробластов доказаны гистологическими исследованиями.

Для профилактики послеоперационных тромботических осложнений помимо физических способов, препятствующих венозному застою в нижних конечностях и малом тазу (ранняя активизация пациентов в послеоперационном периоде, эластическая компрессия нижних конечностей), применяются различные фармакологические средства. Существует несколько классов противотромботических препаратов, способных предотвращать образование или лизировать внутрисосудистые тромбы:

- прямые (гепарины, герудин, синтетические антитромбины – мелагатран и др.) и непрямые антикоагулянты (антивитамины К – варфарин, фениндион), препятствующие образованию фибрина;
- средства, предотвращающие активацию тромбоцитарного звена гемостаза или дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, дипиридамол);

- тромболитики – ферментные препараты, способные лизировать волокна фибрина и вызывать разрушение образовавшихся тромбов (урокиназа, тканевый активатор плазминогена).

Наиболее важными в этом списке являются прямые антикоагулянты, в частности гепарины. Гепарины оказывают быстрое и выраженное антикоагулянтное действие, образуя комплекс с антитромбином, вызывая его конформационные изменения, ведущие к усилению способности блокировать тромбин.

Геморрагический синдром

Частым осложнением и причиной смерти у больных злокачественными новообразованиями является геморрагический синдром. Самое серьезное проявление геморрагического синдрома – кровотечения: аррозивные (на месте опухоли), диффузные, обусловленные коагулопатиями, связанными с поражениями печени, тромбоцитопенией и изменениями функциональной активности тромбоцитов. «Критический уровень» тромбоцитов в периферической крови, ниже которого развитие геморрагического синдрома становится облигатным, назвать довольно сложно. Известны случаи, когда при числе тромбоцитов $0,05\text{--}0,03 \times 10^9/\text{л}$ признаки геморрагического синдрома полностью отсутствуют. Наоборот, они появляются при содержании тромбоцитов $0,08\text{--}0,7 \times 10^9/\text{л}$, что объясняется состоянием стенок сосудов, протромбинообразовательной функции печени, нередко нарушенной при распространенном опухолевом процессе, сопутствующей гипокальциемией или понижением синтеза факторов свертывания крови белковой природы, как, например, V, VII, VIII, IX, X, протромбина и фибриногена – в результате лечения L-аспарагиназой.

1.3. Инфекционные осложнения

Длительность и глубина нейтропении после химиотерапии прямо коррелирует с частотой развития инфекционных осложнений.

Наиболее важным фактором риска развития инфекционных осложнений является глубина нейтропении. Наибольшему риску инфекционных осложнений подвержены больные с количеством лейкоцитов менее $0,1 \times 10^9/\text{л}$. Важными факторами риска являются также быстрота падения количества лейкоцитов, нарушение фагоцитарной функции нейтрофилов и снижение клеточного и гуморального иммунитета в связи с болезнью и лечением, возраст пациентов старше 60 лет, тяжелое состояние больных, опухолевое поражение костного мозга, нарушение целостности кожи или слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), вызванное химиотерапией (мукозит).

Источником большинства бактериальных или грибковых инфекций у онкологических больных с нейтропенией является эндогенная флора пищеварительного тракта и кожи. Бактериальные инфекции,

часто нозокомиальные и вызванные полирезистентными возбудителями, возникают довольно быстро после развития нейтропении. Мукозит может способствовать попаданию бактерий из ЖКТ в кровь. Особую опасность представляют метициллинорезистентные штаммы коагулазонегативных стафилококков (в основном, *St. Epidermidis* или *aureus*) и ванкомицинорезистентные энтерококки. Последнее характерно для центров, где широко используют гликопептиды. Кроме того, у пациентов с нейтропенией отмечено появление мультирезистентных штаммов *Pseudomonas spp.* (*Stenotrophomonas maltophilia* и др.) и представителей энтеробактерий, вырабатывающих β -лактамазы широкого спектра.

Наиболее частыми бактериальными возбудителями инфекции у пациентов с нейтропенией являются аэробные грамположительные кокки (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *P. aeruginosa*). У пациентов, получавших антибиотики широкого спектра действия, частыми возбудителями вторичных и реже, первичных инфекций, являются грибы (*Candida spp.*, *Aspergillus spp.*).

Грибковые инфекции составляют 10–15% инфекций у больных с нейтропенией, в частности у тех, у которых лихорадка сохраняется после применения антибиотиков широкого спектра действия. Прогноз грибковой септицемии остается плохим (летальность 30%) и зависит в большой степени от раннего начала лечения, вида возбудителя и коррекции нейтропении.

Подход к диагностике и лечению инфекции у больных с нейтропенией имеет ряд особенностей. Снижение числа нейтрофилов значительно ослабляет иммунный ответ организма. Это не позволяет развиваться клиническим признакам инфекции (например, кашель и аускультативные хрипы при пневмонии появляются в несколько раз реже), затрудняя клиническую диагностику инфекции у больных данной категории. Гипертермия зачастую является единственным признаком инфекционного процесса. Для характеристики пациентов с подобными осложнениями используют термин «**фебрильная нейтропения**» – этим термином обозначают не менее чем двукратное в сутки повышение температуры тела более чем до 38°C или однократное ее повышение более чем до 38°C при содержании нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$.

При отсутствии интенсивного лечения наблюдается быстрое прогрессирование инфекции у больных с фебрильной нейтропенией. Ведение данной категории больных – эмпирическая (т.е. до документального подтверждения инфекции) антибиотикотерапия. Применяют при монотерапии цефтазидим, цефепим или карбапенем, но они не обеспечивают достаточную активность в отношении KHC, MRSA, энтерококков. Более рациональна комбинация антисинегнойных β -лактамов, в том числе ингибиторозащищенных (тикарциллин/клавуланат, пиперациллин/ тазобактам, цефтазидим, цефоперазон/ сульбактам,

цефепим, карбапенемы) и аминогликозиды II–III поколения (амикацин, гентамицин, тобрамицин).

Эмпирическую антибиотикотерапию нужно начинать сразу после забора крови на бактериологическое исследование, опираясь на клиническую картину болезни и бактериальный анамнез отделения. Эффективность начальной схемы лечения больных с фебрильной нейтропенией выявляется в течение 48–72 ч. Если у больного нормализуется температура тела, уменьшаются признаки токсемии (снижение артериального давления, тахикардия, слабость), отрицательные гемокультуры могут расцениваться как полный эффект. Длительность антибиотикотерапии определяется глубиной нейтропении. При сохранении нормальной температуры в течение 5–7 дней и если при клинических и лабораторных исследованиях не выявляется признаков инфекционных поражений, введение антибиотиков прекращается, за пациентом продолжают наблюдение и возобновляют лечение при возврате лихорадки и других признаков инфекции.

Если спустя 3 дня лихорадка не исчезает, необходимо модифицировать первоначальную схему с учетом вероятности возбудителя. В отсутствие результатов бактериологического исследования дополнительно назначают гликопептиды (ванкомицин или тейкоплагин), обладающие высокой активностью в отношении полирезистентной грамположительной флоры. Следующая частая причина инфекционных осложнений – грибы. В случае отсутствия эффекта при применении антибиотиков широкого спектра действия необходимы противогрибковые препараты. Раннее эмпирическое назначение амфотерицина В позволяет ликвидировать признаки инфекции у 10% пациентов, лихорадящих в течение 4–5 сут на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия. В случае подтверждения системной грибковой инфекции длительность противогрибковой терапии зависит от выделенного патогена и распространенности инфекции.

1.4. Кардиотоксичность: возможности преодоления

Кардиотоксичность химиотерапевтических препаратов является одним из серьезных осложнений лекарственного лечения онкологических заболеваний и требует пристального внимания к больным, получающим терапию антрациклинами, антраценонами и некоторыми другими препаратами.

Кардиотоксичностью обладают не только антрациклины, а также 5-фторурацил, циклофосфамид, митомицин, блеомицин в комбинации с винбластином, дактиномицин, винкристин, паклитаксел, интерлейкин 2, альфа интерфероны, трастузумаб.

В основе повреждающего действия антрациклинов на миокард лежит прямое повреждение миоцита. Доксорубин способен связы-

ваться с сократительными белками миоцитов, что в дополнение к лизису миофибрилл может значительно снижать сократимость миокарда. Наряду с этим антрациклины повреждают митохондрии, что приводит к нарушению энергетического обмена клетки. Нарушение внутриклеточной концентрации кальция, связывание антрациклинов с мембранными липидами, гибель эндотелиальных клеток, апоптоз кардиомиоцитов – это компоненты сложного прямого токсического действия. Нарушения клеточных структур и функций приводят к снижению сократимости и растяжимости миокарда, что усиливается при увеличении длительности действия препаратов. Имеются данные о том, что наибольшее повреждающее действие оказывают не сами антрациклины, а их метаболиты (доксорубицинол).

Острые проявления застойной сердечной недостаточности, индуцированной антрациклинами, обнаруживаются у 1% пациентов, получавших данные цитостатики. Мониторинг фактически излеченных или длительно живущих после лечения острого лейкоза пациентов показал, что кардиотоксический эффект антрациклинов в виде хронической кардиомиопатии остается и прогрессирует с годами.

Самой главной особенностью подобной кардиопатии явилось ее возникновение, сохранение и даже прогрессирование спустя длительное время после окончания ХТ доксорубицином, а именно рост ее частоты до 50% после нескольких лет наблюдения. Показатели свидетельствуют, прежде всего, об ее дозозависимости. При кумулятивной дозе 400 мг/м² застойная сердечная недостаточность регистрируется у 3% больных, 550 мг/м² – в 7% и более 700 мг/м² – уже в 18% случаев. Оказалось, что общая «критическая» доза доксорубицина, способная вызвать застойную сердечную недостаточность, может быть гораздо ниже общепринятой 550 мг/м², а именно 300 мг/м². Риск развития застойной сердечной недостаточности при применении эпирубицина меньше, его кумулятивная доза не должна превышать 900 мг/м².

Кардиотоксичность выявляется как в первые недели лечения, так и через 1–6 мес после его окончания, хотя морфологические изменения миокарда происходят раньше.

Кардиотоксичность часто бывает необратимой. Она может проявиться после физической нагрузки. Смерть больных наступает от диффузного геморрагического некроза миокарда и от синдрома острого миокардита. Описаны случаи перикардита.

Факторами риска развития антрациклиновой кардиотоксичности являются: возраст старше 65 лет, наличие в анамнезе заболевания сердца, гипертонии, предшествующее облучение области средостения или левой половины грудной клетки (молочная железа, легкое), прием антрациклинов в адьювантных режимах. В зависимости от сроков развития и механизма повреждающего действия кардиотоксичность можно разделить на 3 формы и по степени тяжести.

Острая – сравнительно редка, проявляется аритмиями и синдромом перикардита – миокардита или левожелудочковой недостаточностью в период лечения или в пределах месяца после его окончания.

Хроническая форма с теми же или только эхокардиографическими проявлениями, возникает в течение года и встречается наиболее часто.

Поздние формы с аналогичной клиникой и (или) эхокардиографическим, а также устанавливаемыми радиоизотопными исследованиями признаками вентрикулярной дисфункции, регистрируются спустя годы после химиотерапии.

При развитии застойной сердечной недостаточности применяют диуретики, дигоксин, ингибиторы АПФ, карведилол и спиронолактон.

У пациентов со злокачественными опухолями, получающих длительные инфузии 5-фторурацила и в комбинации с цисплатином, может возникнуть ишемия миокарда. Ишемия купируется введением нитроглицерина и блокаторов кальциевых каналов, даже если они не эффективны, препараты следует назначать с целью предупреждения спазма коронарных артерий.

Аритмии (супра и желудочковые аритмии, синусовая тахикардия) чаще наблюдаются у больных с антрациклин индуцированной кардиомиопатией. Инфузии амсакрина связаны с удлинением интервала QT. Паклитаксел может вызывать асимптоматическую брадикардию.

Нарушения ритма может устранить коррекция метаболических нарушений и применение антиаритмических препаратов

Предупредить кардиомиопатию при лечении антрациклинами можно внутривенным введением дексразоксана.

Дексразоксан (кардиоксан) – комплексобразующее соединение, циклический аналог ЭДТА. Оказывает кардиопротекторное действие на фоне терапии антрациклинами. Механизм кардиопотекторного действия до конца не установлен; предполагают, что дексразоксан в миокарде подвергается гидролизу с образованием соединения, молекулы которого связывают ионы металлов (железо, медь) и препятствуют образованию комплекса антрациклин – железо, предотвращая образование кардиотоксичных свободных радикалов, кислорода. Препарат не влияет на противоопухолевую активность антрациклиновых антибиотиков.

Дексразоксан вводят в/в в течение 20–30 мин перед каждым введением антрациклина за 45–60 мин. Для взрослых рекомендуется доза, в 20 раз превышающая дозу антрациклина. Максимальная суммарная доза – 1000 мг/м².

Детям рекомендуется вводить дозу, в 10–15 раз превышающую дозу антрациклина. Для предупреждения флебитов содержимое флакона (лиофилизат во флаконах по 500 мг растворяют в 25 мл воды для инъекций, затем разводят в растворе лактата Рингера или лактата натрия до 250–500 мл).

1.5. Желудочно-кишечная токсичность

Осложнения со стороны ЖКТ при лечении противоопухолевыми препаратами могут проявляться в виде мукозита, диареи, тошноты и рвоты.

Мукозит по сути дела представляет собой частный случай эрозивного (автозного) или язвенно-некротического поражения слизистых оболочек ЖКТ, ограниченного полостью рта и глотки.

У большинства больных при развитии мукозита через 3–4 дня от начала цитостатического воздействия наблюдается отек слизистых оболочек, характеризовавшийся появлением белесоватости и отпечатков зубов на поверхности языка и щек, обильной вязкой слюны (легкая степень поражения). К 7–8 дню отмечается диффузная гиперемия, образование эрозий, жжение и болевой синдром (средняя степень тяжести). Более тяжелые (язвенные и язвенно-некротические) формы мукозита развиваются чаще на фоне миелотоксического агранулоцитоза (табл. 1.2).

Степень токсичности	Клинические проявления
0	Без изменений
1	Зуд, жжение, эритема
2	Эритема, язвы, прием пищи не затруднен
3	Язвы, требуется только жидкая пища
4	Питание невозможно

Терапия данного синдрома представляет довольно сложную задачу, так как в настоящее время практически не существует специфических средств, ускоряющих репарацию слизистых оболочек.

Существуют стандартные подходы к терапии орального синдрома:

1. **Регулярная обработка полости рта дезинфицирующими растворами.**

2. **Терапия болевого синдрома.** При умеренно выраженных болях эффективно парентеральное введение нестероидных противовоспалительных средств, при выраженном болевом синдроме – использование наркотических анальгетиков.

3. **Организация энтерального и парентерального питания** при мукозитах тяжелой и крайне тяжелой степени.

Тошнота и рвота являются частым и мучительным для больных осложнением химиотерапии, которые возникают в 1-й день введения препаратов (острая рвота может возникнуть во время введения препарата) или на 2–5-й день (отсроченная).

Химиотерапия активирует высвобождение нейротрансмиттеров (серотонин и субстанция P) в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) и хеморецепторной триггерной зоне ствола мозга.

Нейротрансмиттеры передают сигнал рецепторам ствола мозга (триггерная зона) из ЖКТ через блуждающие и чревные нервы, а также

путем воздействия на рецепторы серотонина (5-HT₃ рецепторы) и субстанции P (NK₁ рецепторы) триггерной зоны, которая передает импульсы в рвотный центр.

В триггерной зоне имеются и дофаминовые рецепторы – D₂.

В острой фазе рвоты (1-й день) наиболее эффективны противорвотные – антагонисты серотонина, такие как ондансетрон (зофран), тропистерон (навобан) и китрил (гранисетрон).

Зофран применяется по 32 мг 1 раз в день или по 8 мг 3 раза в сутки (таблетки по 4–8 мг, ампулы по 2 и 4 мл, содержащие 4 и 8 мг), навобан хорошо всасывается из пищеварительного тракта и действует около суток, поэтому его дают 1 раз в сутки. Китрил вводится внутрь (таблетки по 2 мг) по 2 мг в день при острой рвоте или в вену (1 мг) 2 раза в день.

Навобан, зофран и китрил не влияют на дофаминовые рецепторы, поэтому не вызывают такие побочные эффекты, как экстрапирамидные расстройства.

Противорвотные назначают часто с дексаметазоном, преднизолоном или метилпреднизолоном внутривенно или внутрь. Кортикостероиды, воздействуя «на серотониновые» пути передачи эметогенных импульсов, потенцируют эффект противорвотных, и их комбинация с блокаторами серотониновых рецепторов позволяет добиться контроля отсроченной тошноты и рвоты у 70–90% больных. Длительность приема 2–4 дня.

Препараты применяются и для профилактики тошноты и рвоты перед введением противоопухолевых средств, причем антагонисты серотонина эффективны и при приеме внутрь.

Эффективны при отсроченной и острой рвоте антагонисты рецепторов NK₁, которые, проникая через гематоэнцефалический барьер, блокируют центральные эффекты субстанции P, к ним относится эменд (апрепитант).

Диарея у больных с онкологическими заболеваниями наблюдается при специфическом поражении тонкого кишечника (ходжкинские и неходжкинские лимфомы, рак восходящего отдела ободочной кишки), иногда при раке желудка причиной является секреторная недостаточность. Наиболее часто понос возникает как осложнение специального лечения: в результате оперативных вмешательств, сопровождающихся нарушением всасывания воды из кишечника, лучевых повреждений тонкой кишки, энтероколита, индуцированного цитостатиками из группы антиметаболитов (метотрексат, фторурацил). Одна из причин диареи – обострение сопутствующих заболеваний, явления дисбактериоза при нерациональной антибиотикотерапии.

Терапия диареи проводится с учетом ее патогенеза и заключается в назначении диеты, препаратов, уменьшающих перистальтику кишечника, противовоспалительных вяжущих средств, эубиотиков и пробиотиков, антимикробных и противогрибковых агентов, ферментов.

При лечении иринотеканом (кампто) диарея обусловлена развитием холинергического синдрома, и может наблюдаться во время или сразу после инфузии препарата (ранняя диарея), предупреждается введением атропина. На 2–7 сутки возможно возникновение поздней диареи, которая контролируется приемом лоперамида (имодиума): 4 мг сразу после возникновения поноса, затем по 2 мг каждые 2 ч. Лечение продолжают до прекращения диареи и еще 12 ч после последнего эпизода жидкого стула, но не более 48 ч. Продолжающаяся более 48 ч диарея требует активной ИТ.

1.6. Гепатотоксичность

Гепатотоксичность проявляется чаще в виде нарушений биохимических показателей функции печени, реже – в виде желтухи. Обычно после окончания цитостатической терапии функция печени восстанавливается.

Наиболее часто гепатотоксичность наблюдается при применении метотрексата. При длительном применении его описаны случаи цирроза печени, с развитием печеночной недостаточности.

Гепатотоксичностью обладают также андрогены, эстрогены, L-аспарагиназа, 6-меркаптопурин, 6-тиогуанин, хлорамбуцил, цитозар, редко наблюдается при применении дакарбазина, нитрозомочевины и циклофосамида (табл. 1.3 по Yancy R.S. 1980).

Препарат	Проявления токсичности
Андрогены	Холестаз, изредка поражение паренхимы печени и гепатоцеллюлярный рак
L-аспарагиназа	Гиперфибриногенемия и гепатотоксичность у 50% больных
6-меркаптопурин	От умеренной до выраженной дисфункции печени, холестатическая желтуха, может вызывать некроз печени
Метотрексат	Цирроз печени
Стрептозотозин	Иногда усиливает гепатотоксичность других препаратов
6-тиогуанин	Гепатотоксичен
Хлорамбуцил	Редко вызывает гепатотоксичность, при длительном применении фиброз
Цитозар, гемзар	Дисфункция печени у 7% больных, вначале транзиторно повышается уровень трансаминаз
Эстрогены	Калькулезный холецистит, возможны опухоли печени

С целью терапии гепатотоксичности, обусловленной цитостатиками, используются препараты разных групп.

1.7. Нейротоксичность

Нейротоксичность наблюдается при применении большинства препаратов. Чаще она отмечается при интратекальном введении или после применения высоких доз некоторых препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). По срокам возникновения нейро-

токсичность условно можно подразделить на токсичность, возникшую во время химиотерапии, и токсичность после завершения лечения.

Оценка тяжести нейротоксичности до настоящего времени остается весьма условной и во многом зависит от используемых критериев и опыта врача. В настоящее время распространены преимущественно критерии CTC-NCIC и CTC-NCI version 2, учитывающие не только жалобы больных и данные неврологического осмотра, но и нарушения функции и ежедневной активности пациентов.

Проявляется нейротоксичность в головной боли, головокружении, спутанности сознания, галлюцинации (метотрексат, цисплатин, винкристин, циклофосфамид и др.) Наблюдаются смешанные двигательные, сенсорные и автоматические нейропатии, парестезии (винкристин, дакарбазин, метотрексат, проспидин и др.), приступы судорог (цисплатин, 5-фторурацил), параплегия (метотрексат), атаксия (фторафур, 5-фторурацил), дисфункция ЦНС в 40% случаев, вызываемая L-аспарагиназой (табл. 1.4).

Нейротоксичность может быть объяснена высокой скоростью поглощения некоторых препаратов мозговой тканью, как это показано для 5-фторурацила. Острый церебральный синдром, который приводит к церебральной атаксии, связан с накоплением препарата в волокнах Пуркинье и гранулярном слое мозжечка.

Фторафур является транспортной формой 5-фторурацила, проникает через ГЭБ, может вызвать головную боль, головокружение, эмоционально-аффективные расстройства (тревогу, депрессию).

Пролекарство 5-фторурацила – капецитабин практически не обладает нейротоксичностью. Отмечены лишь единичные случаи сенсорной полинейропатии. Препарат может вызвать энцефалопатию, мозжечковую симптоматику, спутанность сознания.

Нейротоксичностью обладают и другие антиметаболиты. Для гемцитабина характерна полинейропатия I–II степени тяжести (у 3% больных) и церебральные расстройства в 10–15% случаев. Крайне редко отмечаются нарушения сознания. Нейротоксичность характерна и для флудары – периферическая нейропатия, нарушения зрения.

Цитарабин вызывает судороги, парестезии, потерю памяти.

Ингибитор топоизомеразы I иринотекан вызывает острый холинергический синдром, т.к. обладает антихолинестеразным действием. Атропин полностью снимает возбуждение парасимпатической нервной системы и рекомендуется для премедикации.

Ифосфамид – алкилирующий агент – в 5–30% вызывает энцефалопатию с нарушением сознания, зрительными и слуховыми галлюцинациями, логореей, судорогами. В течение длительного времени сохраняются нарушения памяти. Предполагают, что токсическое действие обусловлено метаболитом – хлорацетальдегидом.

Механизм нейротоксичности винкаалкалоидов обусловлен их способностью блокировать полимеризацию тубулина и вызывать спира-

лизацию аксональных микротрубочек. Повреждение цитоскелета приводит к дегенерации и атрофии аксонов. Ввиду доминирования микротрубочек в цитоскелете малых (мало или немиелинизированных) волокон, проводящих болевую и температурную чувствительность, последние страдают раньше и тяжелее (Шакирова И.Н., 2005).

Механизм поражения периферической нервной системы производными платины связывают с агрегацией нейрофиламентов аксона и аккумуляцией платины нейронами ганглиев задних корешков и дегенерацией задних стволов спинного мозга. Имеет, видимо, значение и нарушение тканевого дыхания в связи со связыванием сульфгидрильных групп ферментов. Страдают чувствительные и двигательные волокна. Токсическая полинейропатия может быть и необратимой. Нахождение препаратов в головном мозге обуславливает энцефалопатию.

Оксалиплатин (соединение платины III поколения) обладает кумулятивной нейротоксичностью. Острые нарушения наблюдаются при введении препарата в разовой дозе ≥ 130 мг/м² и зависят от длительности инфузии. Медленное введение в течение 2–6 ч может предотвратить явления псевдоларингоспазма.

Карбоплатин (соединение платины II поколения) практически не обладает нейротоксичностью. Сенсорная полинейропатия II степени тяжести отмечается у 10% больных лишь при использовании высоких доз (800 мг/м²), очень редко отмечаются случаи ототоксичности.

Нейротоксичность таксанов обусловлена связыванием В-тубулина и активацией сборки тубулина внутри микротрубочек нейронов, что предотвращает их разборку и приводит как к аксональному повреждению, так и демиелинизации малых и крупных волокон. Основное проявление – периферическая сенсорная полинейропатия, артралгия, миалгия. При лечении паклитакселом редко встречаются генерализованные эпилептические припадки, спутанность сознания, нарушения поведения, доцетаксел у 10–22% больных вызывает астенический синдром.

Для предупреждения нейротоксических осложнений рекомендуется модифицировать режимы химиотерапии и суммарных доз. При выраженных осложнениях необходимо прервать химиотерапию и провести интенсивную симптоматическую терапию. Эффективность нейропротекторов, применяемых с профилактической целью, не доказана.

Лечение обычно начинают при II степени токсичности: сосудистые, ноотропные средства, витамины, стимуляторы метаболических процессов, при двигательных нарушениях – антихолинэстеразные. При болях – анальгетики, психотропные, противосудорожные.

При церебральных токсических нарушениях II–III степени необходима активная инфузионная дезинтоксикационная терапия с применением форсированного диуреза или гемодиализа, антигипоксанты и антиоксиданты.

Таблица 1.4. Основные проявления нейротоксичности цитостатиков (по И.Н.Шакировой, 2005)

Синдром	Цитостатик	Факторы риска	Симптомы	Сроки развития
Полинейропатия	Винкристин, винорельбин, винбластин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, доцетаксел, этопозид, тенозоид, цитарабин, прокарбазин	Нейропатия в анамнезе (наследственная или приобретенная). Прием нейротоксичных препаратов в анамнезе. Комбинация нейротоксичных препаратов	При поражении крупных волокон нарушена суставно-мышечная и вибрационная чувствительность; двигательные расстройства. При поражении малых волокон нарушена болевая и температурная чувствительность	При поражении крупных волокон: от недель до месяцев; регресс симптомов – в течение года. При поражении малых волокон: начало зависит от схемы лечения
Краниальная нейропатия	Винкристин. Паклитаксел, цисплатин. Оксалиплатин	Неизвестны	Периферический парез лицевого (VII) и глазодвигательных нервов (III, IV, VI), нейропатия тройничного (V) нерва	Зависят от схемы лечения
Острая энцефалопатия	Метотрексат (в/в, и/т), цисплатин, винкристин, L-аспарагиназа, прокарбазин, цитарабин (и/т), циклофосфамид, кармустиг, флюдарабин, паклитаксел Ифосфамид Фторурацил	Почечная или печеночная недостаточность. Низкий альбумин крови. Высокий креатинин сыворотки. Водно-электролитные нарушения. Предшествующая терапия цисплатином или ифосфамидом Высокие дозы ифосфамида, низкий уровень кальция в крови, комбинация с фенорбарбиталом Нарушенный метаболизм пиримидина, комбинация с с-интерфероном, лейковорином, цисплатином, фолевой кислотой, левомицолом, облучением головного мозга	Нарушения сознания, галлюцинации, афазия, судорожные припадки, пирамидные и экстрапирамидные симптомы	Во время многодневного режима. Регресс симптомов в течение 7–14 дней, но они могут быть необратимыми или фатальными
Судорожный синдром	Метотрексат, цисплатин, паклитаксел, винкристин. Этопозид, L-аспарагиназа.	См. острую энцефалопатию	Парциальные, парциально-генерализованные припадки	Зависят от схемы лечения

Мозжечковый синдром	Фторурацил, цитарабин, прокарабазин	Возраст >50 лет. Высокая кумулятивная доза инфузии >1 часа. Почечная или печеночная недостаточность, сопутствующая лучевая терапия головного мозга или комбинация с нейротоксичными препаратами	Статическая, динамическая атакия, интенционный тремор, дисметрия, дизартрия	См. острую энцефалопатию
Хроническая (прогрессирующая) энцефалопатия	Метотрекат (в/в, и/т), кармустиг (в/а), цитарабин (и/т), флюдарабин, тиофосфамид (и/т), ифосфамид, цисплатин	Сопутствующее или только что проведенное облучение головного мозга	Прогрессирующее снижение когнитивной функции	Через 2–24 мес после лечения. Может прогрессировать до комы или смерти
Миелопатия	Метотрекат (и/т), цитарабин (и/т)	Частые и/т введения	Сочетание сегментарных двигательных и чувствительных нарушений на уровне поражения спинного мозга с проводниковыми расстройствами ниже этого уровня	Через несколько часов или дней после и/т введения. Симптомы могут быть преходящими или прогрессирующими
Менингеальный синдром	Цитарабин (и/т), метотрекат (и/т)	Частые и/т введения	Асептический менингит (менингизм) – раздражение мозговых оболочек без воспалительного процесса: головная боль, ригидность мышц затылка, симптом Кернига; повышение давления ликвора при нормальном его составе	Через несколько часов после и/т введения
Вегетативная нейропатия	Винкристин Цисплатин	– –	Парез кишечника и мочевого пузыря	– –
	Иринотекан	–	Синдром Рейно, нарушения потоотделения, ортостатическая гипотензия	–
			Острый холинергический криз (повышенная потливость, гиперсаливация, ринорея, слезотечение)	В первые 24 часа после введения иринотекана
Симптом Лермитта	Цисплатин Оксалиплатин	Неизвестны Высокие кумулятивные дозы	Болезненные парестезии в виде ощущения прохождения электрического тока от шеи в руки, вдоль позвоночника и в ноги вслед за наклоном головы вперед	Регрессируют после прекращения лечения

1.8. Нефротоксичность

Нефротоксичность наблюдается при лечении цисплатином, карбоплатином, L-аспарагиназой, гемцитабином, метотрексатом, митомицином с интерлейкином и фосфамидом, нитрозомочевинной.

Повреждение почек выражается в виде некроза извитых канальцев, интерстициального нефрита, сосудистых нарушений. Ряд противоопухолевых препаратов могут усиливать уже имеющуюся почечную недостаточность. Поэтому при этой патологии метотрексат, стрептозатонин, цисплатин применять противопоказано, а циклофосфамид, блеомицин, мелфалан, 6-меркаптопурин, азатиоприн и 6 тиогуанин применяют в сниженных дозах.

Развитие тяжелого геморрагического цистита под влиянием циклофосфамида может привести к вторичному поражению почек.

Для предупреждения осложнений со стороны почек рекомендуется применение цисплатина на фоне обильной гидратации и маннитола, или вводят суточную дозу в виде капельной инфузии, в течение 24 ч. Необходимо определять содержание бета₂-микроглобулина в моче (ранний индикатор нефротоксичности цисплатина), а также электролитный баланс.

Применяют для профилактики и лечения вторичной нефро- и уротоксичности циклофосфамида, ифосфамида и др. оксазофосфоринных цитостатиков – 2 – меркаптоэтансульфонат натрия – уромексен (Месна), который осуществляет дезинтоксикацию токсичного продукта метаболизма этих препаратов – акролеина – в почках и мочевых путях.

При реакции месны с акролеином образуется стабильный тиоэфир. Месна реагирует с циркулирующим цистеином, в процессе чего образуется свободный цистеин и смешанные дисульфиды месны-цистеина. В отличие от цистина, цистеин легко принимается большинством клеток, увеличивается содержание внутриклеточного цистеина, необходимого для детоксикации.

Дисульфид месны быстро попадает в почки, в эпителий почечных канальцев, большая часть дисульфида месны опять восстанавливается в свободное тиоловое соединение, которое вступает в химические реакции с токсическими метаболитами оксазафосфорина, проявляя детоксикационный эффект.

Месну вводят внутривенно струйно (медленно) 240 мг/м² или 20% от дозы цитостатиков одновременно с ним и через 4 и 8 ч после них (оксазофосфоринных). Месну можно применять и внутрь в виде таблеток, покрытых пленкой. Период полувыведения месны составляет примерно час.

С целью профилактики нефротоксичности рекомендуется растянутое введение необходимых доз препаратов в больших количествах жидкости.

Месна применяется и для профилактики и лечения геморрагических циститов, вызываемых алкилирующими агентами (оксазофосфоринами, циклофосфамидом и ифосфамидом). Гидратация и повышение диуреза ведут к разбавлению метаболитов в моче.

1.9. Легочная токсичность

Наблюдается реже, чем другие виды токсичности, но ввиду тяжести прогноза рассматривается как серьезное осложнение.

Считают, что она является следствием как прямого воздействия препаратов на паренхиму (блеомицин, бусульфан), так и аллергического эффекта (натулан, метотрексат и др.).

Легочная токсичность выражается в обширном необратимом легочном фиброзе с летальным исходом (встречается в 10% случаев при лечении блеомицином) или инфекционной пневмонии.

Легочный фиброз вызывают кроме блеомицина бусульфан (при длительном применении), мелфалан, 6-меркаптопурин, митомицин С, натулан, нитрозомочевина, циклофосфан.

Рекомендуется применение кортикостероидов, антиоксидантов.

1.10. Гонадотропная токсичность

Чаще наблюдается у детей и лиц молодого возраста и сопровождается развитием гинекомастии у мужчин, нарушением или прекращением нормальных менструаций у женщин, стерильностью. Наиболее часто это встречается при применении циклофосфамида, бусульфана, хлорамбуцила, мелфалана, винбластина, цитозара и при полихимиотерапии по схеме MVPP и MOPP.

Восстановление нарушенных функций происходит в течение 5 лет после окончания химиотерапии. Пытаются защитить функцию яичников с помощью контрацептивов.

1.11. Кожная токсичность

Проявляется в виде эритемы, уртикарий, гиперпигментации, гиперкератозов, сыпей, рубцов, изъязвлений, часто – с кровотечением и развитием вторичной инфекции, часто сопровождается зудом, болями, повышением температуры тела. Могут наблюдаться парестезии, понижение или повышение чувствительности.

Химиотерапия может активировать токсическое воздействие лучевой терапии на кожу и способствовать развитию поздних дерматитов и дерматозов, плохо поддающихся лечению.

Облысение – наиболее частое осложнение химиотерапии, развивающееся обычно к концу или вскоре после окончания курса лечения, особенно у ранее облученных. Обычно волосы отрастают через 2–3 мес, если не повторяются курсы лечения.

1.12. Локальная токсичность

Частота экстравазации колеблется от 0,1 до 6% (Andre F., Schrij-versa, 2005).

Проявления варьируют от слабого воспаления до глубоких и обширных некрозов, с последующим образованием грубых рубцов и облитерацией сосудов. Цитотоксические агенты могут подразделяться на раздражающие и образующие пузыри (ожоги)-Vesicants.

Цитостатики, вызывающие «ожоги» – антрациклины (даунорубицин, доксорубицин, эпирубицин, идарубицин), винкаалкалоиды (винбластин, винкристин, винорельбин), таксаны – доцетаксел, паклитаксел, а также дактиномицин и митомицин С.

Раздражающие препараты – алкилирующие агенты: кармустин, дакарбазин, карбоплатин, цисплатин, циклофосфамид, ифосфамид, мелфалан, оксалиплатин, тиотепа, антиметаболиты: цитарабин, флударабин, 5-фторурацил, гемцитабин, метотрексат (ралитрексед), а также – блеомицин, этопозид, иринотекан (Andre F., Schrijvers D., 2005).

Раздражающие препараты могут вызвать воспалительную реакцию, боль, припухлость или флебиты около инъекции или вдоль вены, склероз и пигментацию вдоль вены, жжение, эритему. Эти симптомы ограничены и не продолжительны.

Препараты, вызывающие пузыри, могут вызвать тяжелые и длительные повреждения ткани и некрозы. Симптомы могут появляться сразу после экстравазации или после нескольких дней или недель: эритема, боль, нарастают депигментация и уплотнение кожи, развивается десквамация или пузырь, при отчетливой экстравазации образуется язва, формируются грануляция и реэпителизация.

Наиболее часто эти изменения наблюдаются при применении антрациклинов, дактиномицина, нитрозомочевины, растительных алкалоидов, дакарбазина, эстрацита у больных старшего возраста.

Даже попадание некоторых препаратов на кожу и слизистые оболочки больных и персонала вызывает интенсивное воспаление, аллергические реакции и последующую пигментацию.

Для предупреждения указанных явлений рекомендуется **местное** применение холода (пузырь со льдом) на протяжении 24 ч. После введения дактиномицина или нитрозомочевины – обкалывание 4 мл 10% раствора тиосульфата натрия в 10 мл стерильной воды, после даунорубицина – 5 мл 8,4% раствора бикорбоната натрия и 4 мг (в 1 мл) дексаметазона, после винбластина и винкристина – 5 мл 8,4% раствора бикарбоната натрия и гиалуронидазы (150 мг/мл). После кармустина – 5 мл 8,4% раствора бикарбоната натрия (Ignoffio R.I., Friedman M.A., 1980).

F.Andre, D.Schrijvers (2005) рекомендуют местную аппликацию диметилсульфоксида (ДМСО) дважды в день в течение 14 дней при экстравазации антрациклинов, вводить декстразоксан в вену 1000 мг/м² через 5 ч после экстравазации в 1-й и 2-й дни, на 3-й – 500 мг/м².

При экстравазации таксанов консервативная терапия дает выздоровление через 4 нед, а локальная гипотермия и ДМСО (трижды каждые 45 мин), кортикостероиды и диклофенак быстро купируют воспаление. При экстравазации винкаалкалоидов вводят солевые растворы и гиалуронидазу (150–15 000 единиц подкожно). Имеются сообщения, что для лечения доксорубин-индуцированных язв может применяться ГМ-КСФ (гранулоцито-макрофагальный колониестимулирующий фактор) в дозе 400 мг п/к.

1.13. Аллергические реакции

Аллергические реакции на химиотерапию опухолей выражаются в уртикарной сыпи, анафилактическом шоке, отеках лица и конечностей, судорог и др. (Weiss R.B., Bruno S., 1981).

Особенно часто наблюдаются при применении L-аспарагиназы, цисплатина, даунорубина, метотрексата, цитозара, реже – при лечении циклофосфамидом, бусульфаном, этопозидом, натуланом, 5-фторурацилом, блеомицином (чаще при лимфомах) и дактиномицином.

Для предупреждения – введение пробных доз в начале курса. Так, для профилактики аллергической реакции проводят пробу с блеомицином – 2 ед препарата, применяют противогистаминные препараты, адреналин, глюкокортикоиды.

При **анафилактическом шоке** для выведения больного необходимо сразу внутривенно ввести глюкокортикоиды, при необходимости введение повторить. Глюкокортикоиды действуют не только на патохимическую стадию аллергии, но и на патофизиологическую. Они повышают чувствительность адренорецепторов к адреналину и норадреналину за счет конформации рецептора, тем самым еще до введения адреномиметиков могут повысить артериальное давление и устранить бронхоспазм.

Для повышения АД вводят адреналин, норадреналин, мезатон. Адреналин устраняет бронхоспазм. Антигистаминные препараты лучше вводить после восстановления гемодинамики (при аллергии к эуфиллину вводить супрастин нельзя). При отеке легких диуретики можно применять лишь после нормализации АД, при сердечной недостаточности вводят строфантин. При судорожном синдроме с сильным возбуждением рекомендуется ввести в вену 2,5–5 мг дроперидола.

1.14. Другие осложнения

Из других осложнений редко встречается **повышение температуры тела** в первые часы после введения (быстро купируется, но переносится тяжело). Наблюдается чаще при введении L-аспарагиназы, блеомицина, митомицина, 5-фторурацила, цитарабина, этопозида; синдром Рейно – после лечения неомицином, винкристином и цисплатином; ототоксичность (Nakai I. и др., 1982), ухудшение зрения, вплоть до полной слепоты после высоких доз метотрексата, бусульфана, циклофосфамида, BCNU, винкристина, 5-фторурацила, CCNU, цисплатина, хлодитана и др. (Griffin I.D., Garnick M.B., 1986).

Из поздних осложнений описаны **тератогенный и канцерогенный эффекты**, фиброз и опухоль мочевого пузыря после циклофосфамида (Durkel M., Benson A., 1980), нарушения роста и развития у детей (Yancey R.S., 1980); физическая и психическая слабость у длительно живущих после химиотерапии.

ГЛАВА 2

Взаимодействие противоопухолевых средств с другими лекарственными препаратами

Одновременное применение нескольких лекарственных препаратов при лечении больных со злокачественными образованиями требует строго учитывать их возможные взаимодействия. При этом наиболее важным аспектом является усиление побочных эффектов миелодепрессии, гепато-, нефро- и кардиотоксичности. Повышение токсичности может наблюдаться не только при комбинированном применении цитостатиков, но и препаратов других групп, особенно изменяющих метаболизм противоопухолевых препаратов в печени.

Важно учитывать возможные взаимодействия, которые могут возникнуть при применении антибиотиков, гормональных препаратов для лечения опухолей и др.

Не следует одновременно назначать препараты с одинаковым побочным действием. Так, развитие выраженной миелотоксичности при использовании анальгетиков метамизола, индометацина указывает на нерациональность их применения у больных, получающих химиотерапию. Следует воздержаться и от применения антибиотиков группы аминогликозидов на этом фоне, обладающих нефротоксичностью. При наличии инфекций и показаний к применению антибиотиков следует руководствоваться не только чувствительностью возбудителя к нему, но и учитывать побочные эффекты, вызываемые этим антибиотиком. В табл. 2.1 представлены возможные взаимодействия противоопухолевых средств между собой и с другими лекарственными средствами.

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
<i>Alcorubicin</i> (Алкорубицин)	Этопозид	В клетках P388, алкорубицин подавляет этопозид-индуцированный апоптоз, не разрывает начальные двухклеточные ДНК, а восстанавливает ДНК. Вакцинация живой вакциной пациентов с нарушенным иммунитетом может стать результатом тяжелых или смертельных инфекций
	Живые вакцины	Вакцинация живой вакциной должна начинаться не ранее чем через три месяца после окончания химиотерапии
<i>Aldesleukin</i> (Альдеслейкин)	НПВС лекарственные препараты	Возможно нарушение процессов выведения препаратов и альдеслейкина и увеличение риска развития побочных реакций. Уменьшение побочных реакций альдеслейкина, но и противоопухолевого действия

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
<i>Aldesleukin</i> (Альдеслейкин)	Глюкокортикостероиды	Усиление артериальной гипотензии, которая наблюдается под влиянием альдеслейкина
	Бета-адреноблокаторы. Препараты оказывающие гепато-, нефро-, кардиотоксичные препараты	Повышается риск развития побочных реакций
	Анальгетики, противорвотные, седативные	Усиление их действия на ЦНС
	Транквилизаторы, дакарбазин, цисплатин, тамоксифен	Реакция повышенной чувствительности (эритема, зуд, артериальная гипотензия) через 1 ч после химиотерапии. Уменьшает противоопухолевое действие альдеслейкина
	Интерферон-альфа	Возможны уменьшение силы сердечных сокращений, тяжелый рабдомиолиз, начальные проявления некоторых аутоиммунных и воспалительных заболеваний, миокардит и уменьшение коронарного кровотока
<i>Alemtuzumab</i> (Алемутузумаб)	Вакцины живого вируса	Вызывают подавление иммунитета, по этой причине пациенты не должны быть иммунизированы вакцинами живого вируса
<i>Altretamine</i> (Альтретамин)	Антидепрессанты группы ИМАО	Возможна тяжелая ортостатическая гипотензия
	Антикоагулянты, циметидин	Увеличивается токсичность гексалена
	Вакцины	Ослабляется эффект вакцин
	Миелотоксичные препараты, в т.ч. др. противоопухолевые средства и лучевая терапия НПВС	Повышают риск кровотечений
<i>Amifostine</i> (Амифостин)	Блеомицин	Амифостин усиливает вызванное блеомицином повреждение легких
	Карбоплатин или цисплатин	Дезактивирует действие цисплатина и карбоплатина
	Циклофосфамид или ифосфамид	Амифосин защищает антиоксидантные свойства печени от изменений, вызванных лечением циклофосфамидом и впоследствии предотвращает оксидативный стресс
	Фторурацил	Эффект 5-фторурацила не изменяется
	Паклитаксел	Амифостин не взаимодействует фармакокинетически с паклитакселом, который вводится или один, или в комбинации с химиотерапией
	Топотекан	Амифостин не влиял на фармакокинетику топотекана
<i>Aminoglutethimide</i> (Аминоглутетимид)	Циклоспорин	Уменьшает всасывание
	Циметидин	Замедляет всасывание
	Бромкриптин	Биодоступность бромкриптина повышается
	Аналоги соматостатина	Уменьшение метаболизма ЛС, метаболизирующихся ферментами цитохрома P450

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
Amsacrine (Амсакрин)	Доксорубин	Увеличивает билиарную экскрецию
	Метотрекат	В присутствии амсакрина клиренс метотреката значительно уменьшается
	Фенобарбитал	Увеличивает билиарную экскрецию амсакрин
	Зверобой	Антагонизирует эффект топоизомеразы-2 ингибиторов эпопозида и m-AMSA в клетках HL-60 в клинических условиях
	Варафин	Увеличивает билиарную экскрецию амсакрин
	Цитостатики, диуретики, нефротоксичные препараты	Усугубление побочного действия. Повышается риск кардиотоксичности амсакрин
Anastrozole (Аримидекс)	Препараты, содержащие эстрогены	Могут нивелировать их фармакологическое действие
AndrocurDepot (Андрокур-Депо)	Этинилэстрадиол, этанол	Выраженное контрацептивное действие. Уменьшает действие ципротерона
	Гипогликемические препараты	Возможно изменение эффекта препаратов
	Антагонисты гонадотропин-рилизинг гормона	Антигонадотропное действие ципротерона ацетата усиливается
Aprepitant (Апрепитант)	Лекарственные препараты, метаболизм которых происходит при участии CYP3A4 (лимозид, терфенадин, астемизол, цизаприд)	Повышение концентрации в плазме. Ингибирование CYP3A4 под влиянием апрепитанта может привести к повышению концентрации этих препаратов в плазме и к потенциально серьезным и опасным для жизни реакциям
	Варфарин, толбутамид	Индукция метаболизма
	Фенитоин, препараты, которые метаболизируются CYP2C9	Снижение концентрации этих препаратов в плазме
	Глюкокортикостероиды	Отмечено увеличение AUC для дексаметазона
	Мидазолам	Увеличение AUC мидазолама
	Алпразол, триазола	Возможное повышение концентрации в плазме крови мидазолама или других бензодиазепинов, метаболизм которых осуществляется при участии CYP3A4
	Сильные ингибиторы CYP3A4 (кетоконазол)	Увеличение концентрации апрепитанта в плазме крови
	Препараты, которые являются сильными индукторами CYP3A4 (рифампин)	Уменьшение концентрации апрепитанта в плазме
	Asparaginase (Аспаргиназа)	Цитотоксические препараты, винкристин, преднизолон
Метотрекат		Ослабление действия метотреката
Цитарабин		Синергическое или антагонистическое действие
Урикозурические противподагрические препараты		Могут увеличивать риск нефропатии, связанной с повышенным образованием мочевой кислоты

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
	Производные кумарина, гепарина, дипиридамола, ацетилсалициловая кислота	Дальнейшее угнетение агрегации тромбоцитов
	Препараты, метаболизирующиеся при участии микросомальных ферментов печени	Повышение токсичности препаратов
<i>Bacillus Calmette-guerin vaccine (БЦЖ)</i>	Препараты, угнетающие кроветворение, и иммунодепрессанты, антимикробные препараты, в т.ч. фторхинолоны	При одновременном назначении с БЦЖ снижают эффективность вакцины
<i>Bexarotene (Бексаротен)</i>	Ингибиторы СYP450 3A4, эритромицин, итраконазол, кетоконазол, грейпфрутовый сок	Могут вызвать повышение уровня бексаротена в плазме
	Индукторы СYP450 3A4 фенобарбитал, дифенин, рифампицин	Могут повысить метаболизм бексаротена и вызвать снижение его концентрации в плазме
	Субстраты, метаболизированные СYP450 3A4, гормональные контрацептивы	Снижает эффект
	Пища	Площадь под фармакокинетической кривой и Сmax бексаротена стали на 40% выше после употребления пищи, содержащей жиры. Безопасность и эффективность бексаротена зависят от его сочетания с пищей
<i>Bicalutamide (Бикалутамид)</i>	Терфеназин, астемизол, цизаприл	Сочетание противопоказано
	Мидазолам	Удлиняется действие мидазолама на 80%
	Антикоагулянты кумаринового ряда	Касодекс может вытеснять непрямой антикоагулянт варфарин из связи с белками плазмы. Поэтому рекомендуют тщательный и регулярный контроль за показателями протромбинового индекса
	Циметидин, кетоконазол, блокаторы кальциевых каналов, циклоспорин	Потенцирование побочных эффектов
<i>Влеомисин (Блеомицин)</i>	Кислород	Усиливает пневмотоксическое действие общей анестезии
	Препараты, оказывающие миело- и пневмотоксические действия	Повышение риска развития побочных эффектов
	Другие противоопухолевые средства или лучевая терапия	Усиливают токсическое действие и аддитивно угнетают функцию костного мозга

Таблица 2.1. Продолжение		
Препарат	Другой препарат	Характер влияния
	Кармустин (BCNU), митомицин С, циклофосфамид и метотрексат, лучевая терапия на область грудной клетки	Повышенный риск возникновения легочной токсичности
	Препараты из класса винкаалкалоидов	Синдром с признаками болезни Рейно: ишемия периферических участков тела, которая может привести к некрозу участков пальцев рук и ног и носа
	Цисплатин	Усиливает токсическое действие (даже при низких дозах)
Bortezomib (Бортезомиб)	Ингибиторы или индуцирующие факторы цитохрома 450, 3A4	Не описаны
Busulfan (Бусульфан)	Урикозурические противодагрические средства	Повышается вероятность развития нефропатии
	Тиогуанин (при длительном приеме более 6 мес)	Увеличивает вероятность развития узловой регенеративной гиперплазии печени, портальной гипертензии, варикозного расширения вен пищевода
	Фенитоин, меркаптопурин, азатиоприн	Увеличивается клиренс бусульфана, усиливают угнетающее влияние на кроветворение
Calcium folinate (Фолинат кальция)	Антагонисты фолиевой кислоты	Снижение эффекта
	Метотрексат	Уменьшение токсического действия
	Фенобарбитал, фенитоин, примидон	Уменьшение противосудорожной активности
	Фторурацил	Усиление токсичности
Saracitabine (Капецитабин)	Соривудин, бривудин, антациды (маалокс)	Усиление токсичности фторпиримидинов. Повышение концентрации капецитабина
	Кумариновые антикоагулянты	Возможно нарушение свертывания крови и развитие кровотечения
	Фенитоин	Повышение концентрации фенитоина в плазме
	Циклофосфамид	Возможно усиление цитотоксичности (в опухолевой ткани повышается активность тимидинфосфорилазы)
	Соривудин	Усиливает токсичность (угнетает дигидропиримидиндегидрогеназу)
	Антациды, содержащие гидроксиды алюминия и магния	Повышают концентрации капецитабина и 5-ДФЦР в плазме
	Кальция фолинат	Усиливает токсический эффект капецитабина вследствие повышения токсичности фторурацила

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
Carboplatin (Карбоплатин)	Препараты с миелодепрессивным, нефротоксическим действием	Усиление токсического действия
	Паклитаксел	Карбоплатин вводят после паклитаксела, иначе выведение последнего замедляется, и может возрастет токсичность
Carmustine (Кармустин)	Препараты, вызывающие миелодепрессию	Аддитивное угнетение функции костного мозга Увеличивается токсичность кармустина
	Метронидазол	Усиление гепато- и нефротоксичности
	Гепато- или нефротоксичные препараты, амфотерицин В	Усиление действия кармустина
	Дигоксин, фенитоин	Кармустин может снижать сывороточную концентрацию
	Циметидин	Повышает токсичность кармустина
Cetuximab (Цетуксимаб)	При отсутствии данных по исследованию совместимости запрещается смешивать данный лекарственный препарат с другими препаратами. Необходимо использовать отдельные линии для парентерального вливания препарата	
Chlorambucil (Хлорамбуцил)	Противоподагрические	Повышается риск развития нефропатии Усиление токсичности
	Миелотоксические препараты, иммунодепрессанты (Глюкокортикостероиды, азатиоприн, АКТГ, циклофосфамид, циклоспорин, цитарабин, меркаптопурин)	Повышается риск развития инфекции и вторичных опухолей
	Ловастатин	Повышается риск развития острого некроза скелетных мышц и острой почечной недостаточности
	Трициклические антидепрессанты, фенотиазины, ингибиторы MAO, тиоксантены	Увеличение риска развития судорожных припадков
Chlormethine hydrochloride (Хлорметин)	Тиосульфат натрия	Инактивирует хлорметин
Chlorozotocin (Хлорозотоцин)	Митомицин	Аддитивная или синергидная токсичность между хлорозотоцином и митомицином предполагалась у женщин, у которых развивались острые внутритканевые инфильтраты во время приема незначительных доз этих двух алкилирующих агентов
Cisplatin (Цисплатин)	Противоподагрические урикозурические средства	Увеличивается риск развития нефропатии
	Антигистаминовые производные фенотиазина, тиоксантена	Могут маскироваться симптомы ототоксического действия цисплатина

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
	Ифосфамид	Усиление цитотического действия цисплатина.
	Паклитаксел	Цисплатин вводят после паклитаксела, чтобы предотвратить задержку выведения паклитаксела и усиление его токсичности
	Этопозид	Может усиливать противоопухолевое действие этопозид
	Лучевая терапия	Цисплатин оказывает радиосенсибилизирующее действие
	Аминогликозиды, амфотерицин В и др. нетоксичные препараты	Усиливают нефротоксичность цисплатина
	Фуросемид	Усиливает ототоксичность цисплатина
<i>Clodronic acid</i> (Клодроновая кислота)	Диклофенак	Нарушения функции почек
	Эстрамустин фосфат	Уменьшение содержания эстрамустин фосфата в сыворотке крови (до 80%)
	Препараты, содержащие двухвалентные катионы (в т.ч. антациды, препараты железа)	Значительное снижение биодоступности клодроновой кислоты
	Аминогликозиды	Риск длительной гипокальциемии
<i>Cyclophosphamide</i> (Циклофосфамид)	Гипогликемические ЛС	Усиление действия
	Аллопуринол	Большая выраженность миелодепрессии
	Адриаамин, рубомицин	Увеличение кардиотоксичности
	Хлорпромазин, трициклические антидепрессанты, барбитураты, теofilлин, хингамин, гормоны щитовидной железы	Усиление эффекта циклофосфамида
	Глюкокортикостероиды, хлорамфеникол	Снижение (в т.ч. токсического) эффекта
	Дигоксин	Циклофосфамид усиливает метаболизм дигоксина в печени, снижая его уровень в плазме
<i>Cytarabine</i> (Цитарабин)	Препараты, вызывающие миелодепрессию	Усиление депрессии
	Противоподагрические урикозурические средства,	Повышение риска развития нефропатии
	Иммунодепрессанты (азатиоприм, хлорамбукол, глюкокортикостероиды, циклофосфамид, циклоспорин, меркаптопурин, такролимус)	Повышение риска развития инфекции
	Аспарагиназа	Цитарабин после лечения аспарагиназой может вызвать острый панкреатит
	Аминогликозиды	Ослабляется действие антибиотиков по отношению к синегнойной палочке и клебсиелле пневмонии

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
	Даунорубицин	Нарушение функции печени. Возможен суммационный эффект
	Метотрексат	Усиление цитотоксичности
	Флуцитозин	Уменьшение противогрибкового действия флуцитозина
	Циклофосфамид	Повышение вероятности развития тяжелой кардиомиопатии и внезапной смерти
	Дигоксин	Тормозит всасывание в ЖКТ. Повышается риск развития лейкопении и тромбоцитопении (для профилактики гиперурикемии предпочтительнее аллопуринол)
	ЛС, блокирующие канальцевую секрецию, – аллопуринол, колхицин и сульфинпиразон	Возможно взаимное усиление токсичности и иммунодепрессивных эффектов
	Гепарин, инсулин, 5-фторурацил, нафтициллин, оксациллин, бензилпенициллин, метилпреднизолон	Фармацевтически несовместим
	Цитокины, включая ГМ-КСФ и ИЛ-3	Усиливают вызванный цитарабином апоптоз
<i>Das carbazine</i> (<i>Дакарбазин</i>)	Лекарственные средства – индукторы микросомальных ферментов печени (в т.ч. фенобарбитал, рифампицин, фенитоин)	Усиление метаболизма дакарбазина
	Фенобарбитал, азатиоприн, 6-меркаптопурин	Усиление токсического действия
<i>Dactinomycin</i> (<i>Дактиномицин</i>)	Другие противоопухолевые препараты и лучевая терапия	Потенцируют эффект
	Доксорубицин	Может усиливать кардиотоксическое действие
	Витамин К	Ослабляет эффект витамина
<i>Daunorubicin</i> (<i>Даунорубицин</i>)	Препараты, оказывающие гепатотоксическое действие	Повышается риск развития гепатотоксического действия
	Меркаптопурин	Возможно повышение гепатотоксичности меркаптопурина
	Циклофосфамид	Усиление кардиотоксического действия даунорубицина
	Другие противоопухолевые препараты и лучевая терапия	Потенцируют эффект и аддитивно угнетают функцию костного мозга

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
	Аллопуринол, колхицин и сульфинпиразон	Снижает противовоспалительную эффективность
	Вакцина	Возможна репликация вакцинного вируса и усиление побочных эффектов
	Гепарин и дексаметазона фосфат, сильнощелочные растворы (рН более 8), 0,9% раствор NaCl примеси, содержащие бактериостатические агенты – бензиловый спирт или др. детергентоподобные вещества	Несовместимы
Depostat (Депостат)	Гипогликемические ЛС и инсулин	Может нарушать толерантность к глюкозе
Diethylstilboestrol (Диэтилстилбестрол)	Протирелин	В сравнении с базовым уровнем щитовидная железа, стимулирующая реакцию гормона тиротропина на протирелин, была значительно увеличена после долговременной оральной терапии DES, но значительно уменьшена после кратковременного внутривенного DES
	Варфарин	Увеличение определенных факторов свертывания, ведущее к уменьшению антикоагулянтной эффективности. Ни одно взаимодействие клинически релевантных лекарств между варфарином и эстрогенами, однако, до сих пор не установлено
Docetaxel (Доцетаксел)	Доксорубин	Клиренс доцетаксела увеличивается при сохранении его эффективности. При этом клиренс доксорубина и уровень доксорубинола (метаболита доксорубина) в плазме не меняется
	Циклоспорин, кетоконазол, эритромицин и олеандомицин, дифенгидрамин, пропранолол, пропafenон, фенитоин, салицилат, сульфаметоксазол и натрия вальпроат	Необходимо соблюдать осторожность при одновременном назначении подобных препаратов, учитывая возможность выраженного взаимодействия
	Карбоплатин	Клиренс карбоплатина при комбинированной терапии с доцетакселом увеличивается на 50%, чем при монотерапии карбоплатином
Doxifluridin (Доксифлуридин)	Фенитоин	Сывороточная концентрация фенитоина значительно увеличивается при совместном введении
(Доксорубин) Doxorubicin	Препараты, угнетающие кроветворение	Усугубляются тромбоцитопения и лейкопения
	Гепатотоксические препараты (в т.ч. меркаптопурин)	Усиливается гепатотоксическое действие
	Урикозурические противовоспалительные ЛС	Ослабление действия, в т.ч. аллопуринола, колхицина. Повышает риск развития геморрагического цистита, увеличивают риск развития нефропатии

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
	Клиндамицин	Повышается риск аллергических реакций
	Стрептозоцин, меторексат	Повышают токсичность доксорубицина
	Дактиномицин, паклитаксел, циклофосфамид, трастузумаб, митомицин	Возможно усиление кардиотоксичности доксорубицина
	Пропранолол, циклоспорин	Усиливается кардиотоксичность доксорубицина
	Цитарабин (инфузии 7 дней) после в/в в течение 3 сут доксорубицина	Описаны случаи развития комы, судороги, некротического колита и тяжелые инфекционные осложнения
	Вакцинация	Ослабление формирования иммунитета, а при введении живых вакцин усиление побочных реакций
	Растворы гепарина, дексаметазона, фторурацила, гидрокортизона натрия сукцината, аминофиллина, цефалотина	Фармацевтически несовместим, возможно образование осадка
<i>Epirubicin (Эпирубицин)</i>	Кардиотоксичные препараты	Усиление кардиотоксического действия
	Циметидин	Усиливается токсичность. Увеличивается период полувыведения эпирубицина
	Раствор гепарина	Фармацевтически несовместим
	Миелотоксические ЛС	Усиливают проявления гематотоксичности препарата
	Другие цитостатики	Возможно аддитивное угнетение функции костного мозга, повышение риска развития побочных эффектов со стороны пищеварительной системы
	Фторурацил, циклофосфамид	При одновременном назначении с эпирубицином повышают риск угнетения кроветворения
<i>Epoetin alfa (Эпоэтин α)</i>	Гепарин	Снижает активность гепарина
	Антациды, содержащие алюминий	Снижают эффективность эпоэтина α
<i>Erlotinib (Эрлотиниб)</i>	Ингибиторы CYP3A4, кетоконазол	Снижение метаболизма эрлотиниба и повышение его концентрации в плазме
	Индукторы CYP3A4, рифампицин	Повышение метаболизма эрлотиниба и значительное снижение его концентрации в плазме
	Варфарин	Может замедлять метаболизм варфарина микросомальными ферментами печени. Требуется тщательного подбора дозы варфарина
<i>Estramustine (Эстрамустин)</i>	Трициклические антидепрессанты,	Повышается терапевтическая активность и токсичность антидепрессантов
	Препараты кальция, магния и алюминия	Уменьшается всасывание эстрацита
	ИАПФ	Повышается риск развития ангионевротического отека
<i>Estrogens conjugate (Эстрогены конъюгированные)</i>	Барбитураты, фенитоин, бутадиион, рифампицин	Возможно снижение эффективности эстрогенов из-за повышения метаболизма в печени

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
	Гипогликемические производные сульфонилмочевины, инсулин	Уменьшение гипогликемического действия
	Глюкокортикостероиды	Возможно уменьшение метаболизма ГКС
	Ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антикоагулянтов, антидепрессантов, противодиабетических средств	Снижают эффект
<i>Ethinylestradiol</i> (Микрофоллин)	Антикоагулянты, антигипертензивные, гипогликемические препараты, мужские половые гормоны, диуретики	Уменьшается эффект указанных препаратов
	Барбитураты, карбамазепин, гризеофульвин, рифампицин	Снижается уровень этинилэстрадиола в плазме
	Фолиевая кислота и препараты щитовидной железы	Усиливают действие этинилэстрадиола
<i>Etoposide</i> (Этопозид)	Препараты, вызывающие миелодепрессию	Аддитивное угнетение костного мозга
	Цисплатин	Увеличение токсичности. У больных, прежде получавших лечение цисплатином, выведение этопозида может быть нарушено
	Циклоспорин	Увеличение токсичности
<i>Fadrozole</i> (Фадрозол)	Тегафур	Уменьшение активности препарата
<i>Filgrastim</i> (Филграстим)	5-фторурацил	Тяжесть нейтропении может усилиться
<i>Floxuridine</i> (Флоксуридин)	Фолинат кальция	Введенный перед флоксуридином, усиливает его противоопухолевое действие и токсичность
	Тимидин	Ослабляет побочные действия флоксуридина
<i>Fludarabine</i> (Флударабин)	Пентостатин	Усиление токсического действия на легкие (возможен летальный исход)
	Дипиридамо́л и другие ингибиторы обратного захвата аденозина	Снижение терапевтической эффективности флударабина
	Урикозурические средства	Повышение риска развития нефротоксичности
	Цитарабин	Усиливает противоопухолевое действие цитарабина, повышая экспрессию дезоксицитидинкиназы
	Циклофосфамид, цисплатин, митоксантрон	Усиливает действие этих препаратов, ингибируя эксцизионную репарацию ДНК
<i>Fluorouracil</i> (Фторурацил)	Препараты, вызывающие миелодепрессию, кальция фолинат	Аддитивное угнетение функции костного мозга. Усиливает противоопухолевое и токсическое действие, особенно на ЖКТ
	Интерферон альфа-2б	Возможно увеличение начальной концентрации фторурацила в плазме крови и уменьшение клиренса фторурацила
	Метронидазол	Возможно повышение токсичности фторурацила

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
	Паклитаксел	После фторурацила возможно ингибирование цитотоксичности паклитаксела
	Циметидин	После предшествующего применения циметидина возможно повышение концентрации фторурацила в плазме крови
	Аллопуринол, метотрексат	Возможно изменение противоопухолевого действия фторурацила
	Митомицин С	Усиление противоопухолевого и токсического действия фторурацила, особенно на ЖКТ
	Соривудин	При длительном совместном применении наблюдалось появление гемолитического уремического синдрома
	Хлордиазепоксид, дисульфирам, гризеофульвин и изониазид	Отмечалась выраженная лейкопения, в некоторых случаях приведшая к летальному исходу. Могут усиливать активность фторурацила
	Вакцина	Возможна интенсификация процесса репликации вакцинного вируса или снижение выработки антител в ответ на введение вакцины при вакцинации живыми или инактивированными вакцинами
	Аминофеназон, фенилбутазон сульфонамид	Не следует применять после и совместно
	Метотрексат и др. антагонисты фолиевой кислоты	Способствуют метаболической активации фторурацила при введении за 24 ч до него
	Тимидин	Уменьшает побочные действия фторурацила, опосредованные действием на тимидилатсинтазы и ДНК
	Уридин	Уменьшает побочные действия фторурацила, опосредованные действием на РНК
Flutamide (Флутамид)	Непрямые антикоагулянты	Вытесняет варфарин из связи с белком. Возможно усиление противосвертывающего действия
Fulvestrant (Фульвестрант)	Рифампицин, кетоконазол	Не обнаружено клинически значимых изменений клиренса фульвестранта
Gefitinib (Гефитиниб)	Винорельбин	Усиливается нейтропения
	Рифампицин, фенитоин, карбамазепин, барбитураты, настойка зверобоя	Снижают AUC ирессы на 83%
	Итраконазол	Увеличивает AUC ирессы
Gemcitabine (Гемцитабин)	Иммунодепрессанты (азатиоприн, хлорамбуцил, глюкокортикостероиды, циклофосфамид, циклоспорин, меркаптопурин)	Увеличивают риск возникновения инфекций
	Лучевая терапия	Вызывает аддитивное угнетение функции костного мозга (отмечалась значительная токсичность в виде тяжелого и потенциально угрожавшего жизни знофагита и пневмонии)

Таблица 2.1. Продолжение		
Препарат	Другой препарат	Характер влияния
	Вакцина	Снижает выработку антител и усиливает побочные эффекты
Gestonorone caproate (Гестонорона капроат)	Карбамазепин, гризеофульвин, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин	Повышается клиренс гестагенов
	Циклоспорин	Повышается концентрация циклоспорина в плазме и повышает риск токсичности
Granisetron (Гранисетрон)	Кортикостероиды	Усиление эффективности
Hydroxycarbamide (Гидроксикарбамид)	Цитарабин	Повышение эффекта
	5-фторурацил, Метотрексат	Ослабление эффекта
	ЛС, угнетающие функцию костного мозга	Увеличение (взаимно) миелотоксичности
	Урикозурические ЛС	Увеличение риска развития нефропатии
	Антидепрессанты, антигистаминные, седативные и снотворные ЛС, препараты для общей анестезии, этанол	Усиление угнетающего действия на ЦНС
Hydroxyprogesterone (Гидроксипрогестерон)	Барбитураты	Действие гидроксипрогестерона уменьшается
Ibritomab (Ибритомуаб)	Антикоагулянтные и антитромбоцитные агенты	Сильная и длительная тромбоцитопения является частым осложнением от ибритомуаба. Совместное использование с антикоагулянтами может увеличить кровоизлияние и кровотечение
Idarubicin (Идарубицин)	Миелотоксические препараты	Усиление токсических эффектов
	Урикозурические препараты	Риск нефропатии
	Гепарин, щелочные растворы	Несовместим
	Другие препараты, вызывающие угнетение костного мозга, и лучевая терапия	Потенцируют угнетение функции костного мозга
	ЛС с кардиотоксичными эффектами	Взаимно усиливают побочные действия
	Вакцина	Возможна интенсификация репликации вирусного вируса и усиление его побочных эффектов
Ifosfamide (Ифосфамид)	Месна	Снижение нефротоксичности ифосфамида
	Цисплатин (предварительный или одновременный прием)	Повышение токсического действия ифосфамида
	Одновременное применение с ЛС, вызывающими миелосупрессию и нефротоксичность	Возможно усиление побочного действия
	Фенобарбитал, фенитоин, хлоралгидрат	Возможно увеличение образования алкилирующих метаболитов
	Противодиабетические средства	Повышение гипогликемизирующего эффекта

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
	Аллопуринол	Усиление миелосупрессии.
	Введение вакцин с одновременным применением иммуноподавляющих препаратов и ифосфамида	Снижение действенности соответствующей вакцины
	Варфарин	Значительное ухудшение свертываемости крови и увеличение риска кровотечения
<i>Imatinib (Иматиниб)</i>	Ингибиторы изофермента CYP3A4, цитохрома P450 (кетоназол)	Увеличение концентрации гливека
	Индукторы фермента CYP3A4 – дексаметазон	Снижают концентрацию гливека
	Симвастатин	Увеличивает концентрацию симвастатина
	Парацетамол	Возможно повышение токсичности
	Препараты, являющиеся субстратами изофермента CYP2D6, бета-блокаторы, антидепрессанты, галоперидол, тиоридазин, перфеназин, амфетамин, алпренолол и CYP3A4 цитохрома P450 печени (антибиотики макролиды, бензодиазепины, циклоспорин, антигистаминовые, статины, антикальциевые, стероиды, опиаты, таксол и др.)	Возможно усиление токсичности препаратов
<i>Interferon alfa (Интерферон альфа)</i>	Препараты, метаболизирующиеся в печени	Возможно нарушение биотрансформации препаратов
	Игибиторы АПФ	Синергизм в отношении гематотоксического действия
	Зидовудин	Синергизм в отношении миелотоксического действия
	Парацетамол	Возможно повышение активности печеночных ферментов
	Теofilлин	Уменьшение клиренса теofilлина
<i>Interferon beta (Интерферон beta)</i>	Циметидин, фенитоин, варфарин, теofilлин, диазепам, пропранолол	Нарушают метаболизм
	НПВС и глюкокортикостероиды	Ослабление действия интерферона бета
<i>Irinotecan (Иринотекан)</i>	Теofilлин	Уменьшается клиренс и период полувыведения теofilлина
	Суксаметоний	Усиление действия суксаметония
	Неполяризующие миорелаксанты	Ослабление действия миорелаксантов с конкурентным механизмом действия
	ЛС, угнетающие систему кроветворения	Увеличивают риск возникновения лейкопении и тромбоцитопении

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
	Лучевая терапия	Усугубляет степень миелодепрессии
	Диуретики	Могут усугублять дегидратацию, возникающую вследствие диареи и рвоты
	Иммунодепрессанты (в т.ч. азатиоприн, хлорамбукол, глюкокортикостероиды, циклофосфамид, циклоспорин, меркаптопурин, муромонаб-CD3)	Увеличивают риск развития инфекционных осложнений
	Вакцина	Может усиливать репликацию вакцинного вируса (усиление побочного действия вакцины) и снижать выработку антител
Lapatinib (Лапатиниб)	Капецитабин, трастузумаб	Нет влияния на фармакокинетические параметры препаратов
Lenograstim (Ленограстим)		Возможные взаимодействия Граноцита с другими факторами, стимулирующими кроветворение, и цитокинами до настоящего времени в клинических исследованиях не изучались. Безопасность применения Граноцита в сочетании с противоопухолевыми препаратами с кумулятивной токсичностью на костный мозг или преобладающей токсичностью на его тромбоцитарный росток (нитрозомочевина, митомицин-с) не установлена. Применение Граноцита даже может привести к увеличению токсичности этих веществ, особенно в отношении тромбоцитов
Letrozole (Летрозол)	Тамоксифен	Снижение концентрации летрозола в плазме в среднем на 38%
Lomustine (Ломустин)	Средства, угнетающие кроветворение	Усиление миелодепрессии
	Амфотерицин В	Усиление действия ломустина
	Циметидин	Повышает токсичность ломустина
	Алкоголь	Нельзя употреблять по меньшей мере за час до приема ломустина и в течение часа после приема
Medroxyprogesterone (Медроксипрогестерон)	Препараты, вызывающие индукцию микросомальных ферментов печени (карбамазепин, гризеофульвин, кетоконазол, фенобарбитал, фенитоин, рифампицин и др.)	Уменьшение действия медроксипрогестерона при парентеральном применении
	Гипогликемические препараты	Изменяется эффективность
	Циклоспорин	Повышается концентрация циклоспорина в крови и повышается токсичность
	Непрямые антикоагулянты	При одновременном применении возможно усиление действия непрямых антикоагулянтов
	Аминоглутетимид	Возможно значительное снижение биодоступности медроксипрогестерона

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
	Нестероидные противовоспалительные препараты и вазодилататоры	Повышается риск развития задержки жидкости
Megestrol acetate (Мегестрол)	Аминоглутетимид	Ускоряет метаболизм мегестрола и снижает его сывороточную концентрацию
Melphalan (Мелфалан)	Циклоспорин	Возможно тяжелое нарушение функции почек. Усиливается эффект мелфалана
	Амфотерицин В	Возможно развитие тяжелого некротического геморрагического колита
	Налидиксовая кислота, цисплатин	Снижается клиренс мелфалана
	Циметидин	Снижает всасывание мелфалана на 30%
	Глюкокортикоиды	Усиливают противоопухолевое действие мелфалана
Mercaptopurine (Меркаптопурин)	Доксорубин	Повышает гепатотоксичность меркаптопурина
	Сульфасалазин, месалазин	Повышается эффективность меркаптопурина
	Аллопуринол, пробенецид, сульфинпиразон, колхицин	Повышается (взаимно) токсичность и активность
	Противоподагрические средства	Риск развития нефропатии
	Непрямые антикоагулянты	Повышает антикоагулянтную активность и/или риск кровотечений либо снижает антикоагулянтную активность
	Миелотоксичные препараты или лучевая терапия	Аддитивно угнетают функции костного мозга
	Глюкокортикоиды, азатиоприн, хлорамбуцил, кортикотропин, циклофосфамид, циклоспорин, муромонаб-CD3	Увеличивают риск инфекции и вторичных опухолей
	Вакцина	Может вызывать интенсификацию процесса репликации вакцинного вируса, усиление побочного действия вакцины и снижение выработки антител в ответ на введение как живых, так и инактивированных вакцин
Тремепотрим/сульфаметоксазол	Может усиливать угнетение кроветворения	
Mesna (Месна)	Цисплатин, карбоплатин, эпирубицин	Несовместимы
	Ифосфамид, циклофосфамид	Месна не снижает противоопухолевую активность этих цитостатиков
Methotrexate (Метотрексат)	Фолиевая кислота, кальция фолинат	Возможно снижение активности метотрексата. Снижение токсичности
	НПВС в больших дозах, барбитураты, тетрациклины	Увеличение концентрации метотрексата в плазме, удлинение периода полувыведения и усиление токсичности действия его (на ЖКТ и кроветворение)

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
	Пенициллин	Усиление токсического эффекта метотрексата
	Теofilлин	Увеличивается активность метотрексата
	Цисплатин	Возможно повышение токсичности
	Циклоспорин, сульфаниламиды (особенно ко-тримоксазол), закись азота	Повышение токсичности. Риск усиления миелодепрессивного действия. Может развиться тяжелая миелодепрессия, стоматит
	Вальпроевая кислота	Возможно уменьшение ее концентрации в плазме
	Холестирамин	Уменьшает концентрацию метотрексата в плазме
	Меркаптопурин	Увеличение его биодоступности
	Неомицин	Уменьшается абсорбция метотрексата из ЖКТ
	Омепразол	Повышается концентрация метотрексата в плазме
	Пробенецид	Увеличивается в 3–4 раза концентрация метотрексата в плазме
	Ретиноиды	Возможно повышение риска гепатотоксического действия
	Салицилаты	Потенцируют действие метотрексата, повышают риск развития гепатотоксичности
	Фторурацил после метотрексата	Синергизм действия
	Фторурацил перед метотрексатом	Уменьшение токсичности метотрексата
	Алопуринол	Уменьшает действие метотрексата
	Фолатсодержащие ЛС (в т.ч. поливитамины)	Уменьшают токсическое влияние метотрексата на костный мозг
	L-аспарагиназа	Снижает выраженность противоопухолевого действия метотрексата за счет ингибирования репликации клеток
	Цитарабин	Применение цитарабина за 48 ч до или в течение 10 мин после начала терапии метотрексатом может обуславливать развитие синергидного цитотоксического эффекта
	Ацикловир (парентерально) + метотрексат интратекально	Неврологические нарушения
	Лучевая терапия	Может увеличивать риск угнетения костного мозга
Вакцина	Метотрексат может снижать иммунный ответ на вакцинацию, поэтому интервал между введением живых и инактивированных вирусных вакцин варьирует от 3 до 12 мес	
Methyltestosterone (Метилтестостерон)	Циклоспорин	Повышение уровня циклоспорина в плазме и усиление его эффектов
	Барбитураты, циметидин, паратиреоидин.	Снижают андрогенную активность
	Непрямые антикоагулянты, инсулин	Усиливает эффект

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
<i>Miltefosine</i> (Милтекс)	Алкоголь	Усиление действия алкоголя
	Антикоагулянты производные кумарина	Ослабление эффекта антикоагулянтов
<i>Mithramycin</i> (Митрамицин)	Доксорубин	Возрастание кардиотоксичности наблюдалась при совместном применении с доксорубицином. Эта комбинация, кажется, имеет дополнительную токсичность, которая может стать клинически важной до достижения кумулятивной токсической дозы доксорубина 450 мг/м ²
<i>Mitomycin</i> (Митомин)	Доксорубин,	Усиление кардиотоксического действия
	Фторурацил, тамоксифен	Возможно развитие гемолитико-уремического синдрома
	Винкаалкалоиды	У получивших митомин возможен острый бронхоспазм, сопровождающийся острым респираторным дистресс-синдромом, цианозом, апноэ, часто с инфарктом легких и пневмонитом
	Препараты, вызывающие угнетение функции костного мозга, и лучевая терапия	Аддитивно угнетают функцию костного мозга
	Нефротоксичные препараты	Усиление нефротоксичности
	Вакцина	Ослабляет действие инактивированных вирусных вакцин, может усиливать побочные эффекты живых вирусных вакцин
<i>Mitotane</i> (Митотан)	ЛС, угнетающие ЦНС	Усиливает депримирующий эффект
	Варфарин	Ускоряет метаболизм варфарина
	Барбитураты, фенитоин, циклофосфамид	Изменяет метаболизм этих препаратов
	Стероидные гормоны	Влияет на метаболизм стероидов, усиливая потребность в заместительной терапии
<i>Mitoxantrone</i> (Митоксантрон)	Другие противоопухолевые и миелотоксические препараты, пробенезид, сульфипиразон, лучевая терапия	Усиление миелотоксичности
	Даунорубин, доксорубин, облучение области средостения	Возможно повышение кардиотоксичности
	Урикозурические противоподагрические препараты	Увеличивают вероятность нефропатии
	НПВС	Потенцируют побочные эффекты со стороны крови (риск кровотечений)
	Вакцина	Ослабляет эффективность иммунизации
	Тиамин, гепарин и др. медикаменты в инфузионном растворе или в одном шприце	Фармацевтически несовместим
<i>Mustargen</i> (Мустарген)	Мышечные релаксанты	Может усиливать или продлевать эффекты мышечных релаксантов

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
	Прокарбазин	В больших дозах может вызывать усиление нейротоксического взаимодействия
	Глутатион, N-ацетилцистин, Месна	Способны дезактивировать мехлоретамин
<i>Mustophoran</i> (Мюстофоран)	Дакарбазин	При применении в один день обоих препаратов может быть респираторный дистресс
	Фенитоин	Может снижаться его концентрация в сыворотке
<i>Mylotarg</i> (Милотарг)	Аллогенная трансплантация стволовых клеток	У пациентов, прошедших трансплантацию стволовых клеток в течение короткого времени после гемтузумаба, риск возникновения веноокклюзионного заболевания может быть увеличен
<i>Navoban</i> (Навобан)	Рифампицин, фенobarбитал	Снижение его концентрации в плазме крови
<i>Nilutamide</i> (Нилутамид)	Фенитоин, пропранолол, хлордиазепоксид, лидокаин, диазепам, теофиллин	Усиливает эффект
	Варфарин	Способен нарушать инактивацию варфарина в печени, усиливая его действие
	Алкоголь	Увеличивает риск непереносимости алкоголя
<i>Nimustine</i> (Нимустин)	Винкристин, митомицин, адриамицин	Усиление миелодепрессии
<i>Nitrosomethylurea</i> (Нитрозометил-мочевина)	Фенobarбитал	Ослабление действия нитрозометил-мочевины
<i>Opaspar</i> (Онкаспар)	Препараты, метаболизирующиеся при участии микросомальных ферментов печени	Повышение токсичности препаратов
	Производные кумарина, гепарина, дипиридамола, ацетилсалициловая кислота	Дальнейшее угнетение агрегации тромбоцитов
	Препараты, связывающиеся с белками плазмы	Повышение токсичности этих препаратов
<i>Orimeten</i> (Ориметен)	Этанол	Потенцирование центральных эффектов мамомита
	Дигоксин, теофиллин, непрямые антикоагулянты, пероральные гипогликемические препараты, глюкокортикоиды, минералокортикоиды	Снижается их активность
<i>Oxaliplatin</i> (Оксалиплатин)	5-фторурацил	Усиление цитотоксического действия
<i>Paclitaxel</i> (Паклитаксел)	Цисплатин	Введение паклитаксела после цисплатина усиливает токсичность (обратная последовательность этого не дает), усиливает угнетение костного мозга и приводит к снижению Cl (на 20%)

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
	Ингибиторы микросомального окисления (в т.ч. кетоконазол, циметидин, верапамил, диазепам, хинидин, циклоспорин и др.)	Подавляют метаболизм паклитаксела
	Препараты, ингибирующие или индуцирующие P450, CYP2C8 и ЗАУ цитохрома P450 печени, антибиотики, макролиды, бензодиазепины, циклоспорин, антигистаминовые, статины, антикальциевые, стероиды, опиаты, таксол и др.	Поскольку официальные клинические исследования лекарственных взаимодействий еще не проводились, следует соблюдать осторожность при одновременном применении паклитаксела и известных субстратов или ингибиторов этих изозимов
	Лучевая терапия	Оказывает радиосенсибилизирующее действие
Pamidronate acid (Памидронат)	Бисфосфонаты, антигиперкальциемические препараты, кальцитонин	Развитие гипокальциемии с выраженными клиническими проявлениями (парестезии, тетании, гипотензии)
	Кальцитонин, митрамицин	Выраженность снижения кальция у пациентов с выраженной гиперкальциемией
	Толбутамид	Риск развития нарушений функции почек у больных с миеломной болезнью
Pegfilgrastim (Пэгфилграстим)	Глюкокортикоиды, литий	При одновременном назначении стимулируют выход нейтрофилов из костного мозга
Pemetrexed (Пеметрексед)	Тимидин	Предотвращает токсичность
	Фторурацил	Пеметрексед усиливает противоопухолевую активность фторурацила
	Фолинат кальция	Снижает противоопухолевую активность
	НПВС и аспирин	Снижают выведение пеметрекседа почками, усиливая его токсичность
Pentostatin (Пентостатин)	Видарабин	Пентостатин усиливает активность и токсичность видарабина, нарушая его инактивацию
	Флударабин	Сочетание может вызвать смертельно опасное поражение легких
Procarbazine (Прокарбазин)	Барбитураты, антигистаминные, опиоидные анальгетики, антигипертензивные, фенотиазины	Возможно потенцирование действия на ЦНС, ортостатическая гипотония
	Миелодепрессанты	Усиление миелотоксичности
	Гипогликемизирующие средства	Усиление гипогликемического действия
	Противосудорожные, индукторы микросомальных ферментов печени – фенитоин, карбамазепин и др. антихолинергические симпатомиметики	Повышение чувствительности к прокарбазину. Усиление действия их. Удлинение их действия

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
	Адреналин	Усиление кардиостимулирующего и сосудосуживающего действия. Возможно развитие тяжелой артериальной гипертонии
	Антигипертензивные препараты	Усиление их действия
	Бромкриптин	Повышение концентрации пролактина и снижение эффективности бромкриптина
	Октадин, резерпин (на фоне лечения прокарбазином)	Развитие артериальной гипертонии
	Декстрометорфан	Возможно развитие психического возбуждения, артериальной гипертонии и гиперрексии
	Карбамазепин, мепротилин, ингибиторы MAO	Возможен гиперпиретический криз, судороги, летальный исход
	Метилдопа	Повышение возбудимости, повышение АД, головная боль, галлюцинации
	Флуоксетин	Спутанность сознания, двигательное беспокойство, гиперпирексия, нарушение функции ЖКТ, судороги, гипертонический криз
	Этанол	Дисульфирамподобные реакции
<i>Prospidium chloride</i> (Проспидин)	Цитостатики, нефротоксические препараты	Усиление их действия. Усиление нефротоксичности, а также побочные эффекты
	Циклофосфан, винбластин, винкристин, метотрексат, блеомицин	Усиливает противоопухолевое действие ионизирующего облучения и терапевтический эффект
	Дактиномицин, циклофосфамид	Повышает риск развития побочных эффектов
<i>Raloxifene</i> (Ралоксифен)	Ампициллин	Хотя поглощение и пиковая концентрация ралоксифена сокращаются на 14 и 28% соответственно во время совместного использования с ампициллином, системное выявление и уменьшение уровня остаются неизменными
	Холестирамин	Значительное уменьшение всасывания ралоксифена
	Пища	При применении с пищей с высоким содержанием жира максимум концентрации и площадь под кривой концентрация-время ралоксифена увеличивались на 28 и 16% соответственно. Системное воздействие ралоксифена не изменяет клинически значительный уровень
	Левотироксин	Ралоксифен вызвал мальабсорбцию левотироксина
	Варфарин	10%-е уменьшение в протромбиновом времени наблюдалось после совместного употребления с ралоксифеном. При одновременном использовании должно быть тщательно изучено протромбиновое время
<i>Ralitrexed</i> (Ралитрексед)	Фолиевая или фолиевая кислота, ее метаболиты и витаминные ЛС, ее содержащие	Ослабляют эффект

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
<i>Rituximab (Ритуксимаб)</i>	Другие моноклональные антитела	Усиливает риск развития аллергических явлений или реакций гиперчувствительности у больных, имеющих антитела против белков мыши или антихимерные антитела
<i>Sargramostim (Сарграмостим)</i>	Глюкокортикоиды, литий	При одновременном назначении стимулируют выход нейтрофилов из костного мозга
<i>Sehydriin (Сегидрин)</i>	Алкоголь, барбитураты	Резко повышается токсичность сегидрина
<i>Streptozocin (Стрептозоцин)</i>	Цитостатики, нефротоксичные препараты	Усиление нефро- и миелотоксичности
	АКГГ	Усиление гипергликемии
	Никотинамид	Уменьшение гипергликемии
	Фенитоин	Уменьшение противоопухолевого действия стрептозоцина
	Доксорубицин	Увеличение периода полувыведения доксорубицина
	Глюкокортикоиды	Могут вызвать тяжелую гипергликемию
<i>Sunitinib (Сунитиниб)</i>	Кетоконазол, итраконазол, эритромицин, кларитромицин, атазанавир, индинавир, нефазодон, нелфинавир, ритонавир, саквинавир, телитромицин, вориконазол	Замедляют метаболизм сунитиниба, что приводит к повышению его концентрации в сыворотке и увеличению риска побочных действий
	Рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин, зверобой	Ускоряют метаболизм сунитиниба, что приводит к его быстрой инактивации
<i>Tamoxifen (Тамоксифен)</i>	Антикоагулянты, производные кумарина	Повышается риск усиления антоагулянтного действия, гематурия, гематома
	Цитостатики	Повышается риск тромбообразования
	Аллопуринол	Гепатотоксическое действие
	Аминоглутетимид	Уменьшение концентрации тамоксифена в плазме
	Атракурий	Удлинение нервно-мышечной блокады
	Бромкриптин	Усиление действия бромкриптина
	Варфарин	Удлинение протромбинового времени, гематурия, гематома
	Митомицин	Повышается риск развития гемолитико-уремического синдрома
	Рифампицин	Уменьшение концентрации тамоксифена в плазме крови
	Эстрогены, прогестин	Могут уменьшить терапевтический эффект тамоксифена
	Тегафур	Может вызывать активный хронический гепатит и цирроз печени
	Гормональные ЛС (особенно эстрогенсодержащие контрацептивы)	Приводит к ослаблению специфического действия обоих ЛС

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
	ЛС, снижающие выведение Ca ²⁺ (например диуретики тиазидового ряда)	Могут увеличивать риск развития гиперкальциемии
	Антациды, блокаторы H ₂ -гистаминовых рецепторов и др. ЛС, снижающие кислотность желудочного сока	Могут вызывать преждевременное растворение и потерю защитного эффекта кишечнорастворимой таблетки
Тегасур (Тегасур)	Фенитоин	Возможно усиление действия фенитоина
	Противоопухолевые	Усиление их действия и побочных эффектов. Повышение токсичности тегасура
	Ингибиторы микросомальных ферментов печени	Ингибируют метаболизм и увеличивают плазменную концентрацию, длительность действия и токсичность
	Антибактериальные (метронидазол) и противоязвенные (циметидин) препараты	Несовместим
	Циклофосфамид, метотрексат, доксорубин, митомицин и др. противоопухолевые ЛС, не проявляющие перекрестную резистентность к тегасуру	Способен реагировать с непрогнозируемыми последствиями
Темозоломид (Темозоломид)	Средства, угнетающие костномозговое кроветворение	Увеличение риска миелосупрессии. Понижение клиренса темозоломида
Тенипозид (Тенипозид)	Фенитоин, фенобарбитал	Уменьшение эффективности тенипозид
	Циклоспорин	Повышение токсичности
	Фенобарбитал, фенитоин	Усиление метаболизма препарата в печени и клиренс тенипозид из организма
	Толбутамид, натрия салициат, сульфаниламиды	Увеличение концентрации свободного тенипозид в крови, повышение риска развития токсических реакций
Тестостерон (Тестостерон)	Индукторы микросомальных ферментов (в т.ч. рифампицин, барбитураты, карбамазепин, салицилаты, фенилбутазон, фенитоин), алкоголь	Уменьшают эффект тестостерона
	Непрямые антикоагулянты (варфарин, никумалон, фенилин) и гипогликемические средства	Повышает эффект
	Циклоспорин	Ингибирует выведение
Талидомид (Талидомид)	Барбитураты, хлорпромазин, резерпин, алкоголь	Усиливают седативное действие талидомида

Таблица 2.1. Продолжение		
Препарат	Другой препарат	Характер влияния
<i>Thiotera</i> (ТиоТЭФ)	Препараты с миелодепрессивным действием, урокиназа	Усиление миелодепрессивного действия Повышается эффективность тиотепы при раке мочевого пузыря
	Амфотерицин В	Усиливается эффект тиотепы
	Урикозурические противоподагрические средства	Повышается вероятность развития нефропатии
<i>Thioguanine</i> (Тиогуанин)	Бусульфан	Возможно развитие портальной гипертензии, варикозного расширения вен пищевода и узловой регенеративной гиперплазии печени
	Урикозурические препараты	Риск развития нефропатии, повышение концентрации мочевой кислоты в крови
	Глюкокортикоиды (преднизолон), цитарабин, противоопухолевые антибиотики	Эффект увеличивают
<i>Tirapazamine</i> (Тирапазамин)	Карбоплатин	Усиливает противоопухолевое действие цитостатика
	Цисплатин	Увеличивает потенциал противоопухолевой эффективности цисплатина без увеличения токсичности
	Циклофосфамид	Усиливает активность циклофосфамида, особенно когда тирапазамин дают за 24 ч до введения препарата
	Фторурацил	Усиливает противоопухолевый эффект препарата, в то же время увеличивается токсичность фторурацила
<i>Topotecan</i> (Топотекан)	Препараты с миелодепрессивным действием	Усиление их угнетающего действия на костный мозг
	Иммунодепрессанты (азатиоприн, хлорамбуцил, глюкокортикоиды, циклофосфамид, меркаптопурин и др.)	Повышают вероятность развития инфекций
	Вакцина	Ослабляет эффективность иммунизации, усиливает репликацию вируса и побочные эффекты вакцинации
	НПВС	Повышается риск кровотечений
	Блокаторы канальцевой секреции	Снижают почечный клиренс топотекана на 50%
<i>Toremifene</i> (Торемифен)	Тиазидные диуретики	Повышается риск развития гиперкальциемии
	Индукторы цитохрома СYP3A4 (рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, карбамазепин)	Возможно уменьшение концентрации торемифена в плазме крови, повышая скорость метаболизма торемифена

Таблица 2.1. Продолжение		
Препарат	Другой препарат	Характер влияния
	Ингибиторы цитохрома СYP3, Медоxуpogesterone A4, СYP3A5, СYP3A6 (эритромицин и др. макролиды, кетоконазол и др. противогрибковые ЛС)	Замедление метаболизма торемифена
	Антикоагулянты (производные дикумарина)	Возможно увеличение протромбинового времени
Trastuzumab (Трастузумаб)	Антрациклиновые противоопухолевые антибиотики, таксаны	Повышение риска кардиотоксичности
Tretinoin (Третиноин)	Препараты, влияющие на активность цитохрома P450	Возможно изменение фармакокинетических параметров третиноина и его эффекта
	Прогестероны	Возможно повышение внутричерепного давления
	Тетрациклины	Уменьшается их эффект
	Витамин А	Возможен гипervитаминоз
	Кетоконазол	Увеличивает концентрацию в плазме
	Ретинол	Повышает токсичность третиноина
Trofosamid (Трофосфамид)	Кетоконазол	Препятствует микросомальному 4-гидроксилрованию и N-дехлорозилированию трофосфамида
	Фенобарбитал	Усиливает действие трофосфамида микросом печени
UFT (УФТ)	Галогенсодержащие препараты	Возрастает токсичность
	Кумарин, клотримазол, кетоканазол, миконазол	Инактивация препарата
Vinblastine (Винбластин)	Противоподагрические	Повышение токсичности противоподагрических средств
	Аллопуринол, колхицин, сульфинпразол, блокаторы канальцевой секреции	Повышают риск развития мочекаменной нефропатии (повышение образования мочевой кислоты на фоне лечения), что требует коррекции доз противоподагрических ЛС. Наиболее предпочтительным препаратом для предотвращения или устранения гиперурикемии на фоне терапии винбластином является аллопуринол
	Противосудорожные средства	Снижает эффективность
	Ингибиторы изофермента СYP3A цитохрома P450 печени (антибиотики макролиды, бензодиазепины, циклоспорин, антигистаминовые, статины, антикальциевые, стероиды, опиаты, таксол и др.)	Усугубление тяжести побочных эффектов
	Фенитоин	Снижение концентрации фенитоина и уменьшение его противосудорожной активности
	Блеомицин, цисплатин	Отмечены случаи инфаркта, нарушение мозгового кровообращения

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
	Интерферон альфа-п 1	Возможна тяжелая миелодепрессия.
	Митомицин С Необходима осторожность в случае сочетанного назначения с др. потенциально ототоксичными ЛС (например, содержащими Pt)	Может возникнуть угнетение дыхания, бронхоспазм (особенно у предрасположенных пациентов)
	Препараты платины	Увеличивается риск поражения VIII пары черепно-мозговых нервов
Vincristine (Винкристин)	Противоподагрические (урикозурические)	Ослабляется действие препаратов и увеличивается риск нефропатии
	Аллопуринол, колхицин, сульфипиразон, блокаторы канальцевой секреции	Повышают риск развития мочекишечной нефропатии (повышение образования мочевой кислоты на фоне лечения), что требует коррекции доз противовоспалительных ЛС
	Блеомицин после винкристина	Повышает противоопухолевый эффект
	Препараты с нейротоксическим действием (итраконазол, изониазид, нифедипин)	Развитие более раннего и тяжелого нейротоксического эффекта. Усиление нейротоксического действия
	Аспарагиназа	Винкристин нужно вводить за 12–24 часа до применения L-аспарагиназы. Назначение аспарагиназы до введения винкристина может нарушить его выведение из печени. Оказывает аддитивное нейротоксическое действие
	Глюкокортикостероиды, андрогены, эстрогены и прогестины	Усиливают действие винкристина
	Митомицин С	Может быть угнетение дыхания, бронхоспазм
	Миелодепрессанты и лучевая терапия	Усиливают угнетение функции костного мозга
	Дигоксин	Снижает сывороточную концентрацию дигоксина, уменьшая его активность
	Цисплатин и паклитаксел	При одновременном назначении с винкристином возрастает риск и тяжесть нейротоксичности
	Метотрексат	Усиливает захват метотрексата клетками, увеличивая его противоопухолевую активность и токсичность
Филграстим	При одновременном назначении может развиваться тяжелая нейропатия	
Vindesine (Виндезин)	Препараты с нейротоксическим действием	Усиление нейротоксичности
	Митомицин С	Увеличивает вероятность появления острой одышки и тяжелого бронхоспазма Снижает эффект фенитоина (уменьшает концентрацию в крови) и повышает судорожную готовность

Таблица 2.1. Продолжение

Препарат	Другой препарат	Характер влияния
<i>Vinorelbine</i> (Винорельбин)	Митомидин С	Повышает риск угнетения дыхания, бронхоспазма
	Цисплатин	Повышает частоту развития токсических реакций. Усиливает противоопухолевый эффект
	Двух- или трехкомпонентные схемы	Эффективность химиотерапии увеличивается, но при этом также увеличивается токсичность
	Лучевая терапия	Усиление угнетения костного мозга
	Вакцина	Зависит от дозы и типа используемого иммунодепрессанта, основного заболевания и др. факторов и варьирует от 3 до 12 мес
	Фенитоин	Снижает сывороточную концентрацию фенитоина за счет замедления всасывания препарата или ускорения его метаболизма и элиминации
	Средства, метаболизирующиеся микросомальными ферментами печени	С осторожностью одновременно с препаратами, ингибирующими микросомальные ферменты печени
<i>Zoledronic acid</i> (Золедроновая кислота)	Бисфосфонаты, аминогликозиды	Риск развития гипокальциемии. Возможность развития гипомагниемии

ГЛАВА 3

Меры предосторожности при проведении химиотерапии

Таблица 3.1		Растворы, стабильность
Препарат	Способ применения, дозы	Особые указания, меры предосторожности
Busulfan	<p>Внутрь (таблетки не разжевывают), однократно, из расчета 0,06 мг/кг/сут (максимальная суточная доза – 4 мг). Поддерживающая терапия – 0,5–2 мг/сут, возможно снижение дозы, но количество лейкоцитов должно находиться на уровне $10\text{--}15 \times 10^9/\text{л}$. При миелодисплазии и эссенциальной тромбоцитемии – 2–4 мг/сут (под контролем тромбоцитов – не ниже $500 \times 10^9/\text{л}$ или лейкоцитов $5 \times 10^9/\text{л}$). Истинная полицитемия – 4–6 мг/сут в течение 4–6 нед.</p>	<p>Алкилаты</p> <p>В период лечения необходимо контролировать картину периферической крови в период индукции ремиссии – 1 раз в неделю, при проведении поддерживающей терапии – 1 раз в месяц. Лечение прекращают при снижении числа лейкоцитов до 2–2,5 тыс./мкл или тромбоцитов – до 100 тыс./мкл. Пациентам с гиперурикемией и/или гиперурикозурией необходима коррекция этих состояний до начала лечения бусульфаном. Детям назначают препарат в исключительных редких случаях.</p>
Etoposide	<p>Пероральное применение. Суточная доза составляет 100–200 мг/м² 3–5 дней; затем следует период, в течение которого препарат не применяется: 4 дня после приема в течение трех дней или две недели после приема в течение 5 дней.</p> <p>Внутривенное вливание. На протяжении 3 или 5 последовательных дней по 50–100 мг/м² площади тела в день с последующим перерывом, продолжительность от 2 до 3 нед.</p>	<p>Средства растительного происхождения</p> <p>Лечение должно проводиться врачом, имеющим опыт проведения химиотерапии, и при наличии условий, необходимых для купирования осложненной терапии (стерильный бокс, достаточный арсенал антибиотиков, возможность проведения заместительной терапии компонентами крови).</p> <p>Вопрос о повторном цикле лечения, как правило, может возникнуть только в тех случаях, когда уровень лейкоцитов превышает 4000/мм³. При наличии миелосупрессии следует или отказаться от лечения, или уменьшить дозу.</p> <p>Раствор Этопозиды для внутривенного введения в качестве наполнителя содержит этиловый спирт, что может явиться фактором риска для пациентов, страдающих заболеваниями печени, алкоголизмом, эпилепсией, а также для детей.</p>
		<p>Содержимое ампул стабильно при разбавлении апельсиновым соком, лимонадом или раствором, содержащим сахар в течение 3 часов; в растворах для внутривенного вливания стабильность препарата зафиксирована при концентрации 96 ч при концентрации 0,2 мг/мл в физическом растворе или в 5% глюкозы и 48 ч при концентрации 0,4 мг/мл.</p>

	<p>Указанная дозовая схема относится к монотерапии препаратом или к обычным комбинациям. В том случае, если одновременно проводят назначение других цитостатиков или лучевую терапию, дозу препарата следует уменьшить.</p>	<p>Необходимо соблюдать осторожность при назначении препарата пациентам с печеночной или почечной недостаточностью. Поскольку данный препарат обладает мутагенным потенциалом, он может вызывать повреждение хромосом сперматозоидов человека; поэтому мужчины, получающие терапию этопозидом, должны использовать средства контрацепции.</p> <p>Иногда у пациентов, получающих терапию этопозидом в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами, может развиваться острый лейкоз, как с предлейкозной фазой, так и без нее.</p> <p>Этопозид предназначен только для введения в форме в/в инфузии, другие пути введения не разрешаются. Введение препарата следует проводить с осторожностью, чтобы не допустить экстравазации во время инфузии. В связи с иммунодепрессивным действием препарата и возможностью развития тяжелой инфекции, не рекомендуется во время химиотерапии применять живые вакцины. Вакцинацию следует проводить спустя 3 мес от завершения терапии.</p> <p>Противопухолевое действие усиливается при применении в комбинации с циклоплатином (следует учитывать, что у больных, прежде получавших лечение циклоплатином, выведение этопозида может быть нарушено).</p>	<p>Этопозид нельзя смешивать с другими препаратами в одном растворе.</p> <p>Перед внутривенным введением Этопозид разбавляют в 250 мл 0,9% раствора NaCl или 5% раствора декстрозы до конечной концентрации 0,2–0,4 мг/мл.</p>
Алкилаты			
Teniposide	<p>В/в капельно, 60–100 мг/м² в течение 30–60 мин, 3–5 дней каждую неделю в течение 4–8 нед.</p>	<p>Женщинам следует избегать зачатия в период лечения. Необходимо систематически контролировать клеточный состав периферической крови, функцию почек и печени.</p>	
Winblastine		<p>Не рекомендуется вводить в сосуды конечности с нарушенным кровообращением. В период лечения необходимо определять гематокрит, Hb, тромбоциты, активность АСТ, АЛТ, ЛДГ, билирубин, мочевую кислоту.</p> <p>Миелодепрессанты и лучевая терапия усиливают угнетение функции костного мозга. Инактивированные и живые вирусные вакцины – интервал между прекращением применения винбластина и восстановлением способности реагировать на вакцину зависит от дозы, основного заболевания и др. факторов и варьирует от 3 до 12 мес.</p>	<p>В/в, струйно или капельно, вводят свежеприготовленный раствор (содержимое флакона растворяют в 5 мл физиологического раствора).</p>

Табл. 3.1. Продолжение		Особые указания, меры предосторожности	Растворы, стабильность
Препарат	Способ применения, дозы	<p>Применение в период беременности возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. При необходимости назначения препарата в период лактации следует прекратить грудное вскармливание. Винбластин можно вводить только в/в. С особой осторожностью следует применять винбластин у пациентов пожилого возраста из-за возможной повышенной чувствительности к препарату.</p>	
Vincristine	<p>Винкристин вводят в/в с интервалом в 1 неделю. Длительность инъекции должна составлять примерно 1 минуту.</p> <p>Дозу следует подбирать строго индивидуально. Средняя доза для взрослых составляет 0,4–1,4 мг/м² в неделю; для детей – 1,5–2 мг/м² в неделю, для детей с массой тела 10 кг и менее начальная доза составляет 0,05 мг/кг. У пациентов с нарушениями функции печени и концентрацией билирубина в плазме выше 51,3 мкмоль/л рекомендуется снижение дозы на 50%. Внутривенно вводят в дозе 1 мг.</p>	<p>Для профилактики острой уратной нефропатии требуется регулярно следить за содержанием мочевой кислоты в плазме и обеспечивать адекватный диурез. Интратекальное введение может привести к смерти! Недопустимо в/м введение из-за возможности развития некроза тканей. В процессе лечения необходимо контролировать периферическую кровь, содержания билирубина, мочевой кислоты и концентрации Ca^{2+} в сыворотке крови. Для коррекции гипонатриемии рекомендуется введение соответствующих растворов.</p> <p>При повышении уровня мочевой кислоты рекомендуется ощелачивание мочи и назначение ингибиторов урикосинтеза. При повышении уровня печеночных проб дозу винкристина следует снизить. Особому контролю подлежат больные, имевшие в анамнезе нейропатию.</p> <p>Любые жалобы на боль в глазах или снижение зрения требуют тщательного офтальмологического обследования. При введении необходимо соблюдать осторожность для избежания экстравазации.</p> <p>При потреблении большого количества жидкости требуется соблюдать осторожность из-за возможного риска развития синдрома неадекватной секреции АДГ, который устраняется при ограничении потребления жидкости. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии др. потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (нейротоксичность винкристина).</p>	<p>Перед введением содержимое флакона разводится в прилагаемом растворителе с добавлением необходимого количества 0,9% раствора NaCl до получения концентрации не выше 1 мг/мл.</p>

Widesine	Только в/в, в самую крупную из доступных вен, взрослым – 3 (детям – 4) мг/м ² в виде болюсных инъекций с интервалом 7–10 дней в течение 1–3 мес; при детском лейкозе возможно по 2 мг/м ² в течение 2 дней подряд с перерывом в 5–7 дней и проведением повторных циклов.	Необходимо избегать экстравазации, попадания в глаза, на кожу и слизистые. При снижении числа лейкоцитов ниже 2500/мм ³ лечение прерывают. Интратекальное введение противопоказано.	Не следует смешивать в одной емкости с другими препаратами.
Vinorelbine	Дозы приведены из расчета на основание (а не на соль тартрат). В/в капельно, в течение 6–10 мин. При монотерапии разовая доза – 30 мг/м ² , вводится 1 раз в неделю. При комбинированной терапии с цисплатином: винорелбин – в той же дозе, цисплатин – 120 мг/м ² (основание) в 1 и 29 день с последующим введением однократно каждые 6 нед. После завершения индукции следует тщательно промыть вену 0,9% раствора NaCl (200 мл). Коррекция режима дозирования винорелбина в зависимости от гематологических показателей: число гранулоцитов в дни введения препарата 1,5 Тыс./мкл или выше – 30 мг/м ² ; 1–1,5 Тыс./мкл – 15 мг/м ² ; менее 1 Тыс./мкл – не вводят, повторяют определение числа гранулоцитов через 1 нед. Если из-за гранулоцитопении пришлось воздержаться от 3 еженедельных введений препарата, применение винорелбина рекомендуется прекратить. У пациентов с гипертермией и/или сепсисом при гранулоцитопении в период лечения или при пропуске 2 введений препарата подряд из-за низкого числа гранулоцитов дозы при последующих введениях должны составлять 22,5 мг/м ² – при числе гранулоцитов 1,5 Тыс./мкл и выше или 11,25 мг/м ² при 1–1,5 Тыс./мкл. Коррекция режима дозирования при печеночной недостаточности: концентрация общего билирубина 34,2 мкмоль/л и ниже – 30 мг/м ² ; 35,9–51,3 мкмоль/л – 15 мг/м ² ; 51,3 мкмоль/л и выше – 7,5 мг/м ² .	Вводят только в/в (попадание в окружающие ткани вызывает боль и некроз). До и во время лечения (перед каждой очередной инъекцией) необходим тщательный гематологический контроль (лейкоциты, гранулоциты и содержание Нв), а также определение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, концентрации билирубина. Эффективность и безопасность применения у детей не установлена. Для предотвращения выраженного гепатотоксического эффекта не рекомендуется сочетать с лучевой терапией на область печени. Медицинский персонал, контактирующий с препаратом, должен соблюдать меры индивидуальной безопасности, принятые при работе с токсическими химическими веществами.	Раствор, находящийся в ампуле, дополнительно растворяют в 125–250 мл 0,9% раствора NaCl. После дополнительного разведения концентрата его физическая и химическая стабильность сохраняется в течение 8 дней при комнатной температуре (20 ± 5°С) или в холодильнике (от 2 до 8°С). Если препарат не был введен немедленно, медработник берет на себя ответственность за условия и продолжительность его хранения до введения. Длительность такого хранения не должна превышать 24 ч при температуре от 2 до 8°С.

Препарат	Способ применения, дозы	Особые указания, меры предосторожности	Растворы, стабильность
<p>Табл. 3.1. Продолжение</p> <p>Docetaxel</p>	<p>В/в медленно (в течение 1 ч). Обычная доза — 100 мг/м² (монотерапия) однократно, каждые 3 нед или 60–85 мг/м² (комбинированная терапия) однократно, каждые 3 нед.</p> <p>Коррекция дозы</p> <p>Доцетаксел вводится при количестве нейтрофилов >1500/мкл. При падении числа нейтрофилов <500/мкл, которое наблюдалось более недели, или развитии фебрильной нейтропении, или развитии выраженных кожных реакций, или выраженной периферической нейтропатии во время терапии доцетакселом, дозу этого препарата для следующих введений следует снизить со 100 до 75 мг/м² и/или с 75 до 60 мг/м². Если подобные осложнения возникают и при применении доцетаксела в дозе 60 мг/м², лечение следует прекратить.</p> <p><i>При комбинированной терапии рака молочной железы</i></p> <p>Пациенты с операбельной формой рака молочной железы, получающие адьювантную терапию, при развитии фебрильной нейтропении должны получать Г-КСФ на всех последующих циклах.</p> <p>При сохранении фебрильной нейтропении необходимо уменьшить дозу Доцетаксела до 60 мг/м² и продолжить прием Г-КСФ. Если Г-КСФ не используется, то доза Доцетаксела должна быть снижена с 75 мг/м² до 60 мг/м². У пациентов со стогматом 3 или 4 степени необходимо снижение дозы до 60 мг/м².</p>	<p>Таксоиды</p> <p>Для предупреждения реакций повышенной чувствительности, а также с целью уменьшения задержки жидкости, всем больным (исключая больных раком предстательной железы) до введения препарата Доцетаксел проводится премедикация глюкокортикостероидами, например, дексаметазон внутрь в дозе 16 мг/сут (по 8 мг два раза в день) внутрь, в течение 3 дней, начиная за 1 день до введения Доцетаксела.</p> <p>У больных раком предстательной железы, получающих сопутствующее лечение преднизолоном или преднизолоном, проводится премедикация дексаметазоном в дозе 8 мг за 12, 3 и 1 час до начала введения Доцетаксела.</p> <p>Особые группы больных</p> <p>Больные с нарушенной функцией печени</p> <p>У больных с уровнем трансаминаз в плазме крови (АЛТ и/или АСТ), превышающим более чем в 1,5 раза верхнюю границу нормы (ВГН), или щелочной фосфатазы, превышающей более чем в 2,5 раза ВГН, рекомендуемая доза Доцетаксела составляет 75 мг/м². У больных с повышенным уровнем билирубина и/или повышенной активностью АЛТ и АСТ (>3,5 ВГН) в сочетании с повышением уровня щелочной фосфатазы, более чем в 6 раз превышающей ВГН, применять Доцетаксел не рекомендуется.</p> <p>При комбинации с капситабином у пациентов старше 60 лет рекомендуется снижение стартовой дозы капситабина.</p> <p>Следует проводить тщательное наблюдение за клиническим анализом крови у больных, получающих терапию Доцетакселом. При развитии выраженной нейтропении (<500/мкл в течение 7 дней) во время курса терапии Доцетакселом рекомендуется снизить дозу препарата при последующих курсах или использовать адекватные симптоматические меры. Продолжать последующее лечение Доцетакселом возможно после восстановления числа нейтрофилов до 1500/мкл.</p>	<p>Разводят в специальном растворителе (может сохранять свои свойства в течение 24 ч при температуре 2–8°C). Непосредственно перед использованием раствор разбавляют в 250 мл физиологического раствора или 5% глюкозы.</p> <p>Концентрат для приготовления раствора для инфузий по 20 мг/0,5 мл.</p> <p>реальное содержание во флаконе 24,4 мг/0,61 мл, что позволяет компенсировать потери жидкости при приготовлении предеварительного смешанного раствора, обусловленные вспениванием, адгезией к стенкам флакона и наличием «мертвого пространства». Таким образом, избыток препарата во флаконе гарантирует, что после разведения его содержимого прилагемым растворителем минимальный объем набранного предеварительно смешанного раствора составит 2 мл, содержащих 10 мг/мл доцетаксела, что соответствует 20 мг (доза, указанная на этикетке флакона).</p>

Табл. 3.1. Продолжение	Способ применения, дозы	Особые указания, меры предосторожности	Растворы, стабильность
Препарат <i>При комбинации Доцетаксела с цисплатином и 5-фторурацилом</i> При развитии фебрильной нейтропении или присоединении инфекции, несмотря на прием Г-КСФ, дозу Доцетаксела следует уменьшить до 60 мг/м ² . При последующем развитии эпизодов осложненной нейтропении уменьшить дозу Доцетаксела с 60 мг/м ² до 45 мг/м ² . При развитии тромбоцитопении 4 степени дозу Доцетаксела рекомендуется уменьшить с 75 мг/м ² до 60 мг/м ² . Последующие циклы с использованием доцетаксела возможны при количестве нейтрофилов >1500/мкл и тромбоцитов >100 000/мкл. При сохранении токсичности лечение следует прекратить. При развитии других видов токсичности коррекция дозы Доцетаксела проводится в соответствии с нижеприведенными рекомендациями: Диарея 3 степени – первый эпизод: уменьшить дозу 5-ФУ на 20%. Повторный эпизод: уменьшить дозу Доцетаксела на 20%. Диарея 4 степени – первый эпизод: уменьшить дозу Такстовера и 5-ФУ на 20%. Повторный эпизод: прекратить лечение. Стomatит 3 степени – первый эпизод: уменьшить дозу 5-ФУ на 20%. Повторный эпизод: прекратить прием только 5-ФУ при последующих циклах. Третий эпизод: уменьшить дозу Доцетаксела на 20%.	Все содержимое флакона с растворителем набирается с помощью иглы в шприц (флакон размещается слегка под углом) и вводится во флакон с Доцетакселом. Флакон с полученной смесью переворачивается в течение 45 сек. (Не встряхивать!) и оставляется на 5 мин при комнатной температуре, после чего раствор проверяется на гомогенность и прозрачность (наличие пены даже через 5 мин является нормой). Предварительно смешанный раствор рекомендуется использовать для приготовления раствора для инфузий непосредственно после его приготовления. Предварительно смешанный раствор Доцетаксела может храниться в холодильнике (от 2 до 8°С) или при комнатной температуре в течение 8 часов.		

	<p>Стоматит 4 степени – первый эпизод: прекратить прием только 5-ФУ при последующих циклах. Повторный эпизод: уменьшить дозу Доцетаксела на 20%.</p>	<p>б) Приготовление раствора для инфузии Необходимый объем предварительно смешанного раствора в соответствии с требуемой дозой вводится в мешок для инфузий или флакон, содержащий 250 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора NaCl. Если требуемая доза доцетаксела превышает 200 мг, то следует использовать больший объем жидкости для инфузии, чтобы концентрация доцетаксела не была выше 0,74 мг/мл. Содержимое мешка для инфузий или флакона следует перемешать. Полученный раствор необходимо использовать в течение 4 часов путем внутривенной одночасовой инфузии при комнатной температуре и обычных условиях освещенности. Предварительно смешанный раствор Доцетаксела и раствор для инфузии, как и любые другие препараты для парентерального применения, необходимо осматривать перед введением; при наличии осадка раствор следует утилизировать.</p>
--	--	---

Табл. 3.1. Продолжение	Способ применения, дозы	Особые указания, меры предосторожности	Растворы, стабильность
Препарат Pacifaxel	<p>Паклитаксел вводится внутривенно в виде 3-часовой или 24-часовой инфузии в дозе 135–175 мг/м² с интервалом между курсами 3 нед. Препарат применяется в виде монотерапии или в комбинации с цисплатином (рак яичников и немелкоклеточный рак легких) или доксорубицином (рак молочной железы).</p> <p>Режим дозирования вариабелен. При раке яичников – 135–175 мг/м² непрерывно в течение 3 ч, интервал между курсами – 3 нед. При раке молочной железы – 175 мг/м² в течение 3 ч, 1 раз в 3 нед. Возможны длительные инфузии – до 24 ч, обычные, проводят при каждой 3 нед. Курсы, в т.ч. повторные, проводят при абсолютном числе нейтрофилов в периферической крови не менее 1500 клеток/мм³, тромбоцитов – не менее 100 000 клеток/мм³. При развитии вследствие инфузии тяжелых нейротоксических периферических нарушений или выраженного нейтропения (менее 500 клеток/мм³), в т.ч. длящейся 7 дней и более или сопровождающейся инфекционными осложнениями, при необходимости повторных курсов дозу снижают на 20%.</p> <p>Введение препарата паклитаксел не следует повторять до тех пор, пока содержание нейтрофилов не составит по крайней мере 1500/мкл крови, а содержание тромбоцитов по крайней мере 100 000/мкл крови.</p> <p>Рекомендуемая доза препарата паклитаксел для лечения саркомы Капоши у больных со СПИДом составляет 110 мг/м² в виде 3-часовой инфузии каждые 2 нед.</p>	<p>Общие указания, меры предосторожности</p> <p>Лечение должно проводиться врачом, имеющим опыт проведения химиотерапии, и при наличии условий, необходимых для купирования осложнений. Обязателен постоянный контроль периферической крови, АД, ЧСС, и др. параметров жизненно важных функций (особенно при первичной инфузии или в течение первого часа введения). Во избежание развития тяжелых реакций гиперчувствительности (и для улучшения переносимости) перед инфузией всем пациентам следует проводить премедикацию глюкокортикоидами, антигистаминными препаратами и блокаторами гистаминовых H₂-рецепторов. При возникновении тяжелых аллергических реакций во время инфузии введение немедленно прекращают и проводят симтоматическую терапию. С осторожностью применяют при работе с механизмами и машинами и др. видах деятельности, требующих точности действий (содержит этанол). Во время лечения рекомендуется использовать адекватные методы предупреждения беременности. Назначение беременным женщинам требует разъяснения его возможных последствий.</p> <p>С осторожностью: тромбоцитопения (менее 100 000/мкл), печеночная недостаточность, острые инфекционные заболевания (в т.ч. опоясывающий лишай, ветряная оспа, герпес), тяжелое течение ишемической болезни сердца, инфаркт миокарда (в анамнезе), аритмии.</p> <p>Для предупреждения тяжелых реакций повышенной чувствительности всем больным должна проводиться премедикация с использованием глюкокортикоидов, антигистаминных препаратов и антагонистов H₂ гистаминовых рецепторов: 20 мг дексаметазона (или его эквивалент) внутрь приблизительно за 12 и 6 часов до введения паклитаксела, 50 мг дифенгидрамина (или его эквивалент) внутривенно и 300 мг циметидина или 50 мг ранитидина внутривенно за 30–60 мин.</p> <p>В случае развития тяжелых реакций гиперчувствительности введение препарата следует немедленно прекратить и начать симтоматическое лечение, причем вводить препарат повторно не следует.</p>	<p>Подготовка к внутривенному введению</p> <p>Перед введением паклитаксел необходимо разбавить с соблюдением правил асептики. Для разбавления паклитаксела используют 0,9% раствор NaCl для инъекций, 5% раствор глюкозы для инъекций, 5% раствор глюкозы на 0,9% хлористом натрии для инъекций или 5% раствор глюкозы на растворе Рингера для инъекций, конечная концентрация паклитаксела в готовом растворе составляет от 0,3 до 1,2 мг/мл. Приготовленные растворы могут опалесцировать, что обусловлено присутствующей в составе лекарственной формы основной-носителя, причем после фильтрования опалесциция раствора сохраняется. Паклитаксел следует вводить через систему с встроеным мембранным фильтром (размер пор не более 0,22 микрон). В ходе моделированного введения раствора через трубку для внутривенного введения с встроеным фильтром заметной потери активности не наблюдалось.</p>

		<p>В случаях развития нарушений атриовентрикулярной проводимости, при повторных введениях необходимо проводить непрерывный кардиомониторинг. Если паклитаксел используется в комбинации с цисплатином, сначала следует вводить паклитаксел, а затем цисплатин.</p> <p>Пациентам во время лечения паклитакселом и, по крайней мере, в течение 3 мес после окончания терапии следует использовать надежные методы контрацепции.</p> <p>В период лечения необходимо воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой psychomotorных реакций.</p> <p>Подавление функции костного мозга (главным образом нейтропения) является токсическим эффектом, ограничивающим дозу препарата. В ходе лечения паклитакселом необходимо через короткие промежутки времени определять содержание форменных элементов крови. Большим не следует вновь назначать препарат до восстановления содержания нейтрофилов до уровня по крайней мере $>1500/\text{мм}^3$, а тромбоцитов до уровня $>100\ 000/\text{мм}^3$.</p> <p>Хотя периферическая нейропатия возникает часто, тяжелые симптомы отмечаются в редких случаях. В тяжелых случаях при последующих курсах лечения дозу препарата рекомендуется снижать на 20%.</p> <p>Нет указаний на то, что у больных с нетяжелыми нарушениями функции печени, получающих паклитаксел путем 3-часового вливания, токсические эффекты более выражены. Также нет данных по больным с исходным тяжелым холестазом. При увеличении продолжительности вливания паклитаксела у больных со среднетяжелыми и тяжелыми нарушениями функции печени может наблюдаться более тяжелая имелосупрессия, чем у больных с незначительным повышением показателей печеночных тестов.</p> <p>Не рекомендуется назначать паклитаксел больным с тяжелыми нарушениями функции печени.</p> <p>Поскольку паклитаксел содержит безводный спирт в количестве 396 мг на мл, необходимо помнить о возможном воздействии на ЦНС и других эффектах.</p>	<p>Следует избегать использования инфузионных систем из ПВХ. Рекомендуется готовить и хранить разбавленные растворы во флаконах из стекла, полипропилена; вводить – с помощью систем из полиэтилена и с мембранным фильтром, имеющим размер пор не более 0,22 мкм.</p> <p>Если не вскрытые флаконы помещаются в холодильник, может образоваться осадок, который вновь растворяется при назначении перемешивании (или без перемешивания) по достижении комнатной температуры. Качество продукта при этом не ухудшается. Если раствор остается мутным, или отмечается наличие нерастворимого осадка, флакон следует уничтожить.</p> <p>Замораживание не влияет на качество препарата. Разбавленные растворы не следует помещать в холодильник.</p> <p>Приготовленные растворы физически и химически стабильны в течение сроков до 27 часов (включая время подготовки и вливания) при комнатной температуре (приблизительно 25°C) в условиях комнатного освещения.</p>
--	--	---	---

Табл. 3.1. Продолжение		Растворы, стабильность
Препарат	Способ применения, дозы	Особые указания, меры предосторожности
Sarpesifabine	Внутрь, запивая водой, через 30 мин после еды (не позже). Суточная доза – 2500 мг/м ² , в 2 приема (утром и вечером) в течение 2 нед. После недельного перерыва курс повторяют.	<p>Антагонисты пиримидина</p> <p>Во время лечения необходим тщательный врачебный контроль с целью своевременного выявления признаков передозировки (диарея, тошнота, стоматит, ладонно-подошвенный синдром, гипербилирубинемия). При возникновении симптомов токсикоза, в зависимости от их выраженности, возможно проведение симптоматической терапии, снижение дозы, перерыв в лечении или полная отмена препарата. Если дозу пришлось снизить, увеличивать ее впоследствии нельзя. На фоне ИБС во время лечения необходимо тщательно наблюдение, направленное на выявление признаков кардиотоксичности (проявляется изменениями на ЭКГ, возможны инфаркт миокарда, стенокардия, аритмия, кардиогенный шок, внезапная смерть). Пациентам с метастазами в печени требуется лабораторный контроль ее функций. Следует иметь в виду, что с возрастом увеличивается чувствительность к токсическому действию 5-ФУ. Женщины детородного возраста во время лечения должны использовать надежные методы контрацепции. Если беременность возникает во время терапии, следует предупредить пациентку о возможной опасности для плода.</p> <p>На время лечения исключается грудное вскармливание.</p> <p>При развитии гипербилирубинемии прием калецитабина следует прекратить до ее исчезновения. При одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами необходимо регулярно контролировать состояние свертывающей системы крови. Назначение антикоагулянтов кумаринового ряда возможно не ранее чем через 1 мес после окончания терапии калецитabiном ввиду возможного наличия гипокoaгуляции и развития кровотечений. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии др. потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.</p>

<p>Cytarabine</p>	<p>В/в струйно или капельно, интратекуально, интравенуально, интратекуально, п/к и в/м. Применяется или в виде монотерапии обычными дозами, или в составе программ химиотерапии высокими дозами, или в составе комбинированной химиотерапии. Дозы, продолжительность, кратность назначения зависят от выбранной программы. В/в, обычно в дозе 100–200 мг/м²/сут (или 3 мг/кг/сут) в режиме непрерывной в/в инфузии в течение 24 ч или в разделенных на 2 инфузии дозах (по 3 ч с интервалом 10 ч), курсовая доза – 0,5–1 г, курс лечения – 5–10 дней. После 2–4 нед перерыва при переклассификации лейкозного процесса может потребоваться повторный или модифицированный курс комбинированной химиотерапии. Поддерживающая доза – п/к, 1 мг/кг 1 или 2 раза в неделю. Больным с устойчивыми к цитарабину острым лейкозом или лимфомой возможно назначение препарата в высоких дозах – в/в капельно, в течение 1–3 ч, 2–3 г/м² 2 раза в сутки (через каждые 12 ч) в течение 2–6 дней. При остром миелобластном лейкозе взрослым, для индукции ремиссии при химиотерапии – по 200 мг/м²/сут в виде непрерывной в/в инфузии в течение 5 дней (120 ч), суммарная доза – 1 г/м². Курс повторяют каждые 2 нед в зависимости от гематологического эффекта. При высокодозной терапии – до 3 г/м² в течение 75 мин, каждые 12 ч в течение 1–6 дней. При одновременном назначении др. ЛС дозу, продолжительность и кратность инфузии изменяют в зависимости от выбранной программы: при одновременном применении с L-аспарагиназой цитарабин назначают по 3 г/м² в виде 3 ч в/в инфузий через каждые 12 ч</p>	<p>Профилактика гиперурикемии осуществляется приемом аллопуринола и достаточного количества жидкости. При числе тромбоцитов менее 50 000 или/или полиморфоядерных гранулоцитов – ниже 1000/мм³ лечение прекращают. Контроль картины костного мозга продолжают и после исчезновения бластных клеток из периферической крови. Снижение количества лейкоцитов после 5-дневной терапии носит двухфазный характер. Независимо от исходного количества лейкоцитов, дозы или схемы применения в первые 24 ч отмечается первоначальное снижение их количества, а необходимая депрессия кроветворения достигается к 7–9 дню. Затем до 12 дня следует кратковременный подъем количества лейкоцитов и последующее повторное, более глубокое их снижение с максимумом депрессии кроветворения к 15–24 дню. В последующие 10 дней число лейкоцитов быстро возрастает выше исходного содержания. Снижение количества тромбоцитов становится заметным к 5 дню, а минимум наступает между 12–15 днями, в последующие 10 дней их количество быстро возрастает до содержания, выше исходного. В случае, когда число тромбоцитов снижено до 50 тыс./мл или гранулоцитов – до 1 тыс./мл, ставят вопрос о прекращении или видоизменении терапии. Количество форменных элементов в периферической крови может продолжаться снижаться после отмены препарата и достигать минимальных значений через 12–24 дня. Терапию возобновляют в случаях появления отчетливых признаков восстановления костного мозга и наличия показаний, не дожидаясь нормализации периферической крови. В период лечения, особенно при наличии большого количества бластных клеток или при большой массе опухоли (лимфома), необходимо проводить обязательную лекарственную профилактику гиперурикемии и обеспечить достаточное потребление жидкости. У всех пациентов лечения и почек. С целью уменьшения тошноты и рвоты, возникающих на фоне быстрого в/в введения больших доз препарата и продолжающихся в течение нескольких часов после инъекции, рекомендуют вводить препарат путем длительных инфузий. При случайном попадании препарата на кожу следует промыть ее проточной водой с мылом.</p>	<p>При проведении высокодозной терапии не рекомендуются пользоваться раствором, содержащим бензиловый спирт.</p>
--------------------------	--	--	--

Табл. 3.1. Продолжение		
Препарат	Способ применения, дозы	Особые указания, меры предосторожности
	<p>в течение 36 ч от момента первого введения, а аспаргиназу – через 42 ч в дозе 6 тыс. МЕ/м² (в 1–2 дни). Программу повторяют в 8–9 дни от начала лечения. При использовании программ комбинированной химиотерапии: совместно могут быть использованы доксорубин, тиогуанин, даунорубин, винкристин, преднизолон и др. ЛС. При нейролейкозе взрослым – от 5 до 75 мг/м² от 1 раза в сутки в течение 4 дней до 1 раза в 4 дня, в зависимости от типа и выраженности неврологической симптоматики и эффективности предшествующей терапии. Часто используемая доза – 30 мг/м² каждые 4 дня до нормализации показателей СМЖ, с последующим введением еще одной дополнительной дозы. Детям для лечения нейролейкоза и с профилактической целью при впервые выявленном остром лимфобластном лейкозе, при одновременном назначении ГКС и метотрексата рекомендуемые дозы – интратекально, 30 мг/м² цитарабина, 15 мг/м² гидрокортизона, 12 мг/м² метотрексата. Интратекально или интравентрикулярно – 10–30 мг/м² 3 раза в неделю. Пик – 20 мг/м²–3 раза в сутки в течение 3–10 дней (не более). Интратекально – 20 мг/м² каждые 3 дня в течение 2 нед. Проводят 4–7 курсов с интервалом 1–1,4 дней.</p>	
Fluorouracil	<p>Вводят в/в струйно или капельно, в/а (рекомендуется использовать соответствующий инфузионный насос для обеспечения постоянной скорости инфузии), внутривенно. В/в капельно, по любой из нижеприведенных схем (введение прекращают при появлении побочных эффектов – стоматит, диарей, лейкопении</p>	<p>Начальная доза должна быть уменьшена на одну треть или половину в следующих случаях: снижение массы тела, период менее 30 дней после обширного хирургического вмешательства, недостаточная функция костного мозга, нарушение функции печени или почек. Следует соблюдать крайнюю осторожность при введении больным, которые подвергались воздействию высоких доз радиации на область таза или получили ранее алкилирующие</p>
		<p>Растворы, стабильность</p>

	<p>или тромбоцитопении; возобновляют после повышения количества лейкоцитов до 3–4 тыс./мл и тромбоцитов до 80–100 тыс./мл).</p> <p>При применении в сочетании с кальция фолилатом дозу фторурацила обычно уменьшают на 25–30%. У тучных пациентов или пациентов с повышенной массой тела за счет отеков, асциты или др. причин задержки жидкости рекомендуется оценивать массу тела без их учета («сухая» масса).</p> <p>Режим дозирования индивидуальный, с учетом массы тела; максимальная суточная доза – 1 г. Инфузии – 15 мг/кг массы тела/сутки в 300–500 мл 5% раствора глюкозы в течение 4 ч проводят ежедневно и прекращают с появлением первых побочных эффектов (стоматит, диарея, лейкопения, тромбоцитопения). Вводят 12 мг/кг/сут в течение 3 последовательных дней, а затем (если побочные эффекты отсутствуют) – 6 мг/кг на 5, 7 и 9 дни и, наконец, – 5–10 мг/кг 1 раз в неделю. В сочетании с др. цитотоксическими препаратами или лучевой терапией вводят 5–7 мг/кг ежедневно капельно.</p>	<p>препараты. Поскольку нет данных о безопасности назначения в период беременности, у женщин с сохраненной детородной функцией следует использовать только в сочетании с адекватной контрацепцией. Кормящие женщины, получающие фторурацил, должны отказаться от грудного вскармливания.</p> <p>При появлении стоматита или диареи лечение препаратом необходимо прекратить до исчезновения этих симптомов. При развитии синдрома ладонно-подошвенной эритродисестезии возможно назначение внутрь пиридоксина в дозе 100–150 мг/сут. В период лечения необходимо контролировать общее число лейкоцитов и тромбоцитов, определять гематокрит и Hb, активность АСТ, АЛТ, ЛДГ, билирубин, осматривать полость рта больного для выявления язв (перед каждым введением препарата).</p>	
<p>Gemcitabine</p>	<p>В/в капельно (в течение 30 мин). Раг мочевого пузыря – 1,25 г/м² в 1, 8 и 15 дни каждые 28 дней при монотерапии или 1 г/м² в 1, 8 и 15 дни в сочетании с цисплатином, который вводится сразу после введения гемцитабина в дозе 70 мг/м² в 1 или во 2 день каждого 28-дневного цикла. Немелкоклеточный рак легких – монотерапия: – 1 г/м² 1 раз в неделю в течение 3 нед с последующим недельным перерывом. После чего повторяют аналогичные 4-недельные циклы. Назначение в комбинации с цисплатином – гемцитабин вводится в дозе 1,25 г/м² в 1 и 8 дни каждого 21-дневного цикла</p>	<p>Предшествующее лечение цитостатиками увеличивает частоту и тяжесть лейкопении и тромбоцитопении (прогрессивное снижение числа лейкоцитов и тромбоцитов может происходить после завершения терапии). Необходимо проводить регулярный контроль картины периферической крови, активности «печеночных» трансаминаз и содержания креатинина в сыворотке крови. Увеличение длительности инфузии и частоты введения приводит к большей токсичности. Женщины репродуктивного возраста и мужчинам необходимо прекратить введение гемцитабина в сочетании с терапевтическими режимами радиотерапии до настоящего времени не определен. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии др.</p>	<p>Правила приготовления инфузионного раствора: растворитель – 0,9% раствор NaCl для инъекций без консервантов. Для растворения 200 мг гемцитабина во флакон добавляют не менее 5 мл растворителя, для растворения 1 г – не менее 25 мл растворителя и встряхивают до полного растворения. Максимальная концентрация гемцитабина должна не</p>

Табл. 3.1. Продолжение		
Препарат	Способ применения, дозы	Общие указания, меры предосторожности
	<p>или в дозе 1 г/м² в 1, 8 и 15 дни каждого 28-дневного цикла. Рак поджелудочной железы – 1 г/м² 1 раз в неделю в течение 7 нед с последующей неделей перерыва. Последующие циклы должны состоять из инъекций, проводимых 1 раз в неделю в течение 3 нед, с последующим недельным перерывом. Возможна следующая схема введения: взрослым – по 1 г/м² поверхности тела. Инфузии проводят 1 раз в неделю в течение 3 нед, после чего делают перерыв на 1 нед, и курс повторяют.</p> <p>В случае развития гематологической токсичности доза гемцитабина может быть уменьшена либо ее введение отложено в соответствии со следующей схемой: при количестве гранулоцитов больше 1 тыс./мкл и тромбоцитов больше 100 тыс./мкл используют полную рекомендуемую дозу; при количестве гранулоцитов 0,5–1 тыс./мкл или тромбоцитов 50–100 тыс./мкл дозу снижают до 75% от рекомендуемой; если число гранулоцитов менее 500/мкл или тромбоцитов менее 50 тыс./мкл, введение откладывают.</p>	<p>потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций. В процессе лечения перед каждым введением необходимо проведение контроля за количеством тромбоцитов, лейкоцитов и гранулоцитов.</p>
Тегатур	<p>В/в, внутрь, наружно. В/в медленно, струйно или капельно, в положении больного «лежа». Возможно применение следующих схем назначения: 1) 10–15 мг/кг/сут в течение 3–5 дней с интервалом в 4 нед; 2) 15 мг/кг/сут (но не более 1 г) 1 раз в нед, всего 8–10 доз; 3) капельно 1 г/м²/сут, постоянно в течение 96–120 ч; 4) 600 мг/м² в 1 и 8 дни курса в комбинации с др. ЛС. При кожных заболеваниях – в/в 400 мг/сут, курсовая доза – 4–6 г. Внутрь, суточная доза</p>	<p>превышать 40 мг/мл. До введения следует убедиться в отсутствии в растворе взвешенных частиц. Приготовленный раствор следует держать при комнатной температуре (от 15 до 30°C) и использовать в течение 24 ч, не следует замораживать, т.к. может произойти кристаллизация.</p> <p>В процессе лечения следует регулярно контролировать картину периферической крови. Применение допустимо не ранее чем через месяц после предшествующего лучевого или химиотерапевтического лечения. Головокружение, тошнота и рвота уменьшаются при фракционировании суточной дозы и переходе на пероральное введение. Контроль за состоянием кровяной системы следует проводить не только в период лечения, но и в течение 7–10 дней после его окончания. Прием препарата немедленно прекращают при появлении хотя бы одного из перечисленных ниже признаков: стоматит, фарингит, эзофагит, кровотечение, лейкопения (ниже 3 тыс./мкл).</p>

<p>25–30 мг/кг (1,2–1,6 г) в 2–4 приема, но не более 2 г/сут; курсовая доза – 30–40 г. Лечение начинают не ранее чем через 1 мес после лучевой или химиотерапии.</p>	<p>тромбоцитопения (ниже 100 тыс./мл). Влияние на кроветворение может проявиться и спустя 8–14 дней после окончания лечения. Во время лечения необходим тщательный уход за полостью рта.</p>	<p>Препарат с консервантом, содержащий бензиловый спирт, запрещается использовать для интратекального введения и высокодозной терапии. Дозы выше 100 мг/м² вводят только в/в капельно (раствор или концентрат предварительно разбавляют 5% раствором декстрозы) и под прикрытием кальция фолината.</p>
<p>Methotrexate Внутрь, в/м, в/в, в/а или интратекально. Таблетки принимают внутрь перед приемом пищи, не разжевывая. Дозы и сроки лечения устанавливаются индивидуально в зависимости от схемы химиотерапии, показаний, схемы лечения, «ответа» большого и переносимости, рассчитываются исходя из площади поверхности тела или массы тела. При трофобластических опухолях: внутрь или в/м, 15–30 мг в день в течение 5 дней, при повторении курса 3–5 раз с интервалом между курсами 1–2 нед. Обычно после нормализации концентрации ХГ в моче, которое обычно после 3 или 4 курса должно возвратиться к норме или составлять менее 50 МЕ/сут, после чего в течение периода от 4 до 6 нед следует полное исчезновение показателя, свидетельствующих о поражениях. После нормализации содержания ХГ рекомендуется провести дополнительно 1–2 курса терапии метотрексатом. При остром лимфобластном лейкозе (в составе комплексной терапии) – 3,3 мг/м² в комбинации с преднизолоном в дозе 60 мг/м² или др. препаратом, до достижения ремиссии, затем переходят на поддерживающую терапию – внутрь или в/м, рекомендуемая суммарная недельная доза – 30 мг/м², разделенная на 2 введения, или в/в, 2,5 мг/кг каждые 14 дней. При лимфоме Беркитта I–III ст. – внутрь, 10–25 мг/сут (III ст. в комбинации с др. ЛС). Курс лечения – 4–8 дней. Лечение обычно включает несколько курсов с перерывом в 7–10 дней.</p>	<p>Антагонисты фолиевой кислоты Одновременно с парентеральным введением необходимо назначать не менее 2 л жидкости в сутки и 40 мл 4,2% раствора натрия гидрокарбоната в/в (для ощелачивания мочи). Следует тщательно соблюдать меры по контрацепции, когда один из партнеров принимал метотрексат (мужчины – 3 мес после лечения, женщины – не менее одного овуляционного цикла). Для своевременного выявления симптомов интоксикации необходимо контролировать состояние периферической крови (число лейкоцитов и тромбоцитов: сначала через день, потом каждые 3–5 дней в течение первого месяца, затем 1 раз в 7–10 дней, в период ремиссии – 1 раз в 1–2 нед), активность «печеночных» трансаминаз, функцию почек (азот мочевины, КК и/или креатинин сыворотки), концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови, периодически проводить рентгеноскопию органов грудной клетки. Контроль за состоянием костномозгового кроветворения рекомендуется проводить до лечения, 1 раз в период лечения и по окончании курса. При лечении высокими дозами необходимо дополнительно определять концентрацию метотрексата в плазме, рН мочи (перед каждым введением и каждые 6 ч на протяжении всего периода применения кальция фолината в качестве антидота, пока концентрация метотрексата в плазме не станет ниже 0,05 мкмоль/л, для обеспечения рН выше 7 с тем, чтобы свести к минимуму риск нефропатии, в результате образования осадка препарата или его метаболитов в моче). Необходимо проводить исследования полости рта больного на наличие изъязвлений перед каждым применением. При развитии диареи и изъевного стоматита терапию метотрексатом необходимо прервать вследствие высокого риска развития геморрагического энтерита и прободения стенки кишечника. Метотрексат потенциально может привести к развитию симптомов острой или хронической гепатотоксичности (в т.ч. к фиброзу и циррозу печени). Хроническая гепатотоксичность обычно развивается</p>	<p>Препарат с консервантом, содержащий бензиловый спирт, запрещается использовать для интратекального введения и высокодозной терапии. Дозы выше 100 мг/м² вводят только в/в капельно (раствор или концентрат предварительно разбавляют 5% раствором декстрозы) и под прикрытием кальция фолината.</p>

Табл. 3.1. Продолжение	Способ применения, дозы	Особые указания, меры предосторожности	Растворы, стабильность
<p>Препарат</p> <p>Лимфосаркома (III ст.): внутрь – 0,625–2,5 мг/кг в день. При грибковидном микозе: в/м, 50 мг (основание) 1 раз в неделю или по 25 мг (основание) 2 раза в неделю, или внутрь, 2,5–10 мг/сут в течение нескольких недель или месяцев. Снижение дозы или отмена введения препарата определяется реакцией больного и гематологическими показателями. При остеосаркоме: в/в медленно, в течение 4 ч, 12 г/м² с последующим назначением кальция фолината в качестве антидота (внутрь, в начальной дозе – 15 мг через 24 ч после начала инфузии, затем – каждые 6 ч, всего в количестве 10 доз; при желудочно-кишечных явлениях интоксикации переходят на в/м или в/в введение кальция фолината в той же дозе). Стаж метотрексата в сыворотке крови – 0,001 моль/л. При лейкозной инфильтрации мозговых оболочек – интратекально, с интервалом в 2–5 дней – 12 мг/м².</p>	<p>после длительного применения метотрексата (обычно в течение 2 или более лет) или достижения общей кумулятивной дозы не менее 1,5 г и может привести к неблагоприятному исходу. Гепатотоксический эффект может быть также обусловлен отягощенным сопутствующим анамнезом (алкоголизм, ожирение, сахарный диабет) и старческим возрастом. Для объективизации функции печени наряду с биохимическими параметрами рекомендуется проведение биопсии печени перед началом или через 2–4 мес после начала лечения; при общей кумулятивной дозе 1,5 г и после каждых дополнительных 1–1,5 г. При умеренном фиброзе печени или любой степени цирроза терапию метотрексатом отменяют; при фиброзе легкой формы обычно рекомендуют повторную биопсию через 6 мес. Во время первоначальной терапии возможны незначительные гистологические изменения печени (незначительные портальное воспаление и жировые изменения), что не является основанием для отказа или прекращения лечения, но указывает на необходимость соблюдения осторожности при применении препарата. Не следует подвергать незащищенную кожу слишком длительному солнечному облучению или злоупотреблять лампой УФО (возможна реакция фотосенсибилизации). Необходим отказ от иммунизации (если она не одобрена врачом) в интервале от 3 до 12 мес после приема препарата; др. членам семьи больного, проживающим с ним, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной полиомелита (избегать контактов с людьми, получающими вакцину против полиомелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот).</p>	<p>Растворы, стабильность</p>	
<p>Raltitrexed</p>	<p>В/в капельно, в дозе не выше 3 мг/м² (повышение дозы выше 3 мг/м² может привести к угрожающей жизни токсичности). При отсутствии токсичности введение можно повторять каждые 3 нед. У пациентов с нарушениями функции почек перед первым и последующими введениями необходимо определять КК. При КК 25–65 мл/мин дозу уменьшают на 50%.</p>	<p>Приготовление раствора: во флакон с 2 мг препарата добавляют 4 мл стерильной воды для инъекций, полученный раствор разводят в 50–250 мл 0,9% NaCl или 5% декстрозы (длительность введения – не менее 15 мин).</p>	

		<p>нейтропения, тромбоцитопения – должны полностью разрешиться). Уменьшение дозы на 25% проводят для пациентов с III ст. нейтропении или тромбоцитопении, или со 2 ст. диареи или воспаления слизистой оболочки. Уменьшение дозы на 50% – для пациентов с IV ст. нейтропении или тромбоцитопении, или с III ст. желудочно-кишечной токсичности (диарея или воспаление слизистой оболочки). Лечение должно быть прекращено в случае развития IV ст. токсичности со стороны ЖКТ (диарея или воспаление слизистой оболочки), или в случае сочетания III ст. токсичности со стороны ЖКТ с IV ст. гематологической токсичности. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии др. потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.</p>	<p>Приготовленный раствор хранению не подлежит. Неразбавленный раствор должен быть полностью использован или утилизирован через 24 ч после разведения сухого препарата водой для инъекций.</p>
Антагонисты пурина			
Fludarabine	<p>В/в капельно, по 25 мг/м² поверхности тела в сутки в течение 5 дней через каждые 28 дней. Длительность инфузии – около 30 мин. Лечение продолжают до достижения максимального эффекта (обычно – 6 циклов). При нарушении функции почек или у лиц пожилого возраста требуется коррекция режима дозирования: при КК ниже 30–70 мг/мин необходимо снижение дозы в два раза.</p>	<p>Во время лечения, а также в течение 6 мес после его окончания следует использовать контрацептивные ПС для предупреждения наступления беременности. Во время и после лечения избегать вакцинации живыми вакцинами. В период лечения необходимо проводить периодический контроль картины периферической крови, концентрации мочевой кислоты в плазме, лабораторных показателей функции почек. Пациентам с риском развития синдрома лизиса опухоли требуется систематический контроль врача, особенно в течение 1 нед лечения. У детей безопасность применения не установлена.</p>	<p>Необходимо соблюдать осторожность при приготовлении растворов препарата, использовать резиновые перчатки и защитные очки, избегать вдыхания препарата. Готовый раствор для внутривенного введения следует использовать не позднее, чем через 8 ч после приготовления.</p>
Mercaptopurine	<p>Для взрослых и детей пероральная начальная доза – 2,5 мг/кг/сут или 80–100 мг/м²; в дальнейшем корректируется в зависимости от эффекта и состояния костного мозга (кровотворения, характера и дозировки др. цитостатиков, назначаемых в сочетании с меркаптопуринем). При хорошей переносимости на протяжении 4 нед и недостаточной выраженности эффекта доза может быть увеличена до 5 мг/кг/сут или 50–100 мг/м². Вся суточная доза может быть назначена одномоментно.</p>	<p>Лечение должно проводиться под тщательным клиническим и гематологическим контролем. Для предотвращения гиперурикемии рекомендуется обильное питье, при необходимости – аллопуринол и подщелачивание мочи. При уменьшении количества лейкоцитов и тромбоцитов ниже допустимого уровня, склонности к кровотечениям или появлении желтухи меркаптопурин следует отменить. В период лечения любого из половых партнеров рекомендуется использовать контрацепцию. Рекомендуется осторожность при манипуляциях с таблетками (например разделении их пополам) во избежание загрязнения рук или вдыхания препарата.</p>	

Табл. 3.1. Продолжение			Растворы, стабильность
<p>Препарат</p>	<p>Способ применения, дозы</p> <p>Больным с печеночной и/или почечной недостаточностью дозировку необходимо снизить. В период поддерживающей терапии доза колеблется от 1,5 до 2,5 мг/кг/сут и назначается однократно. Детям: внутрь, 2,5 мг/кг или 75 мг/м²/сут однократно или в разделенных дозах.</p>	<p>Особые указания, меры предосторожности</p> <p>Во время лечения ежедневно должны проводиться развернутые анализы крови. Милелосупрессия организма, если прием препарата прекращен своевременно. После завершения лечения число лейкоцитов и тромбоцитов может продолжаться снижаться (отсроченное действие), поэтому при первых признаках чрезмерно большого снижения их количества лечение должно быть временно прекращено. Раннее выявление гепатотоксичности обеспечивается регулярным проведением «печеночных» тестов (каждую неделю – в начале терапии, каждый месяц – в период поддерживающей терапии): «печеночные» трансаминазы, ЦФ, билирубин. У больных, ранее имевших заболевания печени или получающих др. потенциально гепатотоксические ЛС, такие анализы следует проводить чаще. Больные должны быть предупреждены о необходимости немедленно прекратить лечение при появлении желтухи. Эти нарушения обычно обратимы при своевременном прекращении приема меркаптопурина. С осторожностью применяют меркаптопурин у пациентов с подагрой или нефроуролитиазом в анамнезе, получавших ранее противоопухолевую или лучевую терапию. У пациентов с нарушениями функции печени и/или почек требуется коррекция режима дозирования. Во время лечения и как минимум в течение 3 мес после следует отказаться от иммунизации и избегать контактов с людьми, получившими пероральную вакцину против полиомиелита. Отмечается перекрестная устойчивость клеток к меркаптопурину и к производным тимопурина.</p>	
<p>Tagmatine</p>	<p>Внутрь, начальная доза 2 мг/кг или 75–100 мг/м²/сут (с округлением до 20 мг) 1 раз в сутки; при отсутствии улучшения и уменьшения числа лейкоцитов после 4 нед лечения возможно постепенное повышение дозы до 3 мг/кг/сут; поддерживающая доза – 2–3 мг/кг или 75–100 мг/м²/сут.</p>	<p>В период терапии и последующих 6 мес обязательно использование надежных контрацептивов. Необходимо регулярно (не реже 2 раз в неделю) контролировать гематологические показатели, и при первых признаках выраженной лейкопении, тромбоцитопении, нарушениях функций печени (желтуха), почек, кровотечениях прекратить лечение с возможным его возобновлением после восстановления лабораторных показателей и в более низкой дозе. Рекомендуется ограничить число венопункций, контролировать выделения на скрытую кровь, увеличить потребление жидкости с целью выведения мочевой кислоты. Во время лечения исключается употребление алкоголя, аспирина, антикоагулянтов.</p>	

<p>Interferon alfa</p>	<p>В/м, п/к, интраназально. Волосатоклеточный лейкоз – начальная доза 3 млн МЕ в сутки в течение 16–24 нед, поддерживающее лечение – 3 млн МЕ 3 раза в неделю. Кожная Т-клеточная лимфома – 1–3 день – 3 млн МЕ в сутки, 4–6 день – 9 млн МЕ в сутки, 7–84 день – 18 млн МЕ в сутки; поддерживающее лечение – максимумно переносимая доза (не более 18 млн МЕ) 3 раза в неделю. Саркома Капоши на фоне СПИД – начальная доза 3 млн МЕ в сутки в первые 3 дня, 4–6 день – 9 млн МЕ в сутки, 7–9 день – 18 млн МЕ в сутки, при переносимости дозу увеличивают до 36 млн МЕ в течение 10–84 дня; поддерживающее лечение – максимумно переносимая доза (но не более 36 млн МЕ) 3 раза в неделю. Почечноклеточный рак – 36 млн МЕ в сутки при монотерапии или 18 млн МЕ 3 раза в неделю в комбинации с винбластином. Дозу повышают постепенно, по схеме, начиная с 3 млн МЕ в течение 84 дней. Меланома – 18 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 8–12 нед. Хронический миелопейкоз и тромбоцитоз при хроническом миелопейкозе – 1–3 день – 3 млн МЕ в сутки, 4–6 день – 6 млн МЕ в сутки, 7–84 день – 9 млн МЕ в сутки, курс – 8–12 нед. Тромбоцитоз при миелопролиферативных заболеваниях, кроме хронического миелопейкоза – 1–3 день – 3 млн МЕ в сутки, 4–30 день – 6 млн МЕ в сутки.</p> <p>Внутригипоталамическая опухоль шейки матки – 3 млн МЕ в сутки в/м в течение 5 дней, затем – в той же дозе через день в течение 2 нед. При неопластическом плевральном выпоте – 5 млн МЕ внутримплеврально в 50 мл физиологического раствора; в случае рецидива</p>	<p>Не содержит консервантов, поэтому во избежание бактериального загрязнения рекомендуется приготавливать только свежеприготовленный раствор.</p>
<p>Интерфероны</p>	<p>Следует избегать комбинаций с препаратами, действующими на ЦНС, иммунодепрессантами. На протяжении всего курса необходимо контролировать содержание форменных элементов крови, функцию печени. Для смягчения побочного действия (гриппоподобных симптомов) рекомендуется однократное назначение парацетамола.</p> <p>Общий принцип применения интерферона при онкологических заболеваниях заключается в назначении максимальной дозы, которую может переносить больной в течение достаточно продолжительного периода времени (месяцы и годы). Поскольку интерферон альфа оказывает цитостатическое действие, поддерживающее лечение следует продолжать и после достижения объективного эффекта – гематологической ремиссии, регрессии очагов солидной опухоли. Адекватная терапия Реальдироном по 18 млн МЕ 3 раза в неделю, назначенная после хирургического удаления первичной опухоли меланомы I–II ст. или метастазов в регионарные лимфатические узлы, способствует увеличению продолжительности ремиссии и выживаемости больных. Если побочное действие препарата не ослабевает или усиливается, дозу снижают на 50% либо прекращают лечение. В зависимости от индивидуальной чувствительности и назначенной дозы лечения у пациентов может наблюдаться замедленная реакция из-за проявлений побочного действия Реальдирона в виде сонливости, слабости, повышенной утомляемости. Реальдирон следует назначать беременным женщинам и кормящим матерям только при оценке пользы для матери и риска для плода (особенно в первые 3 мес) или ребенка.</p> <p>С осторожностью назначают больным с патологией почек, сердечно-сосудистой системы, декомпенсированной болезнью печени, заболеваниями ЦНС, психическими нарушениями (в анамнезе).</p> <p>Следует иметь в виду вероятность развития дисфункции щитовидной железы.</p>	<p>Не содержит консервантов, поэтому во избежание бактериального загрязнения рекомендуется приготавливать только свежеприготовленный раствор.</p>

Табл. 3.1. Продолжение		Особые указания, меры предосторожности	Растворы, стабильность
Препарат	Способ применения, дозы		
	<p>вводят через 7–15 дней 10 млн МЕ на 50 мл физиологического раствора, при повторении рецидива – через 15 дней вводят 20 млн МЕ на 50 мл физиологического раствора. Волосатоклеточный лейкоз – индукция ремиссии – 6 млн МЕ/м² поверхности тела в/в медленно в течение 7 дней; проводят 3 курса лечения с интервалами 1 нед; поддерживающая доза – 6 млн МЕ/м² в виде медленных в/в инфузий 2 раза в неделю в течение 24 нед. Для индукции стероидных рецепторов при карциноме молочной железы или эндометрия – в/м 2–6 млн МЕ через день в течение 2 нед; этот курс можно повторять во время гормональной терапии с интервалами 4 нед.</p>		
Препараты половых гормонов и их аналоги			
<i>Estragens conjugate</i>	<p>При неоперабельном раке молочной железы – 10 мг/сут в течение 3 мес, при неоперабельном раке предстательной железы – 1,25–2,5 мг 3 раза в сутки.</p>	<p>С осторожностью (под постоянным наблюдением) назначают при сахарном диабете, эпилепсии, мастопатии, рассеянном склерозе, тиреотоксикозе, порфирии. Длительное использование эстрогенов может повышать вероятность развития рака эндометрия; для снижения риска гиперпластических изменений эндометрия применяют в сочетании с гестагеном с 10 по 14 день месячного цикла.</p>	
<i>Ethinylestradiol</i>	<p>При раке предстательной железы назначают в начальной дозе 0,05–0,1 мг 3 раза в сутки с постепенным снижением до поддерживающей – 0,05 мг/сут.</p> <p>При лечении рака предстательной железы и рака молочной железы (у женщин старше 60 лет) – по 0,05–0,1 мг 3 раза в сутки, длительно, в сочетании с лучевой терапией. Дозу постепенно снижают до поддерживающей – 0,05 мг/сут.</p>	<p>Перед началом лечения необходимо провести медицинское обследование (в т.ч. гинекологическое обследование, включая обследование молочных желез).</p>	

Fofestrol	Перорально 50 мг 3 раза в день, при необходимости доза может быть увеличена; максимальная суточная доза – 1 г. В/в вводят 0,5–1 г вещества, разведенного в 250–300 мл 0,9% раствора хлорида натрия со скоростью 20–30 капель/мин в течение 5 дней. Затем переходят на поддерживающую пероральную терапию.	Разводят в 0,9% растворе NaCl.
Polystrodiol phosphate	В/м (глубоко) – 1 раз в 4 нед. При раке предстательной железы разовая доза составляет 160–320 мг.	Перед планируемыми оперативным вмешательством, связанным с повышенным риском тромбозов, лечение следует прекратить за 6 нед до операции. Отмена лечения необходима при длительной иммобилизации, появлении мигренозных головных болей, внезапном нарушении зрения (подозрение на тромбоз вен сетчатки), развитии тромбоза или тромбозов, холестатического гепатита, повышения АД. Необходим систематический контроль АД, функционального состояния печени, у больных сахарным диабетом – гликемического профиля.
Testosterone	Внутрь (капсулы, таблетки); в/м, п/к (имплантаты, масляные растворы отдельных эфиров или их сочетаний). Режим дозирования подбирается индивидуально, в зависимости от заболевания, пола, возраста и лекарственных форм.	При появлении андрогензависимых побочных реакций лечение прекращают до их исчезновения и возобновляют пониженными дозами.
Metroxprogesterone	Доза препарата определяется индивидуально и зависит от показаний и применяемой схемы лечения. Дополнительное и паллиативное лечение рецидивирующего и метастатического рака эндометрия или рака почки: по 200–600 мг/сут, внутрь, при в/м введении депо-формы назначают по 0,5–1 г/нед, поддерживающая доза – 500 мг/нед. Рак молочной железы: внутрь, по 400–1200 мг/сут, в/м – 500 мг/сут в течение 28 дней, затем переходят на поддерживающую дозу – 500 мг 1 раз в 2 нед. Результаты лечения могут проявиться через 8–10 нед.	На фоне приема медроксипрогестерона возможно изменение результатов ряда лабораторных тестов (в т.ч. сульфабромфталенинового и др. функциональных печеночных тестов) – снижение уровня стероидов в плазме и моче (прогестерон, эстрадиол, прегнадиол, тестостерон, кортизол), гонадотропин, глобулина, связывающего половые гормоны, уровня T ₃ , повышение содержания протромбина, факторов VII, VIII, IX, X. Подозрение на развитие тромбофилических состояний (тромбофлебит, цереброваскулярные нарушения, тромбозы ветвей легочной артерии, почечный тромбоз) требует немедленной отмены. Необходима осторожность при эпилепсии, мигрени, астме, сердечной и почечной недостаточности, учитываемая возможную задержку жидкости. С осторожностью назначают при сахарном диабете, депрессивных состояниях.

Табл. 3.1. Продолжение		Растворы, стабильность
<p>Препарат</p> <p>Суточную дозу делят на 2–3 приема. Лечение продолжают до появления признаков прогрессирования опухолевого процесса.</p>	<p>Способ применения, дозы</p> <p>Суточную дозу делят на 2–3 приема. Лечение продолжают до появления признаков прогрессирования опухолевого процесса.</p>	<p>Особые указания, меры предосторожности</p> <p>При возникновении признаков и/или симптомов тромбоэмболии лечение препаратом следует прекратить. При постоянных вагинальных кровотечениях прием препарата следует немедленно прекратить. Необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов, на состояние которых может неблагоприятно повлиять увеличение веса или задержка жидкости. При терапии препаратом необходимо внимательно наблюдать за пациентами, которые ранее лечились от депрессии. Если на фоне лечения препаратом проводят цитологическое или гистологическое исследование эндометрия или шейки матки, необходимо предупредить гинеколога о проводимой терапии. Применение следует прекратить при внезапной частичной или полной потере зрения, либо при развитии пучеглазия, двоения в глазах, приступах мигрени. Если при обследовании выявлено повреждение сосудов клетчатки или отек соска зрительного нерва, также не следует применять препарат. При развитии желтухи необходимо прекратить использование препарата.</p>
<p>Megestrol</p> <p>Внутри, однократно или в 2–4 приема. Диссеминированный рак молочной железы – суточная доза составляет 160 мг, рак эндометрия – 160–320 мг, анорексия и кахексия – 400–800 мг. Для определения эффективности терапии требуется не менее 2 мес непрерывного лечения препаратом. У отдельных пациентов возможно использование препарата в более низких дозировках.</p>	<p>Решать вопрос о назначении при раке молочной железы следует после определения рецепторного статуса. До начала лечения по поводу кахексии должно быть проведено детальное обследование для уточнения причины снижения массы тела. В случае осложнений, ведущих к тромбообразованию, курс лечения необходимо немедленно прекратить. У пациентов, принимающих совместно с мегестролом ацетатом другие прогестагены, может наблюдаться снижение толерантности к глюкозе. Лечение должно проводиться с осторожностью у пациентов, чье состояние может ухудшиться вследствие задержки жидкости в организме – при бронхиальной астме, мигрени, сердечной или почечной дисфункции. Тщательно следует взвесить возможный риск и пользу назначения Мегестрола у больных с наличием в настоящее время или в анамнезе тромбоза или тромбофлебита, при вагинальных кровотечениях неизвестной этиологии, выраженной дисфункции печени или тяжелых нарушениях сердечной деятельности.</p>	

Althesleukin	Первый индукционный цикл (взрослым) – непрерывная 5-дневная в/в инфузия в дозе 1 мг/м ² /сут, после 2–6-дневного перерыва 5-дневную инфузию повторяют в той же дозе; второй индукционный цикл – через 3 нед. У больных с положительной динамикой возможно до 4 индукционных циклов.	В случае появления побочных эффектов инфузию следует прекратить до полного исчезновения токсических реакций, а затем возобновить в половинной дозе. Обязательно прохождение пациентами до и после терапии следующих тестов: стандартное гематологическое исследование с определением количества форменных элементов крови, биохимическое исследование крови с анализом электролитного состава, почечными и печеночными функциональными тестами, рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Поскольку альдеслейкин стимулирует секреторные процессы серозных оболочек, увеличивая объем выпота в полостях, необходимо перед курсом терапии и в течение его контролировать функциональное состояние легких, проводить лечение сопутствующих инфекционных заболеваний. С осторожностью назначают в пожилом возрасте.	Готовый раствор должен быть чистым, бесцветным или светложелтым. Пузырьки одноразового применения, поэтому неизрасходованное вещество должно быть уничтожено. Во время приготовления раствора стерильную воду для инъекций следует заливать осторожно по стеклу, избегая вспенивания. Не встряхивать! Разведенный альдеслейкин следует использовать в течение 48 ч, предварительно нагрев до комнатной температуры.
Антагонисты половых гормонов			
Tamoxifen	Обычно устанавливается индивидуально в зависимости от показаний. Внутрь, при раке молочной железы, почеч – по 20–40 мг 1–2 раза в день (утром и вечером), эндометрия – 20–30 мг 1–2 раза в день. На курс – 2,4–9,6 г. Лечение проводят длительно (до появления признаков прогрессирования заболевания), т.к. эффект сохраняется только на фоне постоянного приема; при необходимости используют в комбинации с лучевой и цитостатической терапией.	До начала лечения женщины должны пройти тщательное гинекологическое (исключение беременности) и терапевтическое обследование. Тамоксифен вызывает овуляцию, что повышает риск беременности, поэтому женщинам репродуктивного возраста необходимо использовать надежные методы контрацепции (негормональные) в период лечения и в течение 3 мес после окончания лечения. В период терапии необходимо периодически контролировать показатели свертывания крови, концентрацию Са ²⁺ в крови, картину крови (лейкоциты, тромбоциты), показатели функции печени, АД, проводить осмотр у окулиста – каждые 3 мес, гинекологическое обследование (при появлении кровянистых выделений из влагалища или влагалищных кровотечениях прием препарата следует прекратить). У больных с метастазами в кости периодически во время начального периода лечения следует определять концентрацию Са ²⁺ в сыворотке крови (в случае выраженной гиперкальциемии прием тамоксифена следует временно прекратить). При появлении признаков тромбоза вен нижних конечностей (боль в ногах или их отечность), тромбоза артерий ветвей легочной артерии (одышка) прием препарата следует	Таблетки следует принимать не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, в один прием утром или разделяя необходимую дозу на 2 приема, утром и вечером.

Табл. 3.1. Продолжение		Растворы, стабильность
<p>Препарат</p>	<p>Способ применения, дозы</p>	<p>Особые указания, меры предосторожности</p> <p>прекратить. У больных с гиперлипидемией в процессе лечения необходимо контролировать концентрацию холестерина и ТГ в сыворотке крови. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии др. потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. У ряда женщин, принимающих Тамоксифен для лечения рака молочной железы в предменструальном периоде, наблюдается отсутствие менструаций. Применение препарата Тамоксифен в комбинации с антикоагулянтами кумаринового типа может вызвать значительное усиление антикоагулирующего действия. В тех случаях, когда имеет место одновременное применение данных препаратов, рекомендуется осуществлять тщательный контроль за больным. При применении Тамоксифена в сочетании с цитотоксическими средствами имеется повышенный риск возникновения тромбозомболических явлений.</p> <p>С. осторожность: почечная недостаточность, сахарный диабет, заболевания паз (в т.ч. катаракта), тромбоз глубоких вен и тромбозомболическая болезнь (в т.ч. в анамнезе), гиперлипидемия, лейкопения, тромбоцитопения, гиперкальциемия, сопутствующая терапия непрямыми антикоагулянтами.</p>
<p>Toxipilene</p>	<p>Внутрь. Обычная доза 60 мг ежедневно, при необходимости (в случае неэффективности др. эндокринной или цитотоксической терапии) – до 240 мг в день (2 раза по 120 мг).</p> <p>Внутрь, по 60 мг ежедневно; при неэффективности предшествующими терапии эндокринными и цитотоксическими ЛС – по 120 мг 2 раза в день.</p>	
<p>Суртогерол</p>	<p>Режим дозирования устанавливается индивидуально в зависимости от заболевания. Рак предстательной железы: в/м (исключается интравазальное введение) – по 300 мг 1 раз в 1–2 нед, внутрь – по 50–100 мг 1–3 раза в сутки.</p> <p>Лечение антимандрогенами при наличии иноперабельного</p>	<p>Таблетки Андоркура следует принимать после еды, запивая их небольшим количеством воды.</p> <p>Большие с дееспособностью, требующей особой сосредоточенности (обслуживание машин, участие в уличном движении и т.п.), должны принимать в расчет возможные побочные действия Андоркура: усталость, снижение активности и способности сосредоточиться. При одновременном потреблении алкоголя, понижающее половое влечение действие Андоркура может снизить ясность сознания и замедлять реакцию.</p>

<p>Bicalutamide</p>	<p>рака предстательной железы с целью исключения действия андрогенов коры надпочечников после удаления яичка:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 таблетки 1–2 раза в день (= 100–200 мг) без удаления яичка; • 2 таблетки 2–3 раза в день (= 200–300 мг). Таблетки следует принимать после приема пищи, запивая их жидкостью. <p>При улучшении или ремиссии заболевания не следует ни изменять назначенную врачом дозу препарата, ни прерывать лечение.</p> <p>с целью уменьшения роста уровня мужских половых гормонов в начале лечения агонистами ЛГ-РГ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • сначала только 2 таблетки Андрукура 2 раза в день (= 200 мг) в течение 5–7 дней, затем в течение 3–4 нед 2 таблетки Андрукура вместе с агонистом ЛГ-РГ в предписанной изготовителем дозе 2 раза в день (= 200 мг) <p>При появлении признаков прогрессирования заболевания препарат следует отменить.</p>	<p>Иногда Андрукур вызывает ощущение одышки. В чрезвычайно редких случаях были сообщения о возникновении тромбозов при одновременном приеме в этот период времени Андрукура.</p> <p>В отдельных случаях, так же как и при применении других половых гормонов, наблюдаются доброкачественные и злокачественные изменения печени. Опухоли печени в отдельных случаях могут привести к угрожающим жизни кровотечениям в брюшную полость.</p> <p>Лечение Андрукуром следует проводить под контролем функции печени, коры надпочечников и картины периферической крови.</p> <p>При наличии признаков гепатотоксичности прием препарата следует отменить.</p> <p>Негативного влияния Андрукура на фертильность после прекращения лечения не отмечено.</p>	
		<p>Касодекс метаболизируется в печени. Предполагается, что выведение препарата может быть замедлено у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, что может привести к некоторой кумуляции Касодекса. Поэтому Касодекс следует с осторожностью назначать больным с умеренно или резко выраженными нарушениями функции печени.</p>	

Табл. 3.1. Продолжение		Особые указания, меры предосторожности	Растворы, стабильность
Препарат Flutamide	Способ применения, дозы Внутрь, по 250 мг 3 раза в день. В случае достижения положительного эффекта препарат применяется до появления признаков прогрессирования опухолевого заболевания. В случае сочетанной терапии с агонистами ЛПРФ оба препарата могут быть назначены одновременно или прием флутамиды начинают за 3 дня до первого приема агониста ЛПРФ.	Лечение флутамидом следует проводить под контролем уровня печеночных ферментов в крови (соответствующие лабораторные анализы следует проводить 1 раз в месяц в течение первых 4 месяцев и далее регулярно). В случае повышения уровня печеночных ферментов в 2–3 раза по сравнению с верхним пределом нормальных значений и/или появления желтухи в отсутствие метастазов в печени применение флутамиды следует прекратить. Больные должны немедленно обратиться к врачу при появлении первых симптомов нарушения функции печени, таких как кожный зуд, потемнение мочи, тошнота, рвота, стойкая потеря аппетита, пожелтение кожных покровов или белков глаз, болезненные ощущения в правом подреберье или гриппоподобные симптомы.	
Nilutamide	Внутрь, заливая большим количеством жидкости, в суточной дозе 300 мг (в два приема); через 4 нед суточную дозу уменьшают до 150 мг (в один прием).	При развитии нарушений дыхательной функции необходимо уменьшение дозы или полная отмена препарата. Лечение следует прекратить при появлении клинических и лабораторных признаков токсического поражения печени и болевого синдрома, предполагающего наличие тромбоза. В период терапии следует отказаться от приема алкоголя, возможна «дисульфирамовая реакция» (сердцебиение, недомогание, тошнота, рвота). Для улучшения световой адаптации рекомендуется ношение очков с затемненными стеклами. Запрещается вождение транспортных средств во время курса лечения.	
Ферменты			
Asparaginase	В/в, в/м, интратекально. Доза устанавливается строго индивидуально в зависимости от характера заболевания, общего состояния больного и его возраста. Обычно вводят в/в (струйно медленно, или капельно) в дозе 150–300 МЕ/кг ежедневно или через день. Курсовая доза для взрослых составляет 300 000–400 000 МЕ, детям – уменьшают в соответствии с массой тела. Длительность курса – 3 нед (при отсутствии эффекта	Перед началом лечения проводят пробу на индивидуальную переносимость: 0,1 мл раствора, содержащего 10 МЕ аспарагиназы, вводят п/к в патеральную поверхность плеча. Для контроля одновременно рядом вводят 0,1 мл изотонического раствора натрия хлорида (результат реакции оценивают через 3 ч). При диаметре папулы не более 1 см проба считается отрицательной и лечение может быть начато. При в/м введении объем раствора не должен превышать 2 мл, если объем более 2 мл – дозу следует разделить. С целью предотвращения развития анафилактикоидных реакций возможно дробное введение.	Для струйного введения разовую дозу растворяют в 10 мл изотонического раствора NaCl (медленно и не встряхивая), для капельного введения – в 200–500 мл изотонического раствора натрия хлорида (вводить следует в течение 30–40 мин).

<p>лечение прекарсают). В/м: 6000–10 000 МЕ/м² 3 раза в нед в течение 3–4 нед. При лейкемических менингитах, резистентных к метотрексату: 3000 МЕ/м² интратекально.</p>	<p>Для оценки клинического эффекта при наличии бластных клеток в периферической крови и костном мозге у больных лейкозом исследуют костно-мозговой пунктат до и после курса лечения, а у пациентов с гематосаркомой также измеряют размеры опухоли. При острых лейкозах и генерализованных формах гематосарком (при наличии бластов в периферической крови и костном мозге) назначают независимо от показателей периферической крови, в остальных случаях – при числе лейкоцитов в периферической крови не ниже $3 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцитов – $100 \times 10^9/\text{л}$. Необходимо не менее 1 раза в нед исследовать содержание глюкозы, протромбина, фибриногена, билирубина, холестерина, общего белка, белковых фракций, активность трансаминаз, щелочной фосфатазы, диастазы и др. ферментов. При резком изменении показателей, понижении уровня протромбина ниже 60% и концентрации фибриногена менее 3 г/л, увеличении времени свертывания крови, развитии панкреатита лечение следует прервать и провести необходимую терапию. С целью профилактики нефропатии, вызванной мочевой кислотой (образуется в результате распада большого числа лейкоцитов) рекомендуется назначение аллопуринола или увеличение приема жидкости, подщелачивающей мочу. В случае контакта препарата с кожей или слизистыми оболочками необходимо тщательное промывание в течение 15 мин водой (слизистые оболочки) или водой с мылом (кожа). Токсическое воздействие более выражено у взрослых, чем у детей. Препарат может оказывать иммуносупрессивное действие. Поэтому использование препарата может предрасполагать к развитию вторичных инфекций у пациента.</p>	<p>Приготовленный раствор может слабо опалесцировать. Для внутримышечного введения приготовленный раствор разбавлять не нужно. Для продолжительной внутривенной инфузии, после растворения согласно инструкции, рассчитанное количество Аспаргиназы должно быть разведено в 250–500 мл NaCl – или 5% глюкозы, для струйного – в 20–40 мл. Приготовленный раствор годен в течение 6 часов. Только однократно использовать! Нельзя использовать после истечения срока хранения, указанного на упаковке. Не использовать при помутнении или наличии осадка. Не использовать, если препарат находился при комнатной температуре более 48 ч. Не замораживать. Не взбалтывать. Лекарство обладает раздражающим действием при контакте, поэтому раствор должен готовиться и применяться с осторожностью. Рекомендуется использовать перчатки.</p>
---	--	--

Табл. 3.1. Продолжение	Способ применения, дозы	Особые указания, меры предосторожности	Растворы, стабильность
Препарат			
Препарат		<p>Имитиниб</p> <p>Внутри, после еды, ежедневно, по схеме. Первая схема: 4–12 мг/кг/сут в 3–4 приема в течение 21–90 сут. Вторая схема: 240–320 мг/м²/сут в 3–4 приема в течение 21 сут, повторяют каждые 6 нед. Третья схема: 280 мг/м²/сут в 4 приема в течение 14–21 сут 28-суточного цикла. Дозу разделяют на 4 приема: 3 раза в день после еды и перед сном. Прием временно прекращается (на 14 дней и больше), а затем возобновляется в дозе 200 мг/м²/сут при реакциях со стороны ЖКТ, неустраиваемых симптоматической терапией, лейкопении (меньше 2 тыс./мкл), гранулоцитопении (меньше 1 тыс./мкл) или тромбоцитопении (меньше 75 тыс./мкл), а также при прогрессирующей неврологической симптоматике.</p>	
Препарат		<p>Имитиниб</p> <p>Рекомендуемая суточная доза в стадии ремиссии – 400 мг, в стадии обострения и при областном кризе – 600 мг. При прогрессировании заболевания, недостаточном гематологическом эффекте в течение 3 мес терапии и отсутствии побочных эффектов возможно увеличение дозы: в стадии ремиссии – до 600 мг/сут, в стадии обострения и при областном кризе – до 800 мг/сут (по 400 мг 2 раза в день). Лечение – длительное, с целью достижения и поддержания клинической и гематологической</p>	<p>Прочие противолулевые средства</p> <p>Применение возможно только под наблюдением врача, имеющего опыт химиотерапии. До начала лечения и ежемесячно в процессе лечения необходимо контролировать картину периферической крови (определение уровня Hb или гематокрита, числа тромбоцитов и лейкоцитов – число лейкоцитов и тромбоцитов максимально снижается через 6–8 нед), а также проводить неврологическое обследование пациента.</p> <p>Необходим отказ от иммунизации в интервале от 3 до 12 мес после приема препарата, др. членам семьи больного, проживающим с ним, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита; избегать контактов с людьми, получавшими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот. Пациентам рекомендуется очень аккуратно бриться, делать маникюр, чистить зубы, пользоваться зубными нитями и зубочистками, проводить профилактику запора, избегать падений и др. повреждений, при которых возможны кровоизлияния и травмы, исключить прием этанола и АСК (повышение риска развития желудочно-кишечных кровотечений). Не следует касаться глаз или слизистой оболочке полости носа, если непосредственно перед этим руки не были тщательно вымыты. В период терапии следует использовать адекватные меры контрацепции.</p> <p>Оказывает тератогенный эффект, поэтому женщины репродуктивного возраста во время приема препарата должны тщательно соблюдать меры по контрацепции. Вызывает задержку жидкости в организме, поэтому пациентам необходимо регулярно следить за массой тела. У пациентов старше 65 лет вероятность развития отеков увеличивается и возрастает риск возникновения плеврального и перикардального выпота, отека легких. Отеки исчезают при снижении дозы и назначении диуретиков или отмене препарата. Во время терапии необходимо контролировать картину периферической крови еженедельно в течение первого месяца, 1 раз в 2 нед в течение второго месяца и каждые 2–3 мес –</p>

Внутри, во время еды, запивая полным стаканом воды, одно-кратно.

Имитиниб может вызывать раздражение ЖКТ, поэтому его рекомендуется принимать вместе с пищей и запивать полным стаканом воды.

	<p>ремиссии. При нарушении функции печени (увеличение концентрации билирубина в 3 раза по сравнению с исходным значением, активности «печеночных» трансаминаз – в 5 раз) лечение прекращают, пока значения показателей не снизятся до 1,5 и 2,5 соответственно. В этом случае лечение возобновляют, снижая дозы с 400 до 300 мг и с 600 до 400 мг. В случае появления нейтропении и тромбоцитопении тактика лечения зависит от стадии заболевания. В стадию ремиссии при снижении нейтрофилов до 1 тыс./мкл, тромбоцитов – до 50 тыс./мкл лечение (400 мг/сут) прекращают до нормализации соответствующих показателей (нейтрофилов – не менее 1,5 тыс./мкл, тромбоцитов – не менее 75 тыс./мкл); затем лечение возобновляют в прежнем режиме (400 мг/сут); если вновь происходит снижение показателей ниже границы допустимых значений, лечение возобновляют после перерыва (необходимого для восстановления показателей крови) в сниженной дозе – 300 мг/сут. При blastном кризе и в стадию обострения (режим дозирования – 600 мг/сут) в случае снижения нейтрофилов менее 500/мкл, тромбоцитов – менее 100 тыс./мкл лечение прекращают; для дифференцирования причины, вызвавшей цитопению, проводят биопсию костного мозга; если цитопения не связана с лейкомией, дозу иматиниба снижают до 400 мг. Если цитопения сохраняется в течение последующих 2 нед, дозу уменьшают до 300 мг; если цитопения продолжается до 4 нед, лечение прекращают до восстановления показателей крови (нейтрофилов – не менее 1 тыс./мкл, тромбоцитов – не менее 200 тыс./мкл), а затем возобновляют в сниженной дозе – 300 мг/сут.</p>	<p>в последующий период. Риск развития миелодепрессии увеличивается при blastном кризе и в стадии обострения хронического лейкоза. Средняя продолжительность нейтропении – 2–3 нед, тромбоцитопении – 3–4 нед. Обычно снижение дозы или временное прекращение лечения уменьшают изменения клеточного состава крови, лишь в редких случаях требуется отмена лечения. Во избежание развития печеночной недостаточности до начала лечения и ежемесячно при наличии клинических признаков следует контролировать содержание печени (активность «печеночных» трансаминаз и ЩФ, содержание билирубина в крови). При печеночной недостаточности показан тщательный контроль концентрации препарата в плазме во избежание интоксикации. Следует иметь в виду, что при длительной терапии потенциально существует риск возникновения гепато- и нефротоксичности, а также оппортунистических инфекций.</p>
--	---	--

Табл. 3.1. Продолжение	
Препарат	Способ применения, дозы
<i>Irinotecan</i>	В/в 300–350 мг/м ² 1 раз в 3 нед. Если после первой инфузии развивается бессимптомная нейтропения (число нейтрофилов – менее 500/мкл), нейтропения в сочетании с лихорадкой или инфекционными осложнениями (число нейтрофилов – 1 тыс./мкл), тяжелая диарея, дозу снижают до 300 мг/м ² при повторном возникновении указанных осложнений – до 250 мг/м ² . Лечение не возобновляют до тех пор, пока число нейтрофилов в периферической крови не превысит 1,5 тыс./мкл. Пациентам с тяжелой асимптоматической нейтропенией в анамнезе (менее 500/мкл), лихорадкой или инфекцией, связанными с нейтропенией, необходимо снижение дозы.
<i>Miltefosine</i>	Наружно, наносят на пораженный участок кожи 1–2 кап 6% раствора на 10 см ² поверхности, минимум 1 кап на небольшие узелковые утолщения, 1 раз в сутки на пораженный участок кожи в течение 1 нед., затем 2 раза (утром и вечером), при выраженных местных реакциях – 1 кап/10 см ² 2 раза в сутки в течение 8 нед. Лечение необходимо продолжать до полной инволюции кожных метастазов (при необходимости – еще 4 нед). При неполной инволюции метастазов или остановке роста
Особые указания, меры предосторожности	Рекомендуется проводить лечение в специализированных отделениях, под контролем онколога. При первом появлении жидкого стула назначают большое количество жидкости, содержащей электролиты, антидиарейные препараты (лоперамид). У больных с тяжелой диареей необходим контроль за показателями крови. С осторожностью следует назначать пациентам, получавшим ранее лучевую терапию на область брюшной полости или таза, больным, у которых ранее отмечался гиперлейкоцитоз, а также тем, у которых индекс Карновского составляет менее 50%; во всех этих случаях очень высок риск развития диареи. Терапию прекращают при появлении признаков прогрессирования заболевания, токсичности. У пациентов с гиперирибуниемией отмечается высокий риск развития тяжелой и фебрильной нейтропении. Женщины и мужчины репродуктивного возраста должны тщательно соблюдать меры по контрацепции во время и в течение 3 мес после отмены лечения. Диарея, возникающая как следствие цитостатического действия, развивается не ранее чем через 24 ч после введения (в течение 5 дней). Во время лечения необходимо ежедневно контролировать показатели периферической крови. У пациентов с тяжелой диареей имеется высокий риск развития инфекции и гематологической токсичности. В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии др. потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрых психомоторных реакций.
Растворы, стабильность	Для нанесения препарата необходимо использовать прилагаемые одноразовые перчатки; капнуть на кожу раствором, его вторично круговыми движениями, слегка массируя и захватывая поверхность, выходящую на 3 см за край четко видимого пораженного участка кожи, с последующим наложением

	<p>продолжают лечение до тех пор, пока новый рост опухли в подвергающейся лечению области не покажет уменьшения эффективности. Максимальная суточная доза – 5 мл 6% раствора (300 мг).</p>	<p>не нуждающимися в лечении (при нечаянном контакте рекомендуется немедленно промыть проточной водой). Для предотвращения высыхания кожи через 2–3 ч после нанесения целесообразно применять жирный крем. Более тяжелые местные реакции требуют прерывания или прекращения лечения. Использованный перевязочный материал необходимо зажать в руке, одетой в перчатку и, снимая перчатку, завернуть в нее повязку, затем выбросить в обычный домашний мусор.</p>	<p>окклюзионной повязки.</p>
<p>Miltane</p>	<p>Внутрь. При кортикостероиде – в 3–4 приема, через 15–20 мин после еды, в первые 3 дня – суточная доза 2–3 г, затем 0,1 г/кг/сут. Дозу увеличивают до максимально переносимой – 2–16 г/сут (в среднем – 9–10 г/сут). Средняя курсовая доза – 200–300 г. После приема каждые 80–100 г допускается перерыв 2–3 дня.</p>	<p>Во время лечения необходимо осуществлять контроль концентрации ГКС в моче и крови не реже 1 раза в 10–14 дней. Для улучшения переносимости рекомендуется прием витаминов. При возникновении недостаточности коры надпочечников на фоне терапии митоганом могут потребоваться высокие дозы ГКС и МКС. Следует иметь в виду, что на фоне лечения возможно снижение концентрации кортизола, протеинсвязанной фракции йода и мочевой кислоты в плазме и 17-гидрокортикостерона в моче.</p>	
<p>Pumitepa</p>	<p>При остром лейкозе: взрослым – ежедневно, начиная с 40 мг и постепенно увеличивая дозы на 10–20 мг/сут (при хорошей переносимости) до 120 мг, курсовая доза – 1–3 г. Детям – 5–30 мг 1 раз в сутки, курсовая доза – 0,5–0,7 г. При ретикулезе кожи: начальная доза 20 мг/сут с постепенным повышением до 120 мг/сут, курсовая доза – 1,5–3 г. При ретинобластоме: в/м, в начальной дозе 5 мг/сут с постепенным повышением до 40 мг/сут, на курс до 45 инъекций.</p>	<p>Обычно применяют в комбинации с др. противоопухолевыми средствами, а в случае необходимости – с хирургическим лечением и лучевой терапией (при ретинобластоме). Во время в/в введения и в течение 1–1,5 ч после него пациент должен находиться в горизонтальном положении (возможно развитие ортостатической гипотензии). В/м введение допустимо только при дозах, не превышающих 60 мг (введение больших доз сопровождается болезненностью в месте инъекции).</p>	<p>В/в и в/м. Порошок предеартериально растворяют (растворение происходит медленно) в изотоническом растворе NaCl, стерильной воде для инъекций или в 0,5% растворе новокаина (для в/м введения).</p>
<p>Rufastomolysin</p>	<p>В/в (перед применением порошок растворяют в изотоническом растворе натрия хлорида из расчета 0,5 г/20 мл), взрослым в разовой дозе 0,2–0,4 мг (100–200 мкг/м²) 2–3 раза в неделю или каждые 48 ч, курсовая доза – 2–4 мг. Детям – 5–10 мкг/кг 2 раза в неделю, на курс – 40–60 мкг/кг. Повторные курсы проводят с интервалом 1,5–2 мес в дозах, составляющих 75–50% доз, используемых при первом курсе.</p>	<p>Вводить строго в/в во избежание местного некроза и возникновения инфильтратов. Лечение необходимо проводить под контролем показателей периферической крови (анализ крови проводят и после окончания курса) и общего состояния пациента. Введение прекращают даже при умеренной лейко- и тромбоцитопении (число лейкоцитов менее 4 × 10⁹/л и тромбоцитов менее 150 × 10⁹/л). При комбинированной терапии лечение следует начинать с руфокромомидина, а затем переходить на терапию алкилирующими средствами или другими антибиотиками (в противном случае возможна потеря чувствительности опухолевых клеток к руфокромомидину).</p>	

Табл. 3.1. Продолжение	
Препарат	Способ применения, дозы
Rituximab	<p>Вводят капельно в дозе 375 мг/м² поверхности тела один раз в неделю на протяжении 4 нед; начальная скорость инфузии при первом введении 50 мг/ч с постепенным увеличением на 50 мг/ч каждые 30 мин (максимальная скорость 400 мг/ч); при последующих процедурах можно начинать со скорости 100 мг/ч и увеличивать ее на 100 мг/ч каждые 30 мин до максимальной (400 мг/ч).</p>
Общие указания, меры предосторожности	<p>Инфузии возможны только в условиях стационара под тщательным наблюдением онколога или гематолога, имеющих опыт подобного лечения, при этом наготове должно быть все необходимое для проведения реанимационных мероприятий в полном объеме. В связи с опасностью развития гипотензии рекомендуется отмена антигипертензивных препаратов за 12 ч до начала и на протяжении всего времени инфузии. Следует строго соблюдать режимы инфузии, недопустимо в/в струйное введение или в виде болуса. Для предотвращения развития «синдрома высвобождения цитокинов» за 30–60 мин до каждой процедуры необходима премедикация: обезболивающее или жаропонижающее (например, парацетамол) и антигистаминное (дифенгидрамин и др.) средство, а при повышенном риске аллергических реакций – кортикостероиды. Легкие или умеренно выраженные реакции могут быть устранены уменьшением скорости введения, которую можно вновь увеличить после исчезновения симптоматики. Следует соблюдать осторожность (при первом введении – меньшая скорость инфузии, тщательное наблюдение) у больных с размерами одиночных опухолевых очагов более 10 см в диаметре или с числом циркулирующих злокачественных клеток более 5×10^5 в 1 мл в связи с повышенной частотой тяжелых побочных реакций. Из-за высокого риска синдрома высвобождения цитокинов больным с анамnestическими указаниями на легочную недостаточность и с опухолевой инфильтрацией легких назначение возможно в условиях тщательного наблюдения и только при неэффективности др. методов лечения. При развитии «синдрома высвобождения цитокинов» инфузию следует немедленно прекратить и начать интенсивную симптоматическую терапию. С осторожностью назначают больным с нейтропенией (менее 1500 клеток в 1 мл) и тромбоцитопенией (менее 75 000 клеток в 1 мл); на протяжении курса необходим регулярный контроль клеточного состава периферической крови. Во время и в течение года после лечения женщины детородного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции. Назначать беременным женщинам можно лишь в случае, когда преимущественно терапии превышают потенциальный риск для плода. Кормящим женщинам на время лечения рекомендуется прервать грудное вскармливание.</p>
Растворы, стабильность	<p>В/в. Концентрат предеварительно разводят в инфузионном флаконе (пакете) стерильным, априорным 0,9% водным раствором NaCl или 5% водным раствором глюкозы до концентрации 1–4 мг/мл (раствор можно хранить в течение 12 ч при комнатной температуре или в течение 24 ч при температуре от 2 до 8°C).</p>

Toripotecan	<p>В/в, начальная доза взрослым и пожилым пациентам при раке яичников и немелкоклеточном раке легкого – 1,5 мг/м².</p> <p>Мелкоклеточный рак легкого – 1,5–2 мг/м²/сут, ежедневно, в течение 5 дней с интервалом в 3 нед перед началом каждого курса. Минимально рекомендуется провести 4 курса терапии. Миелодиспластический синдром, хронический миеломоноцитарный лейкоз – 2 мг/м²/сут в виде 24 ч инфузии, в течение 5 дней каждые 3–4 нед до достижения ремиссии, затем 1 раз в мес. Не назначается повторно, если число нейтрофилов менее 1,5 тыс./мкл, тромбоцитов меньше 100 тыс./мкл, Нв ниже 9 г/дл. При выраженной нейтропении (менее 500/мкл), продолжающейся более 7 дней, доза для последующего курса снижается до 0,25 мг/м² или назначается колониестимулирующий фактор (филграстим) не ранее чем через 24 ч после введения последней дозы. При ХПН (КК 20–39 мл/мин) – 0,75 мг/м²/сут.</p>	<p>Должны быть предусмотрены адекватные меры и средства для диагностики и лечения возможных осложнений. До начала и во время лечения необходимо определить гемоглобина или гематокрита, количества лейкоцитов и тромбоцитов. Развитие нейтропении обуславливает необходимость тщательного наблюдения с целью своевременной диагностики симптомов инфекции. В случае проявления гематотоксичности последующий курс лечения возможен, если уровень гемоглобина достиг 90 г/л, число нейтрофилов не менее $1,0 \times 10^9$/л и тромбоцитов более 100×10^9/л. Во время лечения следует использовать адекватные меры контрацепции. В случае контакта препарата с кожей или слизистыми оболочками необходимо тщательное промывание водой (слизистые оболочки) или водой с мылом (кожа). Растворение, разведение и введение препарата проводится обученным медицинским персоналом с соблюдением защитных мер (перчатки, маска, одежда и др.).</p> <p>В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятии др. потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций.</p>	<p>Приготовление раствора: 4 мг препарата растворяют при добавлении в пузырек 4 мл стерильной воды для инъекций. Концентрация полученного раствора желтого или желто-зеленого цвета составляет 1 мг/мл. Последующее разведение 5% раствором декстрозы или 0,9% раствором NaCl для инъекций создает конечные рекомендуемые концентрации от 20 до 200 мкг/мл в объеме 50–100 мл. Разведенные растворы рекомендуются использовать немедленно после разведения или не позднее 24 ч (при условии хранения в холодильнике).</p>
Tretinoin	<p>Внутрь: 45 мг/м² в сутки в 2 приема в течение 30–90 дней (до полной ремиссии), затем переходят на стандартную схему химиотерапии. Предельно допустимая доза для взрослых – 195 мг/м² в сутки, для детей – 60 мг/м² в сутки. Местно: крем или лосьон равномерно наносят на вымытую и высушенную поверхность пораженного участка кожи 1–2 раза/сутки. Курс лечения – 4–6 (до 14 нед).</p>	<p>Перед началом лечения лейкоза обязательно проведение цитогенетического исследования (при отсутствии транслокации t (15; 17) и/или гена PML/RAR-альфа показаны др. препараты). Женщинам (даже при анамнестических указаниях на бесплодие) необходимо применять по крайней мере 2 вида контрацепции (лучше полностью воздержаться от половой жизни) за месяц до, во время и в течение месяца после курса. При значительном повышении количества лейкоцитов в крови для профилактики «синдрома ретиновой кислоты» следует сочетать с полноценной химиотерапией. При местном применении необходимо предохранять обработанные участки кожи от действия солнечного света и избегать попадания в глаза и на слизистые оболочки.</p>	

Препарат	Способ применения, дозы	Особые указания, меры предосторожности	Растворы, стабильность
<p>Dacliotypsin</p>	<p>Максимальная суточная доза для взрослых и детей – 15 мг/кг или 400–600 мг/м² поверхности тела в течение 5 дней. Альтернативный курс для детей – общая доза 2,5 мг/м² за 1 нед. Повторный курс как для детей, так и для взрослых может быть проведен не ранее чем через 3 нед (при условии исчезновения всех признаков токсических эффектов). При опухоли Вильямса используют комбинацию низких доз и лучевой терапии, возможно применение комбинированной терапии с винкристином (в течение 7 циклов, продолжительность поддерживающей терапии – 15 мес) вместе с хирургическим лечением и лучевой терапией. При рабдомиосаркоме рекомендуются следующие комбинации: винкристин и дактиномицин, винкристин, дактиномицин и циклофосфамид (VAC-терапия). Детям с неоперабельной или метастатической рабдомиосаркомой назначают VAC-терапию. При метастатической хориокарциноме применяют последовательно дактиномицин и метотрексат, при неметастатической – также дактиномицин и метотрексат (вместе и раздельно) в сочетании с хирургическим вмешательством или без него. При метастатической карциноме яичек назначают циклами по 0,5 мг/сут 5 дней подряд каждые 6–8 нед в течение 4 мес и более. При саркоме Юнга используют последовательное назначение дактиномицина – 45 мг/м² и циклофосфамида – 1200 мг/м² совместно с лучевой терапией в течение 18 нед. При гроздевидной саркоме назначают в комбинации с лучевой терапией.</p>	<p>Противополухоловые антибиотики</p> <p>Применение дактиномицина должно проводиться с соблюдением установленных мер предосторожности при приготовлении и разбавлении инъекционных растворов (в стерильном боксе с использованием одноразовых хирургических перчаток и масок) и уничтожении игл, шприцев, флаконов, ампул и остатка неиспользованного препарата. Для профилактики гиперуриемии возможно назначение аллопуринола. Искажает результаты биологических проб, используемых для определения эффективности антибактериальных препаратов.</p> <p>Применение деунорубицина следует проводить под строгим контролем показателей крови. Угнетение функции костного мозга наблюдается примерно через 7–10 дней после курса лечения с наиболее низким уровнем форменных элементов крови через 3 нед (восстанавливается примерно через 3 нед). Следует систематически определять активность печеночных ферментов, уровень билирубина, проводить общий анализ мочи. При расчёте дозы для пациентов, страдающих ожирением или отеками, следует учитывать идеальную массу тела. В ходе лечения рекомендуется избегать контакта с инфекционными больными, использовать адекватные меры контрацепции и соблюдать осторожность при использовании зубных щеток, нитей или зубочисток. В период лечения не рекомендуется проведение вакцинации вирусными вакцинами (при введении на фоне лечения живых вирусных вакцин возможно усиление процесса репликации вакцинного вируса и усиление его побочных эффектов, инактивированных вакцин – уменьшение выработки противовирусных антител). В случае попадания под кожу или в ткань необходимо прервать инфузию и разъединить систему для в/в введения, но оставить канюлю/иглу на месте. После извлечения через канюлю/иглу излившегося препарата (при необходимости – вводятся антитот – тиосульфат натрия) можно удалить канюлю/иглу. Конечности следует придавать возвышенное положение и наложить холодный компресс на 45 мин. В случае попадания препарата в глаза следует немедленно промыть их большим количеством воды и проконсультироваться с офтальмологом. При попадании на кожу</p>	<p>В/в, предварительно развести стерильной водой для инъекций (без консервантов); для инфузии приготовленный раствор можно дополнительно разбавить 5% раствором глюкозы или 0,9% раствором NaCl.</p> <p>При приготовлении раствора следует избегать вдыхания порошка и паров, контакта с кожей и слизистыми оболочками (особенно глаз).</p> <p>Если препарат вводят непосредственно в вену без инфузионной системы, должна применяться «двухигиальная» методика: развести и извлечь расчетную дозу из флакона с помощью одной стерильной иглы, а ввести – другой.</p>

Табл. 3.1. Продолжение

	<p>Вторгисин</p>	<p>В каждом индивидуальном случае при выборе дозы и режима введения Блеомицина следует пользоваться данными специальной литературы.</p> <p>Обычно Блеомицин вводится внутримышечно (в 1–5 мл 0,9% раствора хлорида натрия, чередуя места инъекций) в течение 6–24 часов в дозе 10–20 МЕ/м² ежедневно на протяжении 4–7 дней с повторением курса через каждые 3–4 недели.</p> <p>Из-за риска развития анафилактической реакции начальная доза для больших лимфомой может быть снижена (например, до 2–3 МЕ/м²). Если не развивается острая реакция, то препарат может быть применен в обычной дозе.</p> <p>Общая суммарная доза Блеомицина не должна превышать 400 МЕ (225 МЕ/м² поверхности тела) и дальнейшее продолжение введения препарата можно осуществлять только после определения леточной функции.</p> <p>У пожилых пациентов препарат лучше не применять, доза препарата определяется следующим образом:</p>	<p>необходимо промыть загрязненную поверхность большим количеством воды в течение 15 мин. Следует иметь в виду, что при совместном проведении лучевой терапии увеличивается риск развития токсических реакций со стороны ЖКТ и угнетения костного мозга. С особой осторожностью назначают во время двухмесячной терапии правосторонней опухоли Вильямса, т.к. при этом отмечается гепатомегалия и повышение активности АСТ.</p>															
	<table border="1" data-bbox="777 982 932 1395"> <thead> <tr> <th>Возраст (годы)</th> <th>Общая доза</th> <th>Ежедневная доза</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>80 и старше</td> <td>100 МЕ</td> <td>15 МЕ</td> </tr> <tr> <td>70–79</td> <td>150–200 МЕ</td> <td>30 МЕ</td> </tr> <tr> <td>60–69</td> <td>200–300 МЕ</td> <td>30–60 МЕ</td> </tr> <tr> <td>меньше 60</td> <td>400 МЕ</td> <td>30–60 МЕ</td> </tr> </tbody> </table>	Возраст (годы)	Общая доза	Ежедневная доза	80 и старше	100 МЕ	15 МЕ	70–79	150–200 МЕ	30 МЕ	60–69	200–300 МЕ	30–60 МЕ	меньше 60	400 МЕ	30–60 МЕ	<p>Лечение необходимо осуществлять под контролем врача, имеющего опыт проведения противопухолевой терапии. С осторожностью назначают при заболеваниях легких, в т.ч. в анамнезе, нарушениях функции печени и почек, сердечно-сосудистых заболеваниях, ветряной оспе (высокий риск летального исхода), больным старше 60 лет (повышен риск токсического действия на легкие, вероятны возрастные нарушения функции почек), курящим больных (более вероятно токсическое действие на легкие), детям (повышен риск побочного действия и отрицательного действия на функцию половых желез), при хирургических вмешательствах (включая стоматологические), Новорожденным, недоношенным и детям раннего возраста назначение возможно только по жизненным показаниям, под постоянным наблюдением. Большой осторожности требует применение после предшествующего лечения цитотоксическими препаратами и лучевой терапии, особенно в области грудной клетки, головы и шеи. Необходимо соблюдать осторожность при комбинации с другими препаратами (каждый препарат принимают в назначенное время). Для раннего выявления побочных эффектов в период лечения необходимо: измерение температуры тела каждые 3 ч после введения препарата, осмотр кожи и видимых слизистых оболочек не реже 2 раз в неделю, аускультация легких, рентгенография легких 1 раз в 2 нед, анализ крови и мочи не реже 1 раза в неделю, исследование функции легких, в т.ч. диффузионной способности легких по углероду оксиду при одиночном дыхании и форсированной жизненной емкости легких. Лечение необходимо прекратить при первых признаках нарушения функции легких (форсированная жизненная емкость менее 75%). Лечение идиосинкримической реакции является симптоматическим (увеличение потребления жидкости, введение сосудосуживающих средств,</p>	<p>Внутривенно струйно (в 5–10 мл 0,9% раствора хлорида натрия в течение 5–10 минут) в дозе 10–15 МЕ/м² один или два раза в неделю в виде внутривенной инфузии (в 200–1000 мл 0,9% NaCl).</p> <p>Необходимо соблюдать меры безопасности и правила при приготовлении и разбавлении Блеомицина (в стерильном боксе с использованием одноразовых хирургических перчаток и масок) и утихоожении игл, шприцев, флаконов, ампул и остатков неиспользованного препарата. Избегать введения раствора при изменении цвета и наличии крупных частиц. Для инъекций используют свежеприготовленные растворы. Следует учитывать, что <i>in vitro</i> препарат инактивирует веществами, содержащими сульфидрильные группы, перекись водорода и аскорбиновой кислотой.</p>
Возраст (годы)	Общая доза	Ежедневная доза																
80 и старше	100 МЕ	15 МЕ																
70–79	150–200 МЕ	30 МЕ																
60–69	200–300 МЕ	30–60 МЕ																
меньше 60	400 МЕ	30–60 МЕ																

Табл. 3.1. Продолжение			Растворы, стабильность
<p>Препарат</p>	<p>Способ применения, дозы</p> <p>Введение Блеомицина детям может проводиться только в особых случаях, определение дозы препарата должно осуществляться из расчета поверхности тела. При проведении лучевой терапии доза Блеомицина должна быть уменьшена, поскольку облученные ткани в большей степени чувствительны к препарату. Корректировка дозы препарата должна осуществляться и в том случае, если Блеомицин используется в сочетании с другими химиопрепаратами.</p> <p><i>У больных с нарушенной функцией почек доза Блеомицина изменяется следующим образом:</i></p> <p>при уровне креатинина в сыворотке 130–180 мкмоль/л доза препарата должна быть снижена на 50%, при уровне креатинина в сыворотке более 180 мкмоль/л введение препарата откладывается до нормализации показателей уровня креатинина.</p> <p>При попадании препарата во внесосудистое пространство в процессе введения Блеомицина обычно не требуется проведения специальных мероприятий. В сомнительных случаях (например, в случаях использования высокой концентрации раствора препарата или в случае развития некроза ткани) следует обколоть участок с экстравазатом изотоническим раствором хлорида натрия.</p>	<p>Особые указания, меры предосторожности</p> <p>антигистаминных препаратов и кортикостероидов). С появлением симптоматики пневмонии, при возникновении кожных изменений (свидетельствуют о кумуляции) препарат отменяют; повышение температуры тела через 4–5 ч после парентерального введения требует редукции дозы. Женщинам детородного возраста рекомендуется использование контрацептивов. При введении низких доз возможно также аллергический пневмонит.</p> <p>Токсичность Блеомицина увеличивается при достижении кумулятивной дозы 400 МЕ (295 МЕ/м²), однако токсическая доза может быть значительно ниже у пожилых пациентов, у больных с нарушениями функций почек, с болезнями легких в анамнезе, в случае ранее проводимого облучения легких и курения. Чувствительность к Блеомицину повышается у пожилых пациентов. Концентрация Блеомицина в плазме крови резко увеличивается при введении препарата больным с нарушенной функцией почек.</p>	<p>После разведения препарат стабилен в растворе в течение 24 ч при температуре 2–8°С и в течение 12 ч при комнатной температуре.</p>
<p>Mitoxantrone</p>	<p>В/в струйно, медленно (в течение 10 мин) или капельно (в течение 30 мин). Для внутривенного введения разбавляют в 2 л жидкости. Доза и интервалы между введениями определяются в зависимости от степени</p>	<p>Через 1–2 дня возможно синее-зеленое окрашивание мочи, в редких случаях – обратимое голубое окрашивание склер, вен и паравазальных тканей, ногтей (вероятно отсложка ногтевых пластин). Недопустимо п.к, в/м и интратекальное введение. При попадании на кожу или</p>	<p>Для в/в введения концентрат митоксантрона гидрохлорида следует предварительно разбавить 0,9% раствором натрия или</p>

<p>Carubicin</p>	<p>миелосупрессии. Суммарная курсовая доза должна не превышать 200 мг/м² поверхности тела. При монотерапии прогрессирующего рака молочной железы и неходжажской лимфомы – в/в капельно, в дозе 14 мг/м² поверхности тела, в течение 30–40 мин, 1 раз в 3–4 нед. При повторных курсах дозы подбирают в зависимости от выраженности миелосупрессии: при нейтропении менее 1,5 тыс./млк и/или тромбоцитопении менее 50 тыс./млк при предыдущих курсах доза снижается на 2 мг/м²; при нейтропении менее 1 тыс./млк и/или тромбоцитопении менее 25 тыс./млк последующие дозы снижают на 4 мг/м². При комбинированной терапии рака молочной железы и неходжажской лимфомы используют начальную дозу, на 2–4 мг/м² меньшую, которая рекомендуется при монотерапии. Последующая дозировка зависит от степени и длительности миелосупрессии. При лечении острого лейкоза, для индукции ремиссии и консолидационной терапии – 10–12 мг/м² ежедневно в течение 2–3 дней в сочетании с цитарабином. Возможно использование в дозе 14 мг/м² и более. Гормонорезистентный рак предстательной железы – 12–14 мг/м² 1 раз в 21 день в сочетании с ГК.</p>	<p>слизистые оболочки необходимо промывать их теплой водой. Женщинам и мужчинам репродуктивного возраста следует использовать надежные методы контрацепции в период лечения и в течение 6 мес после окончания. Во время лечения необходимо контролировать клиническое состояние больных, гематологические (перед каждым введением) и биохимические показатели функции печени, контроль деятельности ССС (ЭКГ, ЭХО-КГ с определением фракции выброса ЛЖ). Риск кардиотоксичности повышается при превышении суммарной дозы 140 мг/м², однако она может развиваться и при более низких суммарных дозах. Лейко- и нейтропения на фоне лечения обычно наблюдаются на 6–15 день после введения препарата и обычно восстанавливаются на 21 сут. Митоксантрон, являясь иммунодепрессантом, может снижать иммунный ответ на вакцинацию, если она проводится одновременно с терапевтической митоксантроном. Необходим отказ от иммунизации в интервале от 3 до 12 мес после приема препарата (если она не рекомендована врачом); др. членам семьи больного, проживающим с ним, следует избегать контакта с людьми, получившими вакцину против полиомелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот). При возникновении гиперурикемии возможно назначение урикозурических ЛС. При экстравазации необходимо прекратить введение препарата и при необходимости продолжить инфузию в др. вену.</p>	<p>5% NaCl раствором декстрозы. Растворение, разведение и введение препарата проводится обученным медицинским персоналом с соблюдением защитных мер (перчатки, маски, одежда и др.).</p>
	<p>Возможны две схемы введения – «продленная» и «короткая». По первой схеме взрослым – по 10–15 мг (0,15–0,2 мг/кг или 5–7,5 мг/м²) 2 раза в неделю (на курс – 60–70 мг), детям – в разовой дозе 0,15 мг/кг. Обычно проводят не менее двух курсов лечения с интервалом 1 мес. В случае предшествующей лучевой или химиотерапии, а также при наличии множественных метастазов в костях или печени разовая доза не должна превышать 10 мг, а курсовая – 50 мг.</p>	<p>Лечение следует проводить под контролем содержания лейкоцитов и тромбоцитов в периферической крови, который продолжают еще не менее 2 нед после завершения лечения (угнетение кроветворения может проявиться или сразу после терапии, или в течение первой недели после окончания лечения по «продленной» схеме и через 1–2 нед после введения последней дозы при «коротком» режиме введения). Уменьшение числа лейкоцитов до менее чем $3,55 \times 10^9/\text{л}$ и тромбоцитов до менее чем $100 \times 10^9/\text{л}$ обуславливает необходимость прекращения введения карубицина. При возникновении тошноты или рвоты рекомендуется уменьшить разовую дозу и провести противорвотную</p>	<p>В/в, раствор готовят ex tempore в изотоническом растворе натрия хлорида.</p>

Табл. 3.1. Продолжение	
Препарат	Способ применения, дозы
	<p>При «коротком» режиме вводят по 5–10 мг/сут (0,1–0,15 мг/кг или 3–5 мг/м²) в течение 5 дней, интервал между курсами 3–4 нед. Если при первом курсе лечения число лейкоцитов понижается до менее чем 2×10^9/л и тромбоцитов до менее чем 75×10^9/л, то при следующем курсе дозу уменьшают в среднем на 30% (25–50%). При длительной лейко- и тромбоцитопении, кроме того, увеличивают интервал между курсами до 6 нед. При появлении боли в области сердца, тахикардии или изменении ЭКГ рекомендуется уменьшить разовую дозу на 30–50% или увеличить интервал между введениями (при одновременном применении соответствующей терапии).</p>
Doxorubicin	<p>Доксорубин может применяться как в качестве монотерапии, так и в комбинации с другими цитостатиками в различных дозах в зависимости от схемы терапии. При индивидуальном подборе дозы следует руководствоваться данными специальной литературы.</p> <p>Внутривенное введение</p> <p>в качестве монотерапии рекомендованная доза на цикл составляет 60–75 мг/м² каждые три недели. Обычно препарат вводят однократно в течение цикла, однако цикловую дозу можно разделить на несколько введений (например, вводить в течение первых трех дней подряд или в первый и восьмой день цикла). Циклы повторяются каждые 3–4 недели; для уменьшения токсического действия Доксорубина, особенно кардиотоксичности, применяется еженедельный режим введения препарата по 10–20 мг/м².</p>
	<p>Общие указания, меры предосторожности</p> <p>При случайном попадании под кожу возможен некроз ткани в месте инъекции.</p>
	<p>Растворы, стабильность</p>
	<p>Во время лечения необходим строгий контроль показателей крови (не реже 2 раз в неделю), деятельности сердца и печени (угнетение костного мозгового кроветворения и кардиотоксичность являются дозозаменяемыми факторами). Повторный курс можно начинать только после полной ликвидации признаков гематотоксичности. С осторожностью применяют у больных с недостаточным резервом костного мозга, обусловленным лучевой терапией. Стomatологические вмешательства следует по возможности завершить до начала терапии или отложить до нормализации картины крови (возможно повышение риска микробных инфекций, замедление процессов заживления, кровоточивость десен). Повышение концентрации мочевой кислоты в крови и риска развития нефропатии может потребовать корректировки доз урикозурических противоопухолевых средств. В процессе лечения необходимо обеспечить достаточное потребление жидкости с последующим усилением диуреза для обеспечения выведения мочевой кислоты.</p> <p>Применение должно производиться специально обученным медицинским персоналом с соблюдением установленных мер предосторожности при приготовлении, разведении инъекционных растворов (в стерильном боксе с использованием одноразовых хирургических перчаток и масок) и уничтожении игл, шприцев, флаконов, ампул и остатка неиспользованного препарата. Не следует смешивать в одном шприце с др. противоопухолевыми препаратами.</p> <p>Внутривенное введение доксорубина следует проводить с</p>

<p>в комбинации с другими противоопухолевыми препаратами Доксорубин назначается в цикловой дозе 30-60 мг/м² каждые 3-4 недели.</p> <p>Нарушение функции печени. У пациентов с гипербилирубинемией доза Доксорубина должна быть уменьшена в соответствии с концентрацией общего билирубина: на 50% при концентрации билирубина в сыворотке крови 1,2-3,0 мг/дл;</p> <p>на 75% при концентрации билирубина в сыворотке крови выше 3,0 мг/дл</p> <p>Другие специальные группы пациентов</p> <p>Рекомендуется назначение более низких доз или увеличение интервалов между циклами у пациентов, которые ранее получали массивную противоопухолевую терапию; у детей; у пациентов пожилого возраста; у пациентов с ожирением (если масса тела составляет более 130% от idealной, отмечается снижение системного клиренса доксорубина), а также у пациентов с опухолевой инфильтрацией костного мозга.</p> <p>Суммарная доза доксорубина не должна превышать 550 мг/м².</p> <p>У больных, получавших ранее лучевую терапию на область легких и средостения или лечившихся другими кардиотоксическими препаратами, суммарная доза доксорубина не должна быть более 400 мг/м².</p> <p>Введение в мочевой пузырь</p> <p>Рекомендуемая доза для интратрузорного введения – 30-50 мг на инстилляцию, с интервалами между введениями от 1 нед до 1 мес, в зависимости от целей терапии – лечение или профилактика. Рекомендемая концентрация раствора – 1 мг/1 мл воды для инъекций</p>	<p>В период лечения необходимо проводить регулярный контроль картины периферической крови, печени, ЭКГ, ЭхоКГ. При числе лейкоцитов менее 3,3-3,5 тыс./мкл и тромбоцитов менее 100-149 тыс./мкл дозу уменьшают на 50%. Повторный курс можно начинать после нормализации клеточного состава крови. Если содержание билирубина повышено в 2-3 раза, то дозу уменьшают на 50-75% соответственно. Риск развития СН оценивают в 1-2% при общей кумулятивной дозе 300 мг/м², 3-5% – при дозе 400 мг/м², 5-8% – при дозе 450 мг/м² и 6-20% – при дозе 500 мг/м². При экстравазации необходимо немедленно удалить инъекционную иглу, обколоть раствором гидрокортизона в дозе 100 мг, оросить хлорстилом или положить лед, затем наложить спиртовую повязку. При появлении признаков кардиотоксичности лечение немедленно прекращают. Кардиотоксическое действие более часто отмечается у пациентов, получающих общую дозу более 550 мг/м² (400 мг/м² у пациентов, которым ранее облучали область грудной клетки или которые получали кардиотоксические ЛС), у пациентов с заболеванием сердца или облучением области средостения в анамнезе, а также у детей в возрасте до 2 лет и у пожилых пациентов. По возможности следует избегать введения в вены над суставами или в вены конечностей с нарушенным венозным или лимфатическим дренажем. Развитие нефропатии, связанной с повышенным образованием мочевой кислоты, у больных лейкозом или лимфомой можно предотвратить путем адекватного потребления жидкости и в некоторых случаях применением аллопуринола. При гиперурикемии может быть необходимо подщелачивание мочи. Больных с развившейся лейкопенией следует тщательно наблюдать для выявления признаков возникновения инфекции. При остром лейкозе доксорубин можно применять, несмотря на наличие тромбоцитопении и кровотечения; в некоторых случаях в процессе лечения тромбоцитопения и кровотечения можно применять, несмотря на наличие др. серьезных целесобразны переливания тромбоцитов. Отказ от иммунизации, если она не одобрена врачом в интервале от 3 до 12 мес после приема препарата; др. членам семьи больного, проживающим с ним, следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита;</p>	<p>осторожностью. Для уменьшения риска развития тромбозов и экстравазации рекомендуется вводить доксорубин через трубку системы для внутривенного введения, во время инфузии 0,9% раствора NaCl или 5% раствора декстрозы в течение 3-5 мин.</p>
---	--	--

Табл. 3.1. Продолжение			
Препарат	Способ применения, дозы	Особые указания, меры предосторожности	Растворы, стабильность
	<p>или 0,9% раствора натрия хлорида. После завершения инстилляций для обеспечения равномерного воздействия препарата на слизистую мочевого пузыря, пациенты должны переворачиваться с боку на бок каждые пятнадцать минут. Как правило, препарат должен находиться в мочевом пузыре в течение 1–2 ч. В конце инстилляций пациент должен опорожнить мочевой пузырь.</p> <p>Внутриартериальное введение</p> <p>Большим с гепатоцеллюлярным раком для обеспечения интенсивного местного воздействия при одновременном уменьшении общего токсического действия доксорубин может быть введен внутриартериально в главную печеночную артерию в дозе 30–150 мг/м² с интервалом от 3 нед до 3 мес. Более высокие дозы следует применять только в тех случаях, когда одновременно осуществляется экстракорпоральное введение препарата. Поскольку этот метод потенциально опасен, и при его использовании может произойти распространенный некроз ткани, внутриартериальное введение могут осуществлять только врачи, в совершенстве владеющие данной методикой.</p>	<p>избегать контактов с людьми, получавшими вакцину против полиомиелита, или носить защитную маску, закрывающую нос и рот.</p> <p>Мужчинам и женщинам детородного возраста во время лечения доксорубином и как минимум в течение 3 мес после следует применять надежные методы контрацепции.</p>	
Epirubicin	<p>В/в, в течение 3–5 мин, растворяют в стерильной воде для инъекций или в физиологическом растворе. При монотерапии вводят в дозе 60–90 мг/м² 1 раз в 3 нед. При угнетении костного мозга, метастазировании в костный мозг, нарушениях функции печени дозу понижают до 60–75 мг/м². Общую дозу на цикл можно разделить и вводить в течение 2–3 последующих дней.</p>	<p>Применение эпирубина следует проводить под наблюдением квалифицированных врачей, имеющих опыт проведения противоопухолевой терапии, с соблюдением установленных мер предосторожности (с использованием защитных очков, одноразовых перчаток и масок) и уничтожении материалов, используемых для работы, и остатков неиспользованного препарата. Нельзя смешивать в одном шприце с др. противоопухолевыми средствами. При случайном попадании препарата на кожу необходимо тщательно смыть его</p>	<p>Правила приготовления, введения и хранения раствора: растворяют в стерильной воде для инъекций или 0,9% растворе NaCl, на 10 мг сухого вещества – 5 мл раствора (конечная концентрация – 2 мг/мл), после добавления раство-</p>

	<p>При комбинированной терапии с другими противоопухолевыми средствами дозу уменьшают. Внутривульварно (через катетер) при папиллярно-клеточном раке мочевого пузыря – 50 мг (в 25–50 мл физиологического раствора) 1 раз в неделю, курс – 8 нед. В случае развития симптомов локальной токсичности дозу уменьшают до 30 мг, при раке <i>in situ</i> дозу можно увеличить до 80 мг в зависимости от индивидуальной переносимости ЛС. Для профилактики рецидивов после трансуретральной резекции поверхностных опухолей мочевого пузыря – 50 мг внутривульварно 1 раз в неделю в течение 4 нед, затем раз в месяц в течение 11 мес в той же дозе. После внутривульварного введения препарат должен удерживаться в мочевом пузыре в течение 1 ч, после этого пациент должен опорожнить мочевой пузырь.</p>	<p>большим количеством воды с мылом, при попадании в глаза – физиологическим раствором. Если раствор препарата пролился, необходимо провести обработку разбавленным раствором гипохлорита (с использованием хорошо адсорбирующего жидкость материала), затем водой. До и во время лечения необходим контроль за картиной крови, функций печени, концентрацией мочевой кислоты, функцией сердца. Рекомендуется проводить ЭКГ и ЭхоКГ до и после каждого курса лечения. Уплотнение или инверсия зубца Т, депрессия сегмента S-T или начинающаяся аритмия (обычно временная и обратимая) обязательно являются показанием к прерыванию лечения. Кардиотоксичность проявляется стойким снижением волтажа комплекса QRS, удлинением систолического интервала, снижением фракции выброса и развитием СН (в т.ч. через несколько недель после окончания лечения). При этом все традиционная терапия может оказаться неэффективной. Потенциальный риск кардиотоксичности возрастает у больных, прошедших сопутствующий или предвертельный курс лучевой терапии медиастинально-перикардиальной области. Пациентам с почечной недостаточностью средней тяжести, как правило, коррекции режима дозирования не требуется. Женщинам репродуктивного возраста во время лечения следует тщательно соблюдать меры по контрацепции. Может окрашивать мочу в красный цвет в течение 1–2 дней после введения. После в/в капельного введения необходимо «промыть» вены.</p>	<p>рителя флакон встряхивают до полного растворения. Приготовленный раствор можно хранить в защищенном от света месте в течение 24 ч при комнатной температуре или в течение 48 ч при 4–10°С.</p>
<p>Idarubicin</p>	<p>Внутрь, не разжевывая и запивая небольшим количеством воды, при остром нелимфобластном лейкозе взрослым – 30 мг/м²/сут ежедневно в течение 3 дней в виде монотерапии или 15–30 мг/м² ежедневно в течение 3 дней в комбинации с др. противоопухолевыми ЛС. В/в. При остром нелимфобластном лейкозе для взрослых – 12 мг/м² поверхности тела в течение 3–5 дней (в сочетании с цитарабином); в виде монотерапии или в сочетании с др. ЛС – 8 мг/м² в течение 5 дней. При остром лимфобластном лейкозе взрослым – 12 мг/м², детям – 10 мг/м², вводят ежедневно в течение 3 дней.</p>	<p>Применение идарубицина должно проводиться под наблюдением специалистов, имеющих опыт проведения химиотерапии опухолевых заболеваний, с соблюдением мер предосторожности при приготовлении, разбавлении инъекционных растворов (в стерильном боксе с использованием защитных очков, масок и перчаток одноразового использования) и уничтожении игл, шприцев, флаконов, ампул и остатка неиспользованного препарата. При случайном попадании порошка или раствора на кожу или слизистые оболочки их необходимо тщательно промыть водой. Следует учитывать, что в течение 1–2 дней после введения моча приобретает красный цвет. С осторожностью назначают пациентам с уровнем билирубина в плазме крови более 34,2 мкмоль/л, прошедшим курс лучевой терапии или терапии</p>	<p>Приготовленный раствор следует хранить при температуре 2–8°С не более 24 ч. Для приготовления раствора 5 мг препарата растворить в 5 мл воды для инъекций. Вводят струйно (очень медленно) вместе с 0,9% раствором NaCl в течение 5–10 мин.</p>

Табл. 3.1. Продолжение		Растворы, стабильность
Препарат	Способ применения, дозы	Особые указания, меры предосторожности
Daunorubicin	Только в/в, в течение не менее 30–60 мин, рекомендуемая начальная доза – 40 мг/м ² 1 раз в 2 нед. Дозу подбирают индивидуально до получения положительного эффекта и продолжают в течение всего срока эффективности. Пациентам с нарушением функции почек дозу уменьшают – при концентрации креатинина	антрациклинами (даунорубин или доксорубин), после трансплантации костного мозга, пациентам старше 60 лет (повышен риск кардиотоксичности, снижены резервы костного мозга, вероятны возрастные нарушения функции почек). Во время лечения рекомендуется мониторинг функции сердца, печени и почек. Необходим строгий контроль гематологического статуса, включая гранулоциты, эритроциты и тромбоциты. Для предотвращения развития вторичной гиперурикемии рекомендуется назначение аллопуринола и достаточное потребление жидкости в процессе лечения. У больных с тяжелой формой воспаления слизистой оболочки полости рта повторный курс возможен при полном устранении развившихся побочных реакций (дозу при этом необходимо снизить на 25%). Стоматологические вмешательства следует по возможности завершить до начала терапии или отложить до нормализации картины крови (возможно повышение частоты микробных инфекций, замедление процессов заживления, кровоточивость десен). В ходе лечения необходимо соблюдать осторожность при использовании зубных щеток, нитей или зубочисток. Следует избегать попадания препарата под кожу или в мягкие ткани. При образовании экстравазата (жжение или острая боль в месте введения) следует немедленно прекратить вливание и возобновить его в другую вену. При любых признаках местной реакции (боль, эритема, отек) необходимо информировать врача. В период лечения не рекомендуется проведение вакцинации вирусными вакцинами, следует избегать контакта с людьми, получившими вакцинацию против полиомиелита, с больными бактериальными инфекциями. В период лечения рекомендуется применение противозачаточных средств.
		Липосомальную форму даунорубина цитрата можно смешивать только с 5% раствором глюкозы; нельзя смешивать с физиологическим раствором, бактериостатическими агентами (бензилловый

<p>в сыворотке крови выше 0,3 ммоль/л рекомендуется использовать половину обычной дозы. При нарушении функции печени и концентрации билирубина в сыворотке крови 20,5–51,3 ммоль/л следует использовать 3/4 обычной дозы, а при концентрации билирубина выше 51,3 ммоль/л – половину обычной дозы.</p>	<p>отложить до нормализации картины крови (возможно повышение риска микробных инфекций, замедление процессов заживления, кровоточивость десен). В ходе лечения необходимо соблюдать осторожность при использовании зубных щеток, нитей или зубочисток. Необходимо избегать попадания раствора под кожу или в мягкие ткани. В период лечения не рекомендуется проведение вакцинации вирусными вакцинами.</p> <p>Перед началом и в ходе лечения необходим контроль картины периферической крови, функционального состояния почек, печени, ССС (ЭхоКГ, ЭКГ). На фоне лечения антрациклинами у большинства больных может отмечаться аллопеция, которая менее выражена при лечении липосомальным даунорубицином и исчезает через 5 нед или более после завершения курса терапии.</p> <p>Особое внимание должно быть уделено больным, получающим комбинированную химиотерапию с использованием др. противоопухолевых ЛС, оказывающих угнетающее действие на функцию костного мозга. Следует проявлять осторожность при применении совместно с липидными препаратами для парентерального питания и вместе с др. липосомальными продуктами. Необходимо иметь в виду, что применение препарата может привести к наследственным генетическим изменениям. Пациентам мужского пола следует тщательно соблюдать меры по контрацепции во время терапии и в течение 6 мес после лечения. Женщины должны избегать беременности во время лечения. Применение липосомального даунорубицина может привести к КМП и ХОН. Подобные побочные эффекты не отмечены при клиническом использовании липосомального даунорубицина. Тем не менее следует учитывать возможность кардиотоксического действия, поэтому все больные, получающие препарат, должны подвергаться в течение всего курса лечения частому ЭКГ-обследованию. Преходящие изменения ЭКГ, такие как уплощение зубца Т, снижение сегмента S-T и клинически малозначимые нарушения ритма, не являются показаниями к прекращению терапии. Снижение вольтаж комплекса QRS является более специфическим проявлением кардиотоксического действия. Данные методы следует применять у больных с повышенным риском развития КМП перед началом терапии (в т.ч. с наличием в анамнезе заболеваний ССС) и периодически в ходе лечения, особенно в тех случаях,</p>	<p>спирт) и любыми другими растворами. Липосомальную форму (полупрозрачная дисперсия липосом, в определенной степени рассеивающая свет) нельзя применять, если она становится непрозрачной, либо в ней присутствуют осадок или посторонние частицы. Перед введением раствор разбавляют 5% раствором декстрозы до концентрации 0,2–1 мг/мл. Готовый раствор должен быть использован не позднее чем через 6 ч после приготовления.</p> <p>Должен использоваться только свежеприготовленный раствор препарата.</p>
--	---	---

Табл. 3.1. Продолжение	Способ применения, дозы	Особые указания, меры предосторожности	Растворы, стабильность
<p>Mitomycin</p> <p>В/в, внутривенно. Дозу и длительность лечения устанавливают индивидуально, в зависимости от тяжести заболевания, состояния и возраста пациента.</p> <p>В/в капельно: при монотерапии – в однократной дозе 20 мг/м² с интервалом 4–6 нед или 2 мг/м² 1 раз в сутки 5 дней в неделю в течение 2 нед (с 1-го по 5-й и с 8-го по 12-й дни курса), или 8–10 мг/м² в 1-й и 8-й дни каждые 4–5 нед. Первую (20 мг/м²) вводят полностью при числе лейкоцитов не менее 3 × 10⁹/л, 50% дозы – при уровне ниже 2 × 10⁹/л; повторное введение возможно, если число лейкоцитов не менее 4 × 10⁹/л и тромбоцитов не менее 100 × 10⁹/л. При раке мочевого пузыря – внутривенно, по 20–60 мг (разведенных в 20–40 мл стерильного водного или физиологического</p>	<p>когда кумулятивная доза превышает 800 мг/м². При появлении признаков КМП (снижение объема фракции выброса из ЛЖ по сравнению с таковым до начала проведения терапии и/или значение данного показателя клинически значительно снижено – менее 45%) следует провести биопсию эндокарда. При этом необходимо тщательно оценить соотношение возможной пользы от дальнейшей терапии и риска необратимого повреждения сердечной мышцы. ХСН вследствие КМП может развиваться неожиданно, без предварительно наблюдаемых изменений ЭКГ, а также может проявиться через несколько недель после прекращения терапии. При расчете общей дозы следует учитывать также дозы кардиотоксичных ЛС (в т.ч. др. антрациклинов, антрацендионов, 5-фторурацила и др.), полученных или получаемых пациентом. В период лечения не рекомендуется проведение вакцинации вирусными вакцинами, также необходимо избегать контактов с бактериальными инфекциями и занозных контактами видами спорта, при которых возможны кровоизлияния и травмы (особенно большим с угнетением костномозгового кроветворения).</p> <p>В период лечения и в течение 7–8 нед после его окончания необходим регулярный контроль клеточного состава периферической крови, функциональных показателей печени и почек; в случае любых отклонений от нормы во время терапии дозу редуцируют. Следует учитывать, что картина крови нормализуется через 10 нед после прекращения терапии, однако примерно в 25% случаев нормализация отсутствует. Частота гемолитико-уремического синдрома выше при дозе митомидина 60 мг и более. Следует учитывать, что при развитии этого синдрома в 50% случаев имел место смертельный исход. После начального курса лечения дозу корректируют с учетом гематологической реакции и индивидуальных особенностей больного.</p> <p>Необходимо отсрочить график вакцинации больному и проживающим с ним членам семьи (проводить по прошествии 3–12 мес после завершения последнего курса химиотерапии), следует отказаться от иммунизации пероральной вакциной против полиомиелита. Во время лечения следует использовать</p>		

	<p>раствора) 1 раз в неделю в течение 6–8 нед. Раствор готовят непосредственно перед употреблением из расчета 2 мг активного вещества на 5 мл растворителя. В/в вводят только медленно, с большой осторожностью, избегая экстравазации.</p>	<p>адекватные меры контрацепции. При особой осторожности возможно применение у детей (повышенный риск возникновения побочных реакций и отрицательного влияния на функцию половых желез). С осторожностью применяют у людей пожилого возраста (более вероятны возрастные нарушения функции почек). Следует соблюдать осторожность при комбинированной терапии (каждый препарат необходимо принимать в назначенное время). Необходимо избегать попадания митомидина под кожу или в мягкие ткани (вызывает местный некроз ткани). При образовании экстравазата (жжение или острая боль в месте введения) введение следует немедленно прекратить и возобновить в другую вену. Следует точно соблюдать установленный интервал между введениями (развитие угнетения функции костного мозга носит замедленный характер и связано с кумуляцией митомидина).</p>
--	---	---

При проведении комбинированной противоопухолевой химиотерапии чрезвычайно важно обращать внимание на четкое соблюдение дозового режима и сохранение тайминга терапии.

Применение ряда противоопухолевых агентов требует наличия условий, необходимых для купирования осложнений лечения.

Не менее важной является информация технического характера: растворители, стабильность растворов, вопросы хранения.

ГЛАВА 4

Питание при онкологических заболеваниях: современные тенденции и перспективы

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), примерно одна треть всех смертей от рака во всем мире связана с неправильным питанием, при этом рацион питания занимает второе место после табакокурения в качестве теоретически предупреждаемой причины развития злокачественных новообразований (WHO, 2003). К факторам риска развития рака, в отношении которых имеются убедительные данные, относятся избыточная масса тела и ожирение, высокое потребление алкогольных напитков, хроническое поступление с пищей афлатоксина В1 и охратоксина А, продуцируемых плесневыми грибами родов *Penicillium* и *Aspergillus*, потребление некоторых видов рыбных продуктов, подвергшихся солению и ферментации, а также постоянное употребление очень горячей пищи (E.E.Calle и соавт., 2003; L.H.Kushi и соавт., 2006; WHO, 2003; W.C.Willett, 2000).

Предполагается, что улучшение структуры питания наряду с поддержанием физической активности и нормальной массы тела позволит снизить заболеваемость раком на 30–40%. В результате многочисленных клинических и эпидемиологических исследований, направленных на выявление тех или иных компонентов рациона питания, которые оказывают наибольшее влияние на развитие рака, высказано предположение, что снижение потребления общего количества жира с 37 до 30% от энергетической ценности рациона позволит предупредить 2% смертей от рака, в основном среди людей старше 65 лет (W.S.Browner и соавт., 1991). Кроме этого, появляется все больше научных данных, свидетельствующих о том, что высокое потребление фруктов и овощей обеспечивает частичную защиту от факторов, вызывающих рак полости рта, глотки, пищевода, желудка и легкого. С повышенным риском развития рака связывается недостаточность таких микронутриентов, как витамины А, Е, С, фолиевая кислота, бета-каротин, цинк, селен, пищевые волокна и др., а также ряда биологически активных компонентов пищи, таких как флавоноиды, терпены, стеролы, индолы, фенолы (L.H.Kushi и соавт., 2006; W.C.Willett, 2001). Вместе с тем, роль фактора питания в развитии и профилактике злокачественных новообразований остается недостаточно изученной, а полученные данные противоречивы.

Общепризнано, что нарушения *пищевого статуса (ПС)* у пациентов со злокачественными новообразованиями являются одним из наиболее частых проявлений метаболических расстройств, тесно связанных с повышением заболеваемости и смертности, снижением качест-

ва жизни. Распространенность и выраженность нарушений ПС в значительной мере определяются локализацией, размерами и распространением первичной опухоли, наличием или отсутствием отдаленных метастазов, а также индивидуальной реакцией организма на развитие и прогрессирование опухолевого процесса. Снижение массы тела рассматривается как важный показатель неблагоприятного прогноза у онкологических пациентов (К. McMahon и соавт., 1998).

Белково-энергетическая недостаточность (БЭН) наиболее часто диагностируется при различных видах рака и является следствием множества факторов, традиционно ассоциированных с анорексией, кахексией, нарушениями процессов переваривания и всасывания пищевых веществ, побочными эффектами лучевой и химиотерапии (M.Schattner, M.Shike, 2006). Отклонения метаболизма макронутриентов, индуцированные опухолевым процессом, также увеличивают распространение БЭН. К ним относятся нарушения белкового (снижение синтеза белка в мышцах, повышенная скорость оборота белка, прогрессирующая саркопения и др.), углеводного (повышенная скорость окисления глюкозы, возрастающая по мере роста опухоли, активация глюконеогенеза, инсулинорезистентность, наличие в опухоли преимущественно анаэробного гликолиза, сопровождающееся накоплением лактата и др.) и липидного (усиление липолиза, истощение жировых депо, использование для энергообеспечения глицерина и жирных кислот) обмена. Активная продукция опухолью гликопротеинов, провоспалительных цитокинов (TNF- β , IL-1, IL-6, IFN- γ) и нейропептидов сопровождается развитием неспецифической реакции гиперметаболизма и гиперкатаболизма с потерей тощей массы тела и угнетением всех физиологических систем организма. Без адекватного лечения БЭН приводит к прогрессирующему истощению и повышению летальности (M.N.Harvie и соавт., 2004; M.E.Shils, 1979; C.A.Wojtaszek и соавт., 2002).

Развитие и прогрессирование онкологического заболевания сопровождается нарушениями ПС, обусловленными комплексом причин и, в первую очередь, негативным воздействием опухолевого процесса на организм с выраженными функциональными, морфологическими, метаболическими расстройствами и нарушениями гомеостаза, определяемое понятием «раковая кахексия» (M.J.Tisdale, 1993, 2003). Раковая кахексия представляет собой выраженную БЭН и характеризуется стойкой потерей массы тела, истощением мышечной ткани и снижением качества жизни (F.Strasser, E.D.Bruera, 2002; M.J.Tisdale, 1997). Индуцированная опухолью потеря массы тела часто встречается у пациентов с основным опухолевым процессом в легком, поджелудочной железе и верхних отделах ЖКТ и менее часто при поражении матки и нижних отделов ЖКТ. Причинами потери массы тела и прогрессирующей БЭН при онкологических заболеваниях являются (E.Bruera, 1997; D.E.Rivadeneira и соавт., 1998; E.J.Ramos и соавт., 2004, M.J.Tisdale, 2003):

- алиментарный дисбаланс, характеризующийся дефицитом пищевых веществ и энергии в связи с имеющейся анорексией, нарушениями вкуса и обоняния, болевым синдромом, интоксикацией, нарушениями функции желудочно-кишечного тракта (рвота, диарея, запоры, синдром мальабсорбции, кишечная непроходимость и др.), злоупотреблением алкоголя и т.д.;

- нарушения процессов переваривания, всасывания и усвоения пищевых веществ, сопровождающиеся выраженными расстройствами обмена веществ с развитием алиментарной дистрофии;

- нарушения метаболизма и активация иммунной системы, индуцированные опухолью, с катаболическим действием производных опухоли и медиаторов опухолевого процесса, увеличением скорости метаболизма, стойкой потерей массы тела, быстрым истощением энергетических и пластических запасов организма;

- осложнения лучевой и химиотерапии (токсико-аллергические реакции, нарушения функций ЖКТ и т.д.), сопровождающиеся анорексией, ранней насыщаемостью, тошнотой, рвотой, диареей, воспалением слизистых оболочек (стоматит, эзофагит);

- последствия хирургических вмешательств с развитием недостаточности питания, дисбаланса электролитов и жидкости, гастропареза и др., например, синдром короткой кишки после резекции тонкой кишки с формированием синдрома мальабсорбции; развитие чувства раннего насыщения и переполнения желудка при эзофагостомии, гастростомии и др.;

- депрессивные состояния и их рецидивы, сопровождающиеся тревогой, потерей личных интересов, паническими расстройствами и другими изменениями нервно-психического статуса;

- сопутствующие нарушения пищеварительной, эндокринной и других систем организма.

Та или иная степень БЭН является характерной чертой онкологического больного с распространенной злокачественной опухолью. При этом у некоторых больных развитие раковой кахексии не удается приостановить не только путем перорального питания с увеличением поступления энергии, но и с помощью методов, отличных от естественного приема пищи (энтеральное зондовое питание, частичное или полное ПП). Этот факт поддерживает теорию, что увеличение скорости метаболических процессов является ответом на взаимодействие опухоли и иммунной системы, разрывающим пути регуляции гомеостаза массы тела.

Выявляемые нарушения ПС, функциональные, морфологические, метаболические и нейрогуморальные расстройства, изменения нервно-психического статуса являются теоретическим обоснованием для разработки принципов дифференцированного лечебного питания, учитывающего степень тяжести БЭН, проводимую противоопухолевую терапию (оперативное лечение, радио- и химиотерапия), развитие

побочных эффектов и осложнений, характер сопутствующих заболеваний (A.S.Bloch, 1990; J.Brown и соавт., 2001; P.D.McCallum и соавт., 2000; M.Schattner, M.Shike, 2006; M.J.Tisdale, 2003).

Показано, что ко времени установления диагноза у 80% пациентов с поражением верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и у 60% пациентов с раком легкого уже отмечается выраженное снижение (более 10%) массы тела в течение последних 6 месяцев (E.Brueger, 1997), при этом потеря массы тела всего на 5% от нормальных значений может значительно ухудшить прогноз заболевания (E.J.Ramos и соавт., 2004).

Последствиями недиагностированной недостаточности питания являются:

- нарушения иммунной функции;
- высокая частота пневмоний и других инфекционных осложнений;
- развитие ранних и поздних раневых осложнений;
- увеличение времени заживления послеоперационной раны;
- образование пролежней;
- повышение потребления ресурсов здравоохранения (увеличение частоты госпитализации, рост медикаментозной нагрузки на пациента, увеличение затрат на лечение больного, увеличение продолжительности пребывания в стационаре);
- повышение летальности.

Научно обоснованные рекомендации по питанию и адекватная диетотерапия при онкологических заболеваниях являются важным компонентом лечебно-профилактических мероприятий, играющих существенную роль в поддержании массы тела, сохранении энергетических и пластических запасов организма, устранении или снижении выраженности симптомов недостаточности питания, улучшении качества жизни пациента (American Cancer Society, 2000; J.Brown и соавт., 2001; E.J.Ramos и соавт., 2004; M.E.Shils, 1979). Несоблюдение принципов лечебного питания сопровождается выраженными нарушениями ПС, повышением частоты раневых и инфекционных осложнений, формированием синдрома полиорганной недостаточности, учащением и усилением тяжести побочных эффектов лучевой и химиотерапии, повышением показателей летальности (A.Vigano и соавт., 1994).

Накопленный опыт свидетельствует, что в стратегии улучшения качества медицинской помощи при онкологических заболеваниях важную роль играет своевременная диагностика нарушений ПС и нутритивная поддержка пациента с обеспечением энергетических и пластических потребностей организма, целенаправленная коррекция метаболических нарушений, устранение симптомов и побочных эффектов противоопухолевой терапии (A.S.Bloch, 1990; B.Eldridge и соавт., 2001; P.D.McCallum и соавт., 2000; G.Nitenberg и соавт., 2000; C.G.Polisena, 2000). Адекватная нутритивная поддержка обеспечивает полноценное питание онкологических больных за счет применения в комплексе лечебных мероприятий лечебного питания, энтерального зондового

питания, частичного или полного парентерального питания (R.S.DeChicco, E.M.Steiger, 2000; R.Piazza-Barnett, L.E.Matarese, 2000; M.Schattner, M.Shike, 2006). В рандомизированных исследованиях доказано снижение летальности и сроков пребывания в стационаре на фоне качественной нутритивной поддержки онкологических больных (F.Bozzetti и соавт., 2000; S.D.Heys и соавт., 1999).

4.1. Принципы многоуровневой диагностики нарушений пищевого статуса онкологических больных

При назначении нутритивной поддержки необходимо определение степени и выраженности нарушений ПС у онкологических больных как интегрального показателя, отражающего адекватность обеспечения организма энергией, макро- и микронутриентами, а также позволяющего оценить риск развития сопутствующих алиментарно-зависимых заболеваний (L.Lord, R.Schaffner, 2005).

Для адекватной оценки многофакторных нарушений ПС, ранней их диагностики, мониторинга лечения используется многоуровневый методический подход, основанный на результатах:

- скрининговой оценки недостаточности питания;
- оценки фактического питания пациента;
- определения состава тела с использованием как традиционных антропометрических, так и современных методов исследования (биоимпедансометрия);
- исследования метаболического статуса пациента с использованием метода непрямой калориметрии: определение энерготрат покоя, энерготрат при физической и пищевой нагрузках, расчет скоростей окисления макронутриентов с определением энергетических и пластических потребностей организма;
- исследования биохимических маркеров пищевого и метаболического статуса.

Скрининговые инструменты адекватности питания. Скрининговые инструменты оценки состояния питания позволяют выявить пациентов группы риска по недостаточности питания, при этом оценка состояния питания проводится по специфическим показателям, совокупность которых характеризует ПС пациента. В клинической практике для оценки риска недостаточности питания наиболее часто используются такие скрининговые инструменты, как:

- скрининговый инструмент недостаточности питания Malnutrition Screening Tool – MST;
- универсальный скрининговый инструмент недостаточности питания Malnutrition Universal Screening Tool – MUST;
- субъективная общая оценка Subjective Global Assessment – SGA;
- мини-шкала оценки состояния питания Mini Nutritional Assessment – MNA;

- индекс риска недостаточности питания Nutritional Risk Index – NRI;
- опросник DETERMINE;
- опросник Short Nutritional Assessment Questionnaire – SNAQ.

Субъективная общая оценка (SGA), разработанная A.S.Detsky и соавт. (1987), является достоверным методом оценки ПС, основанным на данных истории болезни и показателях физикального обследования (табл. 4.1). В соответствии с критериями оценки ПС пациенты делятся на три категории: категория А включает пациентов с нормальным состоянием питания, категория В – пациентов с умеренной недостаточностью питания, категория С – пациентов с выраженной недостаточностью питания (В.Р.Шумилкин и соавт., 2007; L.Lord, R.Schaffner, 2005).

Критерий	А (норма)	В (умеренная недостаточность)	С (тяжелая недостаточность)
Потеря веса за последние 6 мес	Потеря <5%	Потеря 5–10%	Потеря >10%
Пищевой рацион	>90% от необходимого	70–90% от необходимого	<70% от необходимого
Гастроинтестинальные симптомы (тошнота, рвота, диарея)	Нет	Интермиттирующие	Ежедневно >2 нед
Функциональная способность	Полная	Снижена	Прикован к постели
Основное заболевание	Ремиссия	Вялотекущее течение	Острое обострение
Подкожный жир	Норма	Снижен	Значительно снижен
Мышечная масса	Норма	Снижена	Значительно снижена
Ортостатический отек	Нет	Слабый	Выраженный
Асцит	Нет	Слабый	Выраженный

Для оценки состояния ПС онкологических больных традиционно используется модификация метода SGA – The Patient Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA), позволяющая выявить пациентов, имеющих риск недостаточности питания (M.Ferguson, 2003).

4.2. Методы оценки фактического питания

Для оценки фактического потребления пищи больных используются различные методы, в том числе метод 24-часового воспроизведения питания, метод регистрации потребляемой пищи в дневнике, метод анализа частоты потребления пищи (L.Lord, R.Schaffner, 2005). Метод непосредственной регистрации (взвешивания) пищи перед употреблением наиболее точен и достоверен, однако трудоемок. Наиболее широко в клинической практике используются метод 24-часового воспроизведения питания и метод анализа частоты потребления пищи, позволяющий, в частности, оценить фактическое питание, как по частоте потребления пищи, так и по профилю потребления пищевых продуктов.

Оценка характера и количества потребляемой пищи за определенный период времени проводится с использованием специальной анкеты-вопросника, альбома цветных фотографий продуктов и блюд или их муляжей, стандартизированных по объему и весу, а также компьютерной программы, основанной на реализации частоты фактического потребления пищи и величины потребления пищевых веществ и энергии (рис. 4.1, 4.2).

Антропометрические методы. В настоящее время общепринятым и одним из наиболее распространенных показателей, используемых для состояния питания (Э.Г.Мартыросов и соавт., 2006; J.O.Hill и соавт., 2006), является индекс массы тела (ИМТ), определяемый по формуле:

$$\text{ИМТ} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{(\text{рост в метрах})^2}$$

Классификация массы тела в зависимости от ИМТ в соответствии с рекомендациями ВОЗ представлена в табл. 4.2.

Классификация массы тела	ИМТ, кг/м ²	Риск сопутствующих заболеваний
Недостаточная масса тела	Менее 18,5	Низкий (но повышается вероятность других клинических осложнений)
Нормальная масса тела	18,5–24,9	Средний
Избыточная масса тела	25,0–29,9	Умеренно повышенный
Ожирение I степени	30,0–34,9	Значительно повышенный
Ожирение II степени	35,0–39,9	Сильно повышенный
Ожирение III степени (тяжелое, морбидное ожирение)	40,0 и более	Резко повышенный

Характеристика недостаточности питания в зависимости от ИМТ представлена в табл. 4.3.

Во многих случаях целесообразно сравнивать массу тела пациента в данный момент времени не с желаемой или идеальной величиной, а с привычной массой тела (табл. 4.4). Со снижением текущего показателя на 5% по сравнению с привычной массой тела связывают снижение показателя выживаемости у больных различными формами рака.

Степень недостаточности питания	ИМТ, кг/м ²
Легкая	17–18,4
Средняя	16–16,9
Тяжелая	Менее 16

Период времени	Значительное снижение массы тела	Сильное снижение массы тела
1 неделя	1–2%	более 2%
1 месяц	5%	более 5%
3 месяца	7,5%	более 7,5%
6 месяцев	10%	более 10%

Для оценки состояния ПС наряду с ИМТ рассчитывается окружность талии (ОТ) и бедер (ОБ), вычисляется соотношение ОТ/ОБ как одного из показателей, отражающего риск алиментарно-зависимых заболеваний даже при нормальных значениях ИМТ. Коэффициент ОТ/ОБ у мужчин >1,0 и коэффициент ОТ/ОБ у женщин >0,85 свидетельствуют об избыточном накоплении жировой ткани в абдоминальной области.

Кроме этого, проводится ряд антропометрических измерений с использованием расчетных формул для определения массы жировой, мышечной и костной ткани.

1. Количество жировой ткани

$$D = \frac{1,3 \times (100 + W + (H - 160))}{100} \times \frac{d1 + d2 + d3 + \dots + d8}{16},$$

где D – количество жировой ткани (в кг), W – масса тела (в кг), H – длина тела (в см), d – толщина подкожно-жировых складок плеча, предплечья, спины, груди, живота, бедра, голени (в мм).

2. Количество мышечной ткани

$$M = 6,5 \times H \times \left(\frac{\sum_1^4 \text{обх.}}{25,12} - \frac{\sum_1^5 \text{скл.}}{100} \right) \div 10^3$$

где M – количество мышечной ткани (в кг), H – длина тела (в см), $\sum(1-4)$ обх. – сумма обхватов плеча, предплечья, бедра, голени (см), $\sum(1-5)$ подк.– жир. скл. – сумма подкожно-жировых складок (на задней стороне плеча, внутренней стороне плеча, внутренней стороне предплечья, бедра и голени, в мм).

3. Количество костной ткани

$$M = 1,2 \times H \times \left(\frac{\sum_1^4 \text{мышц.}}{4} \right)^2 \div 10^3$$

где O – количество костной ткани (в кг), H – длина тела (в см), $\sum(1-4)$ мышц. – сумма поперечных диаметров дистальных частей бедра, голени, плеча и запястья (в см).

Оценка состава тела с помощью биоимпедансометрии. Биоимпедансный метод, основанный на различии электрических свойств биологических тканей, позволяет по измеренному импедансу (электрическому сопротивлению) оценить количественно различные компоненты состава тела (Э.Г.Мартиросов и соавт., 2006). Биоимпедансный анализ состава тела проводится по следующим показателям: масса тела (кг); индекс массы тела (кг/м²); жировая масса тела (кг, % от массы тела); масса скелетных мышц (кг); масса мягких нежировых тканей (кг); масса белков (кг); масса минералов (кг);

безжировая масса (кг); общее содержание воды (л), содержание вне- и внутриклеточной воды (л).

Для данного метода характерна неинвазивность, хорошая воспроизводимость, достаточно высокая точность и достоверность получаемых результатов, а также безопасность и комфортность исследования для пациента. Продолжительность обследования в зависимости от методики и время, необходимого для получения результатов, составляет 5–10 мин. Использование в устройстве анализатора переменного тока низкой амплитуды и высокой частоты не оказывает негативного влияния на здоровье пациента и позволяет проводить многократные исследования компонентного состава тела при проведении реабилитационных мероприятий.

По точности получаемых результатов биоимпедансометрия приближается к высокоточному и одновременно дорогостоящему исследованию – рентгеновской остеоденситометрии.

Оценка ПС на основе нутриметаболического анализа. Определение энергетических и пластических потребностей организма играет важную роль в оценке нарушений пищевого и метаболического статуса пациентов с онкологическими заболеваниями. Наиболее точное определение энерготрат и потребности организма в макронутриентах (белках, жира и углеводах) проводится с помощью прямых и косвенных калориметрических измерений. Технология оценки ПС на основе нутриметаболического анализа включает в себя следующие этапы:

- исследование энерготрат покоя и дыхательного коэффициента (ДК) с помощью метода непрямой калориметрии, позволяющей оценить величину энергетического обмена по скорости потребления O_2 и скорости выдыхаемого CO_2 (К.А.Kudsk, G.S.Sacks, 2006);
- оценка белковой квоты путем измерения приближенного баланса азота;
- расчет скоростей окисления макронутриентов (белков, жиров и углеводов) с использованием промежуточных показателей небелковых энерготрат и небелкового ДК.

Определение энергетических потребностей можно проводить и расчетным путем с использованием соответствующих уравнений. Уравнение Харриса–Бенедикта (И.Н.Лейдерман и соавт., 2004; К.А.Kudsk, G.S.Sacks, 2006) используется для расчета базальной энергетической потребности организма (БЭП):

Мужчины	$BЭП \text{ (ккал)} = 66,47 + (13,75 \times W) + (5,0 \times H) - (6,77 \times A)$
	$BЭП \text{ (кДж)} = 278 + (57,5 \times W) + (20,92 \times H) - (28,37 \times A)$
Женщины	$BЭП \text{ (ккал)} = 655,1 + (9,56 \times W) + (1,85 \times H) - (4,67 \times A)$
	$BЭП \text{ (кДж)} = 2741 + (40,0 \times W) + (7,74 \times H) - (19,68 \times A)$

где W – фактическая масса тела (кг); H – рост (см); A – возраст (годы); 1 ккал = 4,184 кДж; кДж = 0,239 ккал.

При расчете фактического расхода энергии (ФРЭ) необходимо учесть несколько факторов – фактор активности (ФА), фактор стресса (ФС), температурный фактор (ТФ).

$$\text{ФРЭ} = \text{БЭП} \times \text{ФА} \times \text{ФС} \times \text{ТФ}$$

Поправки к уравнению Харриса-Бенедикта

Режим	ФА
Постельный	1,1
Палатный	1,2
Общий	1,3
Стресс	ФС
Отсутствует	1,1
Нетяжелые операции	1,2
Большие операции	1,3
Перитонит	1,4
Сепсис	1,5
Тяжелые травмы	1,8
Ожоги до 20% поверхности тела	1,5
до 20–40% поверхности тела	2,0
свыше 40% поверхности тела	2,5
Температура тела	ТФ
38°С	1,1
39°С	1,2
40°С	1,3
41°С	1,4

Исследование биохимических маркеров пищевого и метаболического статуса (метаболограмма). Биохимические маркеры играют важную роль в диагностике нарушений ПС, позволяя выявить доклинические формы нарушения питания, не проявляющиеся клиническими симптомами. Метаболограмма пациента включает совокупность показателей, характеризующих состояние белкового, липидного, углеводного, витаминного, минерального обмена, иммунного статуса, системы антиоксидантной защиты организма.

Как известно, по мере развития раковой кахексии нарушается усвоение белка в ЖКТ и начинается использование тканевых белков. Длительно протекающий процесс гиперметаболизма быстро истощает резервы, приводит к отрицательному энергетическому балансу и потере тощей массы тела.

Белковый статус организма определяется состоянием двух основных белковых пулов – соматического (мышечного белка) и висцерального (белков крови и внутренних органов) (В.Р.Шумилкин и соавт., 2007). Оценка соматического пула белка основана на антропометрических показателях и определении тощей массы тела (ТМТ), состоящей

из скелетной мускулатуры – 30%, массы висцеральных органов – 20%, костной ткани – 7%. Оценка ТМТ основана на определении суточной экскреции креатинина. Стандартная (идеальная) экскреция креатинина с суточной мочой составляет 23 мг/кг для мужчин и 18 мг/кг для женщин. При реальной величине экскреции креатинина, составляющей 80–90% от нормальной, состояние расценивается как легкая степень недостаточности питания, 70–80% – как средняя степень, меньше 70% – как тяжелая степень. По значению фактической экскреции креатинина (ФЭК) может быть ориентировочно рассчитана величина ТМТ:

$$\text{ТМТ (кг)} = [0,029 \times \text{ФЭК (мг/сут)}] + 7,39.$$

Оценка висцерального пула белка основана на результатах исследования клинично-лабораторных показателей, отражающих белково-синтетическую функцию печени, состояние органов кроветворения и иммунитета. Наиболее часто используются следующие показатели (Лейдерман И.Н. и соавт., 2004; Тутельян В.А. и соавт., 2005; Шумилкин В.Р. и соавт., 2007):

- общий белок;
- альбумин;
- преальбумин – используется как маркер ранней БЭН благодаря короткому периоду полураспада, составляющему 2–3 дня;
- трансферрин – снижение его концентрации в сыворотке позволяет выявить более ранние изменения белкового обмена (период полураспада 8–10 дней);
- абсолютное число лимфоцитов, позволяющее оценить состояние иммунной системы;
- кожная проба с любым микробным антигеном – подтверждает иммуносупрессию, коррелирующую со степенью белковой недостаточности;
- оценка азотистого баланса, позволяющая своевременно диагностировать катаболическую стадию патологического процесса, оценить динамику белкового метаболизма и назначить адекватный диетический рацион.

Оценка нарушений пищевого статуса с использованием лабораторных показателей представлена в табл. 4.5.

Показатель	Стандарт	Степень нарушения пищевого статуса		
		легкая	средняя	тяжелая
Альбумин, г/л	>35	35–30	30–25	<25
Трансферрин, г/л	>2,0	2,0–1,8	1,8–1,6	<1,6
Лимфоциты, 10 ⁹ /л	>1800	1800–1500	1500–900	<900
Кожная реакция, мм	<15	15–10	10–5	<5
ИМТ, кг/м ²	18,5–24,9	18,4–17,5	17,4–15,5	<15,5

Цели диетического питания онкологических больных

При организации диетического питания онкологических больных, получающих активную противоопухолевую терапию или восстанавливающихся после курса терапии, а также находящихся в стадии ремиссии, ведущая роль принадлежит адекватному обеспечению энергетических и пластических потребностей организма с учетом вида, локализации и распространения опухолевого процесса, стадии заболевания, последствий хирургических вмешательств, химио- и лучевой терапии, сопутствующих заболеваний (A.S.Bloch, 1990; J.Brown и соавт., 2001; P.D.McCallum и соавт., 2000; F.J.Zeman, 1990).

Целями диетической терапии при онкологических заболеваниях являются:

- предупреждение или устранение дефицита макро- и микронутриентов;
- сохранение тощей массы тела и предупреждение потери веса;
- обеспечение лучшей переносимости противоопухолевого лечения; в том числе уменьшение побочных эффектов хирургических вмешательств, химио- и лучевой терапии, снижение риска послеоперационных осложнений;
- нормализация или уменьшение степени выраженности метаболических нарушений, связанных с развитием синдрома недостаточности питания;
- восстановление и поддержание толерантности к физической нагрузке;
- поддержание функций иммунитета, снижение риска инфекций;
- улучшение репарации тканей после применения агрессивных методов лечения;
- улучшение качества жизни больных.

Пациенты с распространенным онкологическим процессом (III–IV стадия злокачественного заболевания) нуждаются в нутритивной поддержке, направленной, прежде всего, на улучшение самочувствия больного и уменьшение выраженности клинических симптомов заболевания (American Cancer Society, 2000; F.J.Zeman, 1990). Диетическое питание должно стать одной из составляющих в достижении интегрального лечебного эффекта у пациентов, излеченных от рака или находящихся в стадии ремиссии (J.Brown и соавт., 2001).

Лечебное питание, оптимально сбалансированное по химическому составу и энергетической ценности рациона, благоприятно влияет на интенсивность метаболических процессов на всех уровнях регуляции организма, способствует профилактике и снижению риска развития сопутствующих алиментарно-зависимых заболеваний, предупреждает дальнейшее прогрессирование болезни, улучшает качество жизни.

4.3. Методы нутритивной поддержки онкологических больных

Общепризнанно, что в сложном комплексе лечебных мероприятий при онкологических заболеваниях важное место занимает нутритивная поддержка, реализуемая сочетанным применением лечебного, энтерального и парентерального питания.

Лечебное питание, адекватное энергетическим и пластическим потребностям организма, необходимо применять на всех стадиях заболевания с целью улучшения ПС, клинического течения, прогноза и качества жизни пациентов, подлежащих противоопухолевой терапии (A.S.Bloch, 1990; M.McGuire, 2000). Энтеральное питание (ЭП) с использованием специально подобранных композиций пищевых смесей назначается при сохранении функций желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в условиях, когда поступление пищи естественным путем недостаточно для обеспечения потребностей организма в пищевых веществах и энергии (А.В.Бутров и соавт., 2003; И.Н.Лейдерман и соавт., 2004; В.А.Тутельян и соавт., 2005). ЭП в качестве нутритивной поддержки применяется в стационарных и амбулаторных условиях для уменьшения риска нарушений ПС, восполнения прогрессирующего дефицита пищевых веществ, коррекции БЭН.

При нарушениях процессов переваривания, всасывания и усвоения энтерально вводимых нутриентов используется частичное и полное парентеральное питание (ПП), преимущественно у пациентов, находящихся в критическом состоянии после оперативных вмешательств и применения агрессивных методов лечения (А.В.Бутров и соавт., 2003; И.Н.Лейдерман и соавт., 2004; В.А.Тутельян В.А. и соавт., 2005; R.S.DeChicco, E.Steiger, 2000). Однако ПП у большинства больных имеет ограниченное применение из-за нефизиологичности данного метода нутритивной поддержки и риска развития осложнений.

При планировании соответствующего вида нутритивной поддержки необходимо оценить степень нарушения пищевого статуса больных, выраженность метаболических нарушений, функциональное состояние ЖКТ, способы введения энтеральных смесей и растворов для парентерального питания, прогноз заболевания (E.J.Ramos и соавт., 2004).

4.4. Лечебное питание

Лечебное питание, построенное на основе современных принципов оптимального питания, играет интегральную роль на всех этапах лечения онкологических больных. Основная его задача, как указывалось выше, – удовлетворение энергетических и пластических потребностей организма больного в условиях повышенного риска недостаточности питания, развития БЭН, применения агрессивных методов противоопухолевой терапии (A.S.Bloch, 1990; J.Brown и соавт., 2001; P.D.McCallum и соавт., 2000; M.Schattner, M.Shike, 2006; F.J.Zeman, 1990).

При построении лечебного рациона для пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, когда требуется длительное соблюдение диетического режима, всегда следует обеспечивать достаточное поступление белков, жиров, углеводов, витаминов, макро- и микроэлементов, жидкости, принимая во внимание и многие другие факторы: выбор продуктов, особенности их химического состава, способы кулинарной обработки продуктов и блюд, ритм приема пищи, калорийность рациона и т.д. (American Cancer Society, 2000; R.J.Stratton, 2000; F.J.Zeman, 2001). Лечебное питание онкологических больных следует рассматривать с позиции синергетического действия всех компонентов диетического рациона, направленного на восстановление и стабилизацию нарушенного гомеостаза организма.

Развитие БЭН, сопровождающейся высокой скоростью обменных процессов, потерей тощей массы тела, истощением энергетических и пластических запасов организма, требует увеличения общей калорийности рациона до 3100–3600 ккал/день (В.А.Тутельян и соавт., 2006; Х.Х.Шарафетдинов и соавт., 2008), при этом потребность в энергии определяется индивидуально в соответствии с задачами нутритивной поддержки больных. Энергетическая ценность рациона питания онкологических больных, течение заболевания которых характеризуется нормальной интенсивностью метаболизма и стабильной массой тела, должна соответствовать физиологическим потребностям в энергии с учетом энерготрат организма, что составляет в среднем 2200–2400 ккал/день. По мнению ряда авторов (G.Nitenberg и соавт., 2000), оптимальным является ежедневное поступление энергии, составляющее 25–35 ккал/кг, с обеспечением адекватной сбалансированности диеты по витаминному, макро-микроэлементному составу. При развитии избыточной массы тела и ожирения энергетическая ценность диеты уменьшается, при этом степень калорической редукции (в среднем 20–25 ккал/кг массы тела) определяется индивидуально и зависит от выраженности ожирения, наличия сопутствующих заболеваний, возраста больных, их физической активности.

Одним из основных принципов лечебного питания при онкологических заболеваниях является обеспечение в диете адекватного количества белка, усиленный расход которого наблюдается при прогрессировании явлений гиперметаболизма и гиперкатаболизма у больных с той или иной степенью БЭН. При развитии БЭН содержание белка в диете повышается до 2 г на 1 кг идеальной массы тела и составляет в среднем 130–140 г/день. При прогрессирующем похудании и недостаточной калорийности питания всегда происходит усиленный расход белка и нарастание симптомов БЭН. Введение повышенного количества полноценного белка с обеспечением достаточной энергетической ценности рациона способствует уменьшению белкового дефицита и поддержанию азотистого равновесия в организме. При нормальной интен-

сивности метаболических процессов и сохранении азотистого равновесия в диете обеспечивается содержание белка, составляющее в среднем 15% от энергетической ценности рациона или 80–90 г/день (В.А.Тутельян и соавт., 2006; Х.Х.Шарафетдинов и соавт., 2008). При развитии почечной или печеночной недостаточности вследствие острого или хронического поражения почек и печени, приводящих к накоплению в организме продуктов азотистого обмена, азотемии и выраженным метаболическим нарушениям, содержание белка в диете уменьшается до 20–60 г в сутки, что составляет 0,4–0,8 г белка на кг идеальной массы тела. Обеспечение оптимального качественного состава белка (соотношение незаменимых и заменимых аминокислот) в диете достигается включением в рацион белков как животного, так и растительного происхождения, что повышает их суммарную биологическую ценность.

В этой связи рекомендации относительно резкого снижения потребления белков животного происхождения для обеспечения дефицита незаменимых аминокислот и тем самым уменьшения синтеза белка в опухолевых клетках, являются необоснованными, учитывая, что дефицит полноценных белков в пище только ускоряет развитие БЭН у этого контингента больных (Б.Л.Смолянский, В.Г.Лифляндский, 2003). Для обеспечения полноценности аминокислотного состава пищи белки животного происхождения должны составлять 55% от рекомендуемых величин потребности в белке. При ограничении общего количества белка в диете больных онкологическим заболеванием, течение которого осложняется развитием хронической почечной и печеночной недостаточностью, 3/4 белка составляет белок животного происхождения как наиболее полноценный по содержанию незаменимых аминокислот. Источниками белка в диете онкологических больных являются такие продукты животного и растительного происхождения, как мясо, рыба, молочные продукты, яйца (яичный белок), крупы (гречневая, овсяная, перловая), зерновые (с включением молочного и соевого белка), бобовые (чечевица, фасоль, горох, соевые продукты).

В диете онкологических больных в зависимости от интенсивности метаболических процессов, выраженности БЭН, сопутствующих заболеваний обеспечивается адекватное содержание жира, составляющее 80–120 г в день, из которых не менее 1/3 приходится на растительные жиры (В.А.Тутельян и соавт., 2006; Х.Х.Шарафетдинов и соавт., 2008). В условиях развития БЭН при прогрессировании явлений гиперметаболизма и гиперкатаболизма с целью обеспечения энергетических потребностей организма общее количество жира в диете повышается до 110–120 г/день. У онкологических больных с нормальным течением обменных процессов, стабильной массой тела, соответствующей рекомендуемым величинам ИМТ, содержание жира в рационе уменьшается в среднем до 80–90 г/день, обеспе-

чивая около 30% потребляемой энергии (В.А.Тутельян и соавт., 2006; Х.Х.Шарафетдинов и соавт., 2008; W.C.Willett, 2001). В качестве источников жира используются продукты как животного (нежирные сорта мяса и птицы, речная и морская рыба, молочные продукты, сливочное масло), так и растительного происхождения – растительные масла (подсолнечное, кукурузное и др.), содержащие преимущественно полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) семейства омега-6. Включение в рацион морской рыбы (скумбрия, палтус, мойва и др.) обеспечивает обогащение диеты ПНЖК омега-3, играющих важную роль в метаболических процессах и снижении риска развития сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (А.В.Погожева, 2000; С.Wang и соавт., 2006).

Количество углеводов в рационе питания онкологических больных должно быть в пределах физиологической нормы (300–450 г/день) с преимущественным содержанием сложных медленно всасываемых углеводов и контролируемым включением быстро всасываемых рафинированных сахаров (В.А.Тутельян и соавт., 2006; Х.Х.Шарафетдинов и соавт., 2008). У больных с дефицитом массы тела содержание углеводов в диете повышается до 400–500 г/сут и уменьшается до 300–350 г/сут при нормальной массе тела, а также при нарушениях углеводного обмена (нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, сахарный диабет) и аллергизации организма. Наряду с этим, в диете обеспечивается адекватное содержание растворимых и нерастворимых пищевых волокон, обладающих многосторонним действием на организм больного и составляющее 25–35 г/день (В.А.Тутельян и соавт., 2006; Х.Х.Шарафетдинов и соавт., 2008; С.Hsieh, 2005).

Рекомендации относительно резкого ограничения или исключения из диеты источников простых и сложных углеводов с целью уменьшения поступления энергии в виде глюкозы в клетки опухоли являются необоснованными, учитывая, что неадекватность углеводного состава диеты приводит к активации процессов глюконеогенеза, усилению катаболизма белков и жиров, прогрессированию БЭН, возникновению гипогликемических состояний (Б.Л.Смолянский, В.Г.Лифляндский, 2003). У больных с сопутствующим сахарным диабетом количество углеводов в диете уменьшается, главным образом, за счет ограничения или исключения быстровсасываемых рафинированных сахаров (сахар, мед, варенье, сиропы), ухудшающих показатели гликемического контроля (Х.Х.Шарафетдинов и соавт., 2006).

Преимущественными источниками углеводов в диете онкологических больных являются растительные продукты – зерновые, крупы, овощи, фрукты. В качестве дополнительных источников пищевых волокон используются пищевые отруби (пшеничные, ржаные, ячменные, овсяные), химически чистый пектин, метилцеллюлоза, гумми, β-глюкан.

При построении лечебных рационов для онкологических больных необходимо учитывать адекватную обеспеченность организма микро-нутриентами (витаминами, макро- и микроэлементами), особенно при развитии БЭН, применении лучевой и химиотерапии и др. (В.А.Тутельян и соавт., 2006).

Значительный объем научных исследований свидетельствует о потенциальном защитном действии витаминов А, Е, D, С, каротиноидов. Однако их роль в развитии и профилактике злокачественных новообразований изучена недостаточно (K.D.Crew, A.I.Neugut, 2006; L.H.Kushi и соавт., 2006; W.C.Willett, 2000). В результате рандомизированного исследования, выполненного в регионах Китайской Народной Республики, в которых население потребляет малое количество фруктов и овощей, было установлено, что применение комплекса, содержащего витамин Е, бета-каротин и селен, способствовало снижению заболеваемости раком желудка (W.J.Blot и соавт., 1993). Имеются сообщения, что применение витамина Е (50–400 МЕ/день), обладающего выраженными антиоксидантными свойствами, ассоциируется со снижением риска развития рака ротовой полости, толстой кишки и предстательной железы (X.X.Шарафетдинов и соавт., 2008; R.M.Bostick и соавт., 1993; G.Gridley и соавт., 1992), однако эти данные противоречивы и не подтверждаются другими исследованиями (J.M.Chan и соавт., 1999; E.Lonn и соавт., 2005; C.Rodriguez и соавт., 2004; J.Virtamo и соавт., 2003).

По данным экспертов ВОЗ [2003], риск развития рака желудка уменьшается в результате высокого потребления фруктов и овощей, возможно, из-за повышенного содержания в них витамина С. Фактические данные показывают, что высокий уровень витамина С, а также каротиноидов, в сыворотке крови ассоциируется со снижением риска развития рака желудка (K.D.Crew и соавт., 2006; J.M.Yuan и соавт., 2004). Вместе с тем, в ходе трех рандомизированных контролируемых исследований не отмечено положительного влияния бета-каротина на риск развития рака легких и других видов рака (C.H.Hennekens и соавт., 1996; G.S.Omenn и соавт., 1996; The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group, 1994), несмотря на низкий уровень потребления фруктов, овощей и соответственно бета-каротина больными раком легких (WHO, 2003). Исследования показывают, что недостаточность фолиевой кислоты, необходимой для синтеза нуклеиновых кислот, превращения гомоцистеина в метионин, приводит к накоплению в организме гомоцистеина, повышению риска развития рака молочной железы и колоректального рака, особенно у лиц, потребляющих спиртные напитки (E.Giovannucci, 2002; L.H.Kushi и соавт., 2006; T.E.Rohan и соавт., 2000; T.A.Sellers и соавт., 2001; S.Zhang и соавт., 1999). По данным ряда эпидемиологических исследований, витамин D может иметь положительные эффекты на некоторые виды рака, включая рак толстой кишки, предстательной

железы, молочной железы (E.Giannucci, 2005). Несмотря на результаты многочисленных эпидемиологических исследований, рекомендации о применении больших доз витаминов, в том числе витаминов-антиоксидантов, в лечении злокачественных новообразований не находят научного подтверждения (L.H.Kushi и соавт., 2006; WHO, 2003). Более того, высокие дозы витаминов не используются при проведении курсов лучевой или химиотерапии, направленных на увеличение количества свободных радикалов, способных разрушать раковые клетки. Некоторые авторы (Б.Л.Смолянский, В.Г.Лифляндский, 2003) считают, что применение высоких доз витамина С и других витаминов-антиоксидантов ослабляет противораковое действие указанных методов лечения.

Необходимость обеспечения при лечебном питании онкологических больных адекватного содержания и соотношения в диете макро- и микроэлементов определяется не только их эссенциальностью для нормальной жизнедеятельности организма, но и возможной ролью в снижении риска развития определенных видов рака. Имеются данные, что относительно высокое потребление кальция может уменьшать риск колоректального рака (E.Cho и соавт., 2004) и оказать защитное действие против образования колоректальных аденом (J.A.Varon и соавт., 1999; C.Bonithon-Kopp и соавт., 2000). Использование добавок селена, эссенциального микроэлемента, обладающего антиоксидантным действием, как полагают, снижает риск развития рака легких, толстой кишки и предстательной железы (A.J.Duffield-Lillico и соавт., 2002).

Учитывая, что у значительной части онкологических больных отмечается задержка жидкости в организме с появлением отечного синдрома, в диете уменьшается количество натрия за счет ограничения или исключения поваренной соли и продуктов, содержащих повышенное количество соли (В.А.Тутельян и соавт., 2006; Х.Х.Шарафетдинов и соавт., 2008). Для обеспечения физиологической потребности организма в натрии вполне достаточно его количества, которое содержится в натуральных продуктах (3–5 г). Диуретический эффект ограничения натрия потенцируется обогащением рациона калием, имеющего конкурентные взаимоотношения с натрием и увеличивающего натрийурез, за счет растительных продуктов, богатых калием (сухофрукты, тыква, кабачки, капуста, гречневая и овсяная крупы, бобовые). Если больной плохо переносит ограничение соленой пищи, сочетающееся с ухудшением аппетита, при отсутствии выраженных отеков диетические ограничения в отношении поваренной соли следует смягчить за счет включения в рацион продуктов с повышенным содержанием натрия в виде различных закусок (сельдь, икра, маслины, копчености, соленые и маринованные овощи, сыр и др.). У онкологических больных, течение заболевания которых осложняется диареей и частой рвотой, потребность в натрии возрастает, при этом количество поваренной соли увеличивается

до 15 г/день. При развитии хронической почечной недостаточности рекомендуется ограничить количество вводимого с пищей калия в связи с опасностью развития гиперкалиемии, а также уменьшить содержание кальция и фосфора за счет их пищевых источников (молочные продукты, мясо, рыба, птица и др.) с целью снижения риска развития почечной остеодистрофии. Одной из причин развития железодефицитной анемии при онкологических заболеваниях является недостаточное поступление железа с пищей, в том числе при соблюдении вегетарианских рационов с резким ограничением продуктов животного происхождения, так как усвоение железа из растительной пищи весьма незначительно (1–5%). С целью профилактики железодефицитной анемии при злокачественных новообразованиях в диете увеличивается количества железа и других кроветворных микроэлементов (цинка, меди и др.), витаминов С, группы В, фолиевой кислоты за счет правильного подбора продуктов и применением витаминно-минеральных комплексов (В.А.Тутельян и соавт., 2006; Х.Х.Шарафетдинов и соавт., 2008).

При построении диетического рациона онкологических больных следует принимать во внимание, что при достаточном разнообразии пищи дополняются полезные свойства пищевых продуктов, обеспечивается синергическое действие макро- и микронутриентов и биологически активных компонентов пищи на нарушенные процессы гомеостаза. Согласно рекомендациям ВОЗ (2003), целевой уровень потребления овощей и фруктов, являющихся не только основными источниками витаминов, макро- и микроэлементов, пищевых волокон, но и таких биологически активных веществ, как флавоноиды, фитостерины, терпены, индолы и др., играющих, по-видимому, важную роль в профилактике онкологических заболеваний, составляет в среднем не менее 400 г/день в течение всего года.

Рекомендуемые величины суточного потребления пищевых и биологически активных компонентов пищи представлены в табл. 4.6.

Большое внимание при составлении рационов необходимо обращать на вкусовые качества пищи, особенно у больных с нарушением аппетита, потерей вкусовых ощущений с развитием психогенной анорексии, при этом удовлетворение вкуса больного является обязательным условием успешного лечения. Ухудшение и изменение аппетита относят к общим и характерным признакам злокачественных новообразований. Угнетение аппетита может быть следствием химио- и лучевой терапии. Ухудшению аппетита также способствует однообразное питание с резким ограничением поваренной соли, пряной зелени, различных приправ и пряностей. При отсутствии противопоказаний для улучшения вкусовых качеств пищи разрешается добавление пряностей, специй, горечей, зелени, кислых овощных и фруктовых соков (лимонный, апельсиновый, клюквенный, томатный и др.), квашеных овощей и т.д., которые наряду со стимуляцией аппетита способствуют выделению пищеварительных соков, облегчая переваривание пищи.

Таблица 4.6. Рекомендуемые величины суточного потребления пищевых и биологически активных компонентов пищи^{1,2}

Пищевые и биологически активные компоненты пищи	Уровень потребления/сутки	Основные пищевые источники
Витамины		
Витамин С	90 мг	Шиповник, перец сладкий, черная смородина, облепиха, земляника, цитрусовые, киви, зеленый горошек, зеленый лук, картофель
Витамин В ₁	1,5 мг	Свинина нежирная, печень, почки, крупы (пшениная, овсяная, гречневая), хлеб (ржаной, из цельного зерна), бобовые, зеленый горошек, шиповник
Витамин В ₂	1,8 мг	Печень, почки, птица, мясо, рыба, бобовые, крупы (гречневая, пшениная, ячневая), перец, картофель, хлеб из муки грубого помола, гранат
Витамин В ₆	2,0 мг	Печень, почки, творог, сыр, молоко цельное, бобовые, зеленый горошек, мясо, крупы (гречневая, овсяная), хлеб из муки грубого помола
Витамин В ₁₂	3,0 мкг	Печень, почки, мясо, рыба
Пантотеновая кислота	5,0 мг	Печень, почки, бобовые, мясо, птица, рыба, яичный желток, помидоры
Ниацин	20 мг	Печень, сыр, мясо, колбаса, крупы (гречневая, пшениная, овсяная), бобовые, хлеб пшеничный из муки грубого помола
Биотин	50 мкг	Печень, почки, бобовые (соя, горох), яйца
Фолаты	400 мкг	Печень говяжья, печень трески, бобовые, хлебобулочные изделия, гречневая и овсяная крупа, зелень (петрушка, шпинат, салат, лук и др.), цветная капуста
Витамин Е	15 мг	Растительные масла, крупы, хлеб, орехи
Витамин D	10 мкг	Печень трески, сельдь атлантическая жирная, кета, нототения, рыбий жир, яйцо, сливочное масло
Витамин А	900 мкг рет.экв.	Печень трески, печень, сливочное масло, молочные продукты, рыба
Бета-каротин	5 мг	Морковь, петрушка, укроп, лук, абрикосы, тыква, томаты, облепиха, рябина, шиповник
Витамин К	120 мкг	Шпинат, капуста, кабачки, растительные масла
Витаминоподобные вещества		
L-карнитин	300 мг	Мясо, рыба, птица, молоко, сыр, творог
Липоевая кислота	30 мг	Субпродукты
Оротовая кислота	300 мг	Молоко, печень говяжья
Холин	500 мг	Желтки яиц, печень говяжья, молоко и др.
Макроэлементы		
Кальций	1000 мг	Сыр, творог, молоко, кисломолочные продукты, яйца, бобовые (фасоль, соя), орехи
Фосфор	800 мг	Сыр, бобовые, крупы, рыба, хлеб, яйца, птица, мясо, грибы, орехи
Магний	400 мг	Крупы, рыба, соя, мясо, яйца, хлеб, бобовые, орехи, курага, брокколи, бананы

Таблица 4.6. Продолжение		
Пищевые и биологически активные компоненты пищи	Уровень потребления/сутки	Основные пищевые источники
Калий	2500 мг	Бобовые, картофель, мясо, морская рыба, грибы, хлеб, яблоки, абрикосы, смородина, курага, изюм
Микроэлементы		
Железо	10 мг (мужчины) 18 мг (женщины)	Мясо, печень говяжья, почки говяжьи, яйца, зернобобовые, гречневая крупа, пшено, белые грибы, персики, абрикосы
Цинк	12 мг	Мясо, рыба, устрицы, субпродукты, яйца, бобовые, семечки тыквенные, отруби пшеничные
Йод	150 мкг	Морская рыба, ламинария (морская капуста), молочные продукты, гречневая крупа, картофель
Селен	70 мкг (мужчины) 55 мкг (женщины)	Зерновые, морепродукты, печень, почки, сердце, чеснок
Медь	1 мг	Мясо, продукты моря, орехи, зерновые, какао, отруби
Хром	50 мкг	Печень говяжья, сыр, бобовые, цельное зерно, перец черный
Молибден	70 мкг	Печень, почки, фасоль, горох, зеленые листовые овощи, дыня, абрикос, цельное коровье молоко
Фтор	4 мг	Морская рыба, чай
Полифенольные соединения		
Флавоноиды	250 мг (в том числе катехины – 100 мг)	Яблоко, абрикос, персик, слива, манго, цитрусовые, смородина, клубника, черника, голубика, вишня, шиповник, брусника, клюква, рябина черноплодная, облепиха, виноград, лук, капуста: белокачанная, красная, цветная, брокколи, фасоль, сладкий перец, сельдерей, пастернак, петрушка, зеленый салат, томаты, редис, репа, ревен, щавель, морковь, свекла, чай зеленый и черный
Изофлавоны (генистеин, дайдзеин, глицитеин), изофлавоногликозиды (генистин, дайдин, глицитин)	50 мг	Соя, фасоль
Индольные соединения		
Индол-3-карболы	50 мг	Капуста: белокачанная, цветная, брокколи, брюссельская репа, кресс-салат, брюква, редька, редис
Растительные стерины (фитостерины)		
β -ситостерин, β -ситостерол-D-гликозид и др.	300 мг	Соя, фасоль, морковь, томат, апельсин, инжир, шиповник, кориандр
<p>¹МР 2.3.1.1915-04. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ. – М., 2004. – 36 с.</p> <p>²МР 2.3.1.24.32-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. – М., 2008 (утверждены Главным государственным врачом Российской Федерации Г.Г.Онищенко 18.12.2008 г.).</p>		

Следует максимально учитывать вкусы больного и чаще готовить его любимые блюда. Допустимо в период между курсами химиотерапии употребление перед едой сухих и полусухих вин или более крепких напитков (в небольших количествах – 20–30 мл) в зависимости от вкусов и желаний больного.

Большинству онкологических больных нет необходимости ограничивать прием жидкости. При отсутствии отеков и сопутствующих заболеваний почек с нарушением выделительной функции целесообразно увеличить потребление жидкости до 1,5–2 л/день за счет молока и кисломолочных напитков, овощных фруктовых и ягодных соков, чая, кофе, столовых минеральных вод в зависимости от желаний больного. Необходимо увеличить потребление жидкости (соков и кисломолочных напитков) во время курсов химиотерапии, осложненных дегидратацией, диарей и рвотой. При отеках, выпотах в плевральную или брюшную полость количество потребляемой жидкости должно быть уменьшено, однако резкое ограничение жидкости может затруднять выведение из организма продуктов азотистого обмена, вызывать слабость и общее ухудшение самочувствия.

Важное значение имеет рациональная кулинарная обработка и соблюдение правильного режима питания. Особенности кулинарной обработки является использование в качестве основных видов тепловой обработки отваривания, запекания и тушения. Режим питания включает как минимум 4-разовый прием пищи с равномерным распределением количества потребляемой пищи в течение дня. Для больных после хирургических операций на органах ЖКТ и сопутствующих заболеваний органов пищеварения необходимо 5–6-разовое питание.

Включение в рацион диетических, специализированных и функциональных пищевых продуктов, модифицированных по химическому составу и калорийности, позволяет оптимизировать лечебное питание онкологических больных в условиях развития БЭН и других нарушений ПС.

Основными требованиями к лечебному питанию онкологических больных являются.

1. Индивидуализация лечебного питания на основе нутриметаболомного анализа с учетом энергетических и пластических потребностей организма, состава тела, особенностей пищевого и метаболического статуса.

2. Дифференцированное применение диетического питания на всех этапах лечения (стационарное, санаторное, амбулаторное) в зависимости от выраженности нарушений пищевого статуса, степени тяжести БЭН, проводимой противоопухолевой терапии (оперативное лечение, радио- и химиотерапия), развития побочных эффектов и осложнений, наличия сопутствующей патологии.

3. Обеспечение полноценного и разнообразного питания с введением достаточного количества белков, жиров, углеводов, витаминов, минеральных веществ, микроэлементов, пищевых волокон и жидкости.

4. Оптимизация химического состава и энергетической ценности диеты за счет включения в рацион диетических, специализированных и функциональных пищевых продуктов.

5. Максимальное удовлетворение вкуса больных и улучшение вкусовых качеств пищи.

6. Рациональная кулинарная обработка и дробный режим питания.

В зависимости от степени тяжести БЭН, проводимой противоопухолевой терапии, развития побочных эффектов и осложнений, наличия сопутствующих заболеваний выделяют несколько вариантов диетических рационов, применяемых у онкологических больных.

Первый вариант: назначается больным с нормальной массой тела, при отсутствии выраженных нарушений пищевого и метаболического статуса. Диета с физиологическим содержанием белков, жиров и углеводов, обогащенная витаминами, минеральными веществами, пищевыми волокнами. Блюда готовятся в отварном виде или на пару, запеченные, тушеные. Температура горячих блюд – не более 60–65°C, холодных блюд – не ниже 15°C. Свободная жидкость – 1,5–2 л. Ритм питания дробный, 4–6 раз в день.

Химический состав: белки – 85–90 г, в т.ч. животные 40–45 г, жиры общие – 70–80 г, в т.ч. растительные 25–30 г, углеводы общие – 300–330 г (рафинированные углеводы исключаются из диеты при сопутствующем сахарном диабете), пищевые волокна – 25–30 г. Рацион обогащается витаминами С, группы В, А, Е, каротиноидами. Энергетическая ценность 2170–2400 ккал.

Этот вариант диеты соответствует основному варианту стандартной диеты в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №330 от 05.08.2003 г. «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации».

Второй вариант: назначается больным с БЭН, выраженным дефицитом массы, истощением организма, после оперативных вмешательств на органах ЖКТ с учетом характера осложнений, возникших после операции, лучевой и химиотерапии. Диета высококалорийная с повышенным содержанием белка, жира, физиологическим количеством сложных углеводов, ограничением легкоусвояемых сахаров, обогащенная витаминами, минеральными веществами, пищевыми волокнами. Блюда готовятся в отварном виде или на пару, запеченные, тушеные. Температура горячих блюд – не более 60–65°C, холодных блюд – не ниже 15°C. Свободная жидкость – 1,5–2 л. Ритм питания дробный, 4–6 раз в день.

Химический состав: белки – 130–140 г, в т.ч. животные 60–70 г; жиры общие – 110–120 г, в т.ч. растительные 40 г; углеводы общие – 400–500 г (рафинированные углеводы исключаются из диеты при сопутствующем сахарном диабете), пищевые волокна – 30–35 г. Энергетическая ценность 3100–3600 ккал.

Таблица 4.7. Основной вариант стандартной диеты для онкологических больных с нормальной массой тела, при отсутствии выраженных нарушений ПС

Наименование блюда	Нетто, г	Содержание, г		
		Белки	Жиры	Углеводы
I Завтрак				
Макароны отварные с тертым сыром	150	11,41	10,39	34,26
Салат из отварной свеклы, яблок со сметаной	170	2,1	2,31	14,92
Чай с молоком	200	1,45	1,6	2,35
II Завтрак				
Сок фруктовый	100	0,5	0,1	10,1
Печенье	20	1,49	1,96	14,88
Обед				
Салат из сладкого перца, листового салата с растительным маслом	170/10	1,8	10,19	4,88
Суп из сборных овощей, вегетарианский со сметаной	500/10	3,51	4,54	21,87
Язык говяжий отварной	50	13,44	10,16	1,84
Горошек зеленый (консервированный) отварной	100	3,1	0,2	6,5
Морс клюквенный	200	0,5	0,2	23,66
Полдник				
Отвар шиповника	200	-	-	-
Сухарики из дневной нормы хлеба	25	-	-	-
Апельсин	100	0,9	0,2	8,1
Ужин				
Рулет мясной, фаршированный омлетом	120	18,28	9,54	8,25
Винегрет овощной с растительным маслом	150/10	2,48	5,26	12,67
Чай	200	-	-	-
На ночь				
Кефир 3,2% (или молоко)	100	2,9	3,2	4,0
+ буфетная продукция		20,52	17,02	167,08
Хлеб пшеничный	150	11,25	4,35	77,1
Хлеб ржаной (или отрубной)	150	9,15	1,8	59,85
Сахар (песок)	40	-	-	39,92
Масло сливочное крестьянское	15	0,12	10,87	0,19
Вода питьевая	200	-	-	-
Чай сухой	2	-	-	-
	ИТОГО:	84,38	76,87	335,36
Калорийность - 2371 ккал				

Таблица 4.8. **Высококалорийный рацион для онкологических больных с БЭН**

Наименование блюда	Вес блюда, г	Содержание, г		
		Белки	Жиры	Углеводы
I Завтрак				
Мясо отварное со свежим огурцом	55/60	18,52	2,57	1,45
Салат из белокочанной капусты, яблок, сельдерея с растительным маслом	170/5	2,19	5,33	10,57
Каша овсяная молочная со сливочным маслом	200	8,51	13,23	37,62
Чай с молоком	200	1,45	1,6	2,35
II Завтрак				
Омлет натуральный, фаршированный зеленым горошком	70	7,43	15,74	4,83
Сок фруктовый (яблочный)	200	1,0	0,2	20,2
Обед				
Суп-лапша вегетарианская	500	4,3	5,51	26,92
Цыплята отварные	100	24,94	14,13	0,31
Рис отварной со сливочным маслом	150	3,83	7,78	39,75
Компот из сухофруктов	200	0,64	–	26,7
Полдник				
Отвар шиповника	200	–	–	14,97
Апельсин	300	2,7	0,6	24,3
Печенье	20	1,5	1,96	14,88
Ужин				
Рыба (судак) отварная, соус польский, укроп	100/60	24,42	6,2	3,83
Картофельное пюре со сливочным маслом	200	4,55	8,93	30,88
Баклажаны тушеные в сметанном соусе	170	3,18	5,26	12,58
Чай	200	–	–	–
На ночь				
Кефир 2,5% жирности (или молоко или йогурт «Активиа»)	100	2,9	2,5	4,0
+ буфетная продукция				
Хлеб ржаной (или отрубной)	150	9,15	1,8	59,85
Хлеб пшеничный	200	15,0	5,8	102,8
Масло сливочное крестьянское	25	0,2	17,8	0,33
Сахар (песок)	30	–	–	29,94
Вода питьевая	200	–	–	–
Чай сухой	2	–	–	–
	ИТОГО:	136,41	117,97	469,06
Калорийность – 3413 ккал				

Таблица 4.9. Вариант диеты с пониженным количеством белка для онкологических больных с хронической почечной и печеночной недостаточностью

Наименование блюда	Вес блюда, г	Содержание, г		
		Белки	Жиры	Углеводы
I Завтрак				
Мясо отварное	50	15,5	2,15	–
Салат из отварной свеклы, яблок с растительным маслом	150/10	1,7	10,29	13,7
Чай с лимоном	200	–	–	–
II Завтрак				
Яблоко печеное с сахаром	100	0,5	0,5	27,22
Грейпфрут	100	0,7	0,2	6,5
Обед				
Суп перловый вегетарианский	250	1,57	5,21	8,43
Рыбные биточки паровые	100	14,77	9,32	6,0
Помидор свежий	130	1,43	0,26	4,94
Пюре морковное	150	2,5	7,73	12,41
Сок апельсиновый	100	0,7	0,1	13,2
Полдник				
Отвар шиповника с сахаром	180	–	–	14,97
Сухарики из дневной нормы хлеба	30	–	–	–
Ужин				
Омлет паровой	1 шт.	6,04	7,02	1,91
Баклажаны тушеные	170	2,03	10,3	13,51
Сок томатный с мякотью, б/соли	100	1,0	0,1	2,9
На ночь				
Кисель из варенья	200	0,127	–	37,89
Яблоко свежее	150	0,6	0,6	14,7
+ буфетная продукция:				
Хлеб бессолевой (или ахлоридный)	150	10,35	1,8	74,4
Масло сливочное крестьянское	30	0,24	21,75	0,39
Масло растительное	20	–	19,98	–
Сахар	40	–	–	39,92
Мед	50	0,4	–	40,15
Лимон	60	0,5	0,06	1,8
	ИТОГО:	60,65	92,31	334,94
Калорийность - 2413 ккал				

Третий вариант: назначается больным с сопутствующим нарушением азотовыделительной функции почек, с развитием хронической почечной и печеночной недостаточности. Диета с ограничением белка до 0,8 г или 0,6 г или 0,3 г/кг идеальной массы тела (до 60, 40 или 20 г/день), с резким ограничением поваренной соли (1,5–3 г/день) и жидкости (0,8–1 л). Исключаются азотистые экстрактивные вещества, алкоголь, какао, шоколад, кофе, соленые закуски. В диету вводятся блюда из саго, безбелковый хлеб, пюре, муссы из набухающего крахмала. Блюда готовятся без соли, в отварном виде, на пару, не протертые. Рацион обогащается витаминами, минеральными веществами. Свободная жидкость – 0,8–1,0 л. Ритм питания дробный, 4–6 раз в день.

Химический состав: белки – 20–60 г, в том числе животные 15–30; жиры общие – 80–90 г, в том числе растительные – 20–30 г; углеводы общие – 350–400 г, в том числе рафинированные 50–100, пищевые волокна – 15–20 г. Энергетическая ценность 2120–2650 ккал.

Этот вариант диеты соответствует варианту диеты с пониженным количеством белка (низкобелковая диета) в соответствии с приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации №330 от 05.08.2003 г. «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации».

Однодневное меню трех вариантов диет, применяемых у онкологических больных, представлено в табл. 4.7, 4.8, 4.9.

4.4.1. Энтеральное питание

Энтеральное питание (ЭП) используется в качестве нутритивной поддержки с целью обеспечения полноценного питания онкологических больных при сохранности функций ЖКТ и невозможности адекватного обеспечения энергетических и пластических потребностей естественным путем.

Наиболее частыми показаниями к применению ЭП при онкологических заболеваниях являются опухоли головы и шеи, пищевода, желудка и поджелудочной железы при наличии анорексии, выраженной кахексии, слабости больного, повышенных энергетических и пластических потребностях на фоне синдрома гиперметаболизма (R.Piazza-Barnett, L.E.Matarese, 2000; M.Schattner, M.Shike, 2006).

Показаниями для ЭП являются также:

- БЭН при недостаточном пероральном поступлении нутриентов;
- расстройства центральной нервной системы: коматозные состояния, цереброваскулярные инсульты, болезнь Паркинсона, в результате которых развивается неспособность потреблять достаточное количество пищи;
- заболевания ЖКТ: болезнь Крона, гастропарез (еюнальное питание), синдром мальабсорбции, синдром короткой кишки, хронический панкреатит, возможно, острый панкреатит (еюнальное питание), псевдообструкция;
- психические расстройства: тяжелая депрессия, нервная анорексия.

Противопоказания к применению ЭП включают выраженную недостаточность функций ЖКТ, паралитический илеус, полную кишечную непроходимость, тяжелую не поддающуюся коррекции рвоту, активные желудочно-кишечные кровотечения, открытые кишечные фистулы с большим объемом истечения в местах, сложных для шунтирования (обхода) энтеральным зондом, воспалительные процессы кишки, такие как удлинение илеуса и тяжелый энтероколит (И.Н.Лейдерман, А.Л.Левит, 2004; R.Piazza-Barnett, L.E.Matarese, 2000). Тромбоцитопения и состояния общей панцитопении после противоопухолевой терапии могут также препятствовать размещению энтерального зонда.

В условиях, когда функции ЖКТ сохранены, внутривентрикулярное зондовое питание сбалансированными смесями позволяет обеспечить энергетические и пластические потребности организма даже в условиях повышенных энергозатрат. Однако в ранние сроки постагрессивного периода из-за структурных и функциональных нарушений внутривентрикулярное питание не всегда возможно, в связи с чем проводится внутрикшечное введение смесей для ЭП. В условиях повышенного риска атрофии слизистой оболочки кишечника, нарушения проницаемости кишечного барьера, транслокации бактерий и эндотоксинов ЭП должно назначаться как можно раньше и расцениваться как лечебный фактор нормализации метаболизма структур самого кишечника, раннего восстановления функций ЖКТ. В основе современных технологий энтерального питания – поэтапное проведение энтеральных инфузий с использованием электролитных растворов, гидролизированных смесей, стандартных полимерных диет с обеспечением достаточной калорической плотности (не менее 1 ккал/мл), осмолярностью не более 340 мосмоль/л и др. Имеется и российский опыт применения энтерального питания при проведении лучевой и лекарственной терапии (А.В.Снеговой и др., Вестник интенсивной терапии, 2009), в котором показано, что использование энтерального питания «Фортикер»:

- препятствует прогрессирующей потере массы тела в период лучевой терапии ($p \leq 0,05$);
- способствует:
 - уменьшению частоты гастроинтестинальных осложнений (диареи, запоры) на фоне проведения химиолучевого лечения ($p < 0,05$);
 - уменьшению частоты мукозитов ротовой полости ($p \leq 0,05$);
 - увеличению физической активности, снижению гематологической токсичности в период химиотерапевтического лечения, уменьшению частоты эзофагитов ($p > 0,05$).

А также хорошо переносится, удобен для родственников и самого пациента, прекрасно синхронизируется с приемом обычных натуральных продуктов, не требует разведения или специального приготовления

ния, легко подбирается с учетом вкусовой инверсии и предпочтений пациентов.

В качестве средств нутритивной поддержки онкологических больных используются различные смеси для ЭП (В.А.Тутельян и соавт., 2005; M.Shike, 2006):

- **стандартные смеси**, предназначенные для коррекции или предупреждения БЭН во всех ситуациях, когда естественное питание невозможно или недостаточно. Они содержат все необходимые макро- и микронутриенты для обеспечения энергетических и пластических потребностей организма. Использование стандартных полимерных диет предполагает сохранность функций ЖКТ или является этапом их восстановления при переходе от парентерального питания к энтеральному или естественному питанию;

- **полуэлементные смеси** – сбалансированные смеси, содержащие белковые гидролизаты и предназначенные для ЭП больных, имеющих нарушения функций ЖКТ;

- **иммуномодулирующие гиперметаболические смеси**, предназначенные для коррекции нарушений метаболического и иммунного статуса больных при критических состояниях любой этиологии;

- **метаболически направленные смеси** – специализированные сбалансированные смеси, адаптированные к нарушениям метаболизма и функционального состояния ЖКТ, применяемые при сопутствующих заболеваниях, таких как сахарный диабет, хроническая почечная недостаточность и др.;

- **модули (белковый, углеводный, жировой, пищевые волокна)** в качестве добавок к энтеральным смесям с целью их обогащения соответствующими макро- и микронутриентами.

Основные принципы энтерального питания

При назначении ЭП, планировании частоты и времени введения энтеральных смесей необходимо определить энергетические и нутриентные потребности, общую потребность в жидкости, выбрать адекватный режим введения энтеральных смесей, рекомендуемых для применения (А.В.Бутров и соавт., 2003; И.Н.Лейдерман, А.Л.Левит, 2004; M.Shike, 2006).

Смеси для энтерального зондового питания вводятся в желудок, двенадцатиперстную кишку или начальный отдел тонкого кишечника с помощью зондов, установленных назогастрально, назогастродуоденально, назогастроюнонально, а также проведенных через гастро- или энтеростому, наложенных эндоскопическим или хирургическим путем. Назогастральный, назодуоденальный или назоюнональный зонды являются наилучшими для кратковременной нутритивной поддержки (менее 2 нед). Зонды для чрескожной эндоскопической гастростомии и чрескожной эндоскопической юностомии обычно применяются для продолжительного энтерального питания (более 2 нед).

При определении скорости введения энтеральных смесей следует учитывать, что:

- в начале курса энтеральные смеси можно вводить в необходимой концентрации, но малыми объемами;
- зондовое питание тяжело больным назначают в объеме 20–40 мл в час; у больных, находящихся в стабильном состоянии, курс зондового питания начинают с 40–60 мл и более в час;
- объем вводимого питания в зависимости от реакции больного постепенно увеличивают на 10–20 мл в час несколько раз в течение дня до тех пор, пока не будет достигнута необходимая скорость введения пищевой смеси;
- гипертонические смеси вводят в требуемой концентрации, но с малой скоростью.

Режимы введения зондового питания. Зондовое питание осуществляется различными способами (И.Н.Лейдерман, А.Л.Левит, 2004; M.Shike, 2006). Более предпочтительным является болюсное или прерывистое введение энтеральных смесей, так как имитирует естественное питание, требует меньше времени и оборудования, предполагает больше гибкости для пациента. При болюсном режиме вводят 200–400 мл пищевой смеси в течение 20–30 мин несколько раз в день, при этом введение осуществляется шприцем или самотеком. К числу недостатков болюсного введения относят повышение частоты диареи, спазмов, тошноты, и появления чувства дискомфорта в брюшной полости по сравнению с применением других режимов введения пищевых смесей. В условиях прерывистого введения с помощью насоса или самотеком вводится 500 мл и более энтеральной смеси в течение 30–90 мин 3–5 раз в день. Прерывистое введение энтеральных смесей требует наличия здорового глотательного рефлекса, увеличивает риск аспирации, тошноты, рвоты, диареи, задержки опорожнения желудка в отличие от более медленных режимов введения зондового питания. Циклическое капельное введение с помощью насосов ЭП обеспечивают надежную, постоянную частоту инфузии и снижает риск гастростаза. При циклическом капельном введении в желудок вводится 25–30 мл смеси в час, в двенадцатиперстную кишку – 10 мл смеси в час, при хорошей переносимости доза вводимой смеси увеличивается каждые 4–6 часов до достижения необходимой дозировки введения энтеральной смеси. К недостаткам непрерывного режима введения зондового питания относят необходимость ежедневного подключения больного к системе подачи питания на продолжительное время.

4.4.2. Парентеральное питание

Парентеральное питание (ПП) назначается онкологическим больным при невозможности обеспечения полноценного перорального или энтерального питания, в том числе зондового (например, при нарушении усвоения энтерально вводимых нутриентов), при кахексии, неукро-

тимой рвоте, длительном и бессознательном состоянии пациента с расстройством механизма глотания, анорексии, синдроме короткой кишки. Дополнительными критериями применения ПП в онкологической практике являются тяжелая диарея/мальабсорбция, стойкий парез кишечника, воспаления слизистых ЖКТ, крупные желудочно-кишечные фистулы, которые нельзя обойти энтеральной интубацией, и/или тяжелое истощение больных в пред- и послеоперационном периодах (И.Н.Лейдерман, А.Л.Левит, 2004; R.S.DeChicco, E.Steiger, 2000).

Противопоказания к применению ПП включают непереносимость отдельных составляющих парентеральных смесей, рефрактерный шоковый синдром, гипергидратацию, жировую эмболию (для жировых эмульсий) (И.Н.Лейдерман, А.Л.Левит, 2004).

Парентеральное питание предусматривает введение необходимых нутриентов, минуя ЖКТ, непосредственно в сосудистое русло, путем катетеризации магистральных сосудов (центральное питание) или периферических вен (периферическое питание). В онкологии обычно используют центральный внутривенный катетер, приспособленный для разных методик внутривенной терапии (R.S.DeChicco, E.Steiger, 2000). Если эта техника не используется, то устанавливается периферический катетер, хотя необходима осторожность от перегрузки периферического доступа за счет ПП и противоопухолевой терапии. Множественные периферические инфузии и венесекции могут привести к склерозированию сосудов. ПП может быть частичным, когда оно применяется в сочетании с энтеральным или естественным питанием и полным, когда все нутриенты вводятся в организм только внутривенно.

ПП – вынужденное лечебное мероприятие, нефизиологичное, сопряженное с риском осложнений и должно проводиться в строго ограниченный период времени. При переходе на ЭП парентеральные растворы могут быть сокращены на 50%, если пациент хорошо переносит жидкую диету, и ПП может быть прекращено, когда пациентом хорошо переносится твердая пища в дополнение к потреблению достаточного количества жидкости.

В качестве основных ингредиентов при ПП используются (И.Н.Лейдерман, А.Л.Левит, 2004; R.O.Brown, G.Minard, 2006):

- растворы аминокислот (для периферического питания 4–5% растворы, для центрального питания 10–15% растворы), аминокислотные препараты специального назначения.

Общие рекомендации по дозировке аминокислот

Дозировка до 2 г/кг массы тела в сутки

Скорость введения до 0,1 г/кг массы тела в час

- 20–30% растворы глюкозы, а также растворы фруктозы. Использование альтернативных источников углеводов – сорбита и ксилита не рекомендуется в связи с зарегистрированными случаями острого некроза печени и развития острой печеночной недостаточности после внутривенного применения подобных растворов.

Общие рекомендации по дозировке углеводов

<i>Моносахарид</i>	<i>Дозировка</i>	<i>Скорость введения</i>
Глюкоза	до 6 г/кг массы тела в сутки	до 0,5 г/кг массы тела в час, как можно медленнее
Фруктоза	до 3 г/кг массы тела в сутки	до 0,25 г/кг массы тела в час

• жировые эмульсии в виде 10 и 20% растворов с калорийностью 1 ккал/мл и 2 ккал/мл (жировые эмульсии со среднепечочными триглицеридами с добавлением ПНЖК омега-3).

Общие рекомендации по дозировке липидов

<i>Дозировка</i>	до 2 г/кг массы тела в сутки
<i>Скорость введения</i>	до 0,15 г/кг массы тела в час

- микроэлементные комплексы
- витаминные комплексы (водо- и жирорастворимые витамины).

Основным условием эффективного использования растворов ПП является капельный способ их введения со скоростью, не превышающей 30–40 капель/мин, и обязательная одномоментная инфузия растворов аминокислот с глюкозой, жировой эмульсией. Повышение скорости введения растворов ПП вызывает не только появление синдрома перегрузки, но и способствует увеличению потерь аминокислот с мочой. Гиперосмолярные растворы следует вводить в центральную вену. Во избежание развития побочных реакций при использовании жировых эмульсий не следует в первые сутки вводить их более 200 мл, начиная введение со скоростью 10 капель/мин. Через 20–30 мин, при отсутствии побочных реакций скорость введения жировых эмульсий может быть увеличена до 40 капель/мин. В среднем продолжительность внутривенного вливания 500 мл жировой эмульсии составляет 5–6 часов. Инфузионные системы для полного ПП меняются каждые 24 часа.

Современная концепция ПП – технология «все в одном» с использованием двух- и трехкамерных контейнеров для смешивания и обеспечения в одном пластиковом мешке всех ингредиентов питания (аминокислоты, жиры, углеводы, электролиты, микроэлементы, витамины). Преимущества данной методики заключаются в сведении к минимуму манипуляций и, следовательно, опасности инфицирования инфузионной системы и растворов, экономии технических средств и времени при проведении ПП.

При проведении нутритивной поддержки онкологических больных с использованием ЭП важное значение имеет постоянный мониторинг показателей пищевого и метаболического статуса, включающий в себя контроль массы тела, объема потребляемой пищи, физиологических функций организма, сывороточных уровней общего белка, альбумина, преальбумина, трансферрина, ретинол-связывающего белка, функциональных проб печени, показателей азотистого баланса и других метаболических параметров (И.Н.Лейдерман, А.Л.Левит, 2004).

4.4.3. Осложнения энтерального и парентерального питания

Применение энтерального и парентерального питания может сопровождаться развитием ряда неблагоприятных побочных эффектов и осложнений. К ним можно отнести технические, инфекционные, желудочно-кишечные и метаболические (R.O.Brown, G.Minard, 2006; M.Shike, 2006).

Технические осложнения связаны с доступом к сосудистой системе, канюлированием и катетеризацией вен, уходом за местом введения катетера в процессе ПП.

Инфекционные осложнения (флебиты, тромбозы центральной и периферических вен, катетерные инфекции) связаны с инфицированием катетера, инфузионного тракта или внутривенных смесей для ПП.

Желудочно-кишечные осложнения (тошнота, рвота, запор, диарея) возникают как при неадекватном подборе состава смесей для ЭП, так и неправильном проведении энтеральных инфузий с использованием пищевых смесей.

Метаболические осложнения (гипер- и гипогликемия, расстройство кислотно-щелочного равновесия и водно-электролитного баланса) возникают в связи с неадекватной методикой проведения энтерального и парентерального питания, не учитывающей особенности метаболических нарушений при том или ином заболевании.

С целью профилактики осложнений парентерального и энтерального питания при проведении нутритивной поддержки онкологических больных обеспечивается тщательное соблюдение всех правил введения парентеральных растворов и энтеральных смесей, мониторинг показателей пищевого и метаболического статуса, адекватный режим лечения.

Таким образом, следует учитывать, что у значительной части больных в результате неадекватности диетического питания нарушения пищевого статуса, связанные с алиментарным дисбалансом, влиянием опухолевого процесса на пищевой статус, применением различных методов противоопухолевой терапии, могут прогрессировать и оказывать негативное влияние на эффективность лечебных мероприятий. Результаты клинических исследований и собственный опыт показывают эффективность и необходимость использования нутритивной поддержки у онкологических больных. Нутритивная поддержка должна стать одним из компонентов комплексного лечения пациентов. Ее раннее начало способствует увеличению числа больных, подлежащих специальному лечению. Степень недостаточности питания (ИМТ) должна фигурировать в описании объективного статуса больного и является дополнительным показателем адекватности лечения. Необходимо внедрение в штат онкологических учреждений должности врача нутрициолога, для достижения этой цели на кафедрах питания ввести курс по подготовке специалистов по питанию в области онкологии. Целесообразно по аналогии с другими странами создание в РФ службы домашнего питания. Онкологический больной не должен уходить из жизни от голодной смерти.

ГЛАВА 5

Множественная лекарственная резистентность злокачественных опухолей

Множественная лекарственная резистентность (МЛР) злокачественных опухолей – одна из основных причин их клинического прогрессирования, вызывающая трудности в лечении больных: опухоль нечувствительна к цитостатикам независимо от комбинации применяемых препаратов. Если при этом исчерпаны возможности других видов специального лечения – хирургического и лучевого – болезнь вступает в терминальную стадию. Несмотря на значительные достижения современной фармакологии, в том числе развитие технологий создания новых лекарств с ожидаемыми свойствами – успехи химиотерапии ограничены важнейшей биологической особенностью живых систем (в т.ч. раковых клеток) – способностью адаптироваться к изменениям внешней среды. Эта способность универсальна: ей обладают клетки любого тканевого происхождения и различной степени дифференцировки (Штиль А.А., 2004).

МЛР была впервые обнаружена в опытах с культивируемыми клетками [Biedler J.L. and Reihm H., 1970]. Было показано, что воздействие на культуры клеток одного препарата может привести к возникновению популяции, резистентной одновременно ко многим другим веществам, с которыми клетки не встречались (*перекрестная устойчивость*). МЛР, разумеется, не обязательно возникает в результате воздействия лекарств на клетки. Она нередко связана с типом дифференцировки опухолевых клеток или с их локализацией в организме, обусловлена тканеспецифической экспрессией механизмов резистентности. Это так называемая первичная «природная» устойчивость, исходно свойственная данным клеткам. При природной МЛР все клетки новообразования устойчивы к терапии. Следовательно, опухоли, происходящие из тканей, в которых экспрессированы механизмы защиты клетки от ксенобиотиков (в том числе противоопухолевых препаратов), могут сохранять эти признак при прогрессии. Примером могут служить опухоли мозга, резистентные к химиотерапии из-за гематоэнцефалического барьера. Первичная МЛР может определяться также генетическими изменениями, вызвавшими данное новообразование. Показано, например, что хромосомная транслокация 9–22 и связанное с ней появление слитного белка BCR/ABL, определяющие хронический миелолейкоз, приводят к отмене апоптоза и, следовательно, могут определять МЛР [Jones R.J., 1997].

Приобретенная МЛР может возникать в результате химиотерапии. В популяциях опухолевых клеток в результате воздействия

цитостатика могут появиться редкие генетические варианты резистентных клеток, которые впоследствии размножаются, в том случае, если получают селективное преимущество. Селективное преимущество клеткам обеспечивает не только лекарственная устойчивость, но и другие признаки клетки, такие как ускоренное размножение, изменение чувствительности к факторам роста и пр. Эти факторы влияют на селекцию клеток лекарственными препаратами. Существенный интерес представляют также так называемые «адаптационные изменения», в условиях которых большинство клеток популяции оказывается устойчивым к лечению за счет временной активации защитных механизмов клеток. Эти изменения и связь их с развивающейся впоследствии стабильной МЛР изучены мало.

К механизмам вторичной, т.е. развивающейся в процессе химиотерапии, резистентности опухоли относятся:

- стимуляция цитостатиками синтеза ряда ферментов, вызывающих их инактивацию в клетке;
- повышенное содержание глутатиона, обладающего способностью связывать алкилирующие агенты, ускорять их катаболизм, а также стимулировать репарацию ДНК;
- повышенная активность Р-гликопротеида, мембранного белка, который осуществляет активный транспорт цитостатиков из клетки;
- стимуляция синтеза белков-переносчиков на мембране опухолевых клеток некоторыми цитостатиками (напр., метотрексатом). В результате основная часть препарата выводится из клетки, не реализовав свой противоопухолевый эффект.

Очевидно, среди различных механизмов лекарственной устойчивости можно выделить те, которые чаще встречаются и для которых доказана их клиническая значимость. Важнейшее значение, несомненно, имеют изменения генов и белков, контролирующих апоптоз и выживаемость опухолевых клеток (в первую очередь, изменения p53 и Bcl-2, а также такие защитные механизмы, как повышение активности белка-транспортера Pgp и функционирование системы глутатиона. В отличие от белков Pgp и MRP, открытый в 1993 г. белок МЛР LRP (lung-resistance-related-protein; молекулярная масса 110 кДа) с помощью антител обнаруживается не на клеточной мембране, а в цитоплазме. Его экспрессируют клетки нормального эпителия и клетки тканей, которые подвергаются токсическим воздействиям. Он является мажорным белком специфических клеточных органелл, рибонуклеопротеиновых частиц «vaults» [Scheffer G.L. et al., 1995]. Функция этих органелл в настоящее время неясна, однако полагают, что они могут участвовать в транспорте субстратов из ядра в цитоплазму.

В клетке белок LRP нередко ассоциирован с везикулами и лизосомами, что позволяет связывать его функцию с транспортом лекарств и их секвестрацией внутри везикул. Полагают, что в даль-

нейшем препарат может выводиться из клетки путем экзоцитоза [Isquierdo M.A. et al., 1996]. Имеются данные, свидетельствующие, что экспрессия LRP может быть причиной МЛР при раке яичника и остром миелолейкозе [Isquierdo M.A. et al., 1995, List A.F. et al., 1996].

Несмотря на то, что исследования клинической значимости каждого из этих ключевых механизмов МЛУ свидетельствуют об их важной роли в результатах терапии некоторых новообразований, не так редки и отрицательные данные. Это определяет необходимость дальнейшего исследования роли различных механизмов в возникновении МЛР опухолей.

В одной и той же клетке (не говоря о гетерогенной популяции опухолевых клеток) могут сосуществовать разные механизмы МЛР. Более того, разные механизмы МЛР могут быть связаны между собой; эти связи исследованы мало. Так, например, устойчивость к цисплатину может быть связана с активацией системы глутатиона, повышенным выбросом препарата из клетки, изменениями регуляции апоптоза, повышением эффективности репарации ДНК [Chu G., 1994].

При планировании набора методов, выявляющих МЛР, нельзя забывать, что, хотя и существуют определенные механизмы лекарственной устойчивости, наиболее характерные для резистентности клеток к данному препарату, чаще всего устойчивость клеток к конкретному веществу может определяться несколькими причинами.

Для повышения эффективности химиотерапии опухолей неоднократно предлагались различные методы определения индивидуальной чувствительности клеток данной опухоли к ряду химиопрепаратов. В настоящее время применяется набор методик с использованием краткосрочных культур клеток больного, позволяющих относительно судить о чувствительности клеток пациента к различным препаратам. В круг этих методов входят тесты, оценивающие влияние препаратов на размножение клеток, оценка экспрессии отдельных белков или генов, определяющих МЛР опухолевых клеток (в частности, Pgp, Bcl-2, ферментов системы глутатиона и др.), а также некоторые другие тесты [Fruebauf J.P. and Bosanquet A.G., 1993]. При гемобластозах детей такие тесты, применяемые комплексно, уже дают сведения, позволяющие выбрать необходимую терапию.

Хотя множественную лекарственную устойчивость регулирует большое число механизмов, первым клиническим медиатором на молекулярном уровне является продукт гена MDR1, известный как Р-гликопротеин. MDR1 опосредует устойчивость к различным классам химиотерапевтических агентов посредством активного транспорта лекарственных веществ из цитозоля через цитоплазматическую мембрану во внеклеточное пространство. Pgp состоит из 12 трансмембранных доменов и двух АТФ-связывающих цитоплазматических доменов. Такая молекулярная структура типич-

на для членов АТФ-связывающего семейства белков. В настоящее время охарактеризовано более 50 таких белков. Два из них, MRP1 и BCRP, также принимают участие в клинической устойчивости к химиопрепаратам.

5.1. Возможности преодоления МЛР

Исследование молекулярных событий, опосредующих становление МЛР, может способствовать разработке рациональных подходов к профилактике этого клинически неблагоприятного феномена. Можно выделить несколько наиболее значимых:

1. разработка липосомальных форм для увеличения доставки цитостатиков;

2. генотерапевтические подходы – подавление гиперэкспрессии гена MDR1 препаратами на основе олигонуклеотидов и их аналогов. Блокирование путей передачи MDR1-активирующих сигналов с целью предотвращения развития МЛР в клетках, подвергшихся воздействию химиопрепаратов на испытание комбинаций ингибиторов стрессорных сигналов противоопухолевыми лекарствами для длительного сохранения чувствительности опухолевых клеток к терапевтическим воздействиям;

3. модуляция МЛР – верапамил, гуанитудин, тамоксифен, даунорубицин, циклоспорин А, идарубицин и аналог циклоспорина А – PSC-833 активно используются с этой целью. Идарубицин является активным ингибитором Р-гликопротеина, оказывая модулирующее действие на МЛР. Опыт использования идарубицина с цитарабином или этопозидом и ифосфамидом (в стандартных и высоких дозах) позволил продемонстрировать эффективность выше 50% (47–61%) при рефрактерных и рецидивных неходжкинских лимфомах; отсутствие зависимости эффекта от ответа на предшествующую терапию делает эти сведения особо значимыми.

Наиболее новым подходом в лекарственной терапии следует считать использование моноклональных антител. Факт их терапевтических возможностей достаточно давно не вызывает сомнения, клинический опыт пока ограничен, но обнадеживает.

Множественность и разнообразие механизмов МЛР значительно затрудняют как диагностику причин устойчивости больных к терапии, так и выработку разумных протоколов по преодолению МЛР опухолевых клеток. Обсуждение каждого отдельного механизма МЛР показывает, что чувствительность опухолевых клеток к терапии в большой степени зависит от сочетания особенностей регуляции жизненно важных процессов клетки, связанных с ее видовой, тканевой принадлежностью, а также с теми генетическими изменениями, которые произошли в клетке в ходе ее малигнизации и прогрессии новообразования.

Широкая распространенность и долговременный устойчивый характер адаптации клеток предполагают, что преодоление лекарственной устойчивости может быть связано не только с поиском более эффективных препаратов: нет лекарства, к которому клетки не были бы способны развивать устойчивость. Только выяснение общебиологических механизмов резистентности к различным видам стресса послужит основой для разработки стратегий ее преодоления – необходимого условия повышения эффективности лечения онкологических больных.

ГЛАВА 6

«Уходящий больной».

Динамика психологических реакций умирающих

Все психологические реакции человека, оказавшегося перед лицом смерти, можно подразделить на ряд этапов. Наиболее известна в этом плане схема Элизабет Кюблер-Росс (Kubler-Ross, 1969).

6.1. Фаза отрицания болезни (анозогнозическая) и изоляции

Больной отказывается принять свою болезнь. «Нет, не я!» – самая обычная реакция вначале на объявление смертельного диагноза. Вероятно, целесообразно молчаливо согласиться с больным. Особенно это касается лиц, осуществляющих уход за больным, и родственников. В зависимости от того, насколько человек может взять события под свой контроль, и насколько сильно поддерживают его окружающие, он преодолевает эту стадию тяжелее или легче. Отрицание играет роль буфера, смягчающего неожиданное потрясение. Оно позволяет пациенту собраться с мыслями, а позже пользоваться другими, менее радикальными формами защиты. Это, однако, не означает, что позже тот же пациент не испытает желания, облегчения и даже радости, если получит возможность спокойно поговорить с кем-то о нависшей над ним угрозе смерти. Подобные беседы должны проводиться по желанию больного, когда он сам готов обсудить эту тему. Разговор следует прервать, если больной вновь закрывает глаза на правдивые факты и возвращается к прежнему отрицанию. Не так уже важно, когда именно проходит такая беседа. Если больной хочет поговорить о смерти, то это лучше сделать прежде, чем она подступит к изголовью. Такое страстное отрицание диагноза особенно характерно для больных, узнающих грустную весть преждевременно или неожиданно от человека, который плохо знает пациента, либо просто старается быстро «покончить с этим вопросом», не принимая во внимание степень готовности больного. Отрицание – во всяком случае, частичное – присуще почти всем пациентам не только на первых стадиях болезни, но и впоследствии, когда оно проявляется время от времени. Эта начальная стадия отказа признавать реальность, изоляции от нее является нормальной и конструктивной, если она не затягивается и не мешает терапии. Если времени оказывается недостаточно, то большинство больных успевают сформировать психологическую защиту.

6.2. Фаза протеста (дисфорическая)

В противоположность этапу отрицания, с этапом гнева и ярости семье больного и сотрудникам больницы справиться очень трудно. Причина заключается в том, что возмущение пациента распространяется во всех направлениях и временами выплескивается на окружающих совершенно неожиданно. Чаще объектом раздражения становятся медсестры. Что бы они ни делали, все неправильно. Больной встречает членов семьи без доброжелательности, ведет себя так, словно не ждал их прихода, что превращает посещение в мучительное событие. Родственники откликаются на такой прием скорбью и слезами, чувством вины и стыда, могут даже начать избегать новых визитов, но это только усиливает раздражение и злость больного. Трагедия, вероятнее всего, заключается в том, что мы не задумываемся о причинах раздражения больного и принимаем его на свой счет, хотя в действительности оно никак не связано с теми, кто становится мишенью гнева.

6.3. Фаза «торга» (аутосуггестивная)

Происходит резкое сужение жизненного горизонта человека, и он начинает выпрашивать, выторговывать себе те или иные поблажки. Это, прежде всего, просьбы к врачам относительно послабления режима, назначения обезболивания или к родственникам с требованием выполнения различных прихотей. Этот нормальный процесс сделок для узко ограниченных целей помогает пациенту прийти к соглашению с реальностью все укорачивающейся жизни. Желая продлить жизнь, больной нередко при этом обращается к богу с обещаниями смирения и послушания – «Еще немного, мне надо закончить дела». Хороший эффект в этой фазе дают рассказы о спонтанном выздоровлении.

Пациент пытается договориться с болезнью. По опыту он знает, что всегда существует надежда на вознаграждение хорошего поведения, исполнение желаний за особые заслуги. Желание больного почти всегда заключается в продлении жизни, а позже сменяется надеждой на, хотя бы, несколько дней без болей и неудобств.

6.4. Фаза депрессии

Больной с течением времени неизбежно становится печальным. Он уже вопросов не задает, а просто говорит себе, что «на этот раз умереть предстоит именно мне». При этом может появиться сознание вины и самобичевание – «Чем же я это заслужил?».

Депрессия у больных может протекать по-разному. Иногда это основное печальное настроение усугубляется реактивными момента-

ми, связанными с потерей частей тела или функций, важных для целостного образа «Я». Это может произойти вследствие хирургических операций по поводу болезни.

Другой тип депрессии, наблюдаемый у умирающих больных, понимается как преждевременное оплакивание потери семьи, друзей и самой жизни. Это, по сути, тяжелое переживание потери собственного будущего и признак начальной стадии следующей фазы – принятия смерти. Последняя группа больных особенно трудна для всех, кто соприкасается с ними. У окружающих они вызывают чувство тревоги и беспокойства, душевного дискомфорта. Любые попытки ободрить или поддержать больного шуткой, бодрым тоном голоса воспринимаются им как нелепые в этой ситуации.

Именно в этот период больной больше всего нуждается в душевном комфорте и теплоте.

Даже чье-то молчаливое присутствие в палате у постели умирающего может оказаться полезнее, чем какие-то слова. Краткое объятие, похлопывание по плечу, пожатие рук скажет ему о том, что о нем заботятся и понимают. Здесь всегда необходимо участие родственников и выполнение, по возможности, любых желаний больного, хоть как-то направленных к жизни и деятельности.

6.5. Фаза принятия смерти (апатическая)

Это примирение с судьбой, больной смиренно ждет своего конца. Измученный болезнью, он желает лишь отдохнуть и уснуть. Это уже прощание, конец жизненного пути. Бывает, правда, и так, что больной, приняв факт своей неизбежной кончины и смирившись с судьбой, вдруг вновь все отрицает на какое-то время, строя при этом радужные планы на будущее. Эта амбивалентность поведения и отношения к смерти понятна, так как агония – это одновременно и борьба за жизнь, и умирание. В этой фазе надо создавать уверенность у больного в том, что он не останется один наедине со своей смертью (контекст – «Я вас не оставлю»). В зависимости от своего духовного потенциала врач на этой стадии может привлечь на помощь религию. Если в распоряжении пациента достаточно много времени и ему помогают преодолеть описанные выше этапы, он достигает той стадии, когда депрессия и гнев на «злой рок» отступают. Он уже выплеснул все прежние чувства: зависть к здоровым людям и раздражение теми, чей конец наступит еще не скоро. Он перестал оплакивать неминуемую утрату любимых людей и вещей, и теперь начинает размышлять о грядущей смерти с определенной долей спокойного ожидания. Больной чувствует усталость и, в большинстве случаев, физическую слабость. Кроме того, у него появляется потребность в дремоте, частом сне через короткие интервалы времени, но эта сонливость отличается от длительного сна в

период депрессии. Это не тот сон, который означает попытку побега от действительности или отдыха от болей, неудобств или зуда. Такая постепенно усиливающаяся потребность в сне во многом похожа на младенческую, только она развивается в обратном порядке. Это не безропотная и безусловная капитуляция, не настроение полной безнадежности или моральной усталости. Смирение не следует считать этапом радости. Оно почти лишено чувств, как будто боль ушла, борьба закончена и наступает время «последней передышки перед дальней дорогой», как выразился один из пациентов. Кроме того, в это время помощь, понимание и поддержка больше нужны семье больного, чем самому пациенту. Когда умирающий отчасти обретает покой и покорность, круг его интересов резко сужается. Он хочет оставаться в одиночестве – во всяком случае, уже не желает вторжения новостей и проблем внешнего мира. Посетителей он часто встречает без радушия и вообще становится менее разговорчивым. Такие встречи не занимают много времени и пациенту приятно знать, что о нем не забыли даже после того, когда уже не в силах для него что-либо сделать.

6.6. Надежда

На протяжении всех этих этапов и практически до самой смерти больного не покидает надежда. Даже самые реалистичные, самые смирившиеся пациенты допускают какую-то вероятность исцеления, открытия какого-то нового лекарства. Надежда может быть также связана с тем, что смерть будет не такой тяжелой, что больной успеет завершить какие-то свои дела, что не будет сильных болей, страданий.

6.7. Терминальный этап

На этапе смирения родные и сам умирающий начинают переживать подготовительную скорбь. Они предчувствуют утрату и горюют о ней. Чем лучше удастся выразить эту скорбь до смерти, тем легче будет вынести ее впоследствии. Однако не стоит загружать умирающего своими негативными переживаниями. Разделяя горе с умирающим, в то же время, нужно стараться разговаривать с ним о позитивных аспектах, в том числе философского и религиозного плана мыслей и убеждений о жизни и смерти.

Когда пациент просит, чтобы к нему приходили лишь немногие друзья, а затем родные дети и, наконец, только жена, то следует понимать, что таким способом он постепенно отрешается от жизни.

Фазы могут видоизменяться или частично отсутствовать, протекать с разной скоростью, однако схема в целом позволяет понять, что переживает умирающий, и правильно спланировать общение.

Медицинские проблемы в уходе за умирающими

Наиболее часто в уходе за умирающими приходится иметь дело со следующими проблемами:

- подавленное настроение;
- тревожность;
- боль;
- анорексия;
- тошнота и рвота;
- запоры.

Принципы симптоматического лечения:

- Выполнять все назначения врача.
- Объяснять больному, чем вызваны его жалобы.
- Регулярно осматривать больного.
- Следить за своевременным введением обезболивающих препаратов.
- Придерживаться рекомендованной диеты.
- Использовать массаж и физиотерапию.

Общение

Принципы общения с умирающим человеком:

- Будьте всегда готовы оказать помощь.
- Проявляйте терпение.
- Дайте возможность выговориться.
- Произнесите несколько утешающих слов, объясните больному, что испытываемые им чувства совершенно нормальны.
- Спокойно относитесь к его гневу.
- Избегайте неуместного оптимизма.

Надо помочь больному справиться со страхом. Надо говорить с ним о его страхах. Самое худшее для больного – это отказ ему в медицинской помощи. Для того, чтобы помочь больному справиться со страхом, необходимо:

- уметь слушать;
- понимать невербальный язык;
- оказывать эмоциональную поддержку;
- общаться с больным открыто, доверительно;
- относиться к нему с сочувствием;
- честно отвечать на вопросы;
- не внушать несбыточных надежд;
- давать возможность задавать вопросы;
- понимать потребности больного;
- принимать во внимание и стараться удовлетворить психические, социальные и духовные потребности больного;
- предвидеть трудности и быть готовым к их преодолению.

6.7.1. Терминальный больной и качество его жизни

Большое значение имеет привлечение родственников к эмоциональной поддержке больного. Врач должен учитывать индивидуальную систему семьи и семейных отношений. Следует избегать слишком большого информирования семьи о состоянии больного с одновременной недостаточностью представления такой информации самому больному. Желательно, чтобы больной и родственники находились на примерно одинаковом уровне владения информацией о болезни – это способствует большей консолидации семьи, мобилизации резервов семейной группы, содействию психологической проработки скорби у больного и членов семьи. Э. Кюблер-Росс считает, что психологические реакции родственников больного в таких ситуациях соответствуют приблизительно таковым у самих больных.

Когда исчерпаны возможности патогенетического лечения основного заболевания, для облегчения страданий больного прибегают к симптоматическому, паллиативному лечению. Под паллиативным лечением (лат. *palliativus* – покрытый плащом) понимают применение лекарств, средств и методов, которые приносят временное облегчение, но не излечивают болезнь. Главной его целью является создание максимально возможного комфорта для больного и улучшение качества его жизни. Особенно это важно для больных обреченных, медленно умирающих от онкологического заболевания. Главным здесь является не только продление жизни, но и создание условий для того, чтобы оставшаяся жизнь для больного была более комфортабельной и значимой.

6.8. Фармакотерапия симптомокомплексов, развившихся у умирающего больного

Терминальная стадия может наступать через десятилетия после начала болезни и быть очень продолжительной. В этих случаях могут использоваться различные варианты терапевтического вмешательства, включая использование психотропных препаратов. Конкретный выбор терапии определяется фазой протекания болезни или имеющимся симптомокомплексом. В любом случае, конечной целью всех этих терапевтических мероприятий является обеспечение условий по возможности максимально спокойного умирания.

Боль

Боль – один из страшных симптомов рака, 50% пациентов ею страдают уже при диагностике, 30% пациентов – во время лечения и в конце жизни испытывают боль 90% больных раком (Dipalma M., 2005).

Этиология боли у онкологических больных в 70% связана с инвазией (вторжением) опухоли в кость, полый орган или протоки, сосуды, изъязвление слизистых или компрессия нервных структур.

Классификация причин боли при раке представлена в табл. 6.1.

Таблица 6.1. Основные причины боли при злокачественных новообразованиях (М.Л.Гершанович, М.Д.Пайкин, 1986 г.)

Классификация	Причины боли
<i>Боли первичные, вызванные непосредственно опухолевым процессом</i>	Поражение органов и тканей с богатой чувствительной иннервацией: костей, серозных и мозговых оболочек, капсул паренхиматозных органов, др.; поражение нервных стволов, сплетений, спинного и головного мозга; мышечный спазм, вызванный поражением костей; поражение полых органов пищеварительного тракта, мочевых путей, др.; окклюзия или компрессия кровеносных сосудов (ишемические боли); обструкция или сдавление лимфатических сосудов (лимфостаз)
<i>Боли вторичные, вызванные осложнениями опухолевого процесса</i>	Патологические переломы костей позвоночника, конечностей, др.; некроз опухоли с перифокальным воспалением, инфицированием, распадом, изъязвлением; нарушение оттока из органов (мочевые, желчные пути, протоки поджелудочной железы, др.) с перфорацией, воспалением и инфицированием (перитонит, др.); компрессия, тромбоз кровеносных сосудов (ишемическая боль, тромбоблебит)
<i>Боли, связанные с астенизацией, иммобилизацией</i>	Запоры; пролежни; трофические язвы
<i>Боли, связанные с паранеопластическим синдромом</i>	Полимиозиты; канцероматозная сенсорная нейропатия; остеоартропатия
<i>Боли, вызванные противоопухолевым лечением</i>	Осложнения хирургического лечения: боль в области послеоперационного рубца; постторакалотомическая, постмастэктомическая боль; боль после операции в области головы и шеи; постампутационная боль в культе, фантомные боли; анастомозиты; спайки в серозных полостях (брюшная, плевральная); отеки конечностей после лимфаденэктомии; Осложнения химиотерапии: стоматит, мукозит (5-фторурацил, метотрексат); периферическая токсическая полинейропатия (винкристин, винбластин, цисплатина); стероидный псевдоревматизм (генерализованная миоартралгия, синдром «отмены» глюкокортикоидов); асептический некроз головки плеча и бедра (глюкокортикоиды); постгерпетическая невралгия; промежностная боль (лечение эстрогенами при раке простаты); Осложнения лучевой терапии: повреждения кожи, подкожной клетчатки, слизистых оболочек; миелопатия; постгерпетическая невралгия.

В зависимости от причин различают типы боли, поскольку это играет роль при выборе тактики лечения:

- **ноцицептивная** боль вызывается раздражением нервных рецепторов, делится на **соматическую** и **висцеральную**;
- **нейропатическая** (деафферентационная) боль вызывается раздражением периферических и центральных нервных структур.

Дифференциальная диагностика причин и типа боли порой бывает затруднена. При наличии несколько типов хронических болевых синдромов принято говорить о смешанной боли (например, смешанная соматическая и нейропатическая боль при поражении костей позвоночника с корешковым синдромом).

Одной из основных целей терапии у онкологических больных является подавление боли и связанных с ней психических нарушений.

Для купирования хронической боли при раке используется традиционная трехступенчатая стратегия фармакотерапии («лестница обез-

боливания»), рекомендованная ВОЗ и ее модификация, предложенная НИИ им. П.А.Герцена. Суть ее заключается в последовательном применении анальгетиков возрастающей силы, соответствующих интенсивности боли.

Согласно данной стратегии, **при слабой боли** эффективны **нестероидные противовоспалительные средства**, действие которых усиливается адьювантами (вспомогательными препаратами: седативные, глюкокортикоиды и др.).

Основными анальгетиками **при умеренной боли** являются слабые центральные анальгетики **кодеин или трамал (трамадол)**, дополненные НПВС и адьювантами.

При **сильной и нестерпимой боли** назначаются сильнодействующие центральные анальгетики **морфин или бупранал (бупренорфин)**, усиленные НПВС и адьювантами.

6.8.1. Ненаркотические анальгетики или нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

Из НПВС лишь парацетамол не обладает противовоспалительным действием, но все противовоспалительные нестероидные препараты в той или иной степени уменьшают боль.

В отличие от наркотических анальгетиков механизм болеутоляющего действия препаратов этой группы связан с угнетением ими синтеза простагландинов в результате ингибирования фермента циклооксигеназы.

Все НПВС делятся на неизбирательные и избирательные ингибиторы циклооксигеназы – (ЦОГ–2), первые ингибируют и ЦОГ–1, имеющую большое значение для синтеза простаноидов в физиологических условиях, активность же изоформы ЦОГ–2 возрастает при воспалении.

Неизбирательные ингибиторы ЦОГ: кислоты – ацетилсалициловая, мепенамовая, флуфенамовая, бутадион (фенилбутазон), индометацин, диклофенак натрия (вольтарен, ортофен), ибупрофен, напроксен, пироксикам, лорноксикам (ксефокам). Ингибиторы ЦОГ–2 – мелоксикам, набуметон, целекоксиб, нимесулид, рофекоксиб, этофдолак.

С угнетением синтеза простагландинов связаны многие побочные эффекты, вызываемые НПВС (табл. 6.2.).

Система, орган	Симптомы
Желудок	Эрозии, гастрит, пептическая язва
Почки	Гиперкалиемия, уменьшение секреции натрия, олигурия
Геморрагические нарушения	Удлинение время свертывания, кровотечения
Аллергические	Бронхоспазм, крапивница, ринит, носовые полипы
Матка	Уменьшение сокращения
Поджелудочная железа	Гипогликемия

По силе анальгезирующего действия принято располагать препараты в следующем порядке:

Пироксикам > напроксен > вольтарен > индометацин > фенилбутазон = флуфенамовая кислота > метамизол натрия, ибупрофен > парацетамол > ацетилсалициловая кислота, кетопрофен.

При применении НПВС у онкологических больных в качестве болеутоляющих средств следует учитывать миелотоксические свойства таких препаратов, как метамизол и индометацин, поэтому при нейтропении их не следует назначать.

Многочисленные осложнения, вызываемые индометацином, особенно со стороны ЦНС, требуют осторожности при его назначении больным, у которых имеются нарушения ЦНС.

При выборе препарата следует учитывать продолжительность его эффекта. НПВС длительного действия – $T_{1/2}$ (время полувыведения) – более 10 ч. – напроксен, сулиндак, пироксикам, фенилбутазон (бутадиион), короткого действия ($T_{1/2}$ менее 10 ч.) – аспирин (ацетилсалициловая кислота), ибупрофен, кетопрофен, диклофенак натрия (вольтарен, ортофен), индометацин, мефенамовая кислота.

При применении анальгетиков в онкологии следует вводить их в фиксированные часы.

При выборе препарата НПВС в качестве анальгетика следует учитывать побочные эффекты, ими вызываемые, т.к. многие из них аналогичны тем, которые наблюдаются при применении тех или иных противоопухолевых средств, поэтому на фоне химиотерапии необходимо исключить применение анальгетиков, которые могут усугубить побочные эффекты противоопухолевой терапии.

НПВС используются при слабой боли как основной анальгетик, при умеренной и сильной боли – как вспомогательный. Доза подбирается индивидуально. При этом исходят из того, что негативное влияние боли превышает риск побочных эффектов лекарства.

6.8.2. Центральные анальгетики

Болеутоляющее действие опиоидных анальгетиков связано со взаимодействием их с опиоидными рецепторами центральной нервной системы и периферических тканей. Существенное значение имеет активация эндогенной антиноцептивной системы среднего и продолговатого мозга (околопроводное серое вещество, большое ядро шва, голубое пятно, угнетение межнейронной передачи в таламусе) и влияние на спинальные нейроны. Супраспинальную анальгезию связывают с рецепторами μ_1 , κ_3 – δ_1 и δ_2 , а спинальную с подтипами – μ_2 – δ_2 и κ_1 .

Имеет значение и наличие периферического компонента болеутоляющего действия (влияние на пресинаптические рецепторы первичных афферентов).

Изменение восприятия боли связано не только с изменением поступления болевых импульсов, а также с успокаивающим действием, что проявляется изменением оценки боли и ее эмоциональной окраски. Успокаивающее действие связано с влиянием на нейроны коры головного мозга, восходящую ретикулярную формацию головного мозга, лимбическую систему и гипоталамус.

Болеутоляющий и успокаивающий эффект отдельных представителей опиоидов различен.

Наибольшим болеутоляющим действием обладает морфин, группа фентанила, буторфанол, пиритрамид.

Опиоидные анальгетики, особенно морфин и фентанил и его производные, угнетают дыхательный центр, что следует учитывать при их применении у больных с патологией легких (опасность гипоксии). Устранить угнетающее действие на центр дыхания может налоксон.

При применении опиоидных анальгетиков, особенно морфина, следует помнить о вызываемом ими уменьшении диуреза (повышение выделения антидиуретического гормона). Применение наркотических анальгетиков может привести к развитию зависимости, что сопровождается и привыканием – необходимость увеличивать (иногда уже через неделю) первоначальную дозу.

Осторожно необходимо применять опиоиды в старческом возрасте, когда угнетающее действие их на центр дыхания более выражено.

6.8.3. Адьюванты

Адьювантная (вспомогательная) терапия является неотъемлемой частью противоболевого лечения и применяется с целью:

- усиления и продления действия анальгетиков;
- устранения их побочных эффектов;
- купирования тягостных симптомов заболевания (одышка, бессонница, рвота и др.).

Адьювантное лечение необходимо применять:

- при метастазах в кости – кортикостероиды, бисфосфонаты;
- висцеральных спазмах – спазмолитики;
- головной боли (отек), вызванной опухолью, – кортикостероиды;
- мышечных спазмах – бензодиазепины;
- другие модуляторы боли – радиотерапия, блокада нервных стволов (Palma M.D., 2005).

При нейропатической боли опиоиды обычно неэффективны. Должны применяться трициклические антидепрессанты – например (амитриптилин, имипрамин) или противосудорожные. Amitриптилин – 10–25 мг начальная доза, которую надо титровать до достижения анальгезии.

Считают, что анальгетическое действие антидепрессантов связано с угнетением нейронального захвата серотонина в нисходящих

путях, контролирующих проведение ноцицептивных стимулов в задних рогах спинного мозга. Они, как и противозипилептические – карбамазепин и натрия вальпроат, в основном эффективны при хронических болях.

Противозипилептическое средство – габапентин назначается в начальной дозе 300 мг/день, титровать дозу надо до достижения анальгезии. Доза обычно колеблется между 900 и 1800 мг/день.

Благоприятное действие оказывают блокаторы кальциевых каналов (нимодипин, верапамил), адренопозитивные средства (клонидин, клофелин), антагонисты возбуждающих аминокислот (кетамин, ламотригин) (Осипова Н.А. и др., 1997).

6.9. Тревога

6.9.1. Анксиолитические и седативно-снотворные средства

Первоначальные мероприятия, направленные на смягчение психогенных расстройств и включающие поддерживающую психотерапию, упражнения с глубоким дыханием, управляемую тренировку образного мышления и гипноз, могут положительно воздействовать на психологическое состояние больного.

Бензодиазепины целесообразно назначать в клинически более тяжелых случаях, особенно при возникновении признаков панических расстройств. Необходимо учитывать возможность накопления в организме бензодиазепинов, поскольку большинство из них подвергаются процессу метаболизма в печени, функция которой у таких больных часто бывает нарушенной. Таким образом, назначение препаратов с длительным периодом полувыведения (например, диазепам) может привести к нежелательному появлению чрезмерной сонливости в течение дня, апатических признаков и помрачению сознания в сочетании с парадоксальной ажитацией, которая также может наблюдаться как элемент клинического состояния умирающего больного. Препараты с очень коротким периодом полувыведения могут плохо переноситься больными, поскольку их применение часто ассоциируется с появлением симптомов отмены в период между приемами препарата, расстройствами памяти и нарушением познавательных функций. Предпочтительным является прием препаратов с умеренно короткой и средней длительностью периода полувыведения (например, оксазепам, лоразепам, альпразолам), которые назначаются в наименьшей возможной дозировке (например, редкий, по мере необходимости прием лоразепама в дозе 0,5–1 мг или альпразолама 0,25–0,5 мг).

К альтернативным способам лекарственной терапии, особенно при необходимости нормализации сна, может быть назначение антидепрессантов с выраженным седативным действием, таких как тразо-

дон в дозировке 25–50 мг на ночь. Дополнительным средством может являться небензодиазепиновый анксиолитический препарат буспирон (5–15 мг в начальной дозировке). Следующим способом является применение опиоидных препаратов, которые способны не только подавлять болевые проявления, но и снижать уровень тревоги. Например, морфин, назначаемый в терминальной стадии болезни, эффективно снижает уровень тревоги.

У больных в терминальном состоянии часто могут наблюдаться психотические симптомы токсико-органического происхождения. У 85% онкологических больных в терминальной стадии наблюдаются признаки помрачения сознания, а у 42% – явления беспокойства и ажитации. К сожалению, только у 21% подобных больных можно с уверенностью говорить о причинах, вызвавших расстройство сознания. К таким причинам относятся:

- гипонатриемия;
- гипогликемия;
- гиперкальциемия;
- лекарственные назначения (включая стероидные препараты, безрецептурные средства, дигоксин и антихолинергические средства).

Достаточно часто в клиническом состоянии терминальных больных можно наблюдать психотическую симптоматику в виде галлюцинаций, бредовых идей и расстройства мышления. В некоторых случаях при распознавании причинных факторов такие состояния могут быть обратимыми. Например, при терапии метастатических поражений головного мозга применяются высокие дозировки стероидных препаратов, которые часто могут стать причиной психотических нарушений. В этой ситуации простое снижение дозировки стероидного препарата (когда это возможно) позволяет достаточно быстро купировать психотический эпизод.

При необходимости лекарственной терапии психотических расстройств рекомендуется назначение малых доз высокопотенцированных нейролептиков с относительно узким профилем побочных свойств. Таким образом, средствами первого выбора становятся такие препараты, как галоперидол или рисперидон, которые практически не обладают антихолинергическими, антигистаминными блокирующими свойствами. У больных с психотической симптоматикой интоксикационно-органического происхождения купирование симптоматики часто наступает при использовании дозировки галоперидола в 0,5–1 мг в/в или в/м (повторный прием препарата производится по мере необходимости). В амбулаторных условиях галоперидол может назначаться перорально или подкожно. Стандартные дозировки галоперидола в 5–10 мг/сут часто могут вызывать ухудшение состояния у таких больных. Обязательным правилом в таких условиях является использование минимальных начальных дозировок препарата и как можно более постепенное их наращивание.

Также необходимо помнить, что эти препараты метаболизируются в печени, функция которой у таких больных часто бывает нарушена. В результате период полувыведения таких препаратов может существенно увеличиваться. Это может привести к накоплению лекарственных средств в организме после нескольких дней (недель) их применения и вызвать дальнейшее ухудшение состояния больного. Следовательно, наиболее рациональным является назначение подобным больным антипсихотических препаратов с коротким периодом полувыведения.

6.9.2. Антидепрессанты и стабилизаторы настроения

Депрессивная симптоматика у больных в терминальной стадии носит транзиторный характер и требует в первую очередь психологической поддержки и особого внимания со стороны врача и близких. Интенсивность таких проявлений, как переживание потери, ощущение одиночества, безнадежности, тревога, печаль и духовные страдания, часто заслоняют собой физические мучения умирающих больных. Для таких больных характерна отгороженность от внешних социальных обстоятельств.

Более тяжелые проявления депрессии с классическими нейровегетативными признаками могут затруднять терапию и уход за такими больными. Например, многие типичные депрессивные признаки (такие, как анорексия, потеря веса, нарушение сна, утомляемость, двигательное торможение) являются также характерными клиническими симптомами в терминальной стадии самого заболевания.

У таких больных предпочтительным является использование антидепрессантов с минимальным набором побочных свойств, особенно связанных с антихолинергическим действием. К сожалению, мало что известно о применении современных антидепрессантов (флуоксетина, сертралина, пароксетина, венлафаксина, мirtазапина) в процессе терапии умирающего больного. При необходимости лекарственной терапии у больных с выраженным компонентом ажитации (бессонница, тревога) рекомендуется использовать антидепрессанты с седативными свойствами. Средством выбора в таких случаях может быть trazодон, особенно если принимать во внимание его незначительные антихолинергические и кардиотоксические свойства. В тех же случаях, когда в состоянии больного на первый план выступают такие явления, как повышенная утомляемость, заторможенность и седация, целесообразно использовать малые дозы антидепрессантов с минимальным седативным действием – нортриптилина (25 мг/сут) или флуоксетина (5–10 мг/сут).

Традиционно терапевтическое вмешательство направлено на лечение болезни или на продление жизни. Многие терминально больные не желают больше бороться за жизнь, но стремятся умереть в

покое и без боли в привычной домашней обстановке. Процесс лечения таких больных часто осложняется развитием дополнительно к основному заболеванию психических расстройств. Для предотвращения и купирования болевых симптомов, тревоги, психотических признаков, депрессии и мании необходимо разрабатывать эффективные схемы лекарственной терапии. Все чаще такие схемы используются в контексте хосписного движения, направленного на удовлетворение нужд умирающего больного, которое длительное время не удостоивалось внимания со стороны врачей и других специалистов-медиков. В настоящее время врачи-психиатры должны принимать большее участие в работе хосписов, которые нуждаются в экспертных рекомендациях по использованию психофармакотерапии.

Список рекомендуемой литературы

1. Белогурова М.Б. Клиническое использование гемопоэтических ростовых факторов. Практическая онкология 2003; 4(3): 183–90.
2. Бредер В.В., Бесова Н.С., Горбунова В.А. Анемия при химиотерапии злокачественных опухолей: эффективность эпрекса (эпоэтин альфа). Фарматека 2004; 18: 55–61.
3. Гершанович М.Л. Осложнения при химио- и гормонотерапии злокачественных опухолей. М.: Медицина, 1982; 224.
4. Гершанович М.Л., Филев В.А., Акимов М.А., Акимов А.А. Введение в фармакотерапию злокачественных опухолей. СПб: Satis, 1999; 144.
5. Дмитриева Н.В., Петухова И.Н., Смолянская А.З. Инфекционные осложнения в онкологической клинике. Практическая онкология 2001; 1: 18–20.
6. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств 2005 (12).
7. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний. Под ред. Н.И.Переводчиковой. М., 2010; 698.
8. Тутельян В.А., Батулин А.К., Васильев А.В. и др. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ. Методические рекомендации МР 2.3.1.1915-04. М., 2004; 36.
9. Тутельян В.А., Каганов Б.С., Исаков В.А. и др. Принципы диетического питания онкологических больных. Методические рекомендации. М., 2006; 25.
10. Шарифетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Возный Э.К. Лечебное питание онкологических больных: современный взгляд на проблему. Вопросы питания 2008; 77(3): 4–14.
11. Шумилкин В.Р., Хорошилов И.Е., Веретенникова З.М., Гуревич К.Я. Оценка питательного статуса. Пособие для врачей. СПб., 2007; 58.
12. Vidal. Справочник Видаль лекарственные препараты России-2004.
13. Питание и здоровье в Европе: новая основа для действий. Под ред. A.Robertson, C.Tirado, T.Lobstein et al. Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, N.96. Всемирная организация здравоохранения, 2005.
14. American Cancer Society. Nutrition for the Person with Cancer. A Guide for Patients and Families. Atlanta: American Cancer Society, Inc., 2000.
15. Brown J., Byers T., Thompson K., et al. Nutrition during and after cancer treatment: a guide for informed choices by cancer survivors. CA Cancer J Clin. 2001; 51: 153–87.
16. Brown R.O., Minard G. Parenteral nutrition. Modern Nutrition in Health and Disease. 10th ed. Eds. M.E.Shils et al. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
17. Comeau T.B., Epstein J.B., Migas C. Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: a review of current knowledge. Support Care Cancer 2001; 9: 575–80.
18. Giovannucci E. The epidemiology of vitamin D and cancer incidence and mortality: a review (United States). Cancer Causes Control. 2005; 16: 83–95.
19. Kushi L.H., Byers T., Doyle C., et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention. Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. CA Cancer J Clin. 2006; 56: 254–81.

20. Schattner M., Shike M. Nutrition support of the patient with cancer. *Modern Nutrition in Health and Disease*. 10th ed. Eds. M.E.Shils et al. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
21. Andre F., Schrigers D. Extravation at chemotherapy. In *Handbook of oncological emergencies*. Ed P.A.Kosmedis et al. 2005; 158: 37–43.
22. Bombardier C., Laine L., Reicin A. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of roferoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *New Engl. J. Med.* 2000; 343: 1520–8.
23. Di Palma M. Management of cancer pain. In *Handbook of oncological emergencies*. Ed P.A.Kosmedis et al. Taylor. Francis, 2005; 158: 140–147.
24. Donehower R.C., Abeloff M.D., Perry M.S. Chemotherapy. *Clin. Oncology* 1995; 34: 201–18.
25. Durkee Ch., Benson R. *Urology* 1980; XVI(2): 145–8.
26. Gerhartz H.H., Stern A.S., Wolf-Hornung B. Treatment of neutropenia in patients undergoing cancer chemotherapy. *Breakthrough in Cytotone Therapy: an overview of GM-CSF*. Ed. J.H.Scartte. R.S. Med Services 1991; 79–93.
27. Giffin I.D., Garnick M.B. *Cancer* 1981; 48(7): 1539–49.
28. Ilesic S., Ielic S. Renal failure and urologic emergencies in cancer patients. In *Handbook of oncological emergencies*. P.A.Kosmedis et al. 2005; 54–66.
29. Izumi I., Xu L., Tomaso E., Fukumura D., Jain R.K. Tumor biology: herceptin acts as an anti-angiogenic cocktail. *Nature* 2002; 416: 279–80.
30. Kosmidis P.A., Schrijvers D., Andre F., Rothery S. *Handbook of oncological emergencies*. European society for medical oncology. Taylor. Francis London. New York, 2005; 158.
31. Krantz S.B. *Blood* 1991; 77: 419–34.
32. Plourde P., Dyruff M., Dowsett M. Arimidex. Aneworal, once-a-day, aromatase inhibitor. I. *Steroid Biochem Molec. Biol.* 1995; 53: 175–9.
33. Smith J.W., Urba W.J., Curti B.B. The toxic and hematologic effects of interleukin-1 alpha administered in a phase I trial to patients with advanced malignancies. *J Clin. Oncol.* 1992; 10: 1141–52.
34. Stanworth S.I. Which groups of patients are transfused. *Vox Sanguinis* 2002; 83: 352–427.
35. Vassae I. Alkylating agents: cyclophosphamide, ifosfamide, melphalan, thiotepa, cheorambugil, busulfan. in *Handbook of chemotherapy in clinical oncology*. Ed. By. E.Cvitkovic et al. Scientific communication Int. 1993; 221–32.
36. Vogiatzis D., Brown W., Ilare E.M. Rectocolorectal tumours treated with a range of non-steroidal antiinflammatory drugs show altered cyclooxygenase-2 and cyclooxygenase-1 splice variant mRNA expression levels. *Carcinogenesis* 2001; 22(6): 869–74.
37. Wallace Y.L. Mechanisms of protection and healing current knowledge and future research. *Amer. J. Med.* 2001; 107: 115–69.

Пустая полоса

Пустая полоса

Э.К.Возный, Д.Д.Сакаева

ЕЖЕДНЕВНИК ВРАЧА-ОНКОЛОГА

Корректор – Селиверстова Е.?
Компьютерная верстка – Николаева И.А.
Дизайн обложки – Арясова Е.К.

Подписано в печать ??
Формат издания ??×??/16
Усл. печ. л. ??
Тираж ?? экз.
Заказ № ??

ООО «Издательство «Династия»
119019, Москва, Г-19, а/я 229

Отпечатано в ?????