

# СНК Онкологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова

## Гастроинтестинальные и кожные нежелательные явления химиотерапии

### **Выполнил:**

Студент 5 курса 21 группы  
лечебного факультета  
Жуликов Ярослав

### **Научный руководитель:**

к.м.н., ассистент кафедры онкологии  
ПМГМУ им. И.М. Сеченова  
Синельников Игорь Евгеньевич

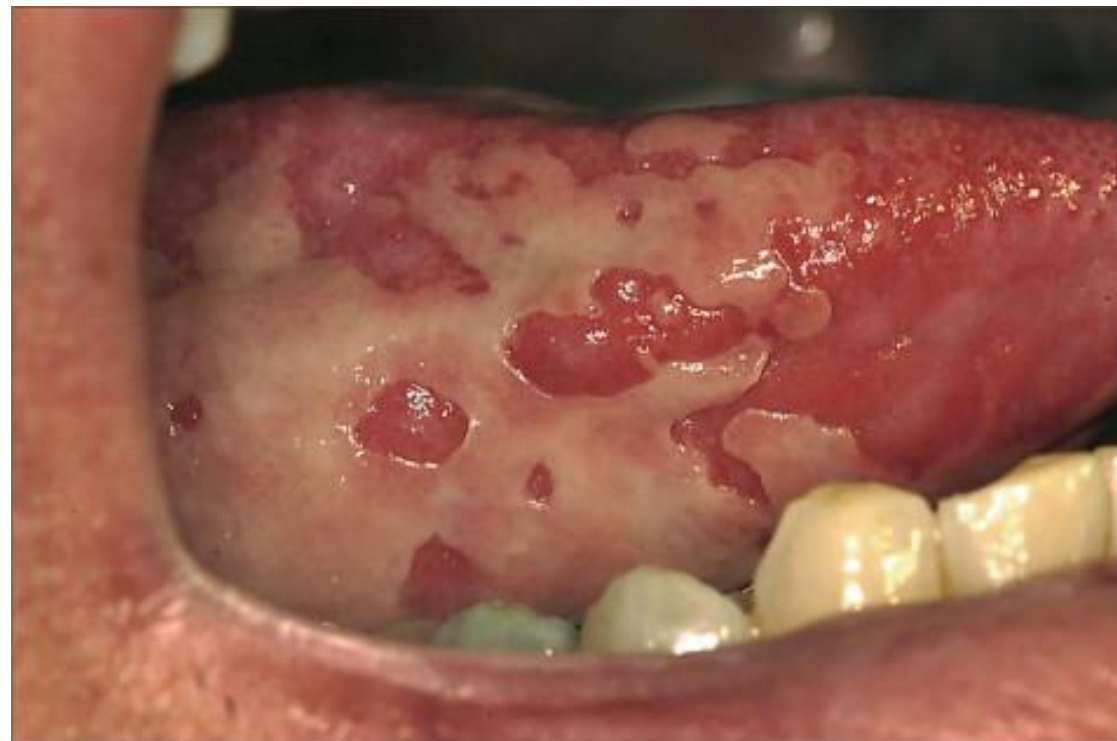


# **Гастроинтестинальные нежелательные явления**

# Оральный мукозит



**Figure 2:** Oral mucositis occurring during week 4 of radiation treatment. (Dose was 45 Gy; patient did not receive chemotherapy.) Image courtesy of Sol Silverman, DDS.



James J Sciubba, David Goldenberg.  
Oral complications of radiotherapy.  
Lancet Oncol 2006; 7: 175–83

# Химиопрепараты, ассоциированные с развитием орального мукозита

- Антиметаболиты: метотрексат, 5-фторурацил, цитарабин
- Антрациклиновые антибиотики: доксорубицин, эпирубицин
- Алкилирующие соединения (мелфалан)
- Таксаны (доцетаксел)

# Профилактика возникновения орального мукозита

- Чистка зубов два раза в день;
- Использование зубной нити;
- Полоскание полости рта после каждого приема пищи (хлоргексидин);
- Палифермин (keratinocyte growth factor-1) 60 µg/kg в течении 3 дней до начала высокодозной химиотерапии по поводу онкогематологических заболеваний с последующем аутологической трансплантацией стволовых клеток и 3 дней после трансплантации (II);
- Криотерапия 30 мин. в день для пациентов, получающих 5-ФУ (II);
- Бензидамин (НПВС) для пациентов получающих лучевую терапию по поводу рака головы и шеи (I);
- Низкоинтенсивная лазерная терапия (длина волны 650 nm и мощность 40 mW на 1 см<sup>2</sup> (II) .

# Криотерапия

Table. Patient Outcomes

Patient Group	Outcomes	Anticipated Absolute Effects (95% CI)		Relative Effect, RR (95% CI)	Quality of the Evidence (GRADE) <sup>7</sup>
		Risk With Control <sup>a</sup>	Risk With Cryotherapy <sup>a</sup>		
Adults receiving fluorouracil	Oral mucositis (any)	728	444 (379-524)	0.61 (0.52-0.72)	⊕⊕⊕⊖ Moderate
	Oral mucositis (severe)	300	120 (81-183)	0.40 (0.27-0.61)	⊕⊕⊕⊖ Moderate
Adults receiving high-dose melphalan	Oral mucositis (any)	824	486 (289-833)	0.59 (0.35-1.01)	⊕⊕⊖⊖ Low
	Oral mucositis (severe)	427	162 (85-308)	0.38 (0.20-0.72)	⊕⊕⊕⊖ Moderate

39%

41%

Philip Riley; Martin G. McCabe. Oral Cryotherapy for Preventing Oral Mucositis in Patients Receiving Cancer Treatment.

*JAMA Oncol.* 2016;2(10):1365-1366. doi:10.1001/jamaoncol.2016.2680

# Палифермин

Mucositis Grade	0	1	2	3	4
Palifermin					
1 week after therapy	36 (80%)	8 (17.8%)	1 (2.2%)	0	0
2 week after therapy	16 (35.6%)	24 (53.3%)	5 (11.1%)	0	0
Control					
1 week after therapy	5 (11.1%)	1 (2.2%)	39 (86.7%)	0	0
2 week after therapy	2 (4.4%)	2 (4.4%)	1 (2.2%)	8 (17.8%)	32 (71.1%)

Narges Gholizadeh, Masoumeh Mehdipoor. Palifermin and Chlorhexidine Mouthwashes in Prevention of Chemotherapy-Induced Mucositis in Children with Acute Lymphocytic Leukemia: a Randomized Controlled Trial.

# Степени мукозита

## Grade 1



Soreness/  
erythema

## Grade 2



Erythema, ulcers;  
can eat solid food

## Grade 3



Ulcers; requires  
liquid diet only

## Grade 4



Alimentation  
(nourishment)  
not possible

-Гигиена полости рта  
-Полоскание рта бензидамином,  
хлоргексидином раз в 2ч.  
- По необходимости  
антифунгицидные препараты,  
лидокаин

См. 1 +  
-Лидокаин для полоскания рта  
-Контроль массы тела, при  
уменьшении >10%-  
парентеральное питание

- см. 2+  
- Посевы с подозрительных  
участков  
- Антибиотики,  
антифунгицидные препараты  
- Парентеральное питание

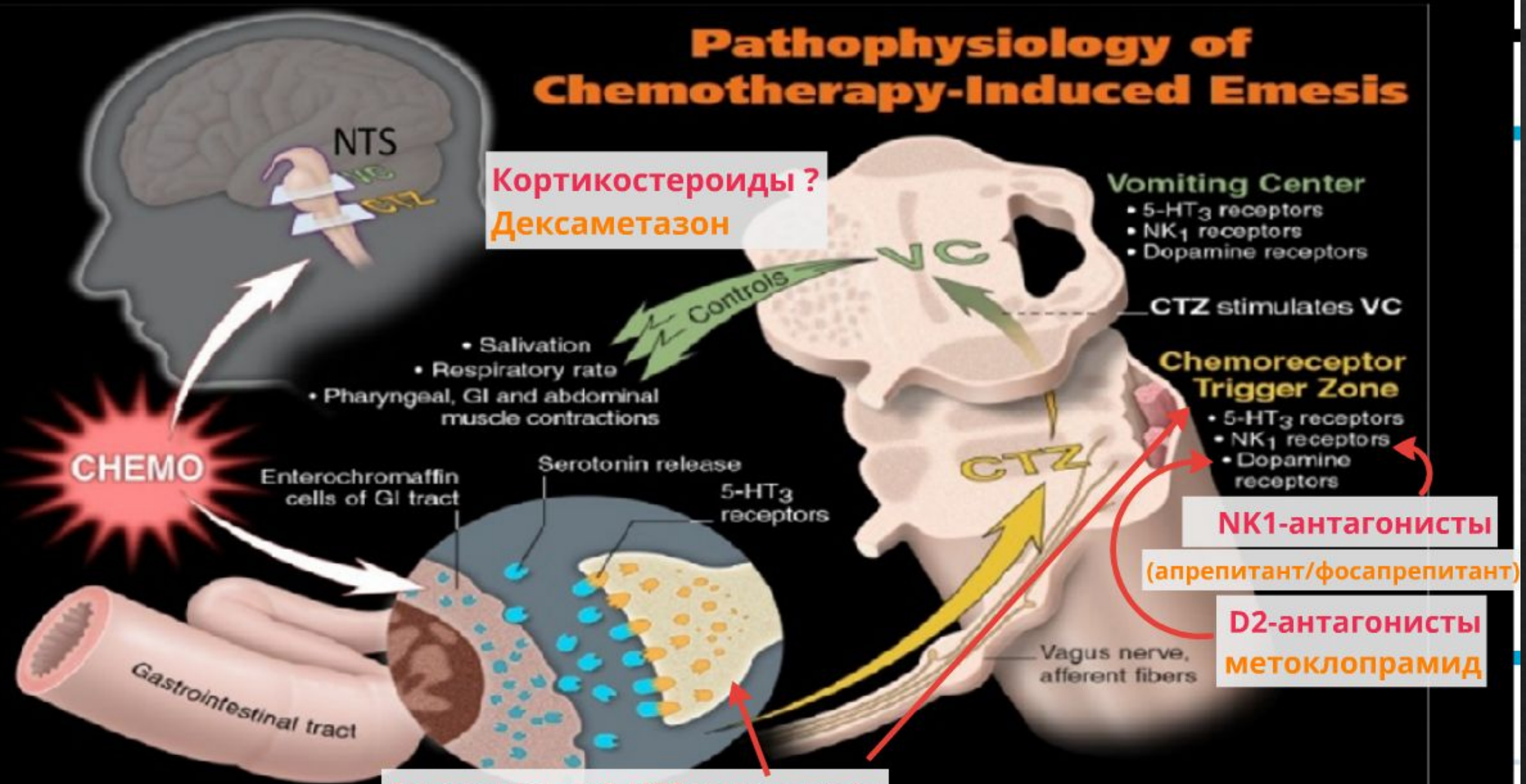
-см. 3+  
-Орошение полости рта р-  
ром соды ?  
-Морфин 0.3 мг/кг  
-Гидратационная терапия





# Тошнота и рвота

# Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Emesis



Кортикостероиды ?  
Дексаметазон

NK1-антагонисты

(апрепитант/фосапрепитант)

D2-антагонисты  
метоклопрамид

Антагонисты 5-HT<sub>3</sub> рецепторов  
ондасетрон, трописетрон,  
гранисетрон, палонсетрон

# Факторы риска

- Возраст (<50 лет)
- Женский пол
- Плохо контролируемая рвота на предыдущей ХТ
- Тревожные состояния
- Укачивания
- Курение
- Алкоголь
- Качество жизни (боль, слабость)
- Нарушение функции почек и печени

# Типы рвоты, ассоциированной с химиотерапией

**Острая-** в течении 24 ч. после введения химиопрепарата

**Отсроченная-** через 25-120 ч. после введения химиопрепарата

**Неконтролируемая-** возникает на фоне приема антиэметиков и требует дополнительного лечения

**Рефрактерная-** неэффективность профилактики и дополнительного лечения в предыдущих циклах химиотерапии

## Типы рвоты, ассоциированной с химиотерапией

**Условно-рефлекторная рвота**- классический условный рефлекс на химиотерапию и/или сопутствующие ей манипуляции. Формируется, когда противоопухолевая терапия сопровождается тошнотой и рвотой. Риск ее развития увеличивается пропорционально числу проведенных курсов и может сохраняться в течение длительного времени после окончания химиотерапии. Ведущую роль в формировании условного рефлекса играет многодневная умеренная или тяжелая тошнота.

# Принципы противорвотной терапии

1. Обязательность проведения, начиная с первого курса химиотерапии.
2. Введение антиэметиков до начала введения первого цитостатика.
3. Применение наиболее эффективных стандартных противорвотных комбинаций.
4. Применение каждого антиэметика, входящего в комбинацию, в адекватных дозах.
5. Соблюдение адекватной продолжительности противорвотной терапии.
6. Соблюдение необходимых для сохранения эффективной концентрации интервалов между приемами антиэметиков.

**Критерием эффективности противорвотной терапии- полное отсутствие рвоты и тошноты в течение 24 часов с момента введения противоопухолевых препаратов.**

# Разделение препаратов для внутривенного введения по эметогенности

<p><b>HIGH &gt;90%</b></p>	<p>                     Anthracycline/cyclophosphamide combination*                      Carmustine                      Cisplatin                      Cyclophosphamide <math>\geq 1500</math> mg/m<sup>2</sup>                      Dacarbazine                      Mechlorethamine                      Streptozocin                 </p>		
<p><b>MODERATE 30-90%</b></p>	<p>                     Alemtuzumab                      Azacitidine                      Bendamustine                      Carboplatin                      Clofarabine                      Cyclophosphamide &lt; 1500 mg/m<sup>2</sup>                      Cytarabine &gt; 1000 mg/m<sup>2</sup> </p>	<p>                     Daunorubicin                      Doxorubicin                      Epirubicin                      Idarubicin                      Ifosfamide                      Irinotecan                 </p>	<p>                     Oxaliplatin                      Romidepsin                      Temozolomide**                      Thiotepa                      Trabectedin                 </p>

# Разделение препаратов для внутривенного введения по эметогенности

LOW 10-30%	Aflibercept	Eribulin	Panitumumab
	Belinostat	Etoposide	Pemetrexed
	Blinatumomab	5-Fluorouracil	Pegylated liposomal doxorubicin
	Bortezomib	Gemcitabine	Pertuzumab
	Brentuximab	Ipilimumab	Temsirolimus
	Cabazitaxel	Ixabepilone	Topotecan
	Carfilzomib	Methotrexate	Trastuzumab-emtansine
	Catumaxumab	Mitomycin	Vinflunine
	Cetuximab	Mitoxantrone	
	Cytarabine $\leq 1000$ mg/m <sup>2</sup>	Nab- paclitaxel	
	Docetaxel	Paclitaxel	



# Разделение препаратов для внутривенного введения по эметогенности

MINIMAL

**< 10%**

Bevacizumab

Bleomycin

Busulfan

2-Chlorodeoxyadenosine

Cladribine

Fludarabine

Nivolumab

Ofatumumab

Pembrolizumab

Pixantrone

Pralatrexate

Rituximab

Trastuzumab

Vinblastine

Vincristine

Vinorelbine

# Разделение по эметогенности препаратов, применяемых per os

<b>HIGH &gt;90%</b>	Hexamethylmelamine Procarbazine		
<b>MODERATE 30-90%</b>	Bosutinib Ceritinib Crizotinib	Cyclophosphamide Imatinib Temozolomide	Vinorelbine
<b>LOW 10-30%</b>	Afatinib Axatinib Capecitabine Dabrafenib Dasatinib Everolimus Etoposide Fludarabine	Ibrutinib Idelalisib Lapatinib Lenalidomide Olaparib Nilotinib Pazopanib	Ponatinib Regorafenib Sunitinib Tegafur Uracil Thalidomide Vandetanib Vorinostat
<b>MINIMAL &gt;10%</b>	Chlorambucil Erlotinib Gefitinib Hydroxyurea Melphalan	Methotrexate L-Phenylalanine mustard Pomalidomide Ruxolitinib	Sorafenib 6-Thioguanine Vemurafenib Vismodegib

# Профилактика острой тошноты и рвоты

EMETIC RISK GROUP	ANTIEMETICS				
High Non-AC	5-HT <sub>3</sub>	+	DEX	+	NK <sub>1</sub>
High AC	5-HT <sub>3</sub>	+	DEX	+	NK <sub>1</sub>
Carboplatin	5-HT <sub>3</sub>	+	DEX	+	NK <sub>1</sub>
Moderate (other than carboplatin)	5-HT <sub>3</sub>	+	DEX		
Low	5-HT <sub>3</sub>	or	DEX	or	DOP
Minimal	No routine prophylaxis				

5-HT <sub>3</sub> = serotonin <sub>3</sub> receptor antagonist	DEX = DEXAMETHASONE	NK <sub>1</sub> = neurokinin <sub>1</sub> receptor antagonist such as APREPITANT or FOSAPREPITANT or ROLAPITANT or NEPA (combination of netupitant and palonosetron)	DOP = dopamine receptor antagonist
--	---------------------	--	------------------------------------

# Профилактика отсроченной тошноты и рвоты

EMETIC RISK GROUP	ANTIEMETICS
High Non-AC	<b>DEX</b> or (if APR 125mg for acute: ( <b>MCP</b> + <b>DEX</b> ) or ( <b>APR</b> + <b>DEX</b> ))
High AC	None or (if APR 125mg for acute: <b>DEX</b> or <b>APR</b> )
Carboplatin	None or (if APR 125mg for acute: <b>APR</b> )
Oxaliplatin, or anthracycline, or cyclophosphamide	<b>DEX can be considered</b>
Moderate (other)	No routine prophylaxis
Low and Minimal	No routine prophylaxis

**DEX** = DEXAMETHASONE

**MCP** = METOCLOPRAMIDE

**APR** = APREPITANT

# Дозировки препаратов по рекомендациям RUSSCO

Группа	Препарат	День 1	День 2	День 3	День 4
Блокаторы NK1-рецепторов	Апрепитант или	125 мг внутрь 1 раз в день за 60 мин до ХТ	80 мг внутрь 1 раз утром	80 мг внутрь 1 раз утром	—
	Фосапрепитант	150 мг в/в, капельно (однократно), за 30 минут до химиотерапии	—	—	—
Блокатор 5-HT <sub>3</sub> -рецепторов	Палонсетрон <sup>3</sup>	0,25 мг в/в или 0,5 мг внутрь за 30–60 минут до ХТ	—	—	—
	Ондансетрон <sup>*</sup>	8 мг в/в или 8–16 мг <sup>4</sup> внутрь за 30–60 минут до ХТ	—	—	—
	Гранисетрон	1–3 мг в/в или 2 мг внутрь за 30–60 минут до ХТ	—	—	—
	Трописетрон	5 мг в/в или внутрь за 30–60 минут до ХТ	—	—	—
Глюкокортикоид	Дексаметазон <sup>*2</sup>	12 мг внутривенно 1 раз за 30–60 минут до ХТ	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день	8 мг внутрь или в/м 2 раза в день, до 5 дней
± Бензодиазепины	Лорезепам	0,5–2,0 мг внутрь или внутривенно каждые 4–6 ч.			

# Дозировки препаратов согласно рекомендациям MASCC 2016

Группа	Препарат	Группа эметогенности	День 1	День 2	День 3	День 4
Глюкокортикоиды	Дексаметазон	Высокая	20 мг/кг (моно)	-	8 мг/кг	8 мг/кг
			12 мг/кг с антагонистами 5-НТЗ	8 мг/кг	8 мг/кг	8 мг/кг
		Умеренная	8 мг/кг	8 мг/кг	8 мг/кг	-
		Низкая	4-8 мг/кг	-	-	-
Блокаторы NK1-рецепторов	Апрепитант/ Фосапрепитант	Высокая	125 мг APR/ 150 мг FAPR	80 мг APR	80 мг APR	-
		Невысокая	125 мг APR/ 150 мг FAPR	-	-	-
	Ролапитант	Все	180 мг	-	-	-
	Нетупитант/ Палонсетрон	Все	300 мг нетупитант/ 0.5 мг палонсетрон	-	-	-
Блокатор 5-НТЗ-рецепторов	Палонсетрон	Внутривенно	0.25 мг	-	-	-
		Орально	0.5 мг	-	-	-
	Трописетрон	Любая форма	0.5	-	-	-
	Гранисетрон	Внутривенно	1 мг/ 0.01 мг/кг	-	-	-
		Орально	2 мг	-	-	-
	Ондасетрон	Внутривенно	8 мг/ 0.15 мг/кг	-	-	-
Орально		16 мг	-	-	-	

# Степени тошноты и рвоты

Степень	1	2	3	4
Тошнота	Снижение аппетита без изменений пищевых предпочтений	Уменьшение объема потребляемой пищи без снижения веса и дегидратации	Значимое уменьшение количества принимаемой пищи, дегидратация	Жизнеугрожающая ситуация
Рвота	1 эпизод в 24 ч.	2-5 эпизодов в 24 ч.	>6 эпизодов в 24 ч.	Жизнеугрожающая ситуация
Лечение	-	в/в введение растворов <24ч.	в/в введение растворов >24ч.	Экстренная госпитализация

BREAKTHROUGH TREATMENT FOR CHEMOTHERAPY-INDUCED NAUSEA/VOMITING<sup>h,y</sup>RESPONSE TO  
BREAKTHROUGH  
ANTIEMETIC TREATMENTSUBSEQUENT  
CYCLESAny  
nausea/  
vomiting

The general principle of breakthrough treatment is to add one agent from a different drug class to the current regimen.

(order does not imply preference)

- Atypical antipsychotic:<sup>j</sup>
  - Olanzapine 10 mg PO daily<sup>z</sup>
- Benzodiazepine:<sup>j</sup>
  - Lorazepam 0.5–2 mg PO/SL/IV every 6 h
- Cannabinoid:<sup>j</sup>
  - Dronabinol 5–10 mg PO every 3–6 h
  - Nabilone 1–2 mg PO BID
- Other:
  - Haloperidol 0.5–2 mg PO/IV every 4–6 h<sup>i</sup>
  - Metoclopramide 10–20 mg PO/IV every 4–6 h<sup>i</sup>
  - Scopolamine transdermal patch 1 patch every 72 h
- Phenothiazine:<sup>j</sup>
  - Prochlorperazine 25 mg supp pr every 12 h or 10 mg PO/IV every 6 h<sup>i</sup>
  - Promethazine 25 mg supp pr every 6 h or 12.5–25 mg PO/IV (central line only) every 4–6 h<sup>i</sup>
- Serotonin 5-HT<sub>3</sub> antagonists:<sup>j</sup>
  - Dolasetron 100 mg PO daily
  - Granisetron 1–2 mg PO daily or 1 mg PO BID or 0.01 mg/kg (maximum 1 mg) IV daily or 3.1 mg/24-h transdermal patch every 7 days
  - Ondansetron 16 mg PO/IV daily
- Steroid:<sup>j</sup>
  - Dexamethasone 12 mg PO/IV daily

Nausea and  
vomiting  
controlledContinue  
breakthrough  
medications, on a  
schedule, not PRNNausea and/  
or vomiting  
uncontrolledRe-evaluate and  
consider dose  
adjustments and/  
or sequentially add  
one agent from a  
different drug classConsider  
changing  
antiemetic therapy  
to higher level  
primary treatment  
for next cycle



# Диарея

## Основные препараты, ассоциированные с развитием диареи:

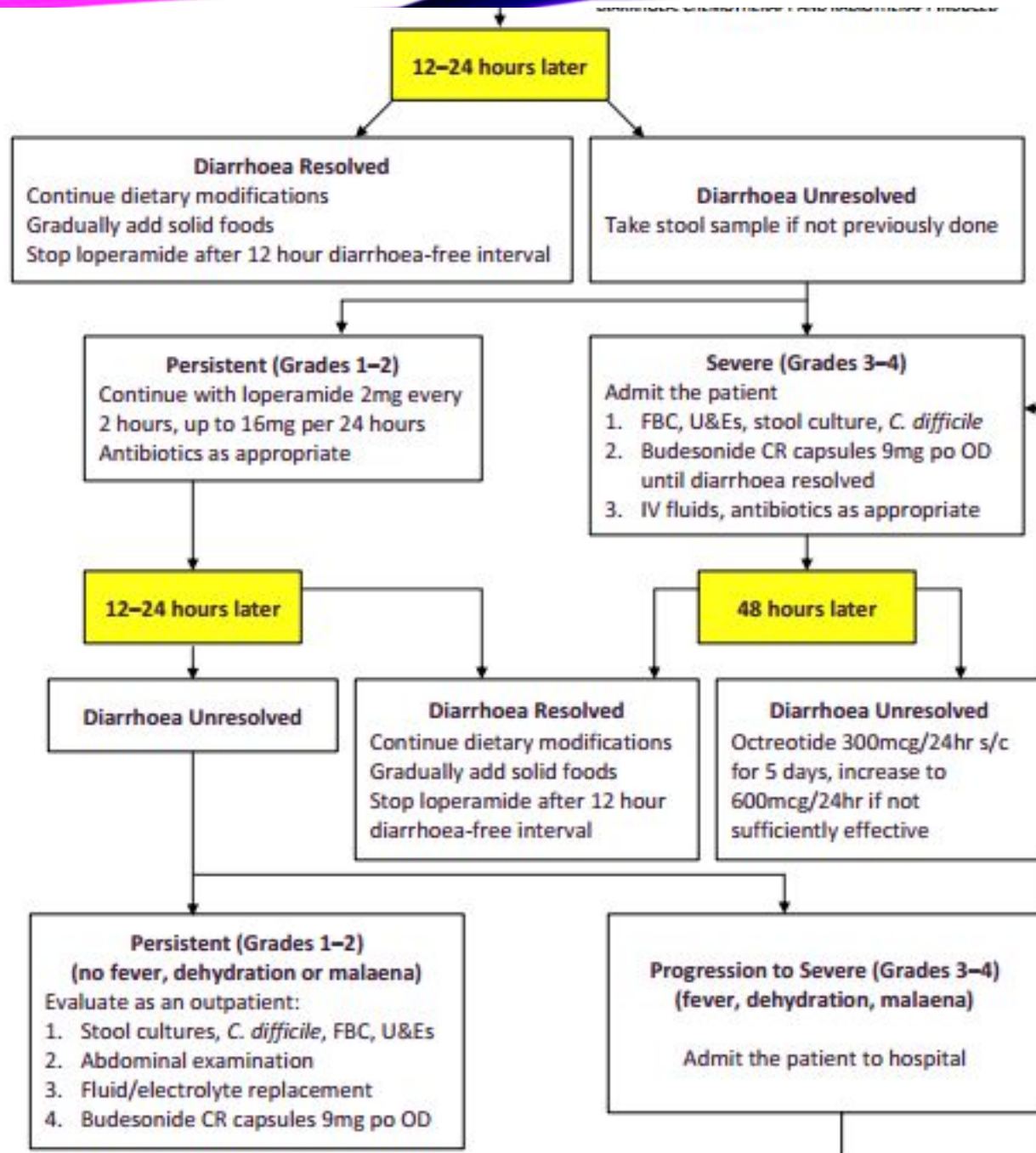
-Фторпиримидины (5-ФУ, капецитабин)

-Ингибиторы TOP1 (иринотекан)

-Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб, акситиниб, эрлотиниб, gefитиниб и др.)

# Оценка степени диареи

Степень	1	2	3	4
Частота испражнений	<4 раз в день	4-6 в день	7-10 в день	> 10 в день
Лечение	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Диета</li><li>2. Лоперамид (4 мг одномоментно, по 2 мг после каждого стула до 16 мг)</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Временная отмена препарата</li><li>2. Диета</li><li>3. Лоперамид</li><li>4. Фторхинолоны</li><li>5. Внутривенная гидратация &lt;24ч.</li><li>6. Возвращение к прежним дозам препарата</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Временная отмена препарата</li><li>2. Диета</li><li>3. Госпитализация</li><li>4. Лоперамид</li><li>5. Фторхинолоны</li><li>6. Внутривенная гидратация &gt;24ч.</li><li>7. Редукция дозы на 20%</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Отмена препарата</li><li>2. Экстренная госпитализация</li></ol>



# Дифференциальная диагностика

<b>Drug Adverse Effects</b>	Antibiotics, magnesium-containing antacids, antihypertensives, colchicine, digoxin, iron, lactose, laxatives, methyldopa, metoclopramide, misoprostol, potassium supplements, propranol, theophylline
<b>Concurrent Disease</b>	Diabetes, hyperthyroidism, inflammatory bowel disease (Crohn's disease, diverticulitis, gastroenteritis, HIV/AIDS, ulcerative colitis), obstruction (tumour-related)
<b>Viral Infection</b>	Norwalk virus, Rotavirus
<b>Bacterial Infection</b>	<i>Clostridium difficile</i> ( <i>C. diff</i> ), <i>Clostridium perfringens</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Giardia lamblia</i> , <i>Cryptosporidium</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Campylobacter</i>
<b>Diet</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Alcohol, milk and dairy products</li><li>• Caffeine-containing products</li><li>• High-fibre foods (raw fruits and vegetables, nuts, seeds, whole-grain products, dried legumes)</li><li>• High-fat foods (deep-fat-fried foods, high-fat-containing foods)</li><li>• Lactose intolerance or food allergies</li><li>• Hot and spicy foods</li><li>• Gas-forming foods and beverages (cabbage, cauliflower, dried legumes, melons, carbonated beverages)</li></ul>
<b>Psychological Factors</b>	Stress

# Клинический случай

Женщина 58 лет, обратилась по поводу стойкой диареи, неподдающейся лечению на фоне химиотерапии (5-ФУ, блеомицин, цисплатин, метотрексат) по поводу плоскоклеточного рака языка. Пять месяцев назад проводилась лучевая терапия, последний цикл химиотерапии закончился 22 дня назад. За четыре дня до госпитализации появилась диарея, сопровождающаяся спастическими болями в правой подвздошной области, тошнота, сухость во рту и скудной примесью крови в кале. Принимала лоперамид, облегчения это не приносила, была вынуждена госпитализироваться. Температура 36.1, пульс 122 в мин., ЧД 16 в мин., АД 145/90. На второй день госпитализации температура 37.4, ЧСС 150, АД 130/90.

Robert E. Scully et al. Case reports of the Massachusetts General Hospital.  
The New England Journal of medicine 1994

# Гемограмма

Table 1. Hematologic Laboratory Values.

VARIABLE	FIRST HOSPITAL DAY	THIRD HOSPITAL DAY	FOURTH HOSPITAL DAY
Hematocrit (%)	42.2	39.7	42.6
White-cell count (per mm <sup>3</sup> )	9,500	28,100	31,900
Differential count (%)			
Neutrophils		70	
Band forms		26	
Lymphocytes		1	
Monocytes		3	
Platelet count (per mm <sup>3</sup> )	288,000		158,000
Prothrombin time	Normal		
Partial-thromboplastin time	Normal		

## КТ

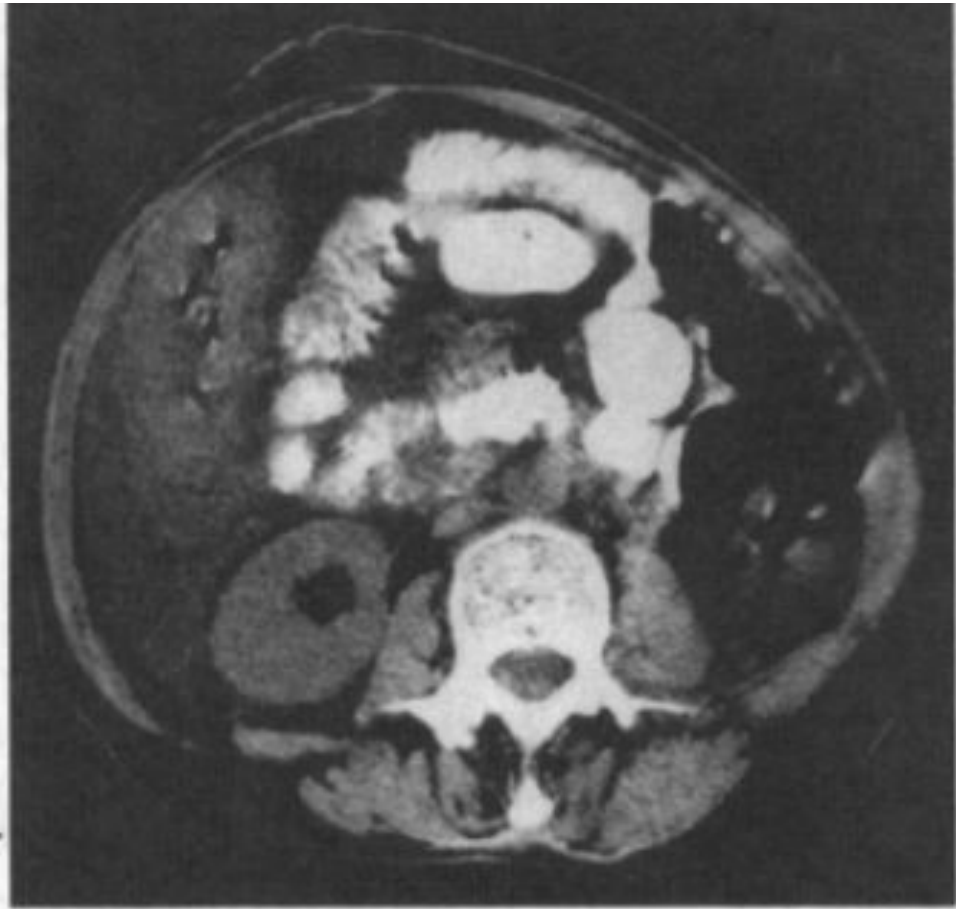


Figure 1. CT Scan of the Abdomen, Demonstrating Prominent Thickening of the Wall of the Hepatic Flexure and Descending Colon.

Вечером третьего дня госпитализации появилась спутанность сознания, рН 7.39. На четвертый день температура 38.4, пульс 148, АД 125/70. Вечер четвертого дня пациентка отвечает только на болевые раздражения.

# Оперативное вмешательство



Figure 3. Close-up View of an Area of the Colonic Mucosa with Severe Involvement.

Patches of green-brown exudate and hemorrhage are evident.

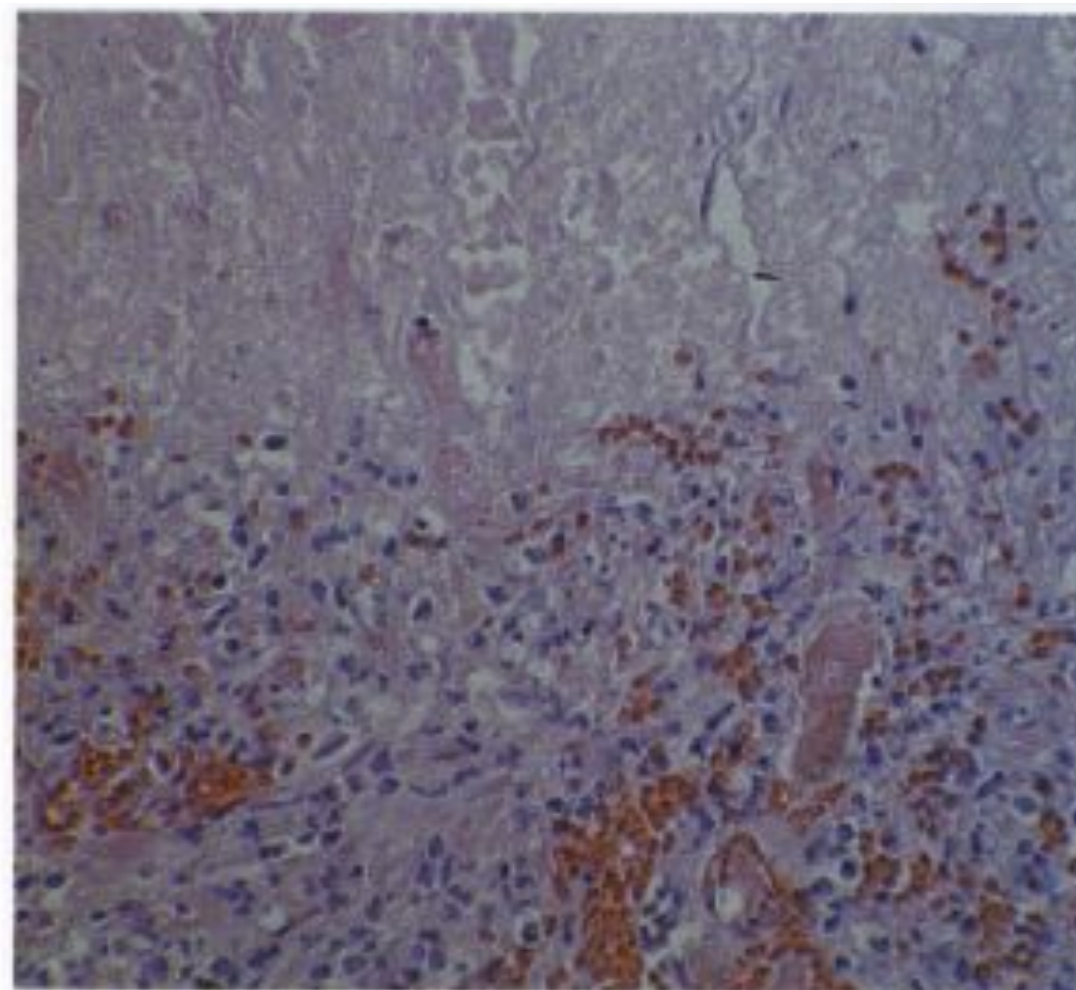


Figure 5. Necrotic Mucosa, Containing Ghosts of Crypts (Top) ( $\times 180$ ).

The underlying tissue is inflamed and focally hemorrhagic, with intravascular fibrin thrombi.



# Диагноз

Геморрагический колит с трансмуральным некрозом, ассоциированный с энтерогеморагической *E. coli* O157:H7.

# Задержка стула

**Препараты, прием которых ассоциирован с возникновением задержки стула:**

1. Винкаалкалоиды (винкристин, навельбин)
2. Ингибиторы TOP1 (иринотекан)
3. Антиметаболиты (гемцитабин)
4. Ингибиторы ароматазы (армидекс)
5. Антиандрогены (касодекс)
6. Соединения платины (карбоплатин, оксалиплатин)
7. Таксаны (паклитаксел)

# Степени задержки стула

Степень	1	2	3	4
Запор	Периодические симптомы, непостоянный прием смягчителей стула, слабительных, клизм, диета.	Постоянные симптомы, постоянный прием смягчителей стула, слабительных, клизм, диета.	Более 3х дней без стула на фоне соответствующий поддерживающей терапии. Абдоминальная боль.	Температура >38 С, острая абдоминальная боль. Жизнеугрожающая ситуация (обструкция, мегаколон)

# Препараты для лечения запоров

<b>Oral Laxatives:</b>	<b>Type</b>	<b>Action</b>
Sennosides	Peristalsis stimulating - anthracenes	Reduces water and electrolyte absorption and purgative action
Bisacodyl	Peristalsis stimulating – polyphenolic	Reduces water and electrolyte absorption and purgative action
Polyethylene glycol (PEG)	Predominantly softening - osmotic cathartic	Increases fluid and purgative action
Lactulose	Predominantly softening – osmotic laxative	Retain water in small bowel
Sorbitol	Predominantly softening – osmotic cathartic	Retain water in small bowel
Sodium docusate	Predominantly softening - surfactant	Detergent, increase water penetration
Methyl cellulose	Predominantly softening – bulk forming agent	Normalizes stool volume
Magnesium sulfate	Predominantly softening – saline laxative	Retain water and strong purgative action
<b>Rectal Laxatives:</b>	<b>Type</b>	<b>Action</b>
Bisacodyl suppository	Peristalsis stimulating – polyphenolic	Evacuates stool from rectum or stoma: for colonic inertia
Glycerin suppository	Predominantly softening – osmotic laxative	Softens stool in rectum or stoma
Phosphate enema	Peristalsis stimulating – saline laxative	Evacuates stool from lower bowel
Oil enema	Predominantly softening – lubricant laxative	Softens hard impacted stool

# Алгоритм действия при 3-4 степени задержки стула

<p><b>GRADE 3 AND/OR the presence of either:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No bowel movement for &gt;3 days and not responding to a bowel protocol</li> <li>• Increasing abdominal pain &amp; distention</li> </ul>	<p><b>GRADE 4 AND/OR the presence of either:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Temperature <math>\geq 38^{\circ}\text{C}</math></li> <li>• Acute abdominal pain and distention (+/- nausea or vomiting)</li> <li>• Sensory loss (+/- motor weakness)</li> </ul>
--	--



<b>URGENT:</b> Requires medical attention within 24 hours	<b>EMERGENT:</b> Requires IMMEDIATE medical attention
<b>Patient Care and Assessment</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Collaborate with physician:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- To rule out other causes or concomitant causes of constipation (e.g. bowel obstruction and spinal cord compression) <b>See Alert Guidelines in Resources Section below</b></li> <li>- Need for further patient assessment at clinic or if patient requires hospital admission</li> </ul> </li> <li>• Lab and diagnostic tests that may be ordered:               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Complete blood count and electrolyte profile</li> <li>- Abdominal X-ray or CT scan</li> </ul> </li> </ul> <p>* Avoid suppositories, enemas, disimpaction, or rectal exams if patient neutropenic or has low platelets</p>
<b>Dietary Management</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• If patient unable to maintain adequate daily oral intake, IV hydration may be required to replace lost fluid and electrolytes</li> <li>• Patients with possible bowel obstruction will be NPO</li> <li>• Depending on severity, IV hydration, enteral or parenteral (TPN) nutrition may be indicated</li> </ul>
<b>Pharmacological Management</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avoid/discontinue any medications that may cause or exacerbate constipation in collaboration with physician and pharmacist</li> <li>• Enema, disimpaction may be needed</li> <li>• <b>See BCCA Bowel Protocols in Resources Section below</b></li> </ul> <p><b>Appendix A: Pharmacological Agents that may be used to Manage Constipation below</b></p>

# Гепатотоксичность

Печёночно-клет.	Холестатический	Смешанный
Ацетаминофен	Амоксиклав/Клавулан	Амитриптилин
Аллопуринол	овая кислота	Азатиоприн
Амиодарон	Анаболические	Верапамил
Изониазид	стероиды	Каптоприл
Кетоконазол	Пероральные	Клиндамицин
Лизиноприл	контрацептивы	Нитрофураны
Метотрексат	Трициклические	Нитрофураны
НПВП	антидепрессанты	Сульфаниламиды
Омепразол	Фенотиазины	Триметоприм
Рифампицин	Эритромицин	Фенобарбитал
Статины	Эстрогены	Эналаприл
Тетрациклин		

# Таргетные препараты, обладающие гепатотоксичностью

## Kinase inhibitors

Axitinib	Bosutinib
Crizotinib	Dasatinib
Erlotinib/	gefitinib
Imatinib	<b>Lapatinib</b> . . .
Nilotinib	Pazopanib
Ponatinib	Regorafenib
Ruxolitinib	Sorafenib
Sunitinib	Vandetanib
<b>Vemurafenib</b>	

## m-TOR inhibitors

Everolimus  
Temsirolimus  
**Ado-trastuzumab  
emtansine**  
**Immunotherapy**  
Interferon alfa-2b  
Pegylated interferon alfa  
(IFN-alfa)  
Ipilimumab

# ДИАГНОСТИКА

- a) тщательный сбор информации о принимаемых препаратах, включая дозировку и длительность приема;
- b) исключение вирусного, алкогольного, аутоиммунного гепатита и других патологических, при всегда необходимо помнить о возможности наложения действия лекарства на уже имеющееся заболевание печени;
- c) динамический морфологический контроль.



# Оценка степени гепатотоксичности

Параметр	Степени гепатотоксичности			
	I	II	III	IV
Щелочная фосфатаза (ЩФ)	< 2,5 раз выше нормы	2,5–5 раз выше нормы	> 5–20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
Билирубин	1,5 раза выше нормы	> 1,5–3 раза выше нормы	> 3–10 раз выше нормы	> 10 раз выше нормы
Гамма-глутамилтранспептидаза (ГТП)	< 2,5 раз выше нормы	> 2,5–5 раз выше нормы	> 5–20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
АСТ	< 2,5 раз выше нормы	2,5–5 раз выше нормы	> 5–20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
АЛТ	< 2,5 раз выше нормы	2,5–5 раз выше нормы	> 5–20 раз выше нормы	> 20 раз выше нормы
Гипоальбуминемия	> 3 г/дл	3–2 г/дл	< 2 г/дл	–
МНО*	> 1–1,5	> 1,5–2,0	> 2,0	–
Дисфункция/печеночная недостаточность	Нет	Нет	Астериксис (порхающий тремор)	Энцефалопатия или кома
Портальный кровоток	Норма	Снижен	Реверсивный/ретроградный кровоток	–

# Лечение

На первом этапе гептрал вводят внутривенно, капельно или струйно, медленно в высокой дозе 1600 мг / сут (до устойчивой нормализации функционального состояния печени, обычно 2–3 недели) с последующим переходом на оральный прием в стандартной (800 мг / сут) или высокой (1600 мг / сут) дозе.

- При хронической печеночной недостаточности в период ремиссии необходимо принимать курсовые дозы S-аденозил-L-метионина 400–800–1600 мг / сутки, которые можно повторять (продолжительность курса лечения определяется врачом индивидуально).
- Следует отметить, что назначение S-аденозил-L-метионина патогенетически обосновано при затяжном течении лекарственного гепатита даже в отсутствие клинико-биохимического синдрома холестаза. Курсовые дозы – 400–800 мг / сут, продолжительность курса не менее 30 дней.
- Возможно применения S-аденозил-L-метионина как в монорежиме, так и в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой 10–15 мг / кг в 2–3 приема до разрешения холестаза.



# **Кожные нежелательные явления**

# Ладонно-подошвенный синдром



# Профилактика

1. Проинформировать пациента о мерах профилактики и необходимости незамедлительного обращения к врачу при появлении первых признаков ЛПС или ЛПКР.
2. Проводить осмотр кожи ладоней и подошв на каждом визите пациента.
3. При выявлении факторов риска (гиперкератоз, экзема, грибковые заболевания и др.) пациент должен быть осмотрен совместно с дерматологом для определения сопутствующей терапии.

# ЛАДОННО-ПОДОШВЕННЫЙ СИНДРОМ

## ХИМИОТЕРАПИЯ

75% КЕЛИКС

60% КАПЕЦИТАБИН, ДОКСОРУБИЦИН

40% 5-ФТОРУРАЦИЛ ДЛИТЕЛЬНЫЕ ИНФУЗИИ

35% ДОЦЕТАКСЕЛ, ЦИТАРАБИН 100 мг/м<sup>2</sup>

18% ПАКЛИТАКСЕЛ, МЕТОТРЕКСАТ

12% ЦИКЛОСОФАН, ЦИСПЛАТИН, ВЕПЕЗИД

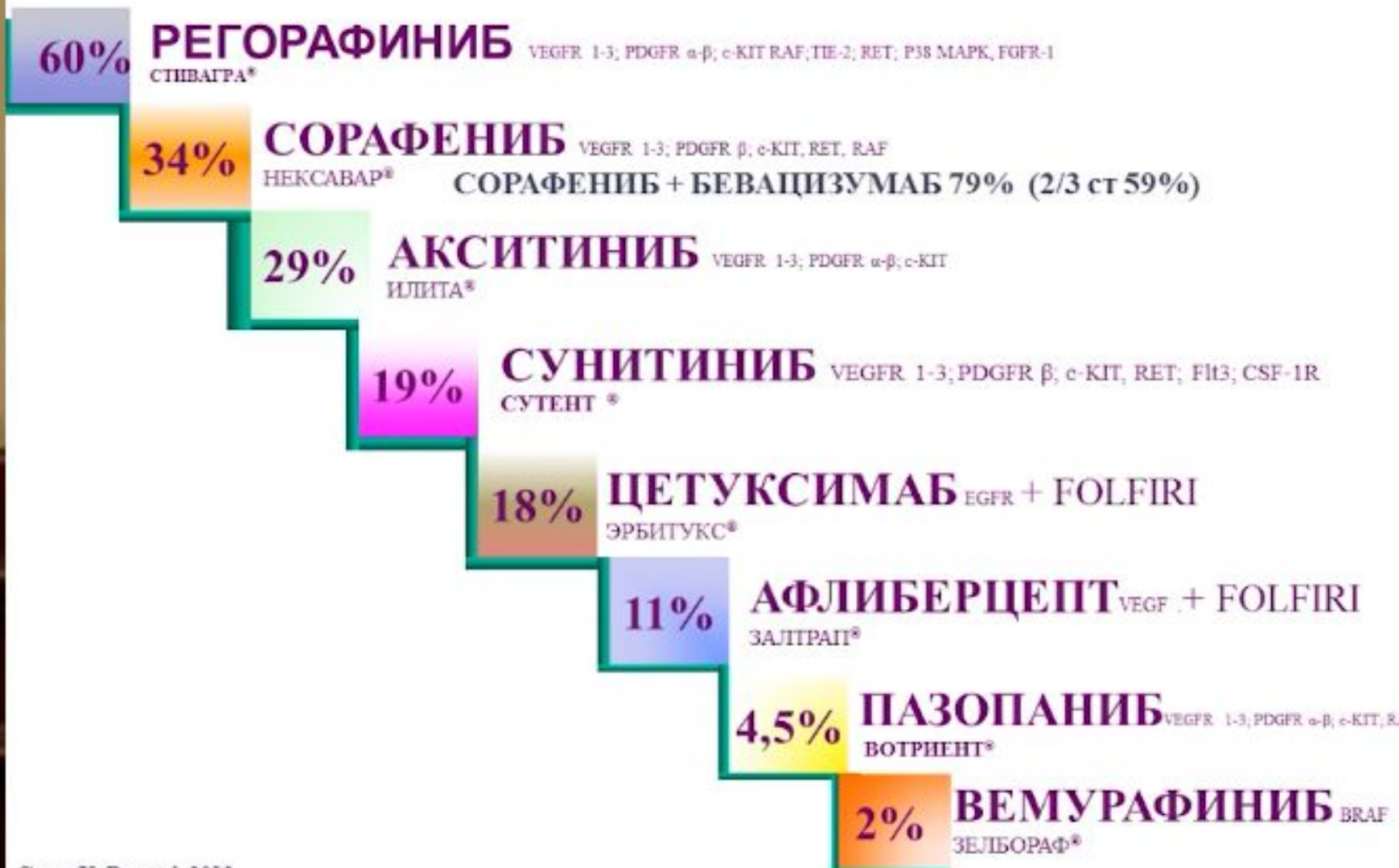
4% ВИНОРЕЛЬБИН, ИРИНОТЕКАН

2% ЭПИРУБИЦИН

\* Взято из презентации к.м.н. Кононенко И.Б. «Коррекция ладонно-подошвенного синдрома и ладонно-подошвенной кожной реакции»

# ЛАДОННО-ПОДОШВЕННАЯ КОЖНАЯ РЕАКЦИЯ

## СПЕЦИФИЧЕСКИЙ ПОБОЧНЫЙ ЭФФЕКТ МУЛЬТИКИНАЗНЫХ ИНГИБИТОРОВ



\* Взято из презентации К.М.Н. Кононенко И.Б. «Коррекция ладонно-подошвенного синдрома и ладонно-подошвенной кожной реакции»

# Ладонно-подошвенный синдром

## Химиотерапия

- Выделение препаратов потными железами;
- Прямое цитотоксическое действие;
- Кожа ладоней и стоп часто травмируется → воспаление.

## Таргетная терапия

- Повреждение и гибель кератиноцитов (Flt3, PDGFR, RET);
- Нарушение трофики (VEGF, PDGFR);
- Кистозные изменения апокриновых желез;



# Симптоматика

ПРЕПАРАТЫ	Таксаны	Антрациклины и антиметаболиты	Мультикиназные ингибиторы
Предвестники	Дизестезия или парестезия (покалывание, онемение), гиперчувствительность к горячему (воде, предметам)		
Клинические проявления	Отек, пятнисто-папулезные высыпания, эритема	Эритема, отек, шелушение (десквамация), трещины	Гиперкератоз, эритема, пузыри, окруженные ободком эритемы
Локализация на подошвах и ладонях	Дорсальная поверхность	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вентральная поверхность</li> <li>• Диффузное поражение</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вентральная поверхность</li> <li>• Локальное поражение</li> <li>• Преимущественно в местах наибольшего трения, давления, травматизации – феномен Кебнера*:</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. дистальные фаланги пальцев;</li> <li>2. выпуклые части стопы;</li> <li>3. область межфаланговых сочленений;</li> <li>4. боковые поверхности пальцев.</li> </ol>
Изменения ногтей	Онихолизис**	Гиперкератоз	Подногтевые гематомы

# ЛПС

## Химиотерапия



- Симметричное
- Генерализованная эритема, отек
- Чаще ладони
- Дизестезия

## Таргетная терапия



- Ассиметричное
- Локальная эритема, плотные волдыри с гиперкератозом в центре
- Чаще стопы
- Дизестезия, гиперкератоз
- Феномен Фейнера**- поражение кожи в местах опоры и наибольшего трения

# Степень ЛПС



<b>I степень</b>	<b>II степень</b>	<b>III степень</b>
<p>Минимальные клинические проявления: эритема, отек или гиперкератоз.</p> <p>Нет боли.</p> <p>Нет нарушения повседневной активности.</p>	<p>Умеренные клинические проявления: шелушение, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз.</p> <p>Контактная болезненность.</p> <p>Ограничение повседневной активности (приготовление еды, обращение с предметами, работа по дому).</p>	<p>Выраженные клинические проявления: шелушение, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз.</p> <p>Болезненность.</p> <p>Ограничение самообслуживания (умывание, туалет, одевание и раздевание, прием лекарств).</p>

# ФАКТОРЫ РИСКА

- противоопухолевый препарат, доза, длительность инфузии, комбинация двух и более препаратов;
- возраст < 65 лет;
- женский пол;
- нарушения почечной функции;
- нарушение печеночной функции;
- сопутствующие кожные заболевания (себорея, гипергидроз, дерматиты);
- алкоголизм;
- перегревание тела (горячие водные процедуры, активная физическая нагрузка, климат);
- повышенная кровоточивость;
- ожирение (повышенное давление на подошвы, трение в местах физиологических складок, сгибов).

# Лечение

## ГИПЕРКЕРАТОЗ

### КЕРАТОЛИТИЧЕСКИЕ КРЕМЫ

- ✓ МОЧЕВИНА 15-50%
- ✓ САЛИЦИЛОВАЯ К-ТА 1-10%
- ✓ КОМБИНИРОВАННЫЕ (КЕРАСАЛ)

- ✓ РАСТВОРЯЮТ КЕРАТИН
- ✓ УДАЛЕНИЕ ОРОГОВЕВШИХ КЛЕТОК
- ✓ СМЯГЧЕНИЕ
- ✓ УВЛАЖНЕНИЕ
- ✓ ТОЛЬКО НА УЧАСТКИ ГИПЕРКЕРАТОЗА.

## СУХОСТЬ, ШЕЛУШЕНИЕ, ПОВРЕЖДЕНИЯ КОЖИ

### СМЯГЧАЮЩИЕ, ЗАЖИВЛЯЮЩИЕ КРЕМЫ

- ✓ КРЕМ ЭЛИМА®
- ✓ КРЕМ ЛЕКАРЬ
- ✓ КРЕМЫ С АЛЬГИНАТОМ НАТРИЯ

- ✓ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ
- ✓ СМЯГЧЕНИЕ
- ✓ УВЛАЖНЕНИЕ
- ✓ ЗАЖИВЛЕНИЕ
- ✓ РЕГЕНЕРАЦИЯ

## ВОСПАЛЕНИЕ ВОЛДЫРИ

### МАЗИ

- ✓ КЛОБЕТАЗОН 0,05% ± САЛИЦИЛОВАЯ К-ТА 3,5%
- ✓ С ГАММАМЕЛИСОМ (ВАЗОКОНСТРИКТОР)

- ✓ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ
- ✓ НА ВОСПАЛЕННЫЕ УЧАСТКИ
- ✓ КОРТИКОСТЕРОИДЫ НЕ БОЛЕЕ 14 ДНЕЙ

# Лечение осложнений

## КОНСУЛЬТАЦИЯ ДЕРМАТОЛОГА!

**ИНФЕКЦИИ, ЯЗВЫ,  
ТЕРЦИНЫ**



**МАЗИ**

- ✓ **АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЕ**
- ✓ **КОМБИНИРОВАННЫЕ**  
КОРТИЗОН + АНТИБИОТИКИ  
(БЕТАДЕРМ, ЦЕЛЕСТОДЕРМ)



- ✓ **АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ**
- ✓ **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ**  
ЭФФЕКТ

**БОЛИ**



- ✓ **АНЕСТЕТИКИ**
- ✓ **ЛИДОКАИНОВЫЙ**  
КРЕМ/ГЕЛЬ 2-4%
- ✓ **АНАЛЬГЕТИКИ**  
ВНУТРЬ



- ✓ **ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЙ**  
ЭФФЕКТ

**ТОКСИЧНОСТЬ  
≥ 2 СТЕПЕНИ**

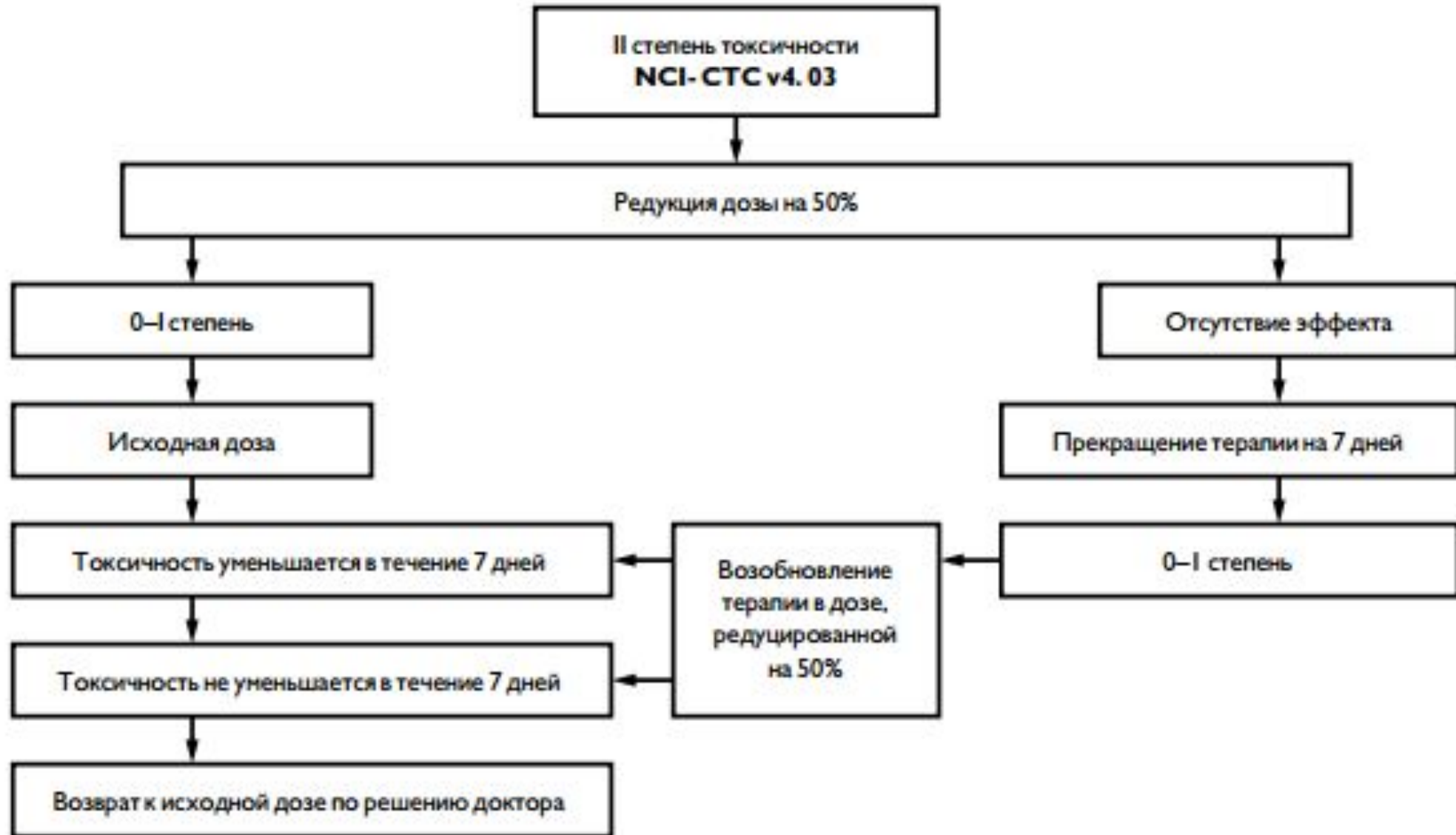


**МОДИФИКАЦИЯ  
ДОЗЫ,  
СООТВЕТСТВЕННО  
ИНСТРУКЦИИ**

# Редукция доз химиопрепаратов

Toxicity	During a Course of Therapy	Dose Adjustment for Next Treatment Cycle (% of Starting Dose)
<b>Grade 1</b>	Maintain dose level	Maintain dose level
<b>Grade 2</b>		
1st appearance	Interrupt until resolved to grade 0-1	100%
2nd appearance	Interrupt until resolved to grade 0-1	75%
3rd appearance	Interrupt until resolved to grade 0-1	50%
4th appearance	Discontinue treatment permanently	
<b>Grade 3</b>		
1st appearance	Interrupt until resolved to grade 0-1	75%
2nd appearance	Interrupt until resolved to grade 0-1	50%
3rd appearance	Discontinue treatment permanently	

# Редукция доз таргетных препаратов





# Сыпь



# Сыпь

Акнеиформная сыпь

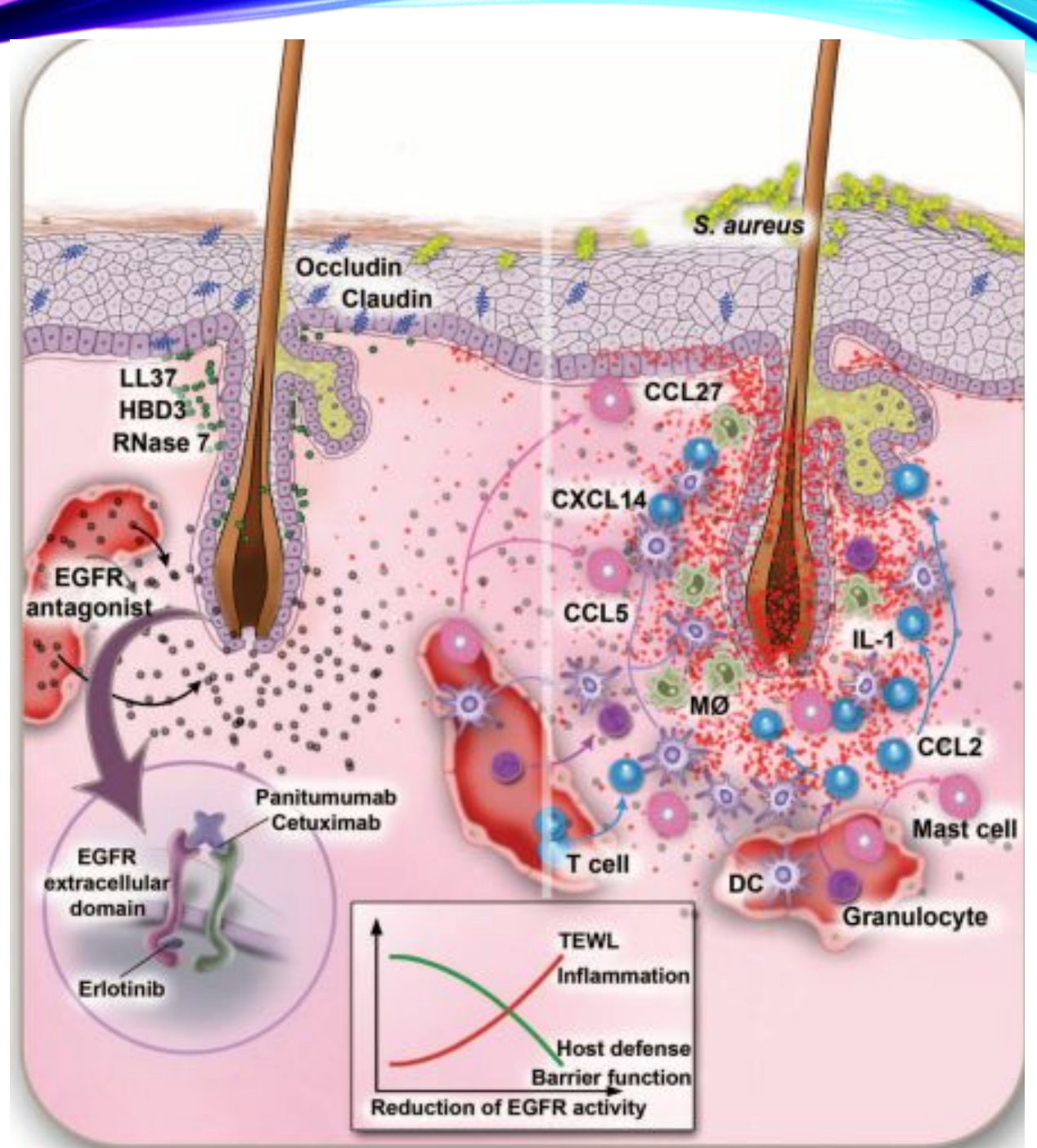
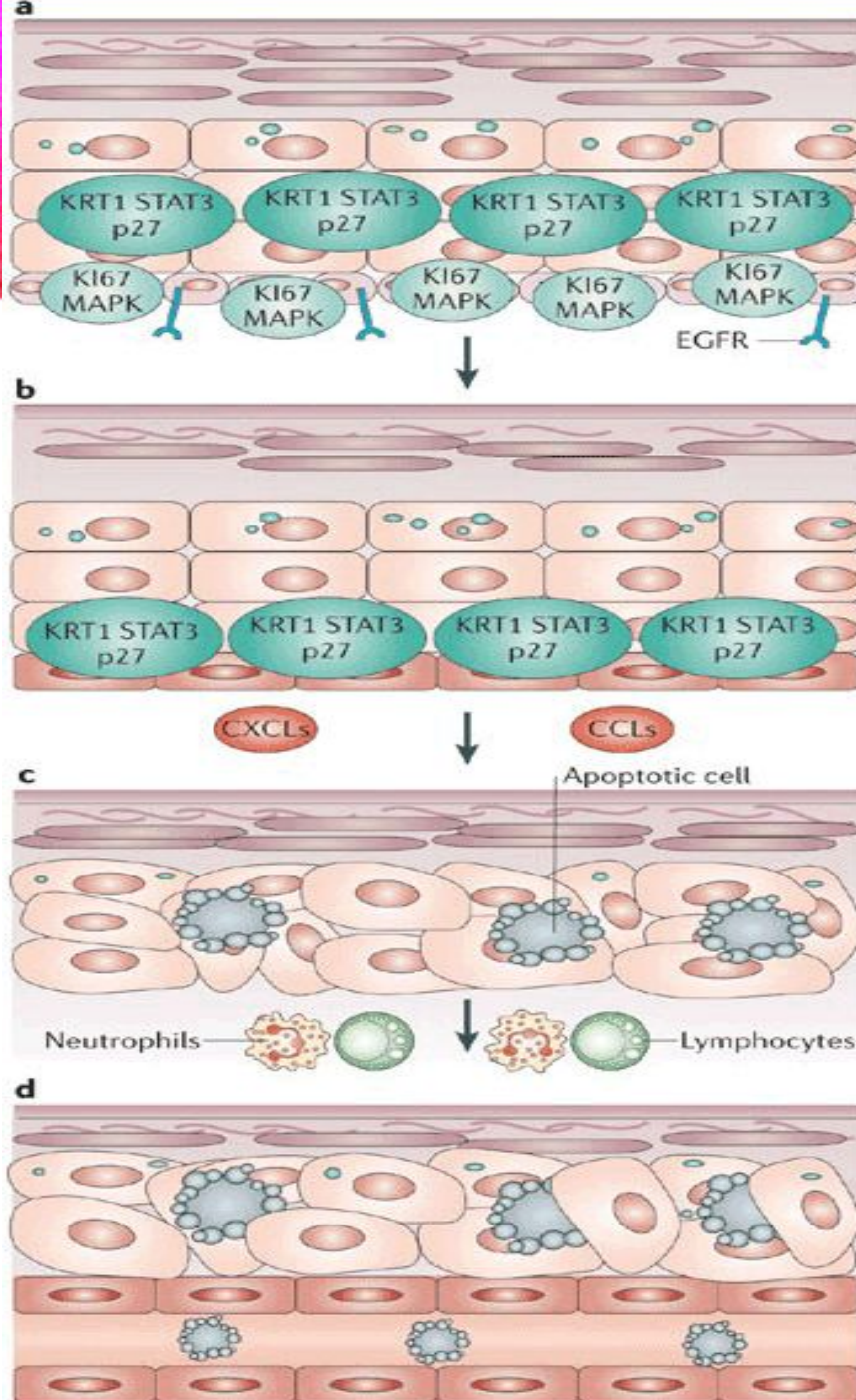
Ингибиторы EGFR, BRAF



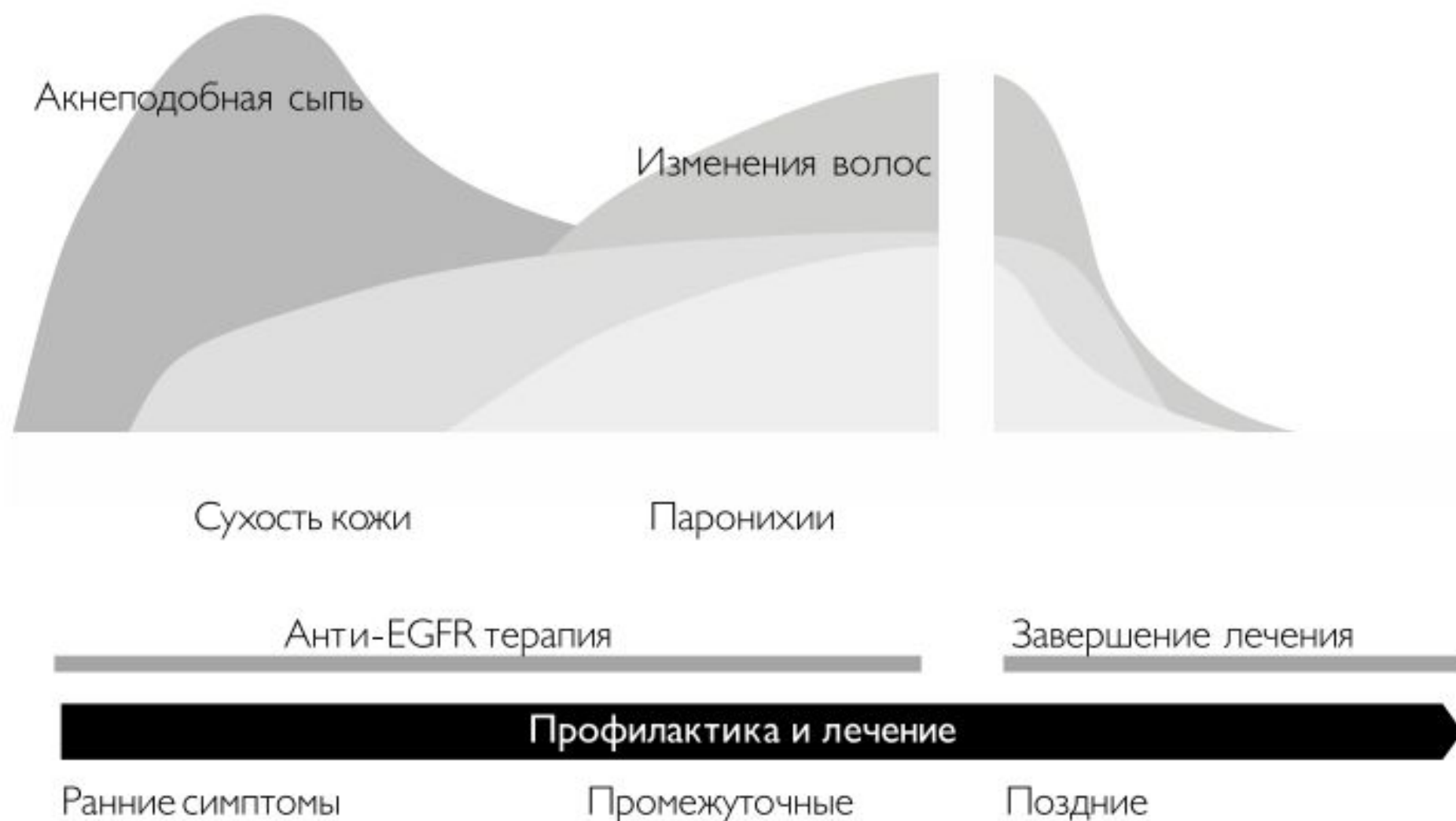
Макуло-папулезная

Ингибиторы MEK





## СРОКИ ПОЯВЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ EGFR

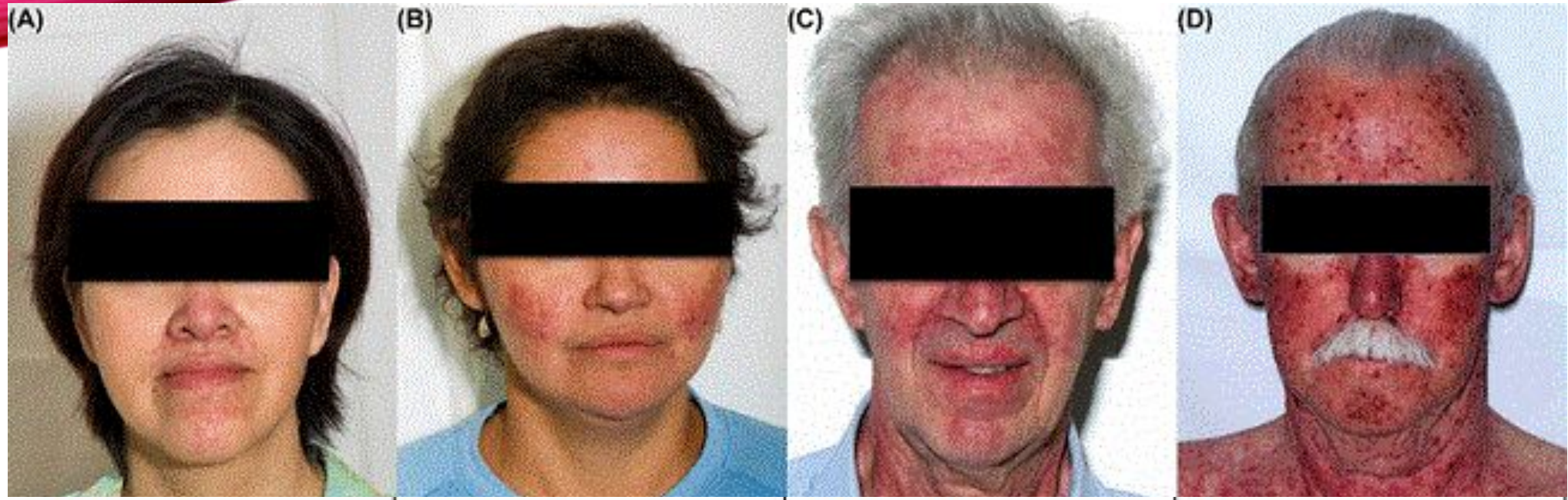


# Профилактика сыпи на фоне применения EGFRi

Категория средств	Название	Инструкции
Увлажняющие крема	Липобейз (крем), Локобейз Рипеа, Топикрем, крем после бритья с витамином F и т.п.	Питательное увлажняющее, смягчающее действие. Наносить на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь каждое утро.
Гормональные средства*	Гидрокортизоновая мазь 1%*	Наносить перед сном на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь.
Солнцезащитные крема	Средства с солнцезащитным фильтром > 15 УФА и УВФ	Наносить перед выходом на улицу на открытые участки тела в период весна-осень.
Системные антибиотики*	Доксициклин 100 мг*	Принимать 1 раз в сутки внутрь длительно.

\* После обсуждения с пациентом и информировании его о возможных нежелательных явлениях.

# Степени кожной сыпи



<b>Степень 1</b>	<b>Степень 2</b>	<b>Степень 3</b>	<b>Степень 4</b>
Папулы и/или пустулы, поражение тела < 10%; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью	Папулы и/или пустулы; поражение тела 10-30%; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью; отрицательное психологическое воздействие; ограничение активности	Папулы и/или пустулы; поражение тела > 30%; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью; ограничение самообслуживания; возможна локальная суперинфекция	Папулы и/или пустулы; площадь поражения тела любая; ассоциируется с распространенной суперинфекцией, требующей назначения в/в антибиотикотерапии; жизнеугрожающие последствия

## Лечение акнеподобной сыпи

Категория средств	Название	Инструкции
Увлажняющие крема	Липобейз (крем) Топикрем	Питательное, увлажняющее, смягчающее действие. Наносить на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь каждое утро.
	Элидел (пимекролимус) Протопик (такролимус)	Мазь, антагонист кальциневрина, производное макролактама аскомицина. Использовать при выраженном отеке и зуде кожи лица 2 раза в день.
Местные антисептические средства при кожной сыпи I-II степени	Розамет (крем) (метронидазол) Пимафукорт	Противомикробный крем для наружного применения 1%. 1 г крема содержит 10 мг метронидазола. Наносится на кожу тонким слоем и слегка втирается 1-2 раза в день.
	Далацин-Т (гель)	Гель для наружного применения. 1 г геля содержит клиндамицин (в виде клиндамицина фосфата) – 10 мг. Наносят тонким слоем и втирают 1-2 раза в сутки.
	Зинерит (лосьон)	Порошок для приготовления раствора для наружного применения в комплекте с растворителем. Раствор Зинерита наносят тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в сутки.
	Базирон (гель)	Гель для наружного применения 5%, 10%. 1 г геля содержит бензоила пероксида 50 и 100 мг соответственно. Тонкий слой 5%-ного геля наносят на пораженные участки кожи 1 раз в сутки в течение 2-3 нед.; затем переходят на 10%-ный гель, который применяют вплоть до исчезновения кожных проявлений.
Антибактериальные средства при кожной сыпи	II степень – эритромициновая мазь III степень – Банеоцин (лосьон, присыпка, мазь)	Согласно инструкции.

# Редукция дозы BRAFi и MEKi на фоне комбинированной терапии метастатической меланомы

Степень тяжести нежелательных явлений*	Рекомендованная доза препарата Котеллик
Степень 1 или степень 2 (переносимая)	Без снижения дозы.
Степень 2 (непереносимая) или степень 3/4	
1 проявление	Прерывание лечения до $\leq 1$ степени тяжести нежелательных явлений, возобновление терапии в дозе 40 мг один раз в сутки
2 проявление	Прерывание лечения до $\leq 1$ степени тяжести нежелательных явлений, возобновление терапии в дозе 20 мг один раз в сутки
3 проявление	Рассмотреть прекращение лечения

**Акнеiformная-** необходимо следовать общим рекомендациям по изменению дозы препарата Котеллик, лечение вемурафенибом может быть продолжено при изменении схемы терапии препаратом Котеллик

**Макуло-папулезная сыпь-** лечение препаратом Котеллик может быть продолжено без изменения дозы; лечение вемурафенибом может быть временно прервано и/или его доза снижена.

Степень 1 или степень 2 (переносимая)	Прием без изменений.	Не применимо.
Степень 2 (непереносимая) или степень 3		
Первое проявление любых нежелательных явлений <sup>^</sup> 2 или 3 степени тяжести	Прервать прием препарата до уменьшения степени тяжести нежелательных явлений до 0–1.	Снизить дозу на 240 мг два раза в день.
Второе проявление любых нежелательных явлений 2 или 3 степени тяжести или их сохранение после приостановления терапии	Прервать прием препарата до уменьшения степени тяжести нежелательных явлений до степени 0–1.	Снизить дозу на 240 мг два раза в день.
Третье проявление любых нежелательных явлений 2 или 3 степени тяжести или их сохранение после 2-го снижения дозы	Прекратить прием препарата.	Не применимо.
<b>Степень 4</b>		
Первое проявление любых нежелательных явлений 4 степени тяжести	Прекратить прием препарата или прервать до уменьшения степени тяжести нежелательных явлений до степени 0–1.	Снизить дозу до 480 мг два раза в день.
Второе проявление любых нежелательных явлений 4 степени тяжести после 1-го снижения дозы	Прекратить прием препарата.	Не применимо.



# Зуд

## **Лечение кожного зуда при любых проявлениях кожных реакций**

- Антигистаминные препараты (кларитин, зиртек, фенистил и т.п.).
- Местные кортикостероиды (гидрокортизоновая мазь – I степень, Фторокорт, Синафлан, Элоком, Локоид – II-III степень) применяются кратковременно, для лечения обострений, противозудного эффекта.
- Увлажняющие кремы и мази (Липобейз, Топикрем и др.).
- При выраженном кожном зуде целесообразно проводить коррекцию после консультации дерматолога.

# Экзема и ксеродермия

Препараты, вызывающие экзему:

1. Анти-EGFR (цетуксимаб, панитумумаб)
2. Низкомолекулярные ингибиторы EGFR (гефитиниб, эрлотиниб)
3. Низкомолекулярный ингибитор HER2 (лапатиниб)

# Степени экземы



Степень	1	2	3
Экзема/ксерит	Сухая кожа занимает <10% поверхности тела, отсутствует зуд и эритема	Покрывает 11-30% поверхности тела, имеется зуд и эритема.	Более 30% поверхности тела, имеется зуд и эритема. Ограничено самообслуживание (купание, одевание, раздевание).

# Лечение экземы

- Смягчающие средства используются при сухости кожи кистей и стоп, на кожу туловища.
- Для лечения инфицированных трещин применяют мази с антибиотиком в качестве местного антисептика и репаранта тканей.
- Салициловая кислота, 50 %-ный пропиленгликоль (при трещинах).
- 
- Глазные капли, применять согласно инструкции при сухости роговицы.
- Бетаметазон 1-2 мл в / м при выраженном зуде (III-IV степени) на 2-и-3-и сутки после введения моноклонального антитела.

# ФОТОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

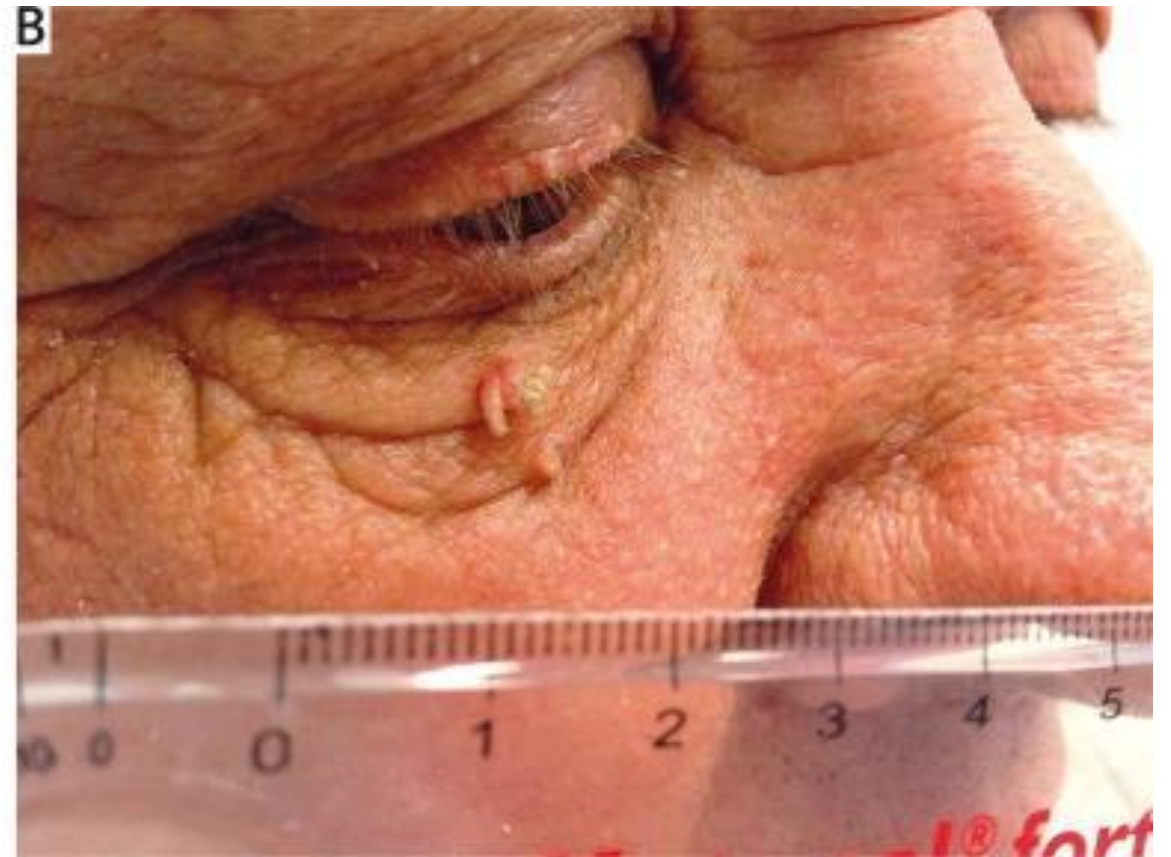


# Степени фоточувствительности

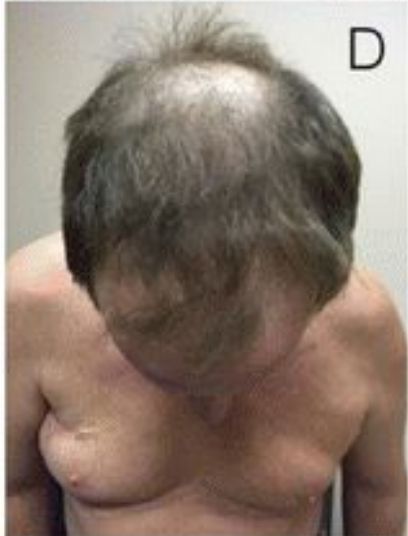
1	Безболезненная эритема <10% порехности тела
2	Болезненная эритема 10-30% порехности тела
3	Эритема с десквамацией >30% порехности тела
4	Жизнеугрожающая

Препараты: ингибиторы BRAF, иматиниб, вандетаниб

# Кератоакантомы



# Алопеция



**A-C, D-E** Прогрессирование алопеции с 12 по 20 неделю на фоне приема дабрафениба

**F-** потеря волос на латеральной части левой брови





**Спасибо за внимание!**