СНК Онкологии ПМГМУ им. И.М. Сеченова

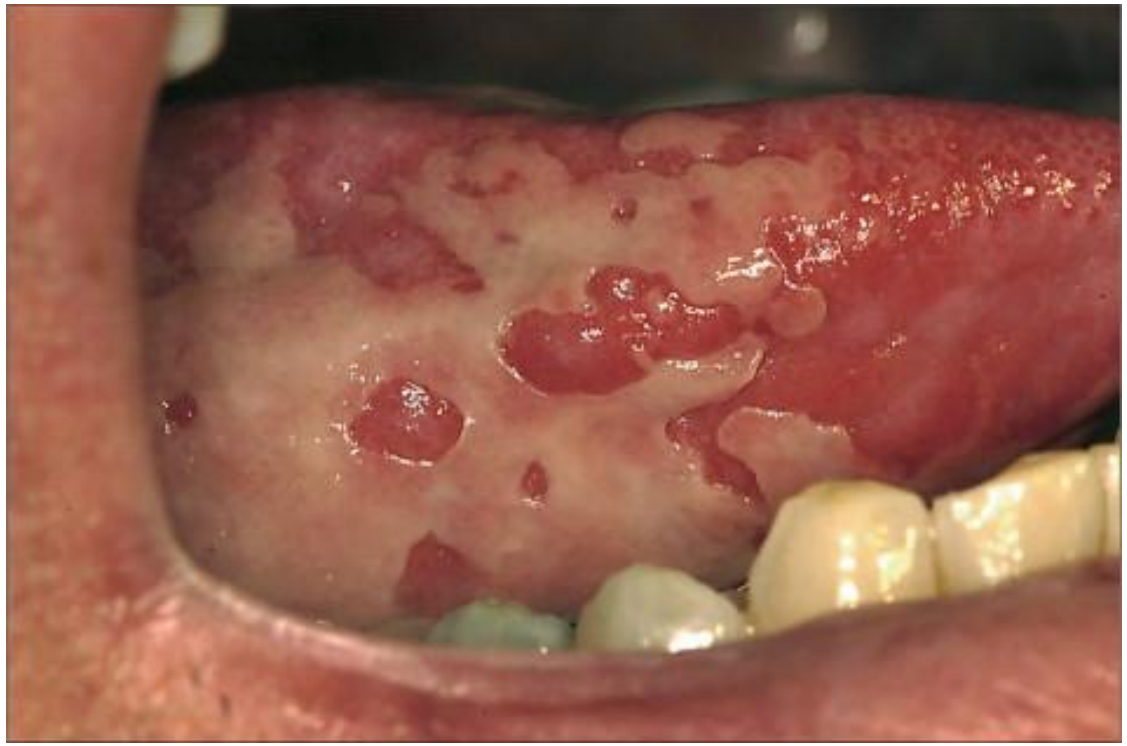
Гастроинтестинальные и кожные нежелательные явления химиотерапии

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 трасплантацией стволовых клеток и 3 дней после трасплантации (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 $см^2$ (II) .

Криотерапия

Table. Patient Outcomes

Patient Group	Outcomes	Anticipated Absolute Effects (95% CI)		Relative Effect, RR (95% CI)	Quality of the Evidence (GRADE)[7]
		Risk With Control[a]	Risk With Cryotherapy[a]		
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

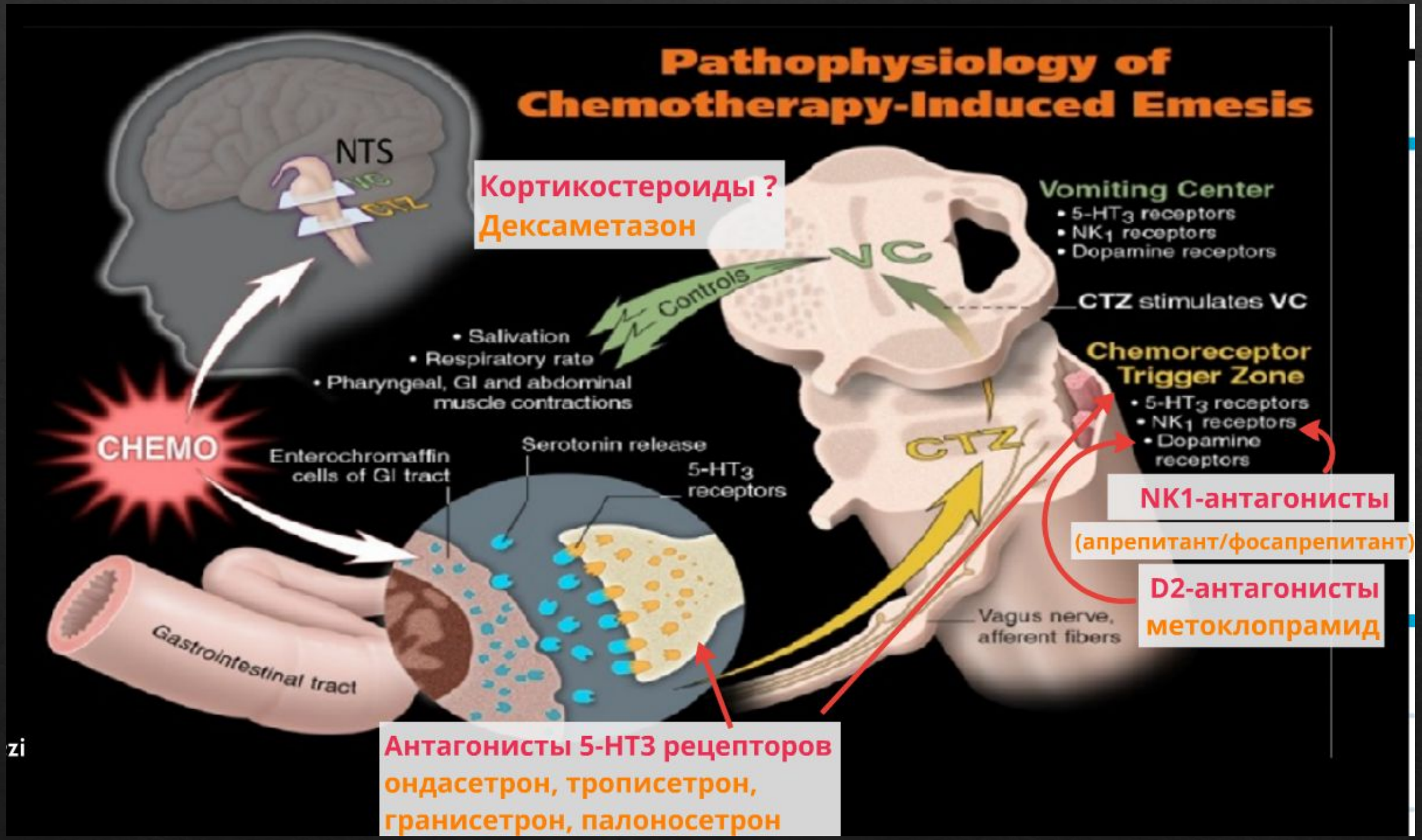
Mucositis Grade	0	1	2	3	4
Palifermin					
1 week after therapy	36 (80%)	8 (17.8%)	1 (2.2%)	0	0
2 week after therapy	16 (35.6%)	24 (53.3%)	5 (11.1%)	0	0
Control					
1 week after therapy	5 (11.1%)	1 (2.2%)	39 (86.7%)	0	0
2 week after therapy	2 (4.4%)	2 (4.4%)	1 (2.2%)	8 (17.8%)	32 (71.1%)

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	Grade 2	Grade 3	Grade 4
Soreness/ erythema	Erythema, ulcers; can eat solid food	Ulcers; requires liquid diet only	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
NTS
VC
CTZ
Кортикостероиды ?
Дексаметазон
Vomiting Center
• 5-HT3 receptors
• NK1 receptors
• Dopamine receptors
Controls
VC
CTZ stimulates VC
• Salivation
• Respiratory rate
• Pharyngeal, GI and abdominal muscle contractions
Chemoreceptor Trigger Zone
• 5-HT3 receptors
• NK1 receptors
• Dopamine receptors
CTZ
CHEMO
Enterochromaffin cells of GI tract
Serotonin release
5-HT3 receptors
NK1-антагонисты
(апрепитант/фосапрепитант)
D2-антагонисты
метоклопрамид
Vagus nerve, afferent fibers
Gastrointestinal tract
Антагонисты 5-HT3 рецепторов
ондасетрон, трописетрон,
гранисетрон, палоносетрон

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

HIGH >90%	Anthracycline/cyclophosphamide combination* Carmustine Cisplatin Cyclophosphamide ≥ 1500 mg/m² Dacarbazine Mechlorethamine Streptozocin		
MODERATE 30-90%	Alemtuzumab Azacitidine Bendamustine Carboplatin Clofarabine Cyclophosphamide < 1500 mg/m² Cytarabine > 1000 mg/m²	Daunorubicin Doxorubicin Epirubicin Idarubicin Ifosfamide Irinotecan	Oxaliplatin Romidepsin Temozolomide** Thiotepa Trabectedin

Разделение препаратов для внутривенного введения по эметогенности

LOW 10-30%	Aflibercept Belinostat Blinatumomab Bortezomib Brentuximab Cabazitaxel Carfilzomib Catumaxumab Cetuximab Cytarabine ≤ 1000 mg/m² Docetaxel	Eribulin Etoposide 5-Fluorouracil Gemcitabine Ipilimumab Ixabepilone Methotrexate Mitomycin Mitoxantrone Nab- paclitaxel Paclitaxel	Panitumumab Pemetrexed Pegylated liposomal doxorubicin Pertuzumab Temsirolimus Topotecan Trastuzumab-emtansine Vinflunine

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

HIGH >90%	Hexamethylmelamine Procarbazine		
MODERATE 30-90%	Bosutinib Ceritinib Crizotinib	Cyclophosphamide Imatinib Temozolomide	Vinorelbine
LOW 10-30%	Afatinib Axatinib Capecitabine Dabrafenib Dasatinib Everolimus Etoposide Fludarabine	Ibrutinib Idelalisib Lapatinib Lenalidomide Olaparib Nilotinib Pazopanib	Ponatinib Regorafenib Sunitinib Tegafur Uracil Thalidomide Vandetanib Vorinostat
MINIMAL >10%	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_3 + DEX + NK_1
High AC	5-HT_3 + DEX + NK_1
Carboplatin	5-HT_3 + DEX + NK_1
Moderate (other than carboplatin)	5-HT_3 + DEX
Low	5-HT_3 or DEX or DOP
Minimal	No routine prophylaxis

5-HT_3 = serotonin$_3$ receptor antagonist	**DEX** = DEXAMETHASONE	**NK_1** = neurokinin$_1$ 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	**DEX** or (if APR 125mg for acute: (**MCP** + **DEX**) or (**APR** + **DEX**))
High AC	None or (if APR 125mg for acute: **DEX** or **APR**)
Carboplatin	None or (if APR 125mg for acute: **APR**)
Oxaliplatin, or anthracycline, or cyclophosphamide	**DEX** can be considered
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-HT3-рецепторов	Палоносетрон[3]	0,25 мг в/в или 0,5 мг внутрь за 30–60 минут до ХТ	—	—	–
	Ондансетрон*	8 мг в/в или 8–16мг[4] 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*[2]	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	Лорезапам	0,5–2,0 мг внутрь или внутривенно каждые 4–6 ч.			
± H2-блокаторы или ингибиторы протонной помпы					

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-HT3	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/ Палоносетрон	Все	300 мг нетупитант/ 0.5 мг палоносетрон	-	-	-
Блокатор 5-HT3-рецепторов	Палоносетрон	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 весса 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[h,y]

Any 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:[j]
  - Olanzapine 10 mg PO daily[z]
- Benzodiazepine:[j]
  - Lorazepam 0.5–2 mg PO/SL/IV every 6 h
- Cannabinoid:[j]
  - 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[j]
  - Metoclopramide 10–20 mg PO/IV every 4–6 h[j]
  - Scopolamine transdermal patch 1 patch every 72 h
- Phenothiazine:[j]
  - Prochlorperazine 25 mg supp pr every 12 h or 10 mg PO/IV every 6 h[j]
  - Promethazine 25 mg supp pr every 6 h or 12.5–25 mg PO/IV (central line only) every 4–6 h[j]
- Serotonin 5-HT3 antagonists:[j]
  - 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:[j]
  - Dexamethasone 12 mg PO/IV daily

RESPONSE TO BREAKTHROUGH ANTIEMETIC TREATMENT

- Nausea and vomiting controlled → Continue breakthrough medications, on a schedule, not PRN
- Nausea and/or vomiting uncontrolled → Re-evaluate and consider dose adjustments and/or sequentially add one agent from a different drug class

SUBSEQUENT CYCLES

Consider changing antiemetic therapy to higher level primary treatment for next cycle

Диарея

Основные препараты, ассоциированные с развитием диареи:

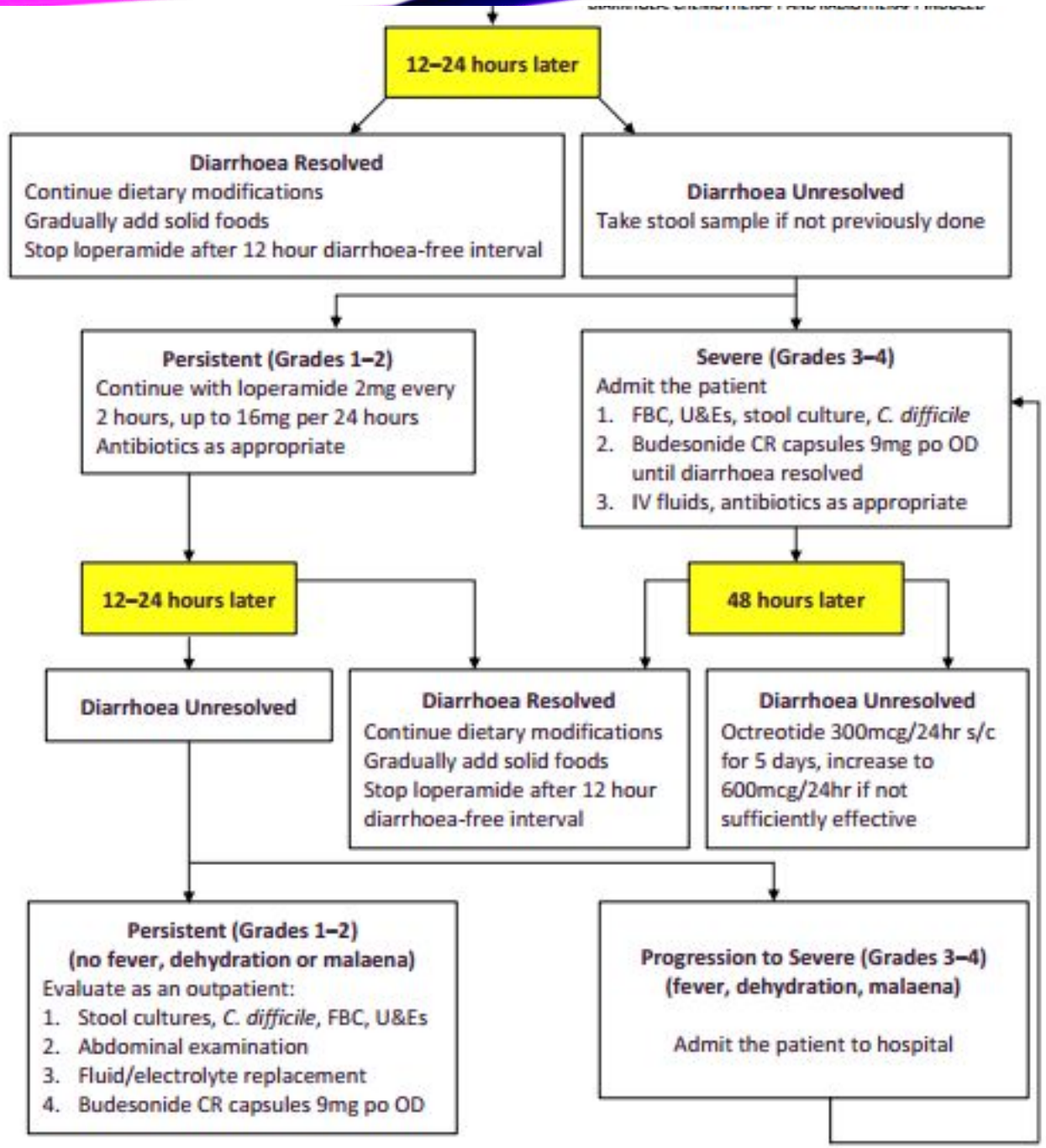
-Фторпиримидины (5-ФУ, капецитабин)

-Ингибиторы ТОР1 (иринотекан)

-Низкомолекулярные ингибиторы тирозинкиназ (сорафениб, сунитиниб, акситиниб, эрлотиниб, гефитиниб 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	1. Диета 2. Лоперамид (4 мг одномоментно, по 2 мг после каждого стула до 16 мг)	1. Временная отмена препарата 2. Диета 3. Лоперамид 4.Фторхинолоны 5.Внутривенная гидратация <24ч. 6. Возвращение к прежним дозам препарата	1. Временная отмена препарата 2. Диета 3. Госпитализация 4. Лоперамид 5.Фторхинолоны 6.Внутривенная гидратация >24ч. 7. Редукция дозы на 20%	1.Отмена препарата 2.Экстренная госпитализация


12–24 hours later
Diarrhoea Resolved
Continue dietary modifications
Gradually add solid foods
Stop loperamide after 12 hour diarrhoea-free interval
Diarrhoea Unresolved
Take stool sample if not previously done
Persistent (Grades 1–2)
Continue with loperamide 2mg every 2 hours, up to 16mg per 24 hours
Antibiotics as appropriate
Severe (Grades 3–4)
Admit the patient
1. FBC, U&Es, stool culture, C. difficile
2. Budesonide CR capsules 9mg po OD until diarrhoea resolved
3. IV fluids, antibiotics as appropriate
12–24 hours later
48 hours later
Diarrhoea Unresolved
Diarrhoea Resolved
Continue dietary modifications
Gradually add solid foods
Stop loperamide after 12 hour diarrhoea-free interval
Diarrhoea Unresolved
Octreotide 300mcg/24hr s/c for 5 days, increase to 600mcg/24hr if not sufficiently effective
Persistent (Grades 1–2)
(no fever, dehydration or malaena)
Evaluate as an outpatient:
1. Stool cultures, C. difficile, FBC, U&Es
2. Abdominal examination
3. Fluid/electrolyte replacement
4. Budesonide CR capsules 9mg po OD
Progression to Severe (Grades 3–4)
(fever, dehydration, malaena)
Admit the patient to hospital

Дифференциальная диагностика

Drug Adverse Effects	Antibiotics, magnesium-containing antacids, antihypertensives, colchicine, digoxin, iron, lactose, laxatives, methyldopa, metoclopramide, misoprostol, potassium supplements, propanol, theophylline
Concurrent Disease	Diabetes, hyperthyroidism, inflammatory bowel disease (Crohn's disease, diverticulitis, gastroenteritis, HIV/AIDS, ulcerative colitis), obstruction (tumour-related)
Viral Infection	Norwalk virus, Rotavirus
Bacterial Infection	*Clostridium difficile* (*C. diff*), *Clostridium perfringens, Bacillus cereus, Giardia lamblia, Cryptosporidium, Salmonella, Shigella, Campylobacter*
Diet	• Alcohol, milk and dairy products • Caffeine-containing products • High-fibre foods (raw fruits and vegetables, nuts, seeds, whole-grain products, dried legumes) • High-fat foods (deep-fat-fried foods, high-fat-containing foods) • Lactose intolerance or food allergies • Hot and spicy foods • Gas-forming foods and beverages (cabbage, cauliflower, dried legumes, melons, carbonated beverages)
Psychological Factors	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 повздошной 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^3)	9,500	28,100	31,900
Differential count (%)			
Neutrophils		70	
Band forms		26	
Lymphocytes		1	
Monocytes		3	
Platelet count (per mm^3)	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, pH 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.

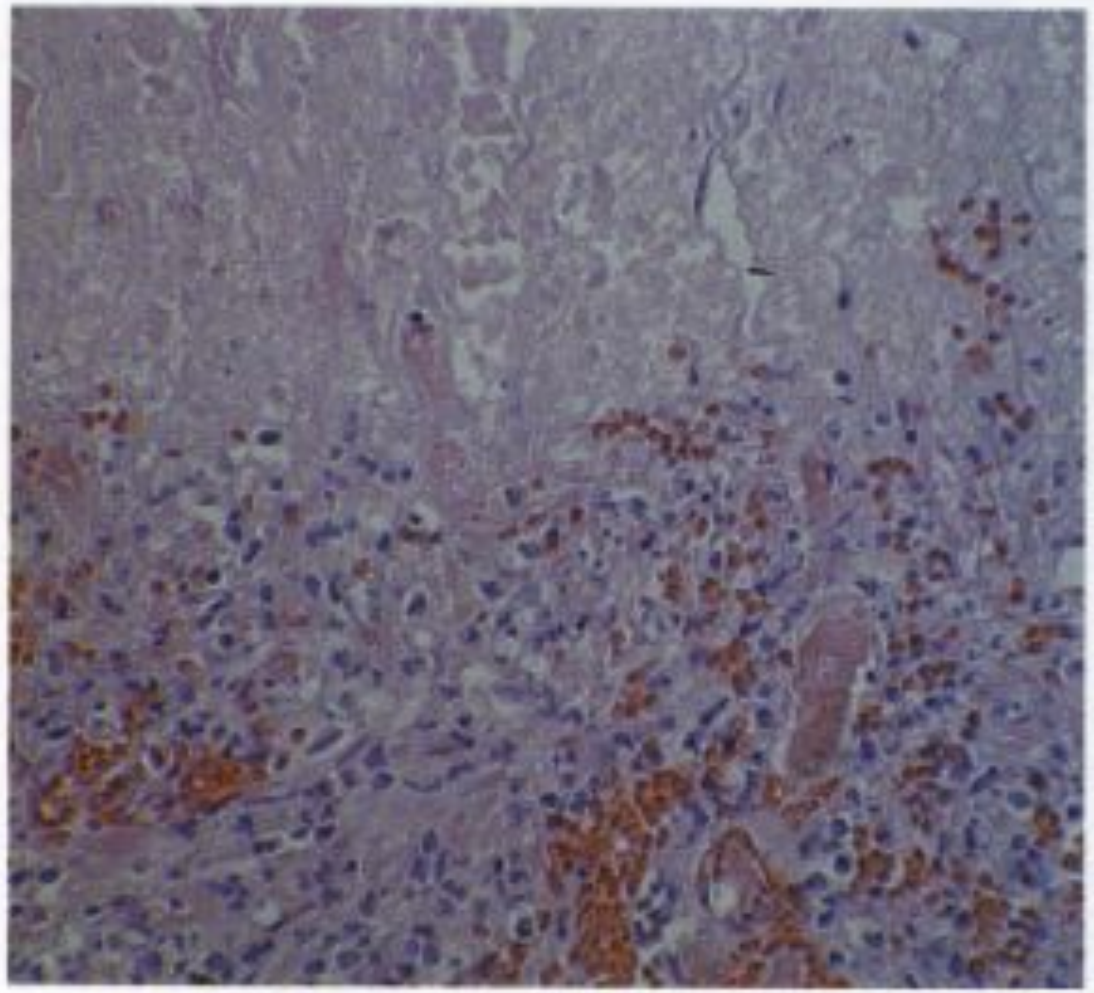


Figure 5. Necrotic Mucosa, Containing Ghosts of Crypts (Top) (×180).

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

Диагноз

Геморрагический колит с трансмуральным некрозом, асоциированный 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 соотвествующий поддерживающей терапии. Абдоминальная боль.	Температура >38 С, острая абдоминальная боль. Жизнеугрожающая ситуация (обструкция, мегаколон)

Препараты для лечения запоров

Oral Laxatives:	Type	Action
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
Rectal Laxatives:	**Type**	**Action**
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

GRADE 3 AND/OR the presence of either:	GRADE 4 AND/OR the presence of either:
• No bowel movement for >3 days and not responding to a bowel protocol • Increasing abdominal pain & distention	• Temperature ≥ 38°C • Acute abdominal pain and distention (+/- nausea or vomiting) • Sensory loss (+/- motor weakness)
↓	↓
URGENT: Requires medical attention within 24 hours	**EMERGENT:** Requires IMMEDIATE medical attention

Patient Care and Assessment	• Collaborate with physician: – To rule out other causes or concomitant causes of constipation (e.g. bowel obstruction and spinal cord compression) ***See Alert Guidelines in Resources Section below*** – Need for further patient assessment at clinic or if patient requires hospital admission • Lab and diagnostic tests that may be ordered: – Complete blood count and electrolyte profile – Abdominal X-ray or CT scan * Avoid suppositories, enemas, disimpaction, or rectal exams if patient neutropenic or has low platelets
Dietary Management	• If patient unable to maintain adequate daily oral intake, IV hydration may be required to replace lost fluid and electrolytes • Patients with possible bowel obstruction will be NPO • Depending on severity, IV hydration, enteral or parenteral (TPN) nutrition may be indicated
Pharmacological Management	• Avoid/discontinue any medications that may cause or exacerbate constipation in collaboration with physician and pharmacist • Enema, disimpaction may be needed • ***See BCCA Bowel Protocols in Resources Section below*** ***Appendix A: Pharmacological Agents that may be used to Manage Constipation below***

Гепатотоксичность

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

Таргетные препараты, обладающие гепатотоксичностью

Kinase inhibitors			m-TOR inhibitors
Axitinib	Bosutinib		Everolimus
Crizotinib	Dasatinib		Temsirolimus
Erlotinib/	gefitinib		**Ado-trastuzumab emtansine**
Imatinib	**Lapatinib**	. . .	**Immunotherapy**
Nilotinib	Pazopanib		Interferon alfa-2b
Ponatinib	Regorafenib		Pegylated interferon alfa (IFN-alfa)
Ruxolitinib	Sorafenib		Ipilimumab
Sunitinib	Vandetanib		
Vemurafenib			

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-глутамилтранс-пептидаза (ГГТП)	< 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/ре-троградный 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.

* 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

60% **РЕГОРАФИНИБ** VEGFR 1-3; PDGFR α-β; c-KIT RAF; TIE-2; RET; P38 MAPK, FGFR-1
СТИВАГРА®

34% **СОРАФЕНИБ** VEGFR 1-3; PDGFR β; c-KIT, RET, RAF
НЕКСАВАР®
СОРАФЕНИБ + БЕВАЦИЗУМАБ 79% (2/3 ст 59%)

29% **АКСИТИНИБ** VEGFR 1-3; PDGFR α-β; c-KIT
ИЛИТА®

19% **СУНИТИНИБ** VEGFR 1-3; PDGFR β; c-KIT, RET; Flt3; CSF-1R
СУТЕНТ ®

18% **ЦЕТУКСИМАБ** EGFR + FOLFIRI
ЭРБИТУКС®

11% **АФЛИБЕРЦЕПТ** VEGF + FOLFIRI
ЗАЛТРАП®

4,5% **ПАЗОПАНИБ** VEGFR 1-3; PDGFR α-β; c-KIT; R
ВОТРИЕНТ®

2% **ВЕМУРАФИНИБ** BRAF
ЗЕЛБОРАФ®

* 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	• Вентральная поверхность • Диффузное поражение	• Вентральная поверхность • Локальное поражение • Преимущественно в местах наибольшего трения, давления, травматизации – феномен Кебнера*: 1. дистальные фаланги пальцев; 2. выпуклые части стопы; 3. область межфаланговых сочленений; 4. боковые поверхности пальцев.
Изменения ногтей	Онихолизис**	Гиперкератоз	Подногтевые гематомы

ЛПС

Химиотерапия

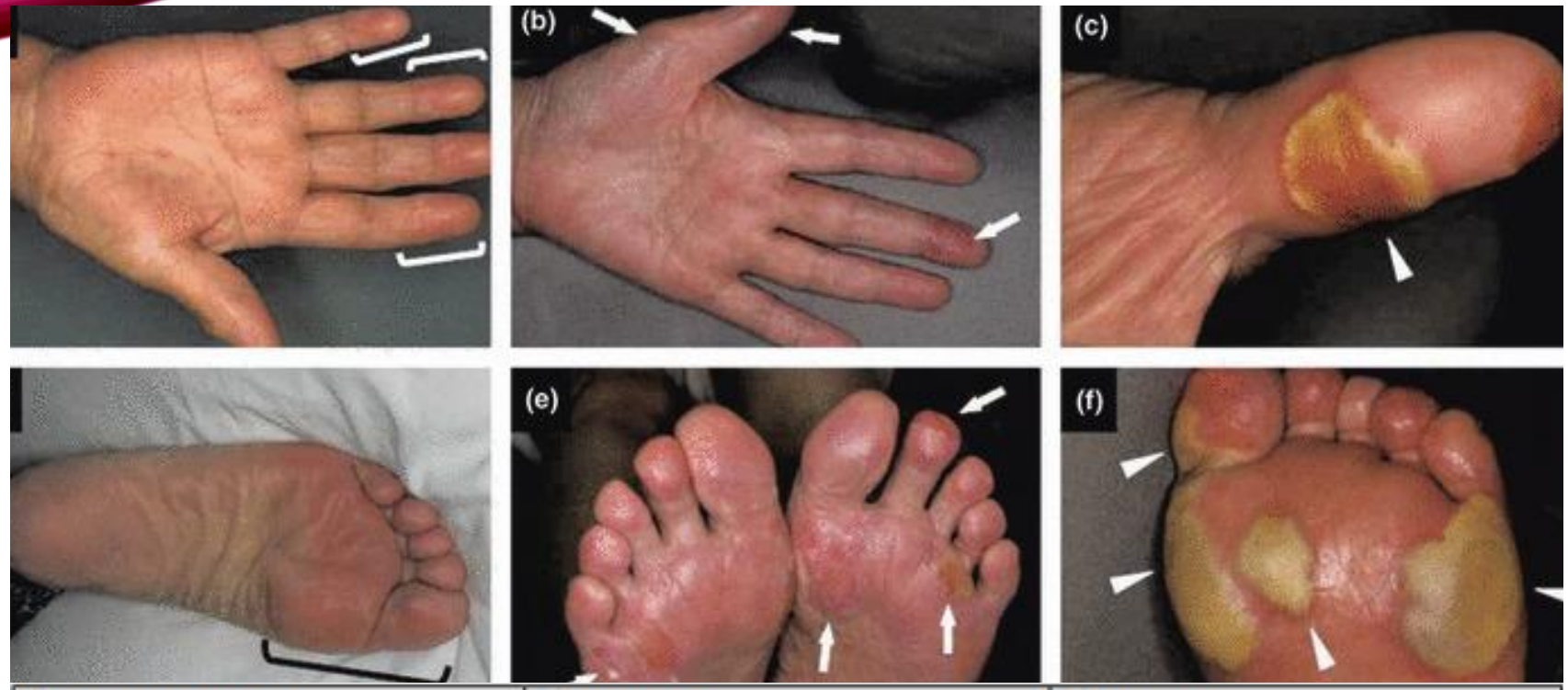
-Симметричное
-Генерализованная эритема, отек

-Чаще ладони
-Дизестезия

Таргетная терапия

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

Степень ЛПС



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

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 физиоло- гических складок, сгибов).

Лечение

ГИПЕРКЕРАТОЗ

КЕРАТОЛИТИЧЕСКИЕ КРЕМЫ

- ✓ МОЧЕВИНА 15-50%
- ✓ САЛИЦИЛОВАЯ К-ТА 1-10%
- ✓ КОМИБИНИРОВННЫЕ (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 ГАМАМЕЛИСОМ (ВАЗОКОНСТРИКТОР)

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

Лечение осложнений

КОНСУЛЬТАЦИЯ ДЕРМАТОЛОГА!

ИНФЕКЦИИ, ЯЗВЫ, ТЕРЩИНЫ

↓

МАЗИ

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

↓

- ✓ АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫЙ
- ✓ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ

БОЛИ

↓

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

↓

- ✓ ОБЕЗБОЛИВАЮЩИЙ ЭФФЕКТ

ТОКСИЧНОСТЬ ≥ 2 СТЕПЕНИ

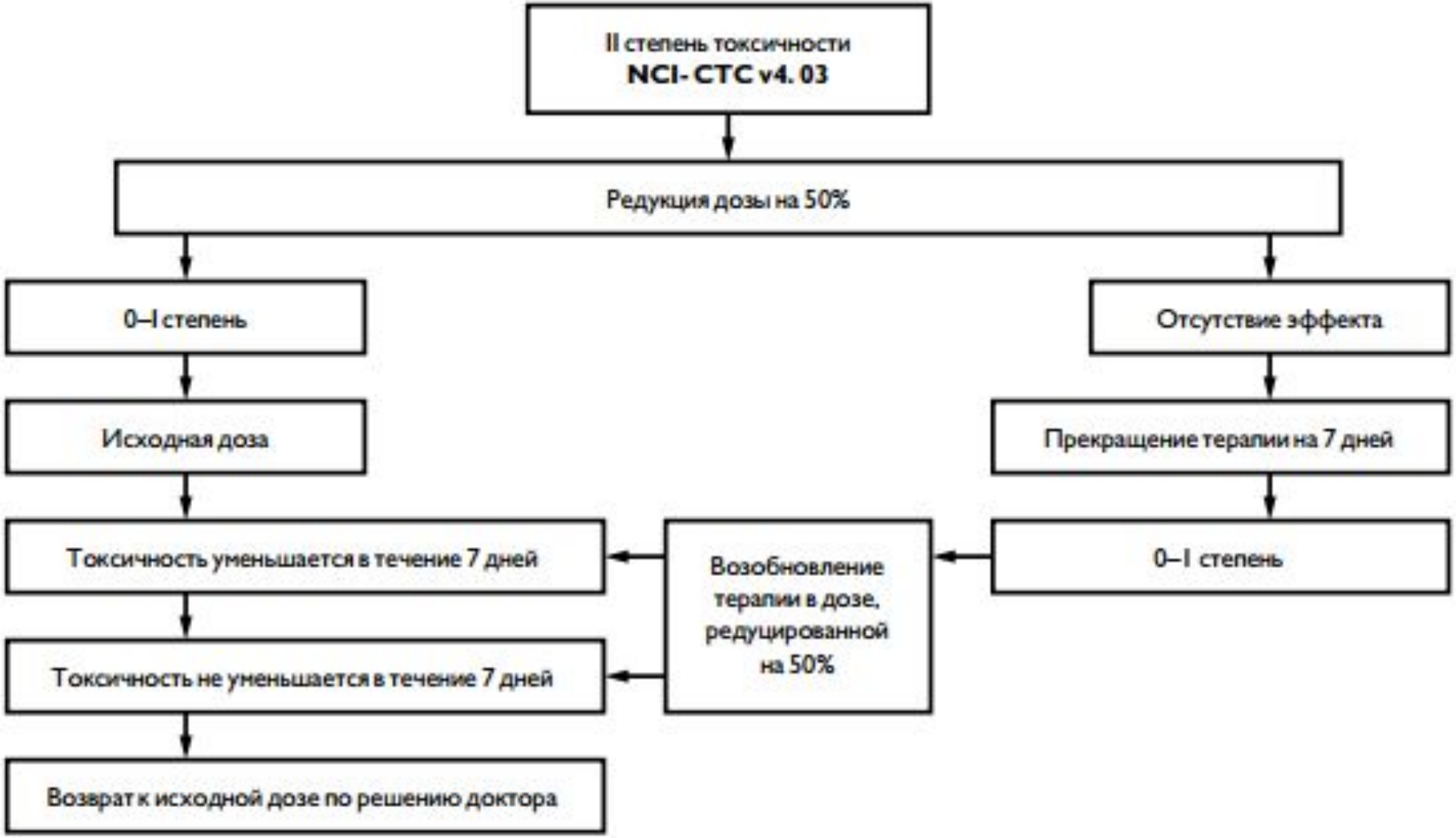
↓

МОДИФИКАЦИЯ ДОЗЫ, СООТВЕТСТВЕННО ИНСТРУКЦИИ

Редукция доз химиопрепаратов

Toxicity	During a Course of Therapy	Dose Adjustment for Next Treatment Cycle (% of Starting Dose)
Grade 1	Maintain dose level	Maintain dose level
Grade 2		
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	
Grade 3		
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

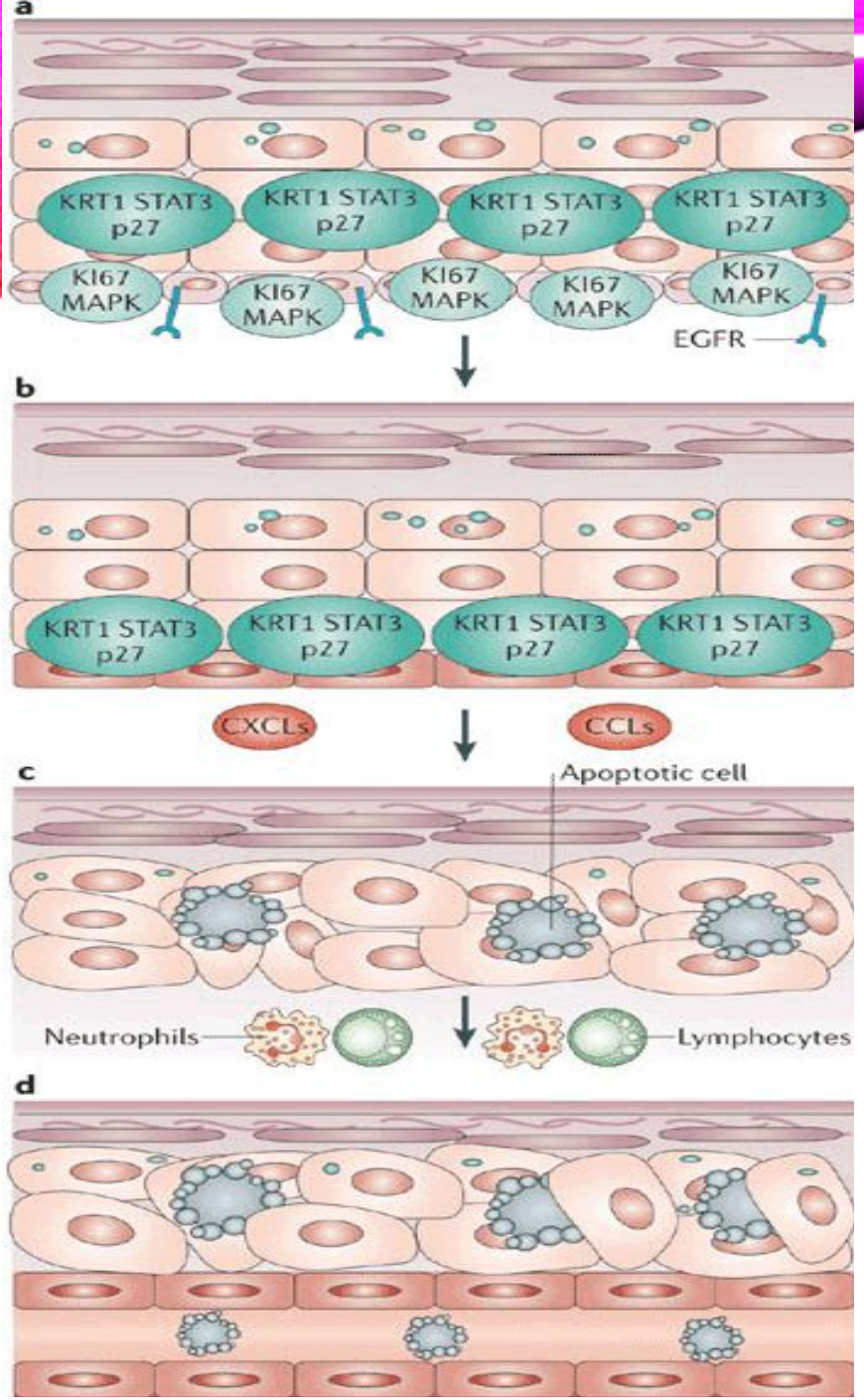
Сыпь

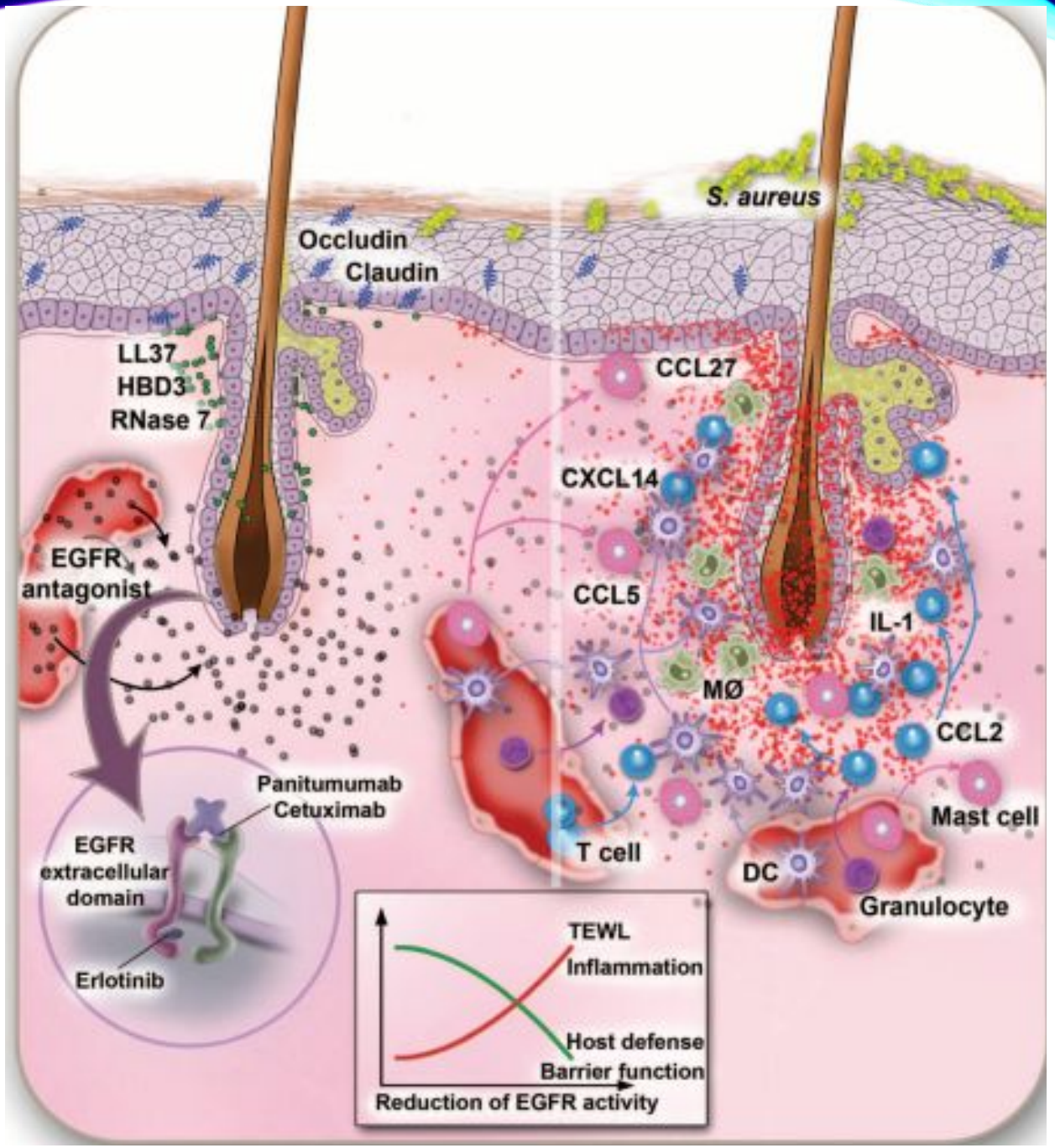
Акнеиформная сыпь

Ингибиторы EGFR, BRAF

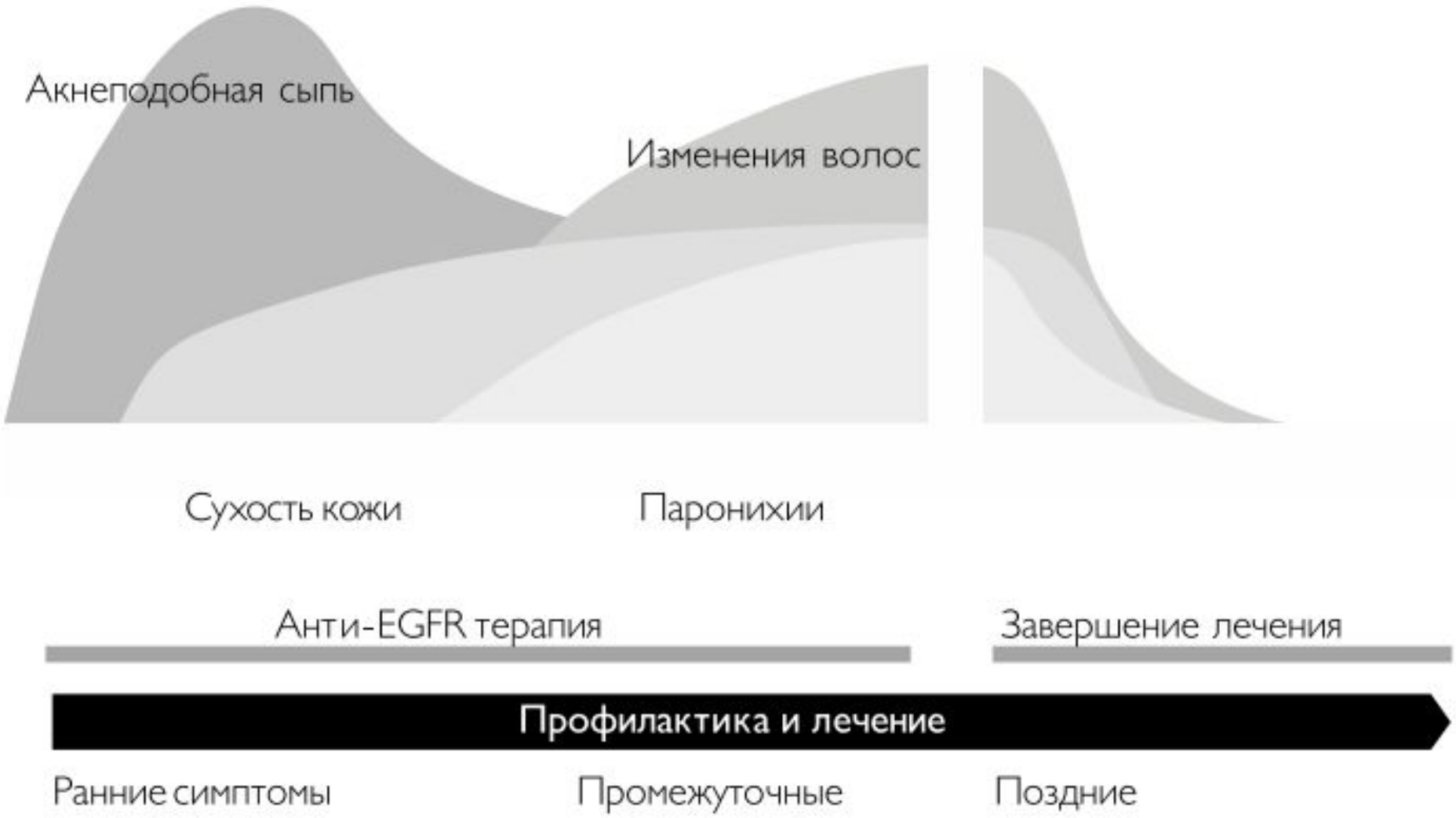
Макуло-папулезная

Ингибиторы МЕК


a
KRT1 STAT3 p27
KI67 MAPK
EGFR
b
CXCLs
CCLs
c
Apoptotic cell
Neutrophils
Lymphocytes
d


S. aureus
Occludin
Claudin
LL37
HBD3
RNase 7
CCL27
CXCL14
EGFR antagonist
CCL5
IL-1
MØ
CCL2
Panitumumab
Cetuximab
Mast cell
EGFR extracellular domain
T cell
DC
Granulocyte
Erlotinib
TEWL
Inflammation
Host defense
Barrier function
Reduction of EGFR activity

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

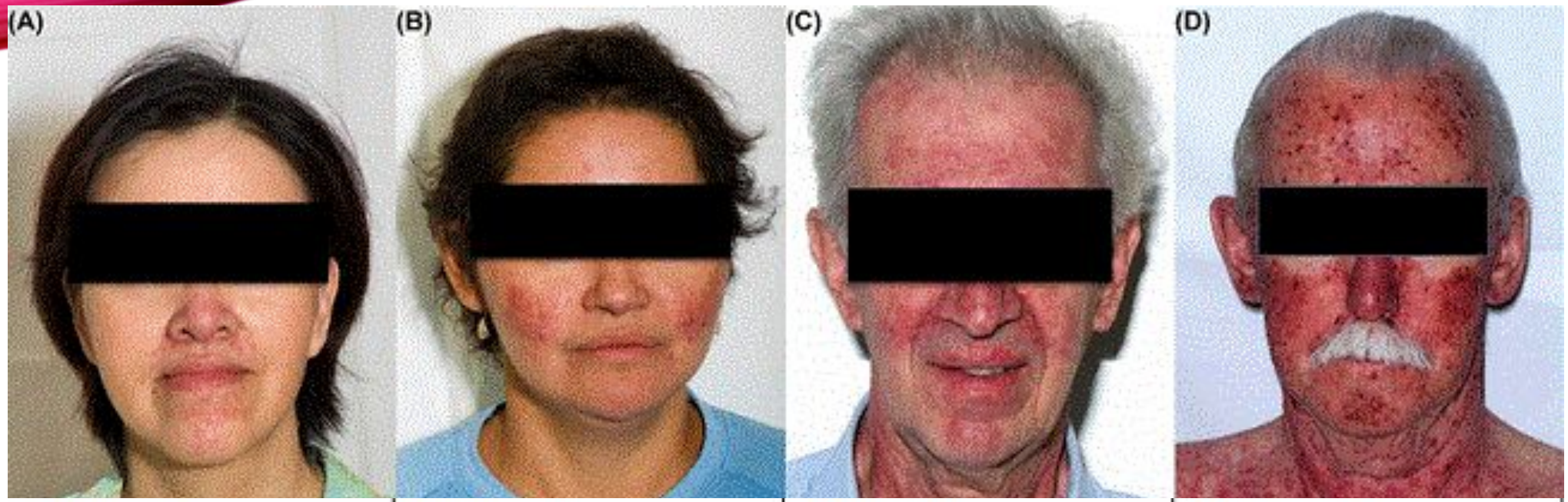


Профилактика сыпи на фоне применения EGFRi

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



Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
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	Папулы и/или пустулы; площадь поражения тела любая; ассоциируется с распространенной суперинфекцией, требующей назначения в/в антибиотикотерапии; жизнеугрожающие

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 ≤1 степени тяжести нежелательных явлений, возобновление терапии в дозе 40 мг один раз в сутки
2 проявление	Прерывание лечения до ≤1 степени тяжести нежелательных явлений, возобновление терапии в дозе 20 мг один раз в сутки
3 проявление	Рассмотреть прекращение лечения

Акнеиформная- 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^ 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.
Степень 4		
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 используется 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.

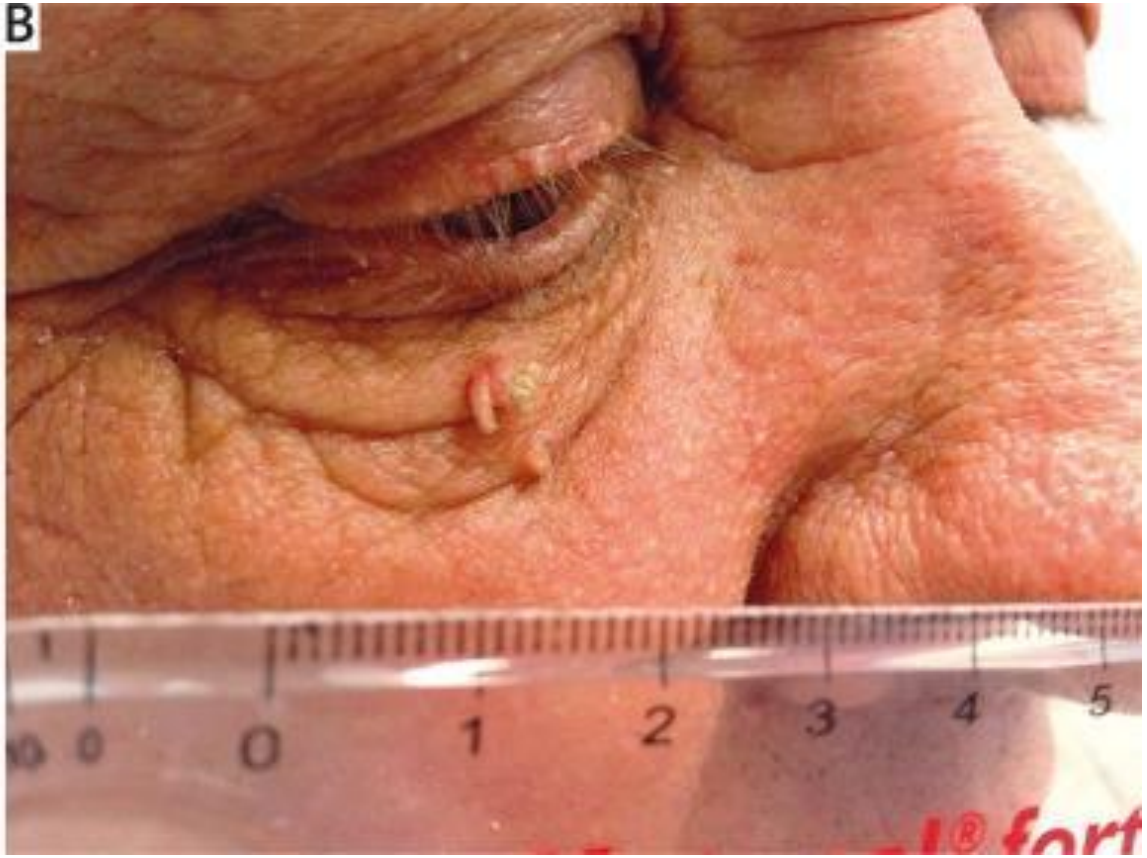
Фоточувствительность

Степени фоточувствительности

1	Безболезненная эритрема <10% порехности тела
2	Болезненная эритрема 10-30% порехности тела
3	Эритрема 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!