



Anna Antonowich-Jonsson  
MSN, FNP-BC, OCN  
City of Hope  
Duarte, California USA

Анна Антонович-Джонсон  
MSN, FNP-BC, OCN  
Город надежды  
Дюарт, Калифорния, США

Presented by:  
Karen A. Roesser RN, MSN,  
AOCNS  
Thomas Johns Cancer  
Hospital  
Richmond, Virginia, USA

Преподаватель  
Карен А. Роессер, зарегистрированная  
медсестра, магистр, AOCNS  
Онкологический центр Томаса Джонса  
Ричмонд, штат Вирджиния, США

## ХИМИОТЕРАПИЯ И БИОТЕРАПИЯ

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

# Задачи

- Рассмотреть различные виды лечения рака, а также факторы, влияющие на ответ пациента на лечение
- Обсудить основные классификации химиотерапии, биотерапии и таргетной терапии, а также основные проблемы, связанные с применением конкретных препаратов

# Лечение рака

- Нео-адьювантная терапия – ХТ до основной терапии
- Адьювантная терапия – ХТ после основного лечения
- Химиопрофилактика – ХТ для профилактике рака высокого риска
- Миелоабляция – подготовка к трансплантации

# Факторы, влияющие на ответ

- Единичный агент по сравнению с комбинированной ХТ
  - Сокращение лекарственной устойчивости
  - Каждый компонент должен быть эффективным при единичном применении и быть минимально токсичным
  - Комбинированная терапия позволяет достичь взаимо- усиливающего влияния
  - Лекарственная устойчивость снижается благодаря использованию разных препаратов
  - Пропорция погибших клеток увеличивается из-за гетерогенности клеток

- Интенсивность дозы – количество лекарства, получаемого за единицу времени
- Плотность дозы – снижение промежутков времени между циклами ХТ
- Снижение или изменение дозы – устраняется путем управления симптомами, обучения пациента
- Важность соблюдения графика ХТ при наличии данных об излечимости рака

# Классификация лекарств

- Растительные алкалоиды
- Камптотеканы
  - Иринотекан
- Эпидофилотоксины
  - Этопозид
- Таксаны
  - Паклитаксел
  - Доцетаксел
  - Абраксан
- Винкаалкалоиды
  - Винкристин
  - Винбластин
  - Винорелбин

# Классификация лекарств

## Алкилирующие агенты

Платинол – Цисплатин

Параплатин –

Карбоплатин

Циклофосфамид –

Цитоксан

## Антиметаболиты

Цитарабин

Метотрексат

Флорурацил

Капецитабин

Гемцитабин

Гидроксикарбамид

# Drug Classifications

## Классификация лекарств

- Miscellaneous
  - L-Asparaginase
    - Прочие лекарственные средства
    - Л-Аспарагиназа
- Antitumor antibiotics
  - Bleomycin
    - Противоопухолевые антибиотики
    - Блеомицин
  - Doxorubicin
    - Доксорубицин
  - Adriamycin
    - Адриамицин



# Drug Classifications

## Классификация лекарств

- Antiangiogenic Therapies
    - Bevacizumab
  - Cytokines
    - Interferon
  - Monoclonal Antibodies
    - Rituximab
    - Trastuzumab
- Противоантигенная терапия  
Бевацизумаб
- ЦИТОКИНЫ  
Интерферон
- Моноклональные антитела  
Ритуксимаб  
Трастузумаб

# Таксаны

- Синтезируются из коры тисового дерева
- Ингибируют деление клеток, действуя на G2 и M фазе деления
- Распространенными побочными эффектами являются
  - Гиперчувствительность
  - Миелосуппрессия
  - Кожные проявления
  - Неврологические проявления

# Паклитаксел

- Побочные эффекты:
  - Периферийная нейропатия
  - Алопеция
  - Миелосупрессия
- Требуется особой предосторожности при в/в введении, является везикантом и раздражителем
- Катетер без ПВК (поливинилхлорида) с фильтром 0,22 микрон
- Премедикация для снижения реакций гиперчувствительности  
антигистамины, дексаметазон, гистамины антагониста H<sub>2</sub>-рецептора

# Доцитаксел

- Побочные эффекты:
  - Кожные— алопеция, проблемы с ногтями, микозы
  - Периферийная нейропатия
  - Задержка жидкости
  - Миелосуппрессия
- Раздражающий
- Емкость и катетер не должны содержать ПВХ — поливинилхлорида
- Премедикация для профилактики гиперчувствительности
  - Дексаметазон 8 mg принимать дважды в день начиная за сутки до инфузии и заканчивая через сутки после прекращения инфузии



# Абраксан

- Протеин-связанный (альбумин) паклитаксела
- Побочные эффекты:
  - Миелосуппрессия
  - Сенсорная нейропатия
- В\в введение
- Премедикация не требуется

# Винка алкалоиды

- Действуют на поздней G2 и M фазах
- Блокируют продукцию ДНК
- Предотвращают деление клеток
- Вводится в/в, является везикантом
- Побочные эффекты:
  - Миелосуппрессия
  - Периферийная или вегетативная (автономная) нейротоксичность особенно на пальцах и на их кончиках, следует избегать холода

# Винкристин

- Вещество извлекается из катарантуса розового (Мадагаскарской барвинки ), ранее Винчи розовой
- в/в доза не превышает 2 мг
- НЕЛЬЗЯ ВВОДИТЬ ИНТРАТЕКАЛЬНО и в\м, ЭТО СМЕРТЕЛЬНО
- Побочные эффекты: алопеция, мышечная слабость, нейротоксичность

# Винбластин

- Генерируется в растении путем соединения 2-х алкалоидов катаринтина и виндолина. Химический аналог винкристина
- Повышенное внимание к назначениям и введению ввиду схожести названий винКРИстин и винБЛАстин. Дозировки разные!
- Вводится посредством в/в инфузии или инъекции
- Является везикантом
- Смертельно при интратекальном введении
- Побочные эффекты: миелосуппрессия, периферическая нейропатия



# Винорелбин

- Винорелбин – полусинтетический препарат группы алкалоидов, получаемый из барвинки розовой
- Торговое название в Индии - Невелбин
- Вводится в\в в течении 6-10 минут и хорошо промывается
- Смертельно при интратекальном введении
- Боль в груди у 5 % пациентов

# Алкилирующие агенты

- Неспецифичный молекулярный цикл
- Разрушает спираль ДНК, мешает репликации ДНК
- Высоко эметогенны, премедикация противорвотными средствами. Возможна длительная или отложенная реакция.
- Могут вызвать синдром острого лизиса (распада) опухоли
- Оценивайте лабораторные значения
- Металлический привкус
- Требует защиты мочевого пузыря Циклофосфамидом и ифосфамидом
- Риск вторичного заболевания раком

# Платинол (Цисплатин)

- Прикрепляется к ДЕК и вызывает перекрестное сшивание цепей ДНК что немедленно вызывает апоптоз
- Вводится в/в
- Острая и отложенная тошнота и рвота – требуется премедикация и профилактическое лечение симптомов
- Нефротоксичен – мониторинг функции почек, замещение магния и калия по необходимости
- Потенциальный везикант
- Ототоксичен

# Циклофосфамид

- Адекватная регидратация при в/в или оральном применении для защиты мочевого пузыря от метаболитов цитоксана. Наблюдение в связи с возможностью развития гемморагического цистита.
- В качестве уроротектора можно использовать Месну
- Тошнота и рвота зависят от дозы
- Миелосуппрессия
- Повышенный риск вторичной малигнизации

# Параплатин

- Во время инфузии возможны аллергические реакции
- При введении 6 или 7 дозы пациент может столкнуться с дыхательной недостаточностью, сразу после введения или в виде отсроченной реакции
- Нейротоксично

# Ифосфамид

- Миелосуппрессия
- Алопеция
- Геморрагический цистит –  
регидратация, оценка мочи на кровь,  
оценка функции почек
  - В качестве протектора используется месна
- Неврологическая токсичность
- Тошнота и рвота

# Антиметаболиты

- Действуют на S фазе и специфичны к молекулярному циклу
- Внедряется в процесс синтеза ДНК
- Применяется орально, подкожно, внутривенно, интратекально или внутри-артериально
- Чаще всего вызывает миелосуппрессию, токсичен для ЖКТ и КОЖИ

# Цитарабин

- Применяется для лечения острой лейкемии, особенно острого миелолейкоза
- Вводится в/в или антратекально
- Нейротоксичен – при введении высоких доз или дозы более 2 грамм/м<sup>2</sup> у пациентов старше 60 лет – требуется оценка неврологического статуса каждые 12 часов
- При высоких дозах – стероидные глазные капли для защиты глаз и профилактики кератита
- Пальмарная эритема, сыпь – может быть массивной при высоких дозах



# Метотрексат

- Вводится в/в или интратекально
- Может вызвать тошноту и рвоту, диарею, гепатотоксичен, сыпь, алопеция
- Мукозиты
- Развивается светобоязнь
- При высоких дозах следует поддерживать щелочной баланс мочи ( $\text{pH} > 7$ ) и проводить адекватную в/в регидратацию
- Лековорин является антидотом, следить за временем введения - Rescue with leucovorin, must be on time!
- Избегать фолиевой кислоты, сульфамидов во время инфузии.
- Концентрация метотрексата – продолжать применение лейковорина до уровня  $< 0.05$

# Фторурацил

- Светочувствительность
- GI токсичность – тошнота, рвота, диарея
- Мукозиты
- Кожные изменения или расслоение (хрупкость) ногтей, алопеция, сыпь, сухость кожи, гиперпигментация
- в/в введение – длительная инфузия или инъекция, местное применение
- Раздражающий эффект, по возможности использовать ЦВК

# Капецитабин (Кселода)

- Оральная форма фторурацила
- Принимается после еды на сытый желудок, запивается водой
- Может вступить во взаимодействие с варфарином (антикоагулянт) и привести к кровотечению
- Вероятен тяжелой ладонно-подошвенный синдром. Снижение дозы или временная отмена препарата. Улучшение состояния через 3-7 дней после прерывания лечения. Защита рук, нефтяная мазь
- Нейротоксично
- Тошнота, рвота, гепатоксичность, диарея
- Микозы
- Помнить о лекарственном взаимодействии, может ингибировать с субстратами CYP2C9

# Гемцитабин

- Период введения более 30 минут. Легочная токсичность и миелосуппрессия повышается при введении длительностью более 60 минут.
- У большинства пациентов развивается анемия и лейкопения
- Симптомы простуды после первой дозы, впоследствии эпизоды фебрильной температуры
- Тошнота, рвота, диарея, стоматит, тестирование повышения функции печени
- Вводится в/в

# Гидроксикарбамид

- Действует на S фазе
- Оральный препарат, может использоваться в сочетании с другими химиопрепаратами
- Мониторинг лабораторных значений в связи с возможной миелосуппрессией
- Обучение пациента принципам приема препарата, гигиене полости рта, симптомам побочных эффектов – анемии, тромбоцитопении, нейтропении
- Мукозиты, почечная недостаточность

# Аспарагиназа

- Принцип действия обусловлен тем, что аспарагиназа действует в условиях того, что ВСЕ лейкемические клетки и клетки некоторых других опухолей не способны синтезировать аминокислоту аспарагина, применение аспарагиназы ведет к гибели опухолевых клеток. Специфичен в отношении неклеточного цикла.
- Множество форм, напр. Пегулированная форма (с полиэтиленгликолем) с более длительным действием при менее выраженной реакции. Многократные дозы, дополняющие каждый цикл химиотерапии, зависят от режима

# Аспарагиназа

- Ингибирует пролиферацию опухоли
- Может вводиться в/в, в/м или подкожно
- Реакции гиперчувствительности возможны при любой дозировке, нарастает при в/в введении
- Возможны симптомы панкреатита – тошнота, рвота, боль, температура, звуки гипоактивности кишечника, повышение уровня амилазы/липазы, кишечная непроходимость, повышение уровня энзимов печени

# Этопозид

- Эпиподофиллотоксин действует на клетки, входящие в стадию митоза – фазы (G2 и S)
- Вызывает необратимую блокаду клеток и препятствует реакции энзима топоизомеразы II
- Высокие дозы могут вызвать повышение температуры до 40°C, гипотензию, реакции гиперчувствительности, тошноту, рвоту
- Мониторинг остатков при высоких концентрациях
- При пероральном приеме доза в два больше дозы при в/в введении, повышенная тошнота и рвота



# Противоопухолевые антибиотики

- Специфичны к клеточному циклу
- Ингибируют синтез ДНК
- Вводятся в/в
- Миелосуппрессия, токсичное воздействие на органы и на кожу

# Доксорубицин

- Суммарная доза жестко ограничена в силу токсичности по отношению к серд-сосуд системе
  - 550 mg/m<sup>2</sup>
  - При введении перед лучевой терапией грудной клетки или в качестве лечения, сопутствующего циклофосфамиду, максимальная суммарная доза ограничена 450mg/m<sup>2</sup>
- ВЕЗИКАНТ
- Исходная эхокардиограмма или MUGA сканирование сердца для оценки сердечной функции, затем периодический контроль или с появлением сердечной симптоматики
- Липосомальная форма имеет сниженную токсичность
- Потенциальные реакции на инфузию – боль в спине, температура, озноб
- Тошнота, рвота, Мукозиты
- Наблюдение за влиянием лучевой терапии; медикамент окрашивает мочу в красный цвет

# Блеомицин

- Максимальная суммарная доза = 400 единиц
- Перед терапией тестирование функции легких, далее раз в 1-2 месяца регулярные тестирования для оценки риска развития фиброза легких
- При первом введении тестирование дозы (не-Ходжкинская лимфома)
- Температура, озноб, гиперпигментация, алопеция, вероятно светочувствительность
- В течение последующей жизни сохраняется риск токсического повреждения легких

# Терапия антагонистами

- Для продолжения бесконтрольного роста клеток опухоль нуждается в питании. Терапия антагонистами вызывает «голодание» опухоли за счет блокады фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) и прекращения стимуляции роста новых кровеносных сосудов, питающих опухоль

# Бевацизумаб

- Медикамент нельзя вводить в течение 28 суток до и после хирургического вмешательства поскольку он может негативно повлиять на заживление раны и на возникновение кровотечения
- Вводится в/в
- Избегать запоров
- Может вызвать протеинурию, откладывать лечение пока показатели белка в моче не снизятся до менее 2
- Контроль гипертензии

# ЦИТОКИНЫ

- Большой класс регуляторов белка клетки, продуцируемых иммунной системой
- Имеют множественное воздействие на опухоли
- Включают
  - Интерфероны
  - Интерлейкины
  - Гематopoетические факторы роста

# Интерферон

- Обладает противовирусным и противоопролиферативным действием
- Способен модифицировать или регулировать одну и более иммунных функций
- Токсичное и опасное лекарство вследствие репродукции токсичности
- Применяется для лечения волосатоклеточного лейкоза, гепатита С, злокачественной меланомы, фолликулярной лимфомы
- Температура, озноб, тошнота, рвота, усталость, депрессия, спутанность сознания, миелосуппрессия
- Мониторинг пациентов с историей серд. заболеваний по поводу возможной аритмии и почечной недостаточности

# Моноклональные антитела

- Высокоспецифичные белки произошедшие от одного клона клетки производящей антитела, которые распознают и прикрепляются только к тем антигенам, которые ассоциированы с опухолью
- Применение ритуксимаба для лечения лимфомы одобрено в 1997 году
- Трастузумаба (герцептина) для лечения РМЖ в 1998
- Человеческие – умаб      мышинные – момаб
- Химерные – ксимаб      гуманизированные - zumab



# Ритуксимаб

- Относится к химерным моноклональным антителам связывающимся с белком CD 20+ в В лимфоцитах
- Первоначально применялся для лечения В-клеточных лимфом, сегодня используется для ряда других заболеваний
- в/в введение
- Вероятны тяжелые реакции на инфузию
- Премедикация дифенгидраминам и ацетоминафеном
- Мониторинг витальных функций
- Скорость инфузии

# Трастузумаб (Герцептин)

- Гуманизированные моноклональные антитела, используемые для лечения HER2 солидных опухолей молочной железы. HER2 – протеин рецептора фактора эпидермального роста
- Кардиотоксичен при лечении с адриамицином и циклофосфамидом. До начала лечения необходим контроль фракции выброса левого желудочка путем ЭхоКГ или МУГА сканирование
- Реакции гиперчувствительности – - лечение, после устранения симптомов возобновление терапии
- в/в введение, мониторинг витальных функций
- Диарея

# Литература

- ONS Chemotherapy and Biotherapy Provider Course (revision 2009)
- Polovich M, Whitford J, Olsen M ed. (2009). Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and Recommendations for Practice. 3<sup>rd</sup> ed. Pittsburg, PA:Oncology Nursing Society