

Р.В. Ищенко, Д.С. Бухтеев, А.В. Жильцов, Р.В. Павлов, А.В. Бондарь

МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ ВНУТРИАРТЕРИАЛЬНОЙ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МЕТАСТАЗАМИ В ПЕЧЕНЬ

Донецкий областной противоопухолевый центр, Украина

Реферат. Изучены методы профилактики осложнений внутриартериальной полихимиотерапии у больных с метастазами в печень. Проанализирован комплекс мероприятий и перечень сопутствующих препаратов, направленных на снижение количества осложнений при этом лечении. Предложена схема профилактики, позволяющая снизить количество осложнений с 17 % до 7,6 %.

Ключевые слова: метастазы в печень, внутриартериальная химиотерапия, осложнения

Использование современной интенсивной химиотерапии требует внедрения системы дополнительных мероприятий, обеспечивающих как получение ожидаемого эффекта, так и улучшение качества жизни больного в процессе лечения.

При внутривенном введении цитостатиков наблюдались нежелательные эффекты, возникающие при достижении терапевтической концентрации химиопрепаратов [3]. При внутриартериальном введении химиопрепаратов достичь токсической концентрации препарата в плазме трудно, так как значительная часть вводимых препаратов подвергается биодegradации в тканях инфузируемой зоны, что особенно наглядно при введении препаратов в режиме непрерывной длительной инфузии.

Успехи в онкологии определяются в значительной мере развитием химиотерапии, внедрением в практику ряда новых схем лечения и улучшением ближайших и отдаленных результатов лечения. Успехи в химиотерапии метастазов в печень колоректального рака объясняются разработкой новых методов введения химиопрепаратов: внутриартериальная и эндолимфатическая терапии [2]. Особую актуальность приобрела проблема качества жизни пациентов, в частности, в процессе проведения химиотерапии, которая характеризуется медикаментозной токсичностью [7].

В доступных литературных источниках отсутствуют сведения об исследованиях токсичности химиопрепаратов и осложнений при внутриартериальной полихимиотерапии метастазов в печень колоректального рака, что и послужило основанием для изучения данного вопроса.

В настоящее время для обеспечения режима непрерывной длительной инфузии химиопрепаратов применяют рентгенэндоваскулярные доступы к сосудам печени через бедренную артерию по Сельдингеру [2]. Основным ограничением проведения этой методики является отсутствие в большинстве клиник необходимого дорогостоящего оборудования. Кроме того, протяженное (около 1 м) расположение катетера в просвете магистральных сосудов несет угрозу развития

тромботических осложнений [8], что ограничивает сроки проведения внутриартериальной полихимиотерапии несколькими днями [1].

Разработанные в Донецком областном противоопухолевом центре (ДОПЦ) способы катетеризации печеночной артерии при колоректальном раке с метастатическим поражением печени преследовали цель упрощения и усовершенствования доставки химиопрепаратов к очагу поражения и зонам регионарного метастазирования, по сравнению с рентгенэндоваскулярными методами селективной катетеризации сосудов [4].

В настоящий момент клиника располагает опытом проведения более 4 тысяч катетеризаций артериальных сосудов при раке молочной железы, более 500 катетеризаций при злокачественных опухолях печени, более 200 - при злокачественных опухолях орофарингеальной зоны, более 100 - при опухолях желудка и поджелудочной железы, более 50 - при опухолях толстой и прямой кишки и более 30 - при опухолях мочевого пузыря. Рассмотрим некоторые из методик.

Методика проведения внутриартериальной полихимиотерапии (СВАПХТ) при метастазах в печень колоректального рака и обслуживания внутриартериального катетера.

1. Уход за катетером. Периодическая, через каждые 3 часа, инфузия раствора гепарина (0,2 мл гепарина (с активностью 5000 ед. в 1 мл) в сочетании с 2 мл 0,9 % NaCl) - т.н. заглушка - проводится круглосуточно в течение всего времени пребывания катетера в сосуде. При возникновении заброса крови в катетер заглушки проводятся чаще, по необходимости. Оптимальным является использование эпидуральной помпы объемом от 50 мл до 100 мл, которая позволяет в режиме непрерывной круглосуточной инфузии вводить раствор гепарина или химиопрепарата и избавляет пациента от необходимости почасового введения растворов, что обеспечивает хорошее качество жизни и полноценный ночной сон. В случае заброса крови в катетер кнопка "болус" позволяет однократно ввести 1-2 мл раствора и предотвратить тромбоз.

2. Сроки начала СВАПХТ - 2-3 день. При больших распадающихся опухолях с первого дня назначают антибиотики внутриартериально, сочетаящиеся в дальнейшем с сеансами ПХТ.

3. Схемы СВАПХТ: первая линия - фторурацил, препараты платины; коррекция в зависимости от ответа на предыдущих циклах СВАПХТ, а также от иммуногистохимического статуса опухоли. Предпочтительно применять лиофилизованные формы химиопрепаратов (ХП) - офици-

альные, либо приготовленные *ex tempore*. При проведении высокотоксичной ХТ для соблюдения цикловых доз препаратов желательно сочетание с системным их введением.

4. Последовательность введения препарата - один препарат в течение одного дня.

5. Длительность введения препарата: оптимально 10-12 часов, при невозможности - не менее трёх часов.

6. Разведение ХП: не менее, чем на 20 мл растворителя (физиологического раствора NaCl, воды для инъекций).

7. Длительность цикла - не менее 9 дней.

8. Премедикация и потенцирование:

- до и после проведения сеансов СВАПХТ введение в катетер раствора, содержащего 4 мг дексаметазона и 2 мл 2 % раствора лидокаина. Эти препараты добавляются и в каждый шприц с ХП в той же дозировке;

- введению ХП предшествует инфузия 5 мл трентала со скоростью 1 мл в течение 10 мин, либо инфузия 20-30 мл 40 % раствора глюкозы в течение 1-2 часов, либо 10-20 мл 0,12-0,14 % раствора перекиси водорода в течение 1 часа, либо их сочетание - определяется индивидуально.

9. Препараты сопровождения: Биовит, Вобэнзим и др., в соответствии с рекомендованными схемами.

10. Контроль показателей крови каждые 3-4 дня. При нейтро-тромбоцитопении - ежедневно.

11. Лечение общетоксических осложнений - по стандартным схемам. При возникновении их во время проведения СВАПХТ - прерывание цикла, редуцирование дозы ХП в сочетании с симптоматическим лечением.

12. При возникновении локальных реакций - редуцирование дозы ХП, либо системное введение оставшейся дозы ХП с внутриартериальным введением местных анестетиков, гормонов, сосудистых препаратов, симптоматическое лечение.

13. При осложнениях, возникших в тканях грудной стенки: прекращение СВАПХТ, внутриартериальное введение местных анестетиков, гормонов, сосудистых и противовоспалительных препаратов. При неэффективности - удаление внутриартериального катетера, назначение противовоспалительных, анальгезирующих, улучшающих тканевую обмен препаратов в сочетании с маевым лечением. Остаток цикловой дозы вводится системно.

14. Вне проведения курсов СВАПХТ (в домашних условиях) пациенты вводят в катетер раствор гепарина - обучение производится персоналом лечебного учреждения перед выпиской.

15. Внутриартериальный катетер извлекается по окончании курсов СВАПХТ, либо в случаях, указанных выше.

Остальные профилактические мероприятия не отличаются от таковых при системной химиотерапии метастазов в печень колоректального рака. Профилактика поражения слизистых оболочек полости рта состоит в гигиене полости рта, рассасывании кубиков льда в течение сеансов химиотерапии. При лечении стоматита рекомендуется мягкая, теплая, не раздражающая пища.

Используются полоскания полости рта 0,1 % риванолом (этакридина лактатом), фурацилином (1:5000), раствором куриного белка, отваром ромашки, шалфея, смазывание метиленовым синим, маслом облепихи, шиповника, в случаях резистентности применяются посевы и назначается специфическая терапия (метрогил-дента, противогрибковые препараты и др.). В случаях клинических проявлений дисбактериоза или наличия сопутствующих заболеваний желудочно-кишечного тракта применяются пробиотики: колибактерин, бифи-форм, лактобактерин, хилак-форте и др. Токсические энтероколиты, проявляющиеся диареей, сопровождаются назначением лоперамида (имодиума) в терапевтической дозе. При запорах назначается диета с достаточным количеством клетчатки, кисломолочные продукты, растительное масло, используются ректальные глицериновые свечи, слабительные (гуталакс), в случае неэффективности - очистительные клизмы, убретид внутримышечно.

При выраженной тошноте и рвоте используется метоклопрамид в сочетании с дексаметазоном. Применяются препараты со специфическим противорвотным действием: антагонисты 5-НТЗ-рецепторов серотонина, т.н. сетроны (трописетрон, ондансетрон, гранисетрон). С этой же целью, при рефрактерности, используются транквилизаторы: галоперидол, диазепам, хлорпромазин. Использование вышеописанных препаратов позволяет у более чем 90 % пациентов купировать или значительно уменьшить явления тошноты и рвоты.

В процессе лечения используется гипергидратация для профилактики нефротоксичности. Применяется лейковорин (кальция фолинат) при введении метотрексата. При возникновении симптомов цистита назначается уропротектор уромигексан (месна). Возникновение симптомов нефротоксичности сопровождается назначением расширенного питьевого режима, соблюдения диеты, инстилляций противовоспалительных вяжущих средств, обезболивающих препаратов, введением спазмолитиков (свечи с красавкой, но-шпа, баралгин). В случаях высокой эффективности проводимого лечения наблюдаются отдельные проявления так называемого лизис-синдрома, который характеризуется гиперурикемией, поэтому с целью профилактики развития обструктивной мочекишечной нефропатии в этих случаях применяется аллопуринол.

При возникновении симптомов аллергических реакций используются антигистаминные препараты и кортикостероиды. В случаях подъема температуры тела больных выше 38°C при выраженном гриппоподобном синдроме назначаются жаропонижающие и антигистаминные препараты.

Для профилактики кардиотоксичности, индуцированной антрациклинами, максимально допустимая суммарная доза этих препаратов не должна превышать 550 мг/м². У лиц с сопутствующей кардиальной патологией выполняется динамическая электрокардиография с обязательным наблюдением кардиолога. Для предупреждения реализации кардиотоксичности применя-

ется кардиоксан в соответствующих дозировках. С профилактической целью также применяются препараты, улучшающие обменные процессы в сердечной мышце (кокарбоксилаза, АТФ, рибоксина гидрохлорид, пиридоксин и др.). В случаях возникновения симптомов кардиотоксичности, либо ухудшения уже имеющейся кардиальной патологии назначается соответствующая патогенетическая и симптоматическая терапия.

Проведение профилактических мероприятий, предупреждающих развитие нейротоксичности, включает в себя использование глутаминовой кислоты, витаминов В1, В6, В12 и галантамина. При появлении центральной и периферической симптоматики назначаются ноотропы, сосудистые препараты, транквилизаторы и седативные средства.

Для профилактики алопеции на время манипуляции накладывают лед на волосяной покров головы (начиная за 10 минут до введения химиопрепарата и заканчивая спустя 20 минут после него).

Поражение подкожной жировой клетчатки и кожи в случае повреждения сосуда требовало мазевое лечение в сочетании с внутриартериальным введением противовоспалительных препаратов и антибиотиков.

В заключение следует отметить, что описанная схема профилактики осложнений внутриартериальной полихимиотерапии при метастатическом поражении печени позволила снизить количество осложнений с 17 % до 7,6 %.

R.V. Ishchenko, D.S. Bukhteev, A.V. Zhiltsov,
R.V. Pavlov, A.V. Bondar

Prevention Methods of Complications of Intra-Arterial Chemotherapy for Patients with Liver Metastases

There have been studied methods of prevention of complications of intra-arterial chemotherapy for patients with liver metastases. There has been analyzed a complex of measures and a list of related preparations aimed at reducing the number of complications of the treatment. There has been proposed a prevention scheme that helps to reduce number of complications from 17 per cent to 7.6 per cent (Arch. Clin. Exp. Med.—2013.—Vol.22, №1.— P. 130-132).

Keywords: liver metastases, intra-arterial chemotherapy, complications

Р.В. Ищенко, Д.С. Бухтеев, А.В. Жильцов,
Р.В. Павлов, А.В. Бондар

Методи профілактики ускладнень внутрішньо артеріальної поліхіміотерапії у хворих з метастазами в печінку

Вивчені методи профілактики ускладнень внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії у хворих з метастазами в печінку. Проаналізовано комплекс заходів та перелік супутніх препаратів, спрямованих на зниження кількості ускладнень за такого лікування. Запропонована схема профілактики, яка дозволила знизити кількість ускладнень з 17 % до 7,6 % (Арх. клін. експ. мед.—2013.— Т.22, №1.— С. 130-132).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Малиновский Н.Н.* Циторедуктивная хирургия злокачественных опухолей печени: интраартериальная регионарная и гипертермическая интраоперационная интраперитонеальная химиотерапия / Н.Н. Малиновский, А.Н. Северцев, Е.И. Брехов [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. — 2000. — № 2. — С.7-12.
2. *Ганцев Ш.Х.* Онкология. Учебник. — М.: Медицинское информативное агентство, 2004. — 516 с.
3. *Гаспарян С.А.* Регионарная длительная внутриартериальная химиотерапия злокачественных опухолей / С.А. Гаспарян, Г.Е. Островерхов, Н.Н. Трапезников // М.: Медицина, 1979. - С. 124-126.
4. *Дедерер Ю.М.* Атлас операций на печени / Ю.М. Дедерер, Н.П. Крылова // М.: Медицина, 1975. — 200 с.
5. *Комаров Ф.И.* Болезни органов пищеварения и системы крови / Под ред. Ф.И. Комарова // М.: Медицина, 1996. — 528 с.
6. *Тюлядин С.А.* Практическая онкология: избранные лекции / С.А. Тюлядин, В.М. Моисеенко // С-Пб: Центр ГОММ, 2004. — 784 с.
7. *Шалимов А.А.* Хирургия печени и желчевыводящих путей / А.А. Шалимов, С.А. Шалимов, М.Е. Нечитайло, Б.В. Доманский // К.: Здоров'я, 1993. — 512 с.
8. *Седаков .Е.* Місцево-поширений, первинно-неоперабельний рак молочної залози: патоморфологічна оцінка ефективності комбінованого лікування / І.Е. Седаков // Медико-соціальні проблеми сім'ї. — 2003. — Т. 8, № 4. — С. 55-61.
9. Тактика лечения больных с местно-распространенным раком молочной железы / Н.Г. Семикоз, И.Е. Седаков, Д.В. Трухин [и др.] // Запорожский медицинский журнал. — 2004. — № 3. — С. 115-117.
10. *Бондарь Г.В.* Вариантная анатомия внутренней грудной артерии / Г.В. Бондарь, И.Е. Седаков // Травма. — 2004. — Т. 5, № 2. — С. 180-188.
11. Оптимизация комплексного лечения местно-распространенного рака молочной железы / И.Е. Седаков, В.Н. Смирнов, В.П. Тюменцев [и др.] // I съезд онкологов стран СНГ: Сб. науч. тр. — М., 1996. — С. 514.

Надійшла до редакції: 03.07.2013 р.