© Український журнал клінічної та лабораторної медицини, 2013
УДК 616.15 — 008.6: 616.31 (075.8)

Побічні дії хіміотерапії в онкогематологічних хворих: перспектива зменшення токсичності та методи лікування (погляд на проблему)

С.В.Сергєєв

Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова, кафедра фармації
Вінниця, Україна

У статті наведені сучасні погляди на ускладнення хіміотерапії в онкогематологічних хворих, лікування цих ускладнень та можливості профілактики. За даними літературних джерел встановлено значне переважання уражень слизової шлунково-кишкового тракту та мієлодепресії як основних проявів терапії цитостатиками. Проаналізовано сучасні підходи до лікуванні таких ускладнень та їх профілактики.

Ключові слова: хіміотерапія, цитостатики, побічні дії, лікування, профілактика.

ВСТУП

Хіміотерапія в сучасній онкогематології є головним компонентом терапії, що при більшості патологій дозволяє суттєво поліпшити результати лікування, інколи призводячи навіть до виліковування [1]. Її подальше вдосконалення проходить шляхом як підвищення ефективності, так і зниження руйнівної дії цитостатиків на нормальні тканини організму. Однак сучасна хіміотерапія все ще викликає тяжкі побічні ефекти та значно знижує якість життя хворих [10]. Причина цього полягає в циклоспецифічності дії більшості цитостатичних препаратів, тобто в максимальному цитотоксичному впливі саме на швидкоподільні клітини. У цю категорію клітин, крім пухлинних, потрапляють також і нормальні тканини з високою регенеративною активністю, зокрема клітини кісткового мозку та слизової шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Як наслідок, серед найпоширеніших побічних ефектів застосування хіміотерапії в онкогематологічних хворих спостерігається мієлотоксичність, тобто дія, що ушкоджує кістковий мозок, та ульцерогенний вплив на ШКТ [6].

Така дія цитостатиків пов'язана з впливом в основному на проліферуючі клітини кісткового мозку та значно рідше — на лімфоцити як менш активні клітини. Тому ураження гранулоцитарного та тромбоцитарного паростків є більш розповсюдженим у порівнянні з рідшим ураженням клітин червоного паростку. Однак одночасне ураження всіх трьох паростків, яке також має місце бути, може бути пояснене безпосереднім впливом на стовбурову клітину [7].

Найбільш виражений імунодепресивний вплив справляють алкілуючі засоби, антрациклінові антибіотики, цитарабін, похідні сечовини. У свою чергу червоний паросток вибірково, з розвитком тривалої анемії, вражають препарати платини, метотрексат, хлорбутин [4].

ДЕПРЕСІЯ МІЄЛОЇДНОГО ТА ЕРИТРОЇДНОГО ПАРОСТКІВ КІСТКОВОГО МОЗКУ ПІД ДІЄЮ ЦИТОСТАТИКІВ ТА ЇЇ КОРЕКЦІЯ

До безсумнівних факторів ризику виникнення мієлодепресії відноситься передуюча лікарська та променева терапія, вік старше за 60 років, молодше одного року та виснаження хворого. Вирішальним у прогнозуванні розвитку гіпоплазії є вихідний стан кісткового мозку, тобто відомості щодо його клітинності, отримані стернальною пункцією. При клітинності нижчій за 40000 мієлокаріоцитів в 1 мм^3 усі дози хіміотерапевтичних засобів мають бути зниженими до 50%. У свою чергу, продовження хіміотерапії при клітинності, меншій 20000 в мм^3, загрожує виникненню життєво небезпечних ускладнень [9].

Найчастіше мієлодепресивний ефект реалізується в найближчі (від 7 до 12) доби від початку введення хіміопрепаратів. Однак зустрічається відстрочення ефекту — іноді до трьох тижнів. Саме тому контроль периферичної крові доцільно продовжувати не менше цього терміну. Мієлотоксичність призводить до зниження числа лейкоцитів, тромбоцитів і еритроцитів, що, в свою чергу, знижує природний захист організму від інфекції. Суттєву загрозу для життя становить агранулоцитоз (нейтропенія), з рівнем лейкоцитів, нижчим 1×109 л, або рівнем гранулоцитів, нижчим 0,75×109 л. Тривалість агранулоцитозу частіше не перевищує 7-14 днів. У цей період джерелом інфекції частіше стає ендогенна, рідше екзогенна мікрофлора, а також підвищується роль внутрішньолікарняної інфекції [3].

На жаль, усе ще залишається невирішеним питання прогнозування розвитку мієлодепресії при проведенні цитостатичного лікування і можливості ефективної корекції та профілактики даного ускладнення.

Також не менш розповсюдженим побічним ефектом хіміотерапії є зниження гемоглобіну. Це викликає тяжку анемію, що також посилює зниження резистентності. Найважчим зовнішнім проявом побічної дії хіміотерапії є гостра, відстрочена або попередня нудота й блювота [3], а також утворення виразок на слизовій оболонці ротової порожнини та в інших відділах ШКТ, які можуть стати воротами для інфекцій [9]. Тяжкі наслідки хіміотерапії (зокрема мієлотоксичність) значно підвищується при комбінованій терапії — поєднанні препаратів, променевої терапії та ін. [5]. Тромбоцитопенія також може бути клінічною проблемою, обумовлюючи геморагічні ускладнення, які нерідко є фатальними, особливо при наявності супутньої інфекції. У свою чергу анемізація може викликати значне погіршення якості життя й переносимості лікування внаслідок тканинної гіпоксії. Крім того, трансфузії еритроцитарної маси, що застосовуються для корекції анемії, несуть небезпеку передачі багатьох вірусів, включаючи віруси гепатиту й імунодефіциту людини.

Швидкість прогресування інфекції, висока смертність при відсутності ефективного лікування та знижена ефективність антимікробних засобів у хворих з нейтропенією становлять актуальну проблему сучасної онкогематології. В основі підходу до пацієнтів з інфекцією на тлі нейтропенії є використання емпіричної антимікробної терапії препаратами широкого спектра дії, по можливості — якнайшвидше [13]. Лихоманка у пацієнтів з нейтропенією часто буває єдиною ознакою інфекції на ранніх стадіях її розвитку і є достатньою підставою для початку системної антибіотикотерапії. У зарубіжній літературі для характеристики пацієнтів з подібними ускладненнями широко використовується термін «фебрильна нейтропенія» [22]. Відповідно до критеріїв Американського товариства інфекційних захворювань (IDSA), цим терміном позначають не менш чим двократне за добу підвищення температури тіла більше 38°С або однократне підвищення температури більше 38,3°С у пацієнтів із вмістом нейтрофілів менше $0,5×10^6$/л. Виникнення даного симптомокомплексу є підставою для проведення діагностичних процедур (ретельного огляду хворого, рентгенівського обстеження грудної клітини й при показаннях, УЗД черевної порожнини, бактеріологічного дослідження крові і всіх потенційних вогнищ інфекції) і негайного початку емпіричної антибіотикотерапії [3].

ПРИНЦИПИ АНТИБАКТЕРІАЛЬНОЇ ТА ПРОТИГРИБКОВОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ В УМОВАХ ЗАСТОСУВАННЯ ЦИТОСТАТИКІВ

Для лікування інфекції у пацієнтів з нейтропенією раніше комбінації антибіотиків, активних проти різних грамнегативних збудників (включаючи синьогнійну паличку), які володіють синергізмом *in vitro*. Поява в клінічній практиці активних антибіотиків із широким спектром дії, таких як цефтазидим («Фортум»), іміпенем («Тієнам»), меропенем («Меронем»), цефепім («Максипім»), піперацилін/тазобактам («Тазоцин») відкрило нові можливості терапії. У порівняльних клінічних дослідженнях було показано, що застосування цих антибіотиків у монотерапії не менш ефективне, ніж їхнє використання в комбінації з аміноглікозидами. Виключення склав лише цефтазидим в умовах грамнегативної бактеріємії. У цьому випадку амікацин значимо підсилював ефект цефтазидиму і знижував інфекційну летальність. Ці факти беруть під серйозний сумнів перевагу комбінації бета-лактамів з аміноглікозидами при лікуванні фебрильної нейтропенії, принаймні у порівнянні з монотерапією карбапенемами і цефепімом. Застосування комбінації із включенням аміногликозидів може бути виправданим лише при високій частоті виділення в даному стаціонарі грамнегативних збудників, резистентних до різних бета-лактамних антибіотиків, або ризик грамнегативної бактеріємії.

Остання виникає частіше у 10% пацієнтів з нейтропією менш $0,5\times10^9$/л тривалістю більше 10 днів. Додатковими ознаками бактеріємії можуть бути лихоманка, що перевищує 39°С, гіпотонія, зміни функції внутрішніх органів [15].

У відділеннях, де з високою частотою виділяються резистентні до метициліну стафілококи, резистентні до пеніциліну стрептококи, і при високому ризику грампозитивної катетерної інфекції стартово рекомендують додавання глікопептидів («Ванкоміцин» або «Тейкопланін») до першої схеми антибактеріальної терапії. Ці комбінації застосовуються також при колонізації штамами *St.aureus*, резистентними до метициліну, а також пневмококами, резистентними до пеніциліну і цефалоспоринам. Додатковою підставою для включення глікопептидів у першу схему терапії є виявлення факту росту грампозитивних збудників з гемокультури до визначення їхньої чутливості [12].

До останнього часу лихоманка, що виникає у хворого з нейтропенією після амбулаторної хіміотерапії, була підставою для обов'язкової госпіталізації й проведення лікування в стаціонарі. В останні роки були проведені дослідження, спрямовані на виявлення груп хворих зі сприятливим прогнозом, які могли б безпечно отримувати лікування амбулаторно. Критерії потенційного ризику фебрильної нейтропенії, розроблені Асоціацією підтримуючої терапії при раку (MASCC), дозволяють визначити ймовірність сприятливого прогнозу в балах [22]. Сума балів 21 і більше означає, що ймовірність тяжких ускладнень не перевищує 9% і пацієнт може безпечно одержувати лікування амбулаторно. Дуже зручним при амбулаторному лікуванні могло б бути пероральне застосування антибіотиків. Однак до останнього часу подібний метод лікування нейтропенічної інфекції не використовувався через сумніви в його ефективності. У ряді досліджень було показано, що комбінація «Ципрофлоксацину» з «Амоксиклавом», призначувана перорально, дорівнювала ефективній стандартній внутрішньовенній терапії цефтазидимом. Ці результати дозволили включити комбінацію «Ципрофлоксацину» з «Амоксиклавом» до стандартів лікування фебрильної нейтропенії у хворих з низьким ризиком тяжких ускладнень інфекції [13].

Ефективність початкової схеми лікування інфекції у хворих з нейтропенією визначається протягом 48-96 год. Збереження гіпертермії на тлі стабільного стану пацієнта дозволяє продовжити початкову схему антибіотикотерапії протягом 5-7 доби у зв'язку з повільною відповіддю на лікування у частини пацієнтів. У той же час у 30-70% пацієнтів стан прогресивно погіршується, незважаючи на проведену терапію, або симптоми інфекції вертаються через якийсь час. Досить часто неефективність початкової терапії обумовлена присутністю збудників стафілококів, резистентних до метициліну, і стрептококів, резистентних до пеніциліну. Вони мають високу стійкість до більшості бета-лактамів і аміногликозидів. Препаратами вибору для лікування цих інфекцій є глікопептиди («Ванкоміцин» і «Тейкопланін») і «Лінезолід» [15].

Ще однією частою причиною неефективності початкової схеми лікування фебрильної нейтропенії є грибкова інфекція. Системна грибкова інфекція становить істотну частку від інфекцій у хворих з нейтропенією і в значній мірі визначає летальність. Зокрема, летальність, асоційована з інвазивними кандидозами, може становити 15-38%, а при аспергілльозі після трансплантації кісткового мозку досягати 80% [17]. Ураження найчастіше проявляється стабільною високою лихоманкою, що зберігається, незважаючи на введення антибіотиків широкого спектра дії, а також інфільтратами в легенях. Однієї з головних проблем грибкових поразок при нейтропеніях є труднощі їхньої діагностики. Проведення всіх необхідних бактеріологічних і клінічних досліджень дозволяє поставити точний діагноз менш ніж у половині випадків інвазивних мікозів, навіть при розповсюджених процесах. З огляду на труднощі діагностики грибкової інфекції вважається прийнятим призначати протигрибкові засоби пацієнтам, що мають лихоманку протягом 5 днів на тлі антибіотикотерапії препаратами широкого спектра дії [18].

«Амфотерицин В» завдяки широкому спектру активності, що включає гриби роду Candida й аспергіли, і відносно низькому рівню резистентності залишається дотепер одним з найбільш використовуваних протигрибкових препаратів. Застосування «Амфотерицину В» не позбавлено побічних дій [21]. До безпосередньої його токсичності найчастіше відносять лихоманку, озноб і міалгії, а до відстрочено нефротоксичність. Зменшити безпосередні реакції при введенні Амфотерицину В вдається проведенням премедикації з використанням нестероїдних протизапальних препаратів або дексаметазону. Введення 500-1000 мл фізрозчину і корекція рівня калію й магнію дозволяє знизити нефротоксичність. Меншим негативним впливом на нирки володіють ліпідні форми «Амфотерицину В» і, зокрема, ліпосомальна форма «Амфо-

терицину В» — «Амбізом». Нефротоксичність і гостра токсичність при введенні «Амбізому» виражені в найменшому ступені з усіх препаратів «Амфотерицина В». Ехінокандіни відносяться до нової, перспективної групи протигрибкових препаратів широкого спектра активності. Нещодавно опубліковані дані порівняльного дослідження з емпіричного застосування препарату цієї групи «Каспофунгіну» і «Амбізому» у 1095 хворих з нейтропенією і лихоманкою, що залишалася на тлі антибіотикотерапії широкого спектра [20]. Результати цього дослідження свідчать, що ефективність «Каспофунгіну» (33,9%) є настільки ж високою, як і «Амбізому» (33,7%) при кращій переносимості препарату. «Каспофунгін» також високоефективний у відношенні багатьох резистентних форм кандид, що збільшують свою розповсюдженість унаслідок широкого використання «Флуконазолу» для профілактики грибкових ускладнень.

ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТІВ РЕКОМБІНАНТНИХ ГЕМОЦИТОКІНІВ — ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ШЛЯХ ЛІКУВАННЯ ПОСТЦИТОСТАТИЧНИХ МІЄЛОДЕПРЕСІЙ

Довгий час боротьба з мієлодепресією після призначення цитостатиків носила симптоматичний характер і поєднувала в собі призначення антибіотиків із профілактичною або лікувальною метою, а також замісні трансфузії тромбоконцентрату й еритроцитарної маси — відповідно при тромбоцитопенії й анемізації. Після відкриття й отримання в рекомбінантній формі гемоцитокинів — специфічних стимуляторів певних паростків кровотворення, подолання мієлодепресії отримало патогенетичний характер. Одними із перших гемоцитокінів, отриманих рекомбінантним шляхом, був гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор (Г-КСФ) [16]. Він здатний стимулювати проліферацію попередників нейтрофилів, прискорюючи відновлення кількості цих кліток після хіміотерапії. Численні контрольовані дослідження, проведені у хворих, що отримували гемодепресивну хіміотерапію, показали достовірне (на 40%) зменшення числа інфекційних ускладнень у пацієнтів групи Г-КСФ («Філграстим») у порівнянні з контрольною групою. Необхідність у повторних госпіталізаціях для лікування інфекції й потреба в антибіотикотерапії в групі «Філграстиму» знизилася майже в 2 рази [19].

У той же час застосування сучасних курсів хіміотерапії досить рідко ускладнюється глибокою нейтропенією і ще рідше інфекцією. Вартість рекомбінантних гемоцитокінів і, зокрема, Г-КСФ досить висока, а їх рутинне широке застосування не призводить до збільшення загальної виживаності пацієнтів, що отримують хіміотерапію [8]. Були проведені фармакоекономічні дослідження, що показали, що застосування Г-КСФ стає вартісно ефективним у випадку ризику розвитку інфекції 40% і вище [23]. Ці дані лягли в основу рекомендацій Американського товариства клінічних онкологів (ASCO) [14]. Відповідно до цих рекомендацій первинна профілактика Г-КСФ після хіміотерапії доцільна при ризику розвитку нейтропенічної інфекції після курсу хіміотерапії у 40% і вище або у випадках, коли нейтропенія перешкоджає досягненню запланованої інтенсивності хіміотерапії. Крім того, мієлоцитокіни можуть бути призначені при первинній профілактиці окремим пацієнтам зі свідомо високим ризиком тривалої постцитостатичної гіпоплазії кісткового мозку (пухлинне ураження кісткового мозку, множинні попередні курси хіміотерапії або опромінення тазової області), навіть при негемодепресивній хіміотерапії. До цієї категорії багато авторів відносять і літніх пацієнтів. У ряді досліджень було показано, що хворі старше 60 і особливо старше 70 років мають значно більше високий ризик нейтропенії й тяжкої інфекції при проведенні курсів хіміотерапії середньої інтенсивності типу CHOP, CAF у порівнянні з молодими пацієнтами. При цьому літні хворі зберігають настільки ж виражену відповідь на екзогенний Г-КСФ, як і молоді пацієнти. У чотирьох рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях ризик інфекції у літніх хворих, що отримували хіміотерапію типу CHOP, знижувався на 50-75% при призначенні Г-КСФ («Філграстим») [11]. Це тим більше важливо, що фатальна токсичність у літніх хворих, як правило, пов'язана з інфекцією й в $^{2}/_{3}$ випадків розвивається після першого курсу хіміотерапії. Усі ці факти лягли в основу рекомендацій Міжнародного товариства геріатричної онкології (SIOG) і національної ракової мережі США (NCCN) відносно хіміотерапії літнім хворим. У цих рекомендаціях зазначено, що хворим старше 70 років, які отримують хіміотерапевтичні режими середньої інтенсивності (CHOP, CAF, AC) кожні три тижні, повинні призначатися мієлоцитокіни (Г-КСФ або ГМ-КСФ) профілактично в плановому порядку [19].

ВИСНОВКИ

Таким чином, наведені дані свідчать про все ще високу поширеність таких проявів побічних дій хіміотерапії, як анемія, тромбоцитопенія та інфекційні ускладнення. Саме внаслідок цих тяжких ускладнень значно погіршується якість життя хворих та зменшується ефективність лікування. Адекватна та якомога рання медикаментозна корекція побічних реакцій цитостатиків у змозі вирішити ці проблеми.

Висновки та перспективи подальших розробок.

1. Сучасна хіміотерапія онкогематологічних хворих часто супроводжується анемією, тромбоцитопенією та інфекційними ускладненнями.

2. Медикаментозна реабілітація ускладнень в онкогематологічних хворих дозволяє підвищити виживаність та підвищити якість життя.

3. Методи медикаментозної реабілітації в онкогематологічних хворих потребують подальшої систематизації з метою підвищення ефективності лікування.

Перспективою подальших досліджень є створення ефективних схем медикаментозної реабілітації онкогематологічних хворих.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воробьев А.И. Руководство по гематологи. В 3-х т. / А.И.Воробьев. — М., 2005. — Т. 2. — 277 с.
2. Кашуро В.А. Патогенетическое и диагностическое значение системы глутатиона в оценке цитотоксического действия противоопухолевых препаратов: автореф. дис. на соискание науч. степени к.мед.н. 14.00.46 — клиническая лабораторная диагностика; 14.00.16 — патологическая физиология / В.А.Кашуро. — СПб, 2009. — 42 с.
3. Копосов П.В. Профилактика и лечение осложнений химиотерапии злокачественных опухолей у детей: современные подходы. Руководство для врачей / П.В.Копосов, В.И.Ковалев, Д.В.Ковалев — М.: Клевер-принт, 2002. — 128 с.
4. Копосов П.В. Сопроводительная терапия цитостатического лечения системных заболеваний в педиатрии на модели солидных опухолей у детей: автореф. дис. на соискание науч. степени д.мед.н. 14.00.09 — педиатрия; 14.00.14 — онкология / П.В.Копосов. — СПб, 2009. — 39 с.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. 16-е изд. / М.Д.Машковский. — М.: Новая волна, 2012. — 1216 с.
6. Переводчикова Н.И. Противоопухолевая химиотерапия: Справочник / Н.И.Переводчикова. — М., 2000. — 222 с.
7. Переверзева Э.Р. Патоморфологические аспекты прогнозирования побочного действия и специфической активности новых противоопухолевых препаратов и средств сопровождения цитостатической терапии в доклинических исследованиях: автореф. дис. на соискание науч. степени д.биол.н. 14.00.14 — онкология; 14.00.25 — фармакология / Э.Р.Переверзева. — М., 2009. — 41 с.
8. Простомолотов О.А. Роль леностимула в программном лечении беркиттоподобных злокачественных неходжкинских лимфом у детей / О.А.Простомолотов, Р.М.Проценко, П.В.Копосов // Журнал гематологии и трансфузиологии. — 1999. — Т. 44, №6. — С. 40.
9. Сакаева Д.Д. Оптимизация химиотерапии злокачественных опухолей (предупреждение и коррекция осложнений): автореф. дис. на соискание науч. степени д.мед.н. 14.00.25 — фармакология / Д.Д.Сакаева. — Уфа, 2004. — 41 с.
10. Сивашинский М.С. Некоторые пути повышения эффективности химиотерапии больных с диссемированными солидными опухолями / М.С.Сивашинский // Вопросы онкологии. — 2004. — Т. 50, №2. — С. 125-128.
11. Ascioglu S. Defining opportunistic invasive fungal infections in immunocompromised patients with cancer and hematopoietic stem cell transplants: an international consensus / S.Ascioglu, JH Rex, B de Pauw // Clin Infect Dis. — 2002. — №34. — P. 7-14.
12. Carratala J. Changing epidemiology of bacterial infection in neutropenic patients with cancer / J.Carratala, F.Gudiol // In book: Supportive Care in Cancer Patients / Ed.M.Karthaus, A.Ganser Karger. — 2000. — P. 1-10.
13. Chong Y. Antibiotic rotation for febrile neutropenic patients with hematological malignancies: clinical significance of antibiotic heterogeneity / Y.Chong, S.Shimoda, H.Yakushiji et al. // PLoS One. — 2013. — №8 (1): e54190. doi: 0.1371 / Journal.pone.0054190. — Epub.– 2013. — Jan 23.
14. Dale D.C. Neutropenia and neutrophilia / M.A.Lichtman, E.Beutler, T.J.Kipps, U.Seligsohn, K.Kaushansky, J.T.Prchal // Williams Hematology. New York, NY: The McGraw-Hill Companies, Inc. — 2006. — P. 907-919.
15. Hughes W.T. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer / W.T.Hughes, D.Armstrong, G.P.Bodey, E.J.Bow, A.E.Brown // Clin Infect Dis 34. — P. 730-751.
16. Isaacs C. Randomized placebo-controlled study of recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with breast cancer receiving dose-intensive cyclophosphamide and doxorubicin / C.Isaacs, N.Robert, F.Baily // JCO. — 2007. — №15. — P. 3368-3377.
17. Lv H. Pathogenesis of bloodstream infection in children with blood cancer / H.Lv, B.Ning // Exp Ther Med. — 2013. — №5 (1). — P. 201-204.
18. Lin S.J. Aspergillosis case-fatality rate: Systematic review of the literature / S.J.Lin, J.Schranz, S.M.Teutsch // Clin Infect Dis. — 2001. — №32. — P. 358-366.
19. Naeim A. Pegfilgrastim prophylaxis is associated with a lower risk of hospitalization of cancer patients than filgrastim prophylaxis: a retrospective United States claims analysis of granulocyte colony-stimulating factors (G-CSF) / A.Naeim, H.J.Henk, L.Becker, V.Chia,

S.Badre, X.Li, R.Deeter // BMC Cancer. — 2013. — №13. — P. 11.
20. Raad I.I. Novel antifungal agents as salvage therapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: posaconazole compared with high-dose lipid formulations of amphotericin B alone or in combination with caspofungin / I.I.Raad, H.A.Hanna, M.Boktour, Y.Jiang, H.A.Torres, C.Afif, D.P.Kontoyiannis, R.Y.Hachem // Leukemia. — 2008. — №22 (3). — P. 496-503.
21. Subira M. Low-dose amphotericin B lipid complex vs. conventional amphotericin B for empirical antifungal therapy of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies-a randomized, controlled trial / M.Subira, R.Martino, L.Gymez, J.M.Martн, C.Estany, J.Sierra // Eur J.Haematol. — 2004. — №72 (5). — P. 342-347.
22. Vincent T. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 7th Edition / T.Vincent DeVita, Jr.Samuel Hellman, Steven A.Rosenberg. — 2005. — P. 2352-2366.
23. Wong S.F. Effects of a formulary change from granulocyte colony-stimulating factor to granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on outcomes in patients treated with myelosuppressive chemotherapy / S.F.Wong, H.O.Chan // Pharmacotherapy. — 2005. — №25 (3). — P. 372-378.

С.В.Сергеев. Побочные действия химиотерапии у онкогематологических больных: перспектива уменьшения токсичности и методы лечения (взгляд на проблему). Винница, Украина.

Ключевые слова: *химиотерапия, цитостатики, побочные эффекты, лечение, профилактика.*

В статье представлены современные взгляды на осложнения химиотерапии у онкогематологических больных, лечение этих осложнений и возможности их профилактики. По данным литературных источников установлено значительное преобладание поражений слизистой желудочно-кишечного тракта и миелодепрессии как основных проявлений терапии цитостатиками. Проанализированы современные подходы к лечению этих осложнений, а также их профилактика.

S.V.Sergyeyev. Side effects of chemotherapy patients with hematological malignancies: the prospects for reducing toxicity and treatment. Vinnitsa, Ukraine.

Key words: *chemotherapy, cytotoxic agents, side effects, treatment prevention.*

The article presents current views on complications of chemotherapy in hematologic patients, treatment of these complications and the possibility of prevention. According to the literature, a significant prevalence of mucosal lesions of the gastrointestinal tract and myelodepression as the main manifestations of cytotoxic therapy. Analysis of current approaches to the treatment of such complications and their prevention.

Надійшла до редакції 28.09.2012 р.