

Vaikų retų ligų profilaktikos, diagnostikos ir gydymo

Metodinės rekomendacijos

ANKSTYVOSIOS RADIOTERAPIJOS IR CHEMOTERAPIJOS KOMPLIKACIJOS VAIKŲ AMŽIUJE:

DIAGNOSTIKOS IR GYDYMO REKOMENDACIJOS

2018 metai

Autoriai

Giedrė Rutkauskienė

Medicinos mokslų daktarė

Vaikų hematologė

LSMUL KK Vaikų ligų klinikos Vaikų onkologijos ir hematologijos sektoriaus ir centro vadovė

Sonata Argustaitė

Vaikų hematologė

LSMUL KK Vaikų ligų klinika Vaikų onkologijos ir hematologijos sektorius

Rosita Kiudeliene

Medicinos mokslų daktarė

Vaikų hematologė

LSMUL KK Vaikų ligų klinika Vaikų onkologijos ir hematologijos sektorius

Rūta Radavičiūtė

Vaikų hematologė

LSMUL KK Vaikų ligų klinika Vaikų onkologijos ir hematologijos sektorius

Turinys

Autoriai	2
Turinys	3
Naudojamos santrumpos	5
Įvadas	5
Apibrėžimai.....	6
Problemos aktualumas	6
Epidemiologija.....	6
Febrili neutropenija. Infekcinės priešnavikinio gydymo komplikacijos	8
Hematologinės priešnavikinio gydymo komplikacijos	23
Priešnavikinio gydymo sukeltas pykinimas ir vėmimas	31
Priešnavikinio gydymo sukeltas mukozitas	38
Priešnavikinio gydymo sukeltas viduriavimas.....	43
Antinavikinio gydymo sukeltas vidurių užkietėjimas (obstipacija).....	51
Citotoksinių vaistų ekstravazacija.....	55
Infuzinės citotoksinių vaistų reakcijos	63
Priešnavikinio gydymo sukelta inkstų pažeida	71
Priešnavikinio gydymo sukelta kepenų pažeida	80
Priešnavikinio gydymo sukelta širdies pažeida.....	88
Priešvėžinio gydymo sukelta nervų sistemos pažeida	94
Priešnavikinio gydymo sukelta plaučių pažeida	104
Priešnavikinio gydymo sukelta klausos pažeida.....	110
Tumoro lizės sindromas	114
Radiacinis dermatitas	122

Literatūra:.....	126
PRIEDAI.....	131

Naudojamos santrumpos

AKFI - Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitoriai;
ALT - Alaninaminotransferazė;
AST - Aspartataminotransferazė;
BAB - Beta - adrenoblokatoriai;
BKT – Bendras kraujo tyrimas;
BŠT – Bendras šlapimo tyrimas
CRB – C-reaktyvus baltymas;
EKG - Elektrokardiograma;
FN – Febrili neutropenija
GFG- glomerulų filtracijos greitis;
GGT - Gama-gliutamiltransferazė;
G-KSF - Granulocitų kolonijas stimuliuojantys faktoriai;
Gy - Grėžiai
IV - Į veną
KFK – Kreatinfosfokinazė
KKLT – Kamieninių kraujo ląstelių transplantacija
KT- Kompiuterinė tomografija
LDH- Laktatdehidrogenazė
NT-proBNP- Aminoterminalinis pro-B tipo natriurezinis peptidas
PET/KT – Pozitronų emisijos tomografija
PO – Peroraliai (geriant per burną)
SC – Po oda (lot. *sub cutis*)
ŠF - Šarminė fosfatazė
VNR – Viršutinė normos riba
VV- Veikimo vienetas
ŽLA – Žmogaus leukocitų antigenas

Įvadas

Europos šalių vėžio registrų duomenimis sergamumas piktybiniais navikais vaikų amžiuje svyruoja nuo 130 iki 160 atvejų milijonui vaikų per metus. Per pastaruosius 30 – 40 metų ženkliai pagerėjo vaikų, sergančių piktybinėmis ligomis, išgyvenamumas. Literatūros duomenimis, 1975 – 1980 m. išgyvendavo tik kas dešimtas vėžiu susirgęs vaikas. Pastaruoju metu, gerėjant diagnostikai, diegiant į praktiką naujus gydymo metodus, vaikų, sergančių piktybiniais navikais, išgyvenamumas pasiekė 81 – 90 proc. (2015 – 2018 metų duomenys).

Skiriant intensyvų kombinuotą vaikų gydymą radioterapija, chemoterapija – tiek standartine, tiek ir didelių dozių su kamieninių kraujo ląstelių transplantacija, didėja gydymo poveikis ne tik į vėžines, bet ir į sveikas organizmo ląsteles. Todėl greta pagerėjusios prognozės

stebimas vis didėjantis skaičius priešnavikinio gydymo komplikacijų, kurios ne tik sutrikdo ligonio savijautą, prailgina jo buvimą ligoninėje, bet ir yra pavojingos gyvybei.

Ankstyvųjų radioterapijos ir chemoterapijos komplikacijų diagnostikos ir gydymo metodinės rekomendacijos skirtos visiems sveikatos apsaugos specialistams (pirminės sveikatos priežiūros gydytojams ir slaugytojoms, gydytojams pediatrams bei gydytojams specialistams). Jų tikslas – supažindinti su ankstyvaisiais priešvėžinio gydymo šalutiniais poveikiais, siekiant laiku juos pastebėti, atpažinti ir gydyti, o tuo pačiu pagerinti vaikų, sergančių piktybiniais navikais, savijautą, gydymo kokybę ir ligos prognozę.

Apibrėžimai

Kompleksinis vaikų navikų gydymas - tai gydymas, kurio metu kombinuojami įvairūs vėžio gydymo metodai (chirurgija, chemoterapija, spindulinė terapija, KKL transplantacija).

Šalutinis poveikis – nepageidaujamas, dažniausiai neigiamas vaistų poveikis, pasireiškiantis greta pagrindinio gydymo poveikio.

Ankstysis (ūmus) šalutinis poveikis – šalutinis gydymo poveikis, atsirandantis gydymo metu ar tuoj po jo, praeinantis ar sumažėjantis pabaigus gydymą.

Vėlyvasis šalutinis poveikis – ilgalaikis šalutinis ligos ar gydymo sukeltas poveikis, prasidedantis praėjus mėnesiams ar metams po ligos gydymo ir negerėjantis, einant laikui.

Problemos aktualumas

Dėl intensyvesnio priešnavikinio gydymo didėja ir šio gydymo komplikacijų skaičius. Priklausomai nuo priešvėžinio gydymo metodo, gydymo plano ir vaistų dozių, vienokios ar kitokios ūmios komplikacijos nustatomos beveik visiems onkologiniams pacientams. Šios komplikacijos gali būti nereikšmingos ir greitai praeinančios, tačiau dauguma jų sutrikdo paciento sveikatą, pablogina gyvenimo kokybę ir net yra pavojingos gyvybei. Be to, išsivysčius ankstyvajai priešnavikinio gydymo komplikacijai keičiamas gydymo planas – mažinamos citotoksinių medikamentų dozės, atidedamas gydymo kursas ar jis visai nutraukiamas, tuo pačiu bloginama naviko gydymo prognozė.

Laiku diagnozavus ir suteikus kokybišką pagalbą, galima išvengti invalidizuojančių bei pavojingų gyvybei būklių ir pagerinti gydymo išeitį. Todėl labai svarbu, kad visi sveikatos priežiūros specialistai mokėtų nustatyti priešnavikinio gydymo komplikacijas.

Epidemiologija

Europos šalių vėžio registrų duomenimis sergamumas piktybiniais navikais vaikų amžiuje svyruoja nuo 130 iki 160 atvejų milijonui vaikų per metus. Didžiausią dalį sudaro ūmios ir lėtinės leukemijos (34 proc.), centrinės nervų sistemos navikai (23 proc.) ir limfomos (12 proc.).

Nors per pastaruosius keturis dešimtmečius vaikų, sergančių vėžiu, išgyvenamumas padidėjo nuo 10 proc. (1975 – 1980 m.) iki 81 – 90 proc. (2015 – 2018 metais), jis išlieka antra po nelaimingų atsitikimų mirties priežastimi.

Ankstyvųjų priešnavikinio gydymo pašalinių poveikių dažnis nėra tiksliai žinomas, bet priklausomai nuo skiriamo gydymo metodo, vienokios ar kitokios komplikacijos nustatomos beveik visiems pacientams. Mirtingumas nuo šių komplikacijų siekia 3,6 – 5 proc. Lietuvoje duomenų apie ankstyvasias vėžio gydymo komplikacijas nėra.

Febrili neutropenija. Infekcinės priešnavikinio gydymo komplikacijos

1. Apibrėžimai

Neutropenija – absoliutaus neutrofilų skaičiaus sumažėjimas periferiniame kraujyje.

- Lengva neutropenija – absoliutus neutrofilų skaičius $1,0 - 1,5 \times 10^9 / l$
- Vidutinė neutropenija – absoliutus neutrofilų skaičius $0,5 - 1,0 \times 10^9 / l$
- Sunki neutropenija – absoliutus neutrofilų skaičius $< 0,5 \times 10^9 / l$

Onkologine liga sergančiam pacientui neutropenija laikoma būklė, kuomet absoliutus neutrofilų skaičius $< 0,5 \times 10^9 / l$, arba prognozuojama, kad jis bus $< 0,5 \times 10^9 / l$ per artimiausias 48 val.

Karščiavimas – vienkartinis kūno temperatūros pakilimas virš $38,3^\circ C$ arba kūno temperatūros pakilimas virš $38^\circ C$, besitęsiantis > 1 val.

Febrilia neutropenija vadinamas vienkartinis temperatūros pakilimas virš $38,5^\circ C$, temperatūros pakilimas virš $38^\circ C$, besitęsiantis > 1 val. arba keli temperatūros pakilimo virš $38^\circ C$ epizodai per 12 val. pacientui, kurio neutrofilų skaičius $< 0,5 \times 10^9 / l$.

2. Epidemiologija

Febrili neutropenija (FN) – labai pavojinga priešvėžinio gydymo komplikacija. Jos dažnis priklauso nuo daugelio faktorių (pacientų amžiaus, vėžio tipo, ligos stadijos, taikomo gydymo plano ir dozių).

Neutropenija nustatoma 50 – 60 proc. vaikų, sergančių piktybiniais navikais.

Febrili neutropenija diagnozuojama 17 – 20 proc. pacientų, gydomų priešvėžiniais vaistais, iš jų 20–30 proc. reikalingas stacionarinis gydymas, o mirtingumas nuo infekcijų siekia 3 - 6 proc .

Infekcija – dažniausia karščiavimo priežastis pacientui, gydomam chemoterapija, tačiau sukėlėjas nustatomas tik 10 – 40 proc. atvejų.

Dažniausios infekcijos vietos:

- Bakteriemija;
- Viršutinių ir apatinių kvėpavimo takų infekcija;
- Odos ir poodžio infekcija;

- Virškinamojo trakto (įskaitant mukozitą ir *Clostridium difficile* arba *Salmonella spp* sukeltą viduriavimą) infekcija;
- Centrinės venos kateterio infekcija;
- Šlapimo organų infekcija.

Dažniausi sukėlėjai:

- Gram teigiamos bakterijos (plazmos nekoaguliuojantys stafilokokai, streptokokai, *Staf.aureus* ir kt.);
- Gram neigiamos bakterijos (*Pseudomonas spp*, *Enterobacter spp*, *Klebsiella spp*, *Escherichia coli* ir kt.);
- Grybeliai (*Candida spp*, *Aspergillus*, *Zygomycetes*, *Cryptococcus spp.*);
- Virusai (herpes simplex, varicella-zoster ir kt.).

3. Ligos kodai

D70	Agranulocitozė
R50.2	Vaistų sukeltas karščiavimas
Y43.1	Priešnavikinių vaistų nepageidaujamas poveikis
Y43.2	
Y43.3	

4. Klasifikacija

Pacientai, kuriems nustatyta febrili neutropenija, pagal infekcijos riziką skirstomi į 2 grupes:

- Mažos rizikos grupė;
- Didelės rizikos grupė

Rizikos grupės skiriamos, priklausomai nuo neutropenijos sunkumo ir trukmės, naviko tipo, priešvėžinio gydymo, gretutinių ligų bei būklių. Didelės infekcijos rizikos kriterijai pateikti lent. Nr. 1.

Pacientas, neturintis nei vieno iš lentelėje paminėtų požymių, priskiriamas mažos rizikos grupei, o atitinkantis bent vieną iš pateiktų kriterijų – didelės rizikos grupei.

Lentelė Nr.1. Didelės infekcijos rizikos kriterijai, sergant febrilia neutropenija

Sunki neutropenija (absoliutus neutrofilų skaičius $<0,5 \times 10^9/l$), kuri manoma, kad truks >7 dienas
Pacientai gydomi dėl ūmios limfoblastinės leukemijos, ūmios mieloleukemijos ar pirmąsias 30 dienų po KKL
Kepenų nepakankamumo požymiai (aminotransferazių kiekis serume > 5 kartų normalios vertės)
Ūmus inkstų pažeidimas (serumo kreatinino padidėjimas $> 1,5$ karto per 7 dienas; kreatinino klirensas < 30 ml/min)
Nors viena iš gretutinių ligų ar būklių: <ul style="list-style-type: none">▪ Nestabili hemodinamika;▪ Burnos ar virškinamojo trakto gleivinės pažaida, apsunkinanti rijimą ar sukelti viduriavimą;▪ Virškinamojo trakto simptomai (pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas, viduriavimas);▪ Intraveninio kateterio infekcija;▪ Naujai atsiradusi infiltracija plaučiuose ar hipoksemija;▪ Naujai atsiradę neurologiniai požymiai ar sąmonės pokyčiai.

Didelės rizikos grupės pacientai turi būti gydomi stacionare, jiems turi būti skiriamas empirinis gydymas intraveniniais plataus antibakterinio spektro antibiotikais.

Mažos rizikos grupės pacientai gali būti gydomi namuose, jiems skiriant geriamuosius antibakterinius vaistus, jei tik yra galimybė reguliariam vizitui pas gydytoją.

5. Sukeliantys faktoriai

Spindulinis gydymas paprastai sukelia tik nedidelio laipsnio neutropeniją, ir FN vaikams, gydomiems radioterapija, yra reta. Sunkesnė neutropenija nustatoma vaikams, kuriems spindulinis gydymas taikomas krūtinės, dubens ar nugaros sričiai, kadangi plokščiuosiuose kauluose vyksta kraujodara.

Gilesnė neutropenija yra nustatoma, skiriant chemoterapiją. Citotoksiniai vaistai pagal riziką vystyti FN skirstomi:

- Didelės rizikos (FN rizika $>20\%$);
- Vidutinės rizikos (FN rizika $10\%–20\%$);
- Mažos rizikos (FN rizika $<10\%$).

Citotoksiniai vaistai, sukeliantys FN pateikti lentelėje Nr. 2.

Lentelė Nr.2. Citotoksiniai vaistai, sukeliantys neutropeniją

FN rizika	Citotoksiniai vaistai	
Didelė rizika	Paklitakselis Docetakselis Etopozidas Irinotekanas Topotekanas	Ifosfamidai >9000 mg/m ² Cisplatina > 100 mg/m ² Doksorubicinas >90 mg/m ² Ciklofosfamidai > 1 g/m ² Citarabinai > 1000 mg/m ²
Vidutinė rizika	Doksorubicinas Karboplatina Ciklofosfamidai Epirubicinas Ifosfamidai Citarabinai Idarubicinas Oksaliplatina Melfalanas Mitomicinas C	Karmustinas Busulfanas Vinblastinas Gemcitabinai Vinorelbinai Mitoksantronai Raltitrekseidas Vindezinas Dakarbazinas Metotreksatas
Maža rizika	5-fluoruracilas Cisplatina Fludarabinai	Bleomicinas Asparaginazė Leukovorinas

6. Rizikos veiksniai

Nuo paciento priklausantys veiksniai

- Paciento amžius;
- Bloga paciento funkcinė būklė;
- Bloga paciento mityba;
- Gretutinės ligos;
- Buvę febrilios neutropenijos epizodai po ankstesnių chemoterapijos kursų;
- Netaikyta profilaktika antibakteriniais vaistais ir granulocitų kolonijas stimuliuojančiais faktoriais (G-KSF).

Nuo ligos priklausantys veiksniai

- Naviko tipas;
- Naviko stadija, metastazės;
- Blogas naviko atsakas į gydymą, nekontroliuojama onkologinė liga.

Nuo priešvėžinio gydymo priklausantys veiksniai

- Chemoterapijos protokolas;
- Citotoksinių vaistų dozės;
- Kombinuotas priešnavikinis gydymas;
- Neutropenijos, limfopenijos ir monocitopenijos laipsnis ir trukmė.

7. Diagnostika

Onkologine liga sergantiems vaikams infekcija yra pagrindinė sergamumo ir mirtingumo priežastis, o greita diagnozė ir laiku pradėtas gydymas - gyvybiškai svarbūs.

Sunki infekcija pacientui, sergančiam neutropenija, gali būti netipiška: pasireikšti be karščiavimo, nebūti vietinių infekcijos požymių (nesiformuoti pūlinys ar infiltracija krūtinės ląstos rentgenogramoje). Tuomet vaiko, sergančio onkologine liga, nepaaiškinamas bendros būklės blogėjimas yra vienintelis grėsmingos infekcijos požymis.

Anamnezė

- Karščiavimo trukmė;
- Naujai atsiradę vietiniai simptomai;
- Ankstesnė chemoterapija, naudoti vaistai, gydymo etapas (vertinant galimą neutropenijos trukmę);
- Intravaskuliniai kateteriai;
- Taikyta antibakterinė profilaktika;
- Kontaktas su infekcija sergančiu asmeniu;
- Buvusios anamnezėje infekcijos ar sukėlėjų kolonizacija;
- Kitos karščiavimo priežastys (pvz.: kraujo produktų perpylimas);
- Gretutinės ligos ir intervencijos (diabetas, chirurginės intervencijos).

Paciento apžiūra

Įvertinama bendra ligonio būklė:

- Sąmonės būklė;
- Tachikardija;
- Arterinė hipotenzija;
- Kapiliarų prisipildymo greitis;
- Kvėpavimo dažnis.

Apžiūrimos visos galimos infekcijos vietos:

- Oda (apie centrinės venos kateterio išėjimo vietą, odos raukšles, vietas apie nagų guolį, pooperacines žaizdas, punkcijų vietas);
- Žiotys, burnos gleivinė, dantenos, ančiai;
- Plaučiai;
- Pilvas;

- Tarpvietė ir išangės sritis;
- Meninginiai simptomai.

Net ir menkas paraudimas turi būti įvertintas, kadangi vietiniai uždegimo požymiai, sumažėjus neutrofilų skaičiui, gali būti nežymūs.

Laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai

Pradiniai laboratoriniai tyrimai:

- Bendras kraujo tyrimas (BKT) su leukograma;
- Uždegiminiai žymenys (C-reaktyvus baltymas (CRB), prokalcitoninas);
- Elektrolitai, kreatininas, laktatai, gliukozė;
- Kepenų aminotransferazės ir bilirubinas;
- Kraujo pasėlis iš visų centrinės venos kateterio šakų (IB), bei periferinės venos (IIaB);

Kraujo pasėlio iš periferinės venos būtinybe abejojama. Jis gali būti reikalingas sepsiui diferencijuoti nuo centrinės venos kateterio infekcijos, tačiau periferinės venos punkcija sukelia papildomą skausmą pacientui ir užtrunka. Kadangi abiejų šių infekcijų gydymas nesiskiria, periferinio kraujo pasėlis neimamas, jei periferinės venos punkcija apsunkinta.

- Šlapimo tyrimas;
- Šlapimo pasėlis, net ir nenustačius pakitimų šlapime, kadangi esant neutropenijai gali nebūti būdingų šlapimo takų infekcijos požymių;
- Pasėliai iš kitų nustatytų infekcijos vietų.

Po pradinių tyrimų, nelaukiant jų rezultatų, pradedamas empirinis antibakterinis gydymas.

Tyrimai, kurie atliekami, jei yra klinikinių parodymų:

- Krūtinės ląstos rentgenograma, kai yra kvėpavimo takų infekcijos požymių (kosulys, dusulys) (IB);
- Krūtinės KT, įtariant grybelinę infekciją (IC);
- Pilvo organų ultragarsinis tyrimas, rentgenograma arba KT esant pilvo organų infekcijos įtarimui;
- Virusų diagnostikos testai;
- Serumų, smegenų skysčio ir bronchoalveolinio lavažo galaktomanų tyrimas, kai yra didelė grybelinės infekcijos rizika (IIaC). Šio tyrimo verte abejojama dėl didelio dažnio melagingai teigiamų ir neigiamų rezultatų;
- Liumbalinė punkcija, smegenų skysčio tyrimas ir pasėlis, esant neurologiniams simptomams ar sutrikus sąmonei. Jei yra mažas trombocitų skaičius, gali prireikti trombocitų masės transfuzijos;
- *Clostridium difficile* toksinų tyrimas atliekamas, jei pacientas viduriuoja. Esant indikacijoms atliekamas išmatų pasėlis, visurologinis išmatų tyrimas ir tyrimas dėl parazitų;
- Skysčio iš drenų mikroskopija ir pasėliai;

- Aspiratas ar biopsija iš pažeistų minkštųjų audinių (mikroskopija, pasėlis, citologija ir histologija, polimerazės grandininė reakcija).

8. Gydymas

- Nutraukiamas priešnavikinis gydymas;
- Atlikti venos punkciją (pirmenybė teikiama centrinės venos kateteriui. Jei pacientas jo neturi – punktuojama periferinė vena);
- Nedelsiant paaimami pradiniai tyrimai (žr. Diagnostika)
- Pradedamas empirinis antibakterinis gydymas;
- Pirmoji antibiotikų dozė turi būti suleista per 60 min nuo paciento patekimo į gydymo įstaigą;
- Pakankamas skysčių kiekis PO ar IV;
- Antipiretikai (paracetamolis), kitas simptominis gydymas.

Empirinis antibakterinis gydymas

Antibakterinis gydymas skiriamas atsižvelgiant į:

- Paciento rizikos grupę (žr. Klasifikacija);
- Gydymo įstaigoje paplitusius sukėlėjus;
- Sukėlėjų jautrumą antibiotikams;
- Paciento alergiją vaistams;
- Organų funkcijos sutrikimus (kepenų ir inkstų);
- Skiriamą priešvėžinį gydymą (kai kurie citostatiniai vaistai turi ryšį su tam tikrais sukėlėjais, pvz.: Citarabinas ir *Streptococcus viridans* infekcija);
- Skirtą antibakterinę profilaktiką;
- Buvusią atsparių bakterijų kolonizaciją.

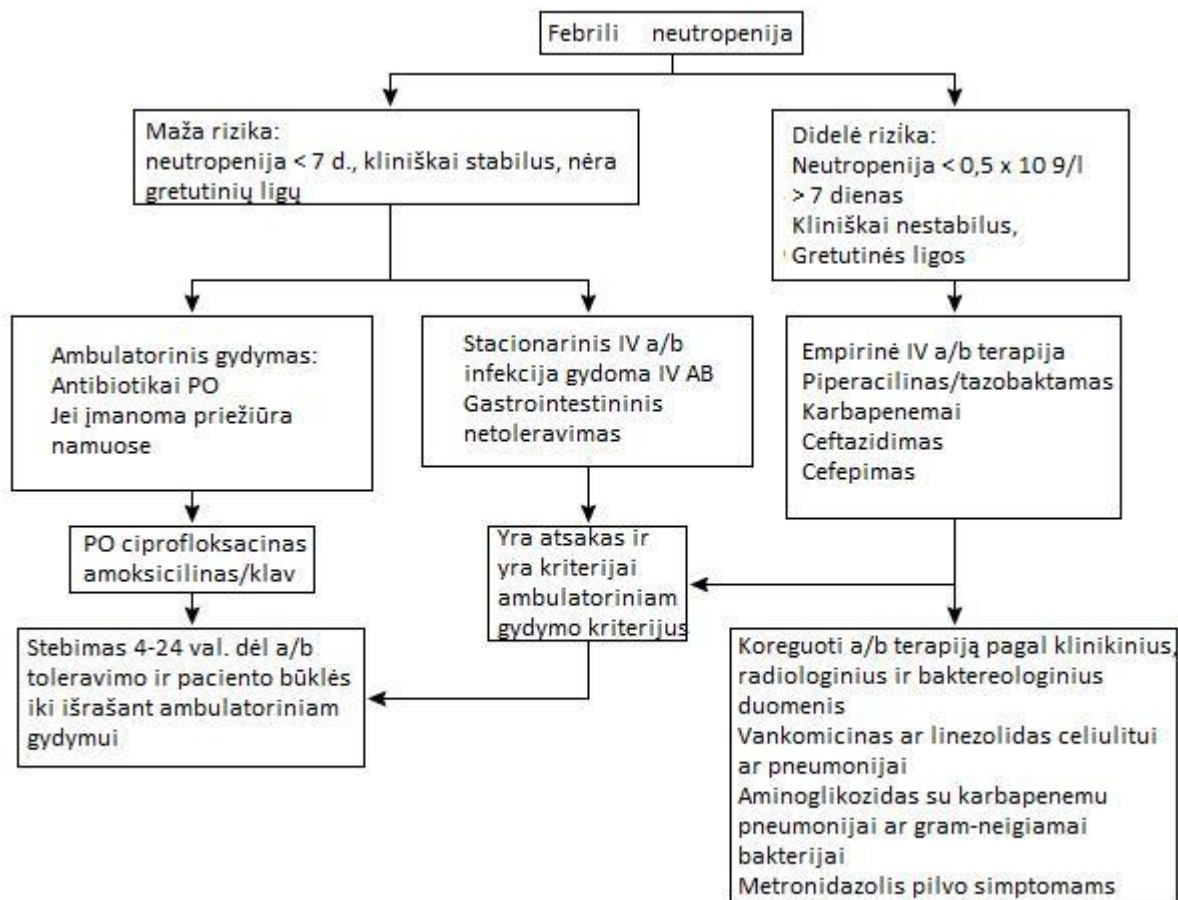
Mažos rizikos grupės pacientai

- Galimas gydymas namuose;
- Būtina gydytojo apžiūra kiekvieną dieną ir tyrimai, kai indikuotini;
- Jei to užtikrinti negalima, pacientas turi būti stacionarizuojamas;
- Rekomenduojamas gydymas geriamaisiais antibiotikais (Amoksicilinas/klavulano rūgštis; chinolono grupės antibiotikais (ciprofloksacinas, moksifloksacinas) (IA);
- Stacionarizuojamas ir skiriamas antibakterinis gydymas į veną, jei paciento būklė pablogėja.

Didelės rizikos grupės pacientai

- Pradedama plataus spektro empirine antibiotikoterapija į veną;
- Monoterapija piperacilinu-tazobaktamu, III ar IV kartos priešpseudomoniais cefalosporiniais arba karbapenemais (IA);
- Antibiotikai leidžiami paėiliui į visus centrinės venos kateterio spindžius;

Pradinio gydymo algoritmas pateiktas pav. Nr. 1.



Pav. 1. Pradinio FN gydymo algoritmas

Piperacilinas/tazobaktamas, cefalosporinas arba karbapenemas + Vankomicinas (IA):

Indikacijos:

- Hemodinamiškai nestabilus pacientas;
- Rentgenologiškai patvirtinta pneumonija;
- Kliniškai įtariama centrinės venos kateterio infekcija (paraudimas ir infiltracija apie kateterio vietą, drebulys ir karščiavimas po infuzijos į centrinės venos kateterį);

- Bet kurios vietos minkštųjų audinių ar odos infekcija;
- Žinoma kolonizacija MRSA ar penicilinui ir cefalosporinams rezistentišku *Streptococcus pneumoniae*;
- Buvusi penicilinui rezistentišku streptokokų sukelta infekcija;
- Vidutinis ar sunkus mukozitas;
- Taikyta agresyvi chemoterapija citarabinu (didelė rizika alfa hemoliziniam streptokokui):
 - ūmi limfoblastinė leukemija;
 - ūmi mieloleukemija;
 - Burkito limfoma;
- Mažiau 100 dienų po kamieninių kraujo ląstelių transplantacijos.

Piperacilinas/tazobaktamas, cefalosporinas arba karbapenemas + Vankomicinas + aminoglikozidas

Indikacijos:

- Septinis pacientas;
- Hemodinamiškai nestabilus (hipotenzija, tachipneja, hipoksija < 94 proc. kambario deguonimi);
- Pakitimai krūtinės rentgenogramoje;
- Sąmonės sutrikimas;
- Vėmimas, pilvo skausmas;

Prie empirinės antibakterinės terapijos pridedami papildomi antibiotikai, esant specialioms indikacijoms

Jei diagnozuojama atipinė pneumonija (kliniškai ar radiologiškai):

- *Legionella* ar *Mycoplasma* infekcija;
- Papildomai skiriamas makrolidų ar fluorochinolonų grupės antibiotikas (IIaC);

Bakterinė centrinės nervų sistemos infekcija:

- Padengti *Listeria monocytogenes*;
- Ceftazidimas + ampicilinas arba
- Meropenemas (IA);

Celiulitas:

- Beta-laktaminiai antibiotikai + Vankomicinas arba
- Linezolidas (IIaC);

Intraabdominalinė infekcija:

- Piperacilinas-tazobaktamas arba karbapenemas arba
- Cefalosporinas + metronidazolis (IIaC);

Viduriavimas:

Monoterapija

- Monoterapija piperacilinu-tazobaktamu, III ar IV kartos priešpseudomoniniais cefalosporiniais arba karbapenemais + Vankomicinas per burną arba
- Monoterapija piperacilinu-tazobaktamu, III ar IV kartos priešpseudomoniniais cefalosporiniais arba karbapenemais + Metronidazolis (IIaC).

Priešgrybelinis gydymas

Indikacijos:

Pacientai, turintys didelę riziką grybelinei infekcijai (IB):

- Skiriamas intensyvus leukemijos gydymas (ūmi mieloblastinė, didelės rizikos limfoblastinė leukemijos arba leukemijos recidyvas);
- Po KKLTL < 3 mėn.;
- Užsitęsusi neutropenija;
- Ilgalaikis gydymas didelėmis gliukokortikoidų dozėmis;
- Užsitęsusi FN, nėra atsako į empirinę antibiotikoterapiją (IA).

- Liposominis Amfotericinas B;
- Kasprofunginas;
- Vorikonazolis.

Priešvirusinis gydymas

- Jei nustatyta ar įtariama Herpes simplex ar Herpes zoster infekcija – Acikloviras IV;
- Jei citomegalo viruso sukelta infekcija – Gancikloviras.

Vaistų dozės ir skyrimo dažnis pateikti lentelėje Nr. 3.

Lentelė Nr. 3. Antibakterinių, priešgrybinių ir priešvirusinių vaistų dozės

Vaistas	Dozė	Pastabos
Amoksicilinas/klavulano rūgštis (PO)	< 3 mėn. 25 mg/kg kas 12 val. > 3 mėn. 25 mg/kg kas 8 val. > 40 kg 1200 mg kas 8 val.	Skiriama mažos rizikos pacientų gydymui Dozė koreguojama priklausomai nuo inkstų f-jos
Ciprofloksacinas (PO)	10 – 20 mg/kg kas 12 val (max. vienkartinė dozė 750 mg)	Ne pirmo pasirinkimo vaistas vaikams Dozė koreguojama priklausomai nuo inkstų f-jos
Piperacilinas-tazobaktamas (IV)	80 mg/kg kas 8 val. (max. vienkartinė dozė 4 g)	Nėra alergijos penicilinui. Dozė koreguojama priklausomai nuo inkstų f-jos
Ceftazidimas (IV)	50 mg/kg kas 8 val (max. vienkartinė dozė 2 g)	Dozė koreguojama priklausomai nuo inkstų f-jos Galima skirti pacientams, gydytiems didele metotreksato doze.

Lentelė Nr. 3.(tęsinys) Antibakterinių, priešgrybelinių ir priešvirusinių vaistų dozės

Cefepimas (IV)	50 mg/kg kas 8 val (max. vienkartinė dozė 2 g)	Dozė koreguojama priklausomai nuo inkstų f-jos
Meropenemas (IV)	20 – 40 mg/kg kas 8 val. (max. vienkartinė dozė – 2 g)	Dozė koreguojama priklausomai nuo inkstų f-jos
Amikacinas (IV)	10 mg/kg kas 12 val	Naudojamas kombinuotai terapijai su Piperacilinu/Tazobaktamu, Ceftazidimu ar Cefepimu, esant t.t indikacijoms Dozė koreguojama priklausomai nuo inkstų f-jos
Tobramicinas (IV)	7 – 9 mg/kg kas 24 val.	Naudojamas kombinuotai terapijai su Piperacilinu/Tazobaktamu, Ceftazidimu ar Cefepimu, esant t.t indikacijoms Dozė koreguojama priklausomai nuo inkstų f-jos
Vankomicinas (IV)	10 mg/kg kas 6 val. (Max. vienkartinė dozė 1 g)	Skiriamas papildomam gydymui, esant indikacijoms. Dozė koreguojama priklausomai nuo inkstų f-jos
Liposominis Amfotericinas B (IV)	3-5 mg/kg kas 24 val. (120 min.)	Stebėti inkstų ir kepenų f-ją
Kasprofunginas (IV)	70 mg/m ² 1 dieną 50 mg/m ² kitas dienas kas 24 val.	Dozė koreguojama priklausomai nuo inkstų f-jos
Vorikonazolis (IV)	5 – 7 mg/kg kas 12 val.	Stebėti inkstų ir kepenų f-ją
Acikloviras (IV)	Herpes simplex 5 – 10 mg/kg kas 8 val. Herpes zoster 10 – 15 mg/kg kas 8 val.	Dozė koreguojama priklausomai nuo inkstų f-jos
Gancikloviras (IV)	CMV infekcijai 5 mg/kg kas 12 val	Dozė koreguojama priklausomai nuo inkstų ir kepenų f-jos

Pradinė empirinė terapija keičiama, kai:

- Pakinta paciento būklė, ar gyvybiniai rodikliai;
- Išskiriamas sukėlėjas;
- Atsiranda klinikiniai infekcijos požymiai;

- Karščiavimas tęsiasi ilgiau nei 4 dienas;
- Atsinaujinęs karščiavimas ar atsiradę infekcijos požymiai po buvusio pagerėjimo.

Kolonijas stimuliojantys faktoriai

Skatindami granuliocitų gamybą ir jų patekimą į periferinį kraują, granuliocitų kolonijas stimuliuojantys faktoriai (G-KSF) sutrumpina neutropenijos trukmę ir padeda išvengti bakterinių komplikacijų.

Indikacijos:

- Pirminė neutropenijos profilaktika G-KSF (nuo pirmo chemoterapijos kurso):
 - rekomenduojama pacientams, gydomiems chemoterapija, turinčią didelę (> 20 %) riziką FN (IA);
 - po alogeninės kraujo kamieninių ląstelių transplantacijos, siekiant sumažinti febrilios neutropenijos trukmę ir laipsnį.
- Antrinė neutropenijos profilaktika G-KSF :
 - skiriama pacientams, kuriems po anksčiau buvusios chemoterapijos buvo nustatyta FN ir infekcinės komplikacijos (IB);
 - kai gydymo atidėjimas ar dozių mažinimas gali pakenkti gydymo rezultatams.
- Febrilios neutropenijos gydymui:
 - Kai yra didelė infekcinių komplikacijų ar blogos prognozės rizika (IA);
- G-CSF neskiriami mažos rizikos neutropenijos gydymui, jei pacientas nekarščiuoja (IB).
- Filgrastimas 5 µg/kg/d vieną kartą dienoje po oda (SC) pradedamas:
 - 24-72 val po paskutinės chemoterapijos dienos;
 - Pradedamas, kai neutrofilų kiekis $< 0,5 \times 10^9 /l$;
 - Pabaigiamas, kai neutrofilų kiekis $> 1 \times 10^9 /l$ ir stabiliai kylantis.
- Pegfilgrastimas leidžiamas po oda vienkartinė doze 100 µg/kg arba 6 mg (IA).

9. Stebėjimas ir ligos eiga

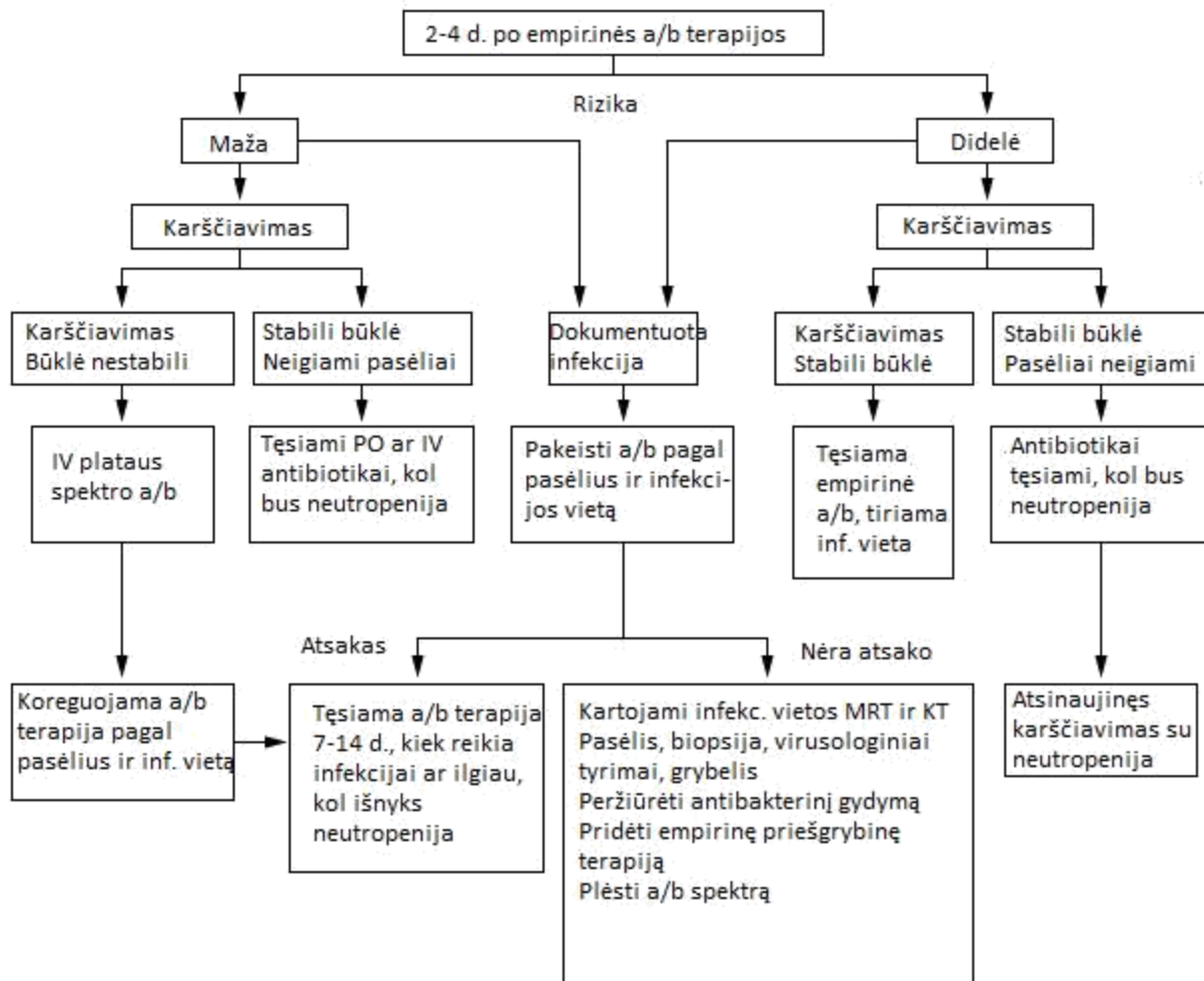
- Paciento būklė, temperatūra ir gyvybiniai požymiai stebimi kas 1 val., kol būklė stabilizuosis, vėliau – kas 4 val.;
- Kraujo tyrimas, biocheminis tyrimas ir uždegiminiai rodikliai kartojami pagal paciento būklę kas 8–48 val. (kas 8 val. jei būklė blogėja, kas 12 – 24 val. jei būklė stabili, bet pacientas tebekarščiuoja, kas 48 val. ir rečiau, kai pacientas nustoja karščiuoti);
- Kraujo pasėlis kartojamas, jei karščiavimas tęsiasi, arba jei karščiavimas atsinaujina po kelių dienų.

Tolesnis FN gydymas

Jei paciento būklė stabili arba gerėja:

- Tęsiama paskirta empirinė antibakterinė terapija;
- Jei išskiriamas sukėlėjas, antibakterinis gydymas koreguojamas pagal sukėlėją, tačiau paliekant plataus spektro antibiotikus (IB);
- Jei pasėliuose sukėlėjas neišskirtas, neutrofilų kiekis yra $> 0,5 \times 10^9/l$ ir pacientas nekarščiuoja > 48 val, antibakterinis gydymas baigiamas (IB);
- Mažos rizikos pacientams, kurie nekarščiuoja > 48 val. ir neišskirtas sukėlėjas, antibakterinį gydymą rekomenduojama baigti net, jei neutrofilų kiekis $< 0,5 \times 10^9/l$.
- Jei sukėlėjas pasėliuose buvo rastas, nepriklausomai nuo rizikos grupės ar gydymo efekto, antibakterinis gydymas tęsiamas:
 - nekomplikuotos infekcijos - 10 d.;
 - centrinės venos kateterio infekcijos- 14 d.;
 - osteomielito, perianalinio celiulito gydymui -iki 6 savaičių.

Tolesnio febrilinės neutropenijos gydymo algoritmas pateikiamas pav. Nr. 2.



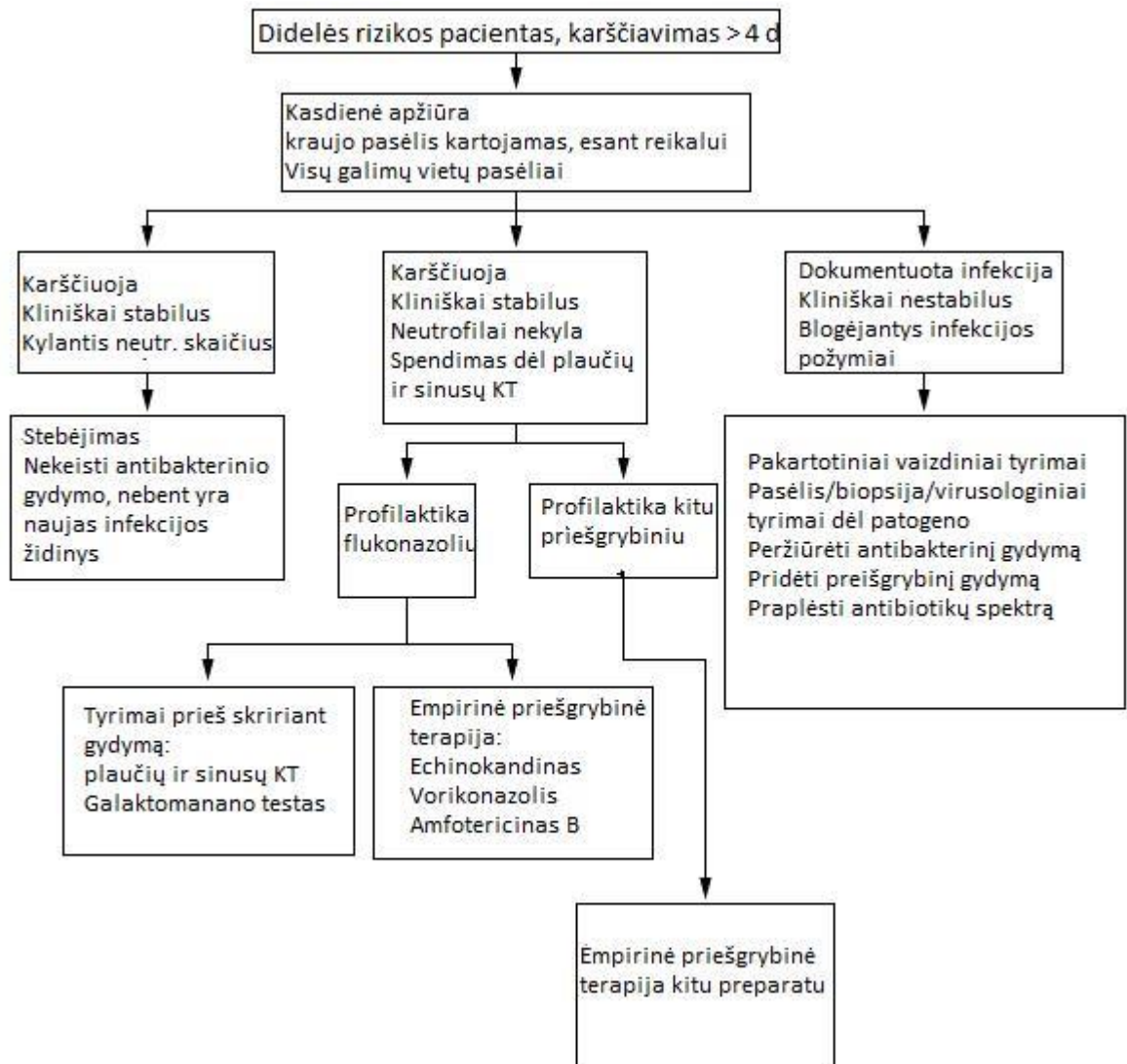
Pav. Nr.2. Tolimesnio FN gydymo taktika (algoritmas)

Jei paciento būklė negerėja, karščiavimas tęsiasi:

- Jei pacientas tebekarščiuoja, kraujo pasėliai turi būti kartojami kas kelias dienas;
- Karščiavimui tęsiantis > 72 val., empirinis antibakterinis gydymas papildomas, dengiant atsparius gram-neigiamus ir gram-teigiamus sukėlėjus bei anaerobus (pridedant vankomiciną ir aminoglikozidą) (IC);
- Kai temperatūra nemažėja >4–6 dienų, pradedamas empirinis priešgrybinis gydymas (IA);
- Tęsiantis ar atsinaujinus karščiavimui – mikrobiologo konsultacija;
- Kai anksčiau buvuvusio karščiuojančio paciento būklė pagerėja, galima sumažinti empirinės antibakterinės terapijos intensyvumą, nuo trijų antibakterinių vaistų iki dviejų ar vieno, grįžtant prie monoterapijos plataus spektro antibiotikais;
- Jei grybelinė infekcija buvo nepatvirtina, tačiau pradėtas priešgrybelinis gydymas, jis turi būti tęsiamas tol, kol kraujo tyrime bus stebima neutropenija;

- Jei pasėliuose sukėlėjas neišskirtas, neutrofilų kiekis yra $> 0,5 \cdot 10^9/l$ ir pacientas nekarščiuoja > 48 val, antibakterinis gydymas baigiamas.

Gydymo algoritmas > 4 d. karščiuojančiam pacientui pateiktas pav. Nr. 3.



Pav. Nr. 3. FN gydymo algoritmas, kuomet karščiavimas tęsiasi > 4 d.

10. Profilaktika

- Pacientai, kuriems taikomas priešnavikinis gydymas, turi laikytis aseptikos taisyklių (asmens higiena, chirurginės kaukės, saugi aplinka, medicinos darbuotojų antiseptika, speciali dieta ir kt.);
- Reguliarus kraujo tyrimo ir leukogramos vertinimas;

- Antibakterinė, priešgrybinė ir priešvirusinė profilaktika turi būti skiriama tiems pacientams, kurie turi ypač didelę febrilios neutropenijos riziką (t.y. riziką turėti neutrofilų kiekį $<0,5 \times 10^9 /l$, > 7 dienas);
- Profilaktika prieš gram-neigiamas bakterijas – fluorochinolonai (ciprofloksacinas, levofloksacinas);
- Profilaktika prieš *Pneumocystis jirovecii* trimetoprimu/sulfametoksazoliu;
- Profilaktika priešgrybeliniais vaistais – flukonazoliu, liposominiu Amfotericinu B, vorikonazoliu, kaspofunginu;
- Herpes viruso nešiotojams rekomenduojama profilaktika Acikloviru;
- Rekomenduojami skiepai prieš gripo virusą kiekvienais metais.

Hematologinės priešnavikinio gydymo komplikacijos

1. Apibrėžimai

Mielosupresija -onkologinės ligos gydymo chemoterapija ir/ar radioterapija metu atsiradęs kraujo ląstelių - leukocitų, eritrocitų, trombocitų, skaičiaus sumažėjimas dėl kraujodaros kaulų čiulpuose slopinimo.

Anemija - eritrocitų ir/ar hemoglobino kiekio sumažėjimas periferiniame kraujyje.

Trombocitopenija -trombocitų kiekio sumažėjimas periferiniame kraujyje.

Neutropenija -neutrofilų skaičiaus sumažėjimas periferiniame kraujyje.

Pancitopenija -visų eilių kraujo ląstelių sumažėjimas periferiniame kraujyje.

Šiame skirsnyje apžvelgiamos anemija ir trombocitopenija, leukopenija nagrinėjama atskirai (žr. psl. 8).

2. Epidemiologija

Mielosupresija - dažniausia gydymo chemoterapija komplikacija - išsivysto apie 90 proc. ligonių, gydomų citotoksinais vaistais.

Dėl mielosupresijos gali tekti:

- Mažinti chemoterapinių vaistų dozes;
- Atidėti numatytą chemoterapijos kursą;
- Nutraukti priešnavikinį gydymą;

Tai gali lemti mažesnę naviko gydymo efektyvumą

3. Ligos kodai

D61.1	Medikamentinės kilmės aplazinė anemija
D61.2	Aplazinė anemija dėl kitų išorinių veiksnių poveikio
D69.5	Antrinė trombocitopenija
Y43.1	Priešnavikinių vaistų nepageidaujamas poveikis
Y43.2	
Y43.3	
Y84.2	Radiologinė procedūra ir radioterapija

4. Klasifikacija:

Mielosupresija klasifikuojama pagal sunkumo laipsnius, apspręstus hemoglobino ir trombocitų kiekio periferiniame kraujyje.

Lentelė Nr. 4. Mielosupresijos laipsniai

	1 laipsnis	2 laipsnis	3 laipsnis	4 laipsnis	5 laipsnis
Hemoglobino kiekis	>100 g/l	80-100 g/l	65-80 g/l	<65 g/l	mirtis
Trombocitų kiekis	>75x10 ⁹ /l	50-75x10 ⁹ /l	25-50x10 ⁹ /l	<25x10 ⁹ /l	mirtis

5. Sukeliantys faktoriai

Mielosupresijos priežastys:

- Chemoterapija;
- Radioterapija;
- Navikinių ląstelių infiltracija į kaulų čiulpus.

Lentelė Nr. 5. Chemoterapiniai vaistai, dažniausiai sukeliančios mielosupresiją:

Karboplatina	Caktinomicinas	Vinblastinas	Doksorubicinas
Chlorambucilas	Mitomicinas	Melfalanas	Gemcitabinas
Oksaliplatina	Fludarabinas	Idarubicinas	Metotreksatas
Ciklofosfamidai	Nitrozoureos preparatai	Irinotekanas	Daunorubicinas
Citarabinas	Topotekanas	Rituksimabas	Paklitakselis
Vinorelbinas	5-fluorouracilas	Transtuzumabas	Hidroksiurea
Ifosfamidai	Mitoksantronas		

6. Rizikos veiksniai

- Paciento amžius;
- Naviko histologinis tipas, jo išplitimas (leukemija, navikinių ląstelių infiltracija į kaulų čiulpus);
- Gydomo trukmė;
- Gydomui skiriami chemoterapiniai vaistai:
 - Jų grupė;
 - Deriniai (kartu vartojami kiti chemoterapiniai vaistai);
 - Dozė;
 - Skyrimo būdas;
 - Chemoterapijos kursų skaičius;
- Chemoterapija kartu su radioterapija (ypač į pilvo, dubens sritis)

7. Diagnostika

Atliekamas bendras kraujo tyrimas, kuriame įvertinamas hemoglobino, trombocitų skaičius. Pagal tai skiriami mielosupresijos laipsniai (žr. lent. Nr.4).

Toliau anemija ir trombocitopenija aptiriamos atskirai.

Anemija

Anemijos priežastys:

- Mielosupresinis citotoksinių vaistų poveikis;
- Kraujavimas;
- Inkstų pažaida;
- Hemolizė;
- Mitybos nepakankamumas;
- Navikinių ląstelių infiltracija į kaulų čiulpus;
- Navikinių ląstelių produkuojami faktoriai (autoantikūnai, eritropoezę inhibuojantys citokinai);
- Mielosupresinis radioterapijos poveikis.

Anemiją dažniausiai sukeltantys citotoksiniai vaistai :

Cisplatina	Citarabinas
Docetakselis	Topotekanas
Alretaminas	Paklitakselis

Anemijos diagnostika

Klinikiniai simptomai:

- Silpnumas;
- oro trūkumas;
- dėmesio koncentracijos sutrikimas;
- galvos skausmas;
- apetito stoka;
- galvos svaigimas;
- alpimas;
- blyškumas;
- tachikardija;
- tachipnėja;
- sistolinis ūžesys.

Laboratoriniai tyrimai:

BKT:

- Sumažėjęs Hb kiekis;
- Sumažėjęs eritrocitų skaičius;
- Sumažėjęs hematokritas;
- MCV ir MCH paprastai yra normalūs.

Anemijos sunkumo laipsniai:

Anemijos forma	Hemoglobino kiekis
Lengva	90-110 g/l
Vidutinė	70-90 g/l
Sunki	< 70 g/l

Anemijos gydymas:

Priešnavikinio gydymo metu atsiradusi anemija gydoma eritrocitų masės transfuzija.

Reikalavimai eritrocitų masės transfuzijai:

- ABO ir Rh D tapatumas;
- Leukofiltruota eritrocitų masė (IA);
- Išplėstinis eritrocitų kraujo grupių fenotipavimas planuojant daugkartines eritrocitų transfuzijas;
- Eritrocitų masės transfuzijos greitis - 5 ml/kg/val;
- 4 ml/kg didina hemoglobino kiekį kraujyje 10 g/l.

Indikacijos eritrocitų masės transfuzijai:

(Patvirtinta Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2009 m. gruodžio 30 d. įsakymu Nr. V-1087)

1. Eritrocitų dozė:

vaikams viena eritrocitų dozė yra lygi 10–15 ml vienam kilogramui recipiento kūno masės (ši dozė netaikoma pakaitinio kraujo perpylimo atveju);

2. Eritrocitų transfuzijos indikacijos:

2.1. klinikiniai ar laboratoriniai hipoksijos požymiai dėl mažakraujystės, jei mažakraujystę būtina sumažinti per trumpesnę laiką, nei tai galima pasiekti kitais metodais ar nėra alternatyvių mažakraujystės mažinimo metodų;

2.2. Hb < 60 – 70 g/l, esant normovolemijai, eritrocitai indikuotini daugumai ligonių (IA);

2.3. Hb < 80 – 100 g/l, kai yra rizikos veiksnių, kurie gali sunkinti hipoksiją;

2.4. esant ūmiam kraujavimui, eritrocitų masės transfuzija turi būti pradėta, neatsižvelgiant į Hb, jei kraujavimas yra nesustabdytas ir yra audinių hipoksijos grėsmė;

3. Jei to reikalauja klinikinė situacija, gydytojas, pagrįsdamas savo sprendimą medicininėje dokumentacijoje, gali vadovautis kitokiomis indikacijomis.

Papildomos rekomendacijos vaikams sergantiems onkologine liga:

- Prieš pradėdant chemoterapijos kursą, jei Hb < 80 g/l - indikuotina eritrocitų masės transfuzija;
- Gydomo radioterapija metu Hb indikuotina palaikyti > 100 g/l.

Eritrocitų masės tipai:

LEUKOFILTRUOTI - Eritrocitai be leukocitų (leukocitų < 1×10^6 /l) – kraujo komponentas, gaunamas iš vienos kraujo donacijos pašalinus didžiąją dalį plazmos ir leukocitus bei įpylus pridėtinio tirpalo - naudojami visiems recipientams.

NUPLAUTI eritrocitai – kraujo komponentas, gaunamas iš konservuoto kraujo ar eritrocitų po pirminio komponento centrifugavimo pašalinus plazmą ar pridėtinį tirpalą bei didelę dalį

leukocitų ir trombocitų nuplovus izotoniniu natrio chlorido tirpalu. Galioja 24 val. Indikuotini, jei yra buvusios sunkios alerginės reakcijos į kraujo produktus.

APŠVITINTI eritrocitai – eritrocitų masė, kurioje jonizuojančiąja spinduliuote inaktyvuotilimfocitai (ne mažiau kaip 25 Gy, ne daugiau kaip 50 Gy) ar kitais metodais, kurie panaikina limfocitų aloreaktyvumą.

Indikacijos apšvitintiems kraujo produktams:

- ŽLA artimo donoro recipientui;
- gydomiems purinų analogais, kitais antilimfocitiniais vaistais, ir 2 metus pabaigus gydymą;
- sergantiems Hodžkino limfoma;
- alogeninės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos recipientams:
 - recipientams nuo kondicionavimo pradžios 6 mėn. arba iki kol limfocitų skaičius $> 1 \times 10^9 / l$ be lėtinės transplantato prieš šeimininką ligos bei imunosupresinio gydymo;
 - sergantiems lėtine transplantato prieš šeimininką liga;
 - tęsiant imunosupresinį gydymą;
 - alotransplantų donorams.
- autologinės kraujodaros kamieninių ląstelių transplantacijos recipientams nuo 7 d. iki kamieninių ląstelių rinkimo iki 3 mėn. po transplantacijos;

Stebėjimas:

Kraujo tyrimas atliekamas:

- Prieš naviko gydymo kursą;
- Po skirto gydymo kurso;
- Po eritrocitų transfuzijos;
- Tarp citotoksinio gydymo kursų pagal reikalą;
- Radioterapijos metu bent 1x savaitėje.

Anemijos profilaktika:

- Pilnavertė mityba;
- Vengti didelio fizinio krūvio;
- Eritropoetino skyrimui vaikų amžiuje įrodymais pagrįstų rekomendacijų kol kas nėra.

Trombocitopenija

Trombocitopenijos priežastys:

- Mielosupresinis citotoksinių vaistų poveikis;
- Navikinių ląstelių infiltracija į kaulų čiulpus;
- Mielosupresinis radioterapijos poveikis.

Trombocitopeniją dažniausiai sukelia:

- Platinos preparatai;
- Antimetabolitai;
- Taksanai.

Diagnostika:

Klinikiniai simptomai:

- Kraujavimas iš gleivinių (pvz.: dantenu);
- Kraujavimas iš nosies;
- Kraujavimas odoje - petechijos, ekchimozės;
- Kraujavimas iš žarnyno;
- Hematurija;
- Pagausėjęs menstruacinis kraujavimas;
- Prailgėjęs kraujavimas susižeidus;
- Kraujavimas į galvos smegenis.

Rizika kraujuoti padidėja trombocitų skaičiui esant $<50 \times 10^9/l$

Didelė rizika kraujuoti, spontaneo kraujavimo rizika atsiranda trombocitų skaičiui esant $<10 \times 10^9/l$

Tyrimai:

BKT- sumažėjęs trombocitų skaičius. Trombocitopenijos laipsniai (žr. lent. Nr.4.)

Trombocitopenijos gydymas

Trombocitų transfuzija

Trombocitų transfuzijos indikacijos:

(Patvirtinta Lietuvos Respublikos Sveikatos apsaugos ministro 2009 m. gruodžio 30 d. įsakymu Nr. V-1087)

1. kraujavimas dėl trombocitopenijos ar trombocitopatijos;
2. trombocitopenijos sukkelto kraujavimo profilaktikai:
 - trombocitų $< 10 \times 10^9/l$ (IA);
 - trombocitų $< 20 \times 10^9/l$ (karščiavimas $> 38^\circ C$, sepsis, dirbtinė plaučių ventilacija, nekoreguojama arterinė hipertenzija, chemoterapijos ar radioterapijos sukeltas ir kraujavimo riziką didinantis pažeidimas, staigus trombocitų skaičiaus kritimas per pastarąsias 72 val., gydymosi aferezės) (IA);
 - trombocitų $< 50 \times 10^9/l$ (koagulopatija arba antitrombozinių vaistų vartojimas, prieš invazines procedūras);
 - trombocitų $< 80 \times 10^9/l$ (didelės rizikos operacijos (ortopedinės, kardiochirurginės ir kitos);
 - trombocitų $< 100 \times 10^9/l$ (labai didelės rizikos (akių, neurochirurginės operacijos, daugybinė ar smegenų trauma, masyvi transfuzija ar kraujavimas, kai netenkama daugiau kaip 100 proc. cirkuliuojančio kraujo tūrio (~ 70 ml/kg) per 24 val. ar 50 proc. per 3 val.).
3. Trombocitopatijos sukkelto kraujavimo profilaktika prieš invazines procedūras ar operacijas, jei trombocitopatiją būtina sumažinti per trumpesnę laiką, nei tai galima pasiekti kitais metodais (pvz., nutraukus trombocitopatiją sukėlusį medikamentą), ar nėra alternatyvių trombocitopatijos mažinimo metodų.

Lentelė Nr. 6. Rekomenduojamas trombocitų skaičius invazinėms procedūroms atlikti

Invazinės procedūros	Rekomenduojamas trombocitų skaičius
Skubi liumbalinė punkcija	$>20 \times 10^9/l$ (IIaC)
Planinė liumbalinė punkcija	$>50 \times 10^9/l$ (IB)
Gastrofibroskopija su biopsija	$>40 \times 10^9/l$ (IIaB)
Gastrofibroskopija be biopsijos	$>20 \times 10^9/l$ (IIaB)
Bronchoskopija su bronchoalveoliniu lavažu	$>30 \times 10^9/l$ (IIaB)
Bronchoskopija su transbronchine biopsija	$>50 \times 10^9/l$ (IB)
Perkutaninė kepenų biopsija	$>50 \times 10^9/l$ (IIaB)
Angiografija	$>20 \times 10^9/l$ (IB)
Centrinės venos kateterizacija	$>20-30 \times 10^9/l$ (IB)

Papildomos rekomendacijos esant kraujavimui:

- Kraujavimas iš virškinamojo trakto, į plaučius- palaikyti trombocitų skaičių $> 50 \times 10^9/l$ (IIaB);
- Kraujavimas į smegenis - palaikyti trombocitų skaičių $> 100 \times 10^9/l$ (IIaB);
- Vaikams, sergantiems smegenų naviku ir gydomiems radioterapija - palaikyti trombocitų skaičių $> 20 \times 10^9/l$;
- Vaikams po kaulų čiulpų transplantacijos - palaikyti trombocitų skaičių $> 20 \times 10^9/l$;

- Vaikams, gydomiems imatinibu - palaikyti trombocitų skaičių $> 20 \times 10^9/l$;
- Vaikams, gydomiems antikoaguliantais - palaikyti trombocitų skaičių $> 50 \times 10^9/l$.

Stebėjimas:

Kraujo tyrimas atliekamas:

- Prieš skiriant chemoterapiją;
- Po skirtos chemoterapijos;
 - Mielosupresinis chemoterapinių vaistų poveikis dažniausiai stebimas 7-14 parą po skirtos chemoterapijos;
 - Atsistatymas priklauso nuo skiriamo chemopreparato ar jų derinių, individualių paciento organizmo savybių;
- Po transfuzijos;
- Papildomai atliekamas priklausomai nuo klinikinės situacijos ir vadovaujantis gydomos onkologinės ligos protokolo rekomendacijomis;
- Radioterapijos metu bent 1x savaitėje.

Profilaktika esant trombocitopenijai:

- Jei trombocitų $< 50 \times 10^9/l$:
 - Vengti invazinių procedūrų jei įmanoma (pvz.: nazogastrinio zondo įvedimo, šlapimo pūslės kateterizavimo);
 - Vengti kontaktinio sporto, aštraus maisto;
 - Vengti vaistų, mažinančių trombocitų agregaciją (nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo);
 - Vengti vidurių užkietėjimo, nenaudoti rektalinių termometrų, žvakučių, klizmavimo ir rektalinio ištyrimo;
- Jei trombocitų $< 20 \times 10^9/l$ - dantų valymui naudoti tik minkštą dantų šepetėlį, vietoj tarpdančių siūlo naudoti tarpdančių šepetėlius.

Priešnavikinio gydymo sukeltas pykinimas ir vėmimas

1. Apibrėžimas

Pykinimas – subjektyvus nemalonas jausmas gerklėje ir skrandyje, lydymas skrandžio išsituštinimo per burną – vėmimo.

2. Epidemiologija

Priešnavikinio gydymo ir radioterapijos sukeltas pykinimas ir vėmimas – viena dažniausių ir labiausiai varginančių vėžio gydymo komplikacijų. Jo dažnis priklauso nuo skiriamų vaistų, jų dozių, spindulinės terapijos sričių ir svyruoja tarp 50 – 70 proc.

3. Ligos kodai

R11	Pykinimas ir vėmimas
Y43.1 Y43.2 Y43.3	Priešnavikinių vaistų nepageidaujamas poveikis
Y84.2	Radiologinė procedūra ir radioterapija

4. Klasifikacija

Pykinimas ir vėmimas:

Ūmus - < 24 val. po chemoterapijos;

Atidėtas - > 24 val. po chemoterapijos, gali trukti iki 6 - 7 dienų;

Išankstinis – vėmimas prieš chemoterapijos ciklą;

Atsparus gydymui – pykinimas ar vėmimas nemažėjantis, nežiūrint skiriamo tinkamo gydymo.

5. Sukeliantys faktoriai

Priešvėžinių vaistų ir spindulinės terapijos gebėjimas sukelti pykinimą ir vėmimą (emetogeniškumas) matuojamas pacientų skaičiumi (proc.), kuriems minėtas citotoksinis gydymas gali sukelti pykinimą ir vėmimą. Citotoksinio gydymo emetogeniškumo laipsnis pateiktas lentelėse Nr. 7. ir Nr. 8. Jei naudojami keli vaistai, tai vaistų kombinacijos emetogeniškumas yra toks, koks yra labiausiai vėmimą galinčio sukelti vaisto emetogeniškumas.

Lentelė Nr. 7. Citotoksinių vaistų emetogeniškumas

Laipsnis (dažnis %)	Skiriamas į veną	Geriamas	
Didelė rizika (> 90 %)	Karboplatina Karmustinas Cisplatina Ciklofosfamidai Citarabinas Dakarbazinas	Daktinomicinas Mechloretozinas Metotreksatas Streptozocinas Tiotepa	Altretaminas Prokarbazinas
Vidutinė rizika (30 - 90 %)	Aldesleukinas Amifostinas Azacitidinas Bendamustinas Busulfanas Klofarabinas Citarabinas Daunorubicinas	Doksorubicinas Epirubicinas Idarubicinas Ifosfamidai Irinotekanas Melfalanas Metotreksatas Oksaliplatina	Cyklofosfamidai Etopozidas Imatinibas Temozolomidai Lomustinas
Maža rizika (10 – 30 %)	Amsakrinai Beskarotenai Kapecitabinas Cytarabinas Docetakselis Doksorubicinas (liposominis) Etopozidas 5-Fluorouracilas Gemcitabinas Iksabepilonas Vorinostatas	Methotreksatas Mitomycinas Mitoksantronas Nilotinibas Paclitakselis Paclitakselis-albuminas Pemetreksedas Tenipozidas Tiotepa Topotekanas	Busulfanas Fludarabinas Afinibinis Kapecitabinas Everolimas Ibrutinibas Idelalisibas Lapatinibas Lenalidomidai Sunitinibas Talidomidai
Labai maža rizika (<10 %)	Alemtuzumabas α -interferonas Asparaginazė Bevacizumabas Bleomicinas Bortezomibas Kladribinas Fludarabinas Nelarabinas Pentostatinas Decitabinas Rituksimabas	Talidomidai Trastuzumabas Valrubicinas Vinblastinas Vinkristinas Vindezinas Vinorelbinas Temsirolimas Panitumumabas	Tioguaninas Melfalanas Chlorambucilas Hydroksiurea Merkaptopurinas Dasatinibas Erlotinibas Gefitinibas Sorafenibas

Lentelė Nr.8. Spindulinės terapijos emetogeniškumas

Rizika (dažnis %)	Spindulinės terapijos sritis
Didelė (> 90%)	Viso kūno apšvita
Vidutinė (60 - 90%)	Viršutinis pilvo aukštas, kraniospinalinė
Maža (30 - 60%)	Galva ir kaklas, krūtinė, dubuo
Labai maža (< 30%)	Galūnės, krūtinė

6. Rizikos faktoriai

- Paciento individualios savybės;
- Skiriami priešvėžiniai vaistai ir jų dozės;
- Spindulinės terapijos sritis ir dozė;
- Kombinuotas gydymas (keleto chemoterapinių vaistų derinys, lygiagrečiai skiriama chemo- ir spindulinė terapija).

7. Diagnostika

Anamnezė:

- Taikytas citotoksinis gydymas;
- Simptomų trukmė;
- Vėmimo dažnis;
- Skysčių suvartojimas.

Simptomai:

- Dehidracijos laipsnis;
- Pilvo skausmingumas, žarnų peristaltika.

Laboratoriniai tyrimai paprastai nereikalingi. Atliekami, kai neaiški vėmimo priežastis, inkstų ir kepenų funkcijai įvertinti, mikroelementų koncentracijai iširti.

Vaizdiniai tyrimai atliekami, įtariant chirurginę ligą.

Priešnavikinio gydymo sukkelto pykinimo ir vėmimo laipsniai pateikti lentelėje Nr.9.

Lentelė Nr.9. Pykinimo ir vėmimo sunkumo laipsniai

Šalutinis poveikis	I laipsnis	II laipsnis	III laipsnis	IV laipsnis
Pykinimas	Apetito stoka be mitybos sutrikimo	Sumažėjęs maisto suvartojimas be svorio sumažėjimo, dehidracijos, medžiagų trūkumo. IV skysčių poreikis < 24 val.	Nepakankamas kalorijų gavimas, IV skysčiai, enterinis ar parenterinis maitinimas > 24 val.	Gyvybei pavojinga būklė
Vėmimas	1 vėmimas per 24 val.	2-5 epizodai per 24 val. IV skysčių poreikis < 24 val.	> 6 epizodai per 24 val., IV skysčiai ar parenterinis maitinimas > 24 val.	Gyvybei pavojinga būklė

8. Gydymas ir profilaktika

Dietos korekcija:

- Valgyti dažniau ir mažesnėmis porcijomis;
- Vengti aštrių kvapų;
- Naudoti mažiau prieskonių, druskos;
- Prieš valgį išgerti vaistų nuo pykinimo.

Medikamentinis gydymas:

Vaikams, kuriems planuojama **didelio emetogeniškumo chemoterapija**, skiriamas kombinuotas gydymas nuo vėmimo:

- Ondansetronas arba Granisetronas + Deksametazonas + Aprepitantas (Fosaprepitantas) (IC).
Dexametazono dozė turi būti sumažinta 2 kartus, jei jis skiriamas kartu su aprepitantu.

- Pacientams, kurie negali būti gydomi Aprepitantu (nepageidaujama vaistų sąveika, kepenų funkcijos sutrikimas ar kt.), rekomenduojama skirti gydymą Ondansetronu arba Granisetronu + Deksametazonu (IB).
- Jei Deksametazonas kontraindikuotinas, rekomenduotina skirti Ondansetroną (arba Granisetroną) + Aprepitantą (IB).

Vaikams, kurie gydomi **vidutinio emetogeniškumo chemoterapija**, rekomenduojama:

- Ondansetronas (Granisetronas) + Deksametazonas (IB).
- Ondansetronas (Granisetronas) + Aprepitantas, jei Deksametazonas yra kontraindikuotinas (IB).

Vaikams, gydomiems **mažo emetogeniškumo chemoterapija**, pykinimo profilaktikai rekomenduojamas:

- Ondansetronas arba Granisetronas (IB).

Vaikams, gydomiems **labai mažo emetogeniškumo chemoterapija**, medikamentinė pykinimo profilaktika nerekomenduojama (IC). Jei pacientą pykina, skiriamas Ondansetronas arba Granisetronas pagal reikalą.

Vaistai nuo vėmimo yra sugirdomi arba suleidžiami 30 – 60 min. prieš pradėdant citotoksinį gydymą dozėmis ir dažniu parodytu lentelėje Nr.10. Vaistai skiriami visą chemoterapijos kursą ir 24 val. jam pasibaigus.

Atspariam gydymui pykinimui ir vėmimui sumažinti rekomenduojama papildomai skirti Metoklopramidą arba neuroleptiką (Levomepromaziną) (IIaC).

Papildomos priemonės (IIaC):

- Akupunktūra ar akupresūra;
- Muzikos terapija;
- Raumenų atpalaidavimo pratimai;
- Psichologinis palaikymas.

Lentelė Nr.10. Vaistų nuo pykinimo dozavimas vaikams

Vaistų grupė	Vaistas	Vienkartinė dozė	Dažnis
Neurokinino-1 (NK-1) receptorių antagonistai	Aprepitantas (kaps., susp.)	6 mėn.–12 m. 3mg/kg 1 d., 2 mg/kg 2-3 d. > 12 m. 125 mg 1 d., 80 mg 2-3 d.	Kas 24 val.
	Fosaprepitantas (tirp. IV infuzijai)	6 mėn.–12 m. 3 mg/kg 1 d., 2 mg/kg 2-3 d. > 12 m. 150 mg 1 d., 80 mg 2–3 d.	Kas 24 val.
5-HT ₃ serotonininio receptorių antagonistai	Ondansetronas (tabl., tirp. IV injekc.)	0,15 mg/kg arba 5 mg/m ² (max. 16 mg)	Kas 6–8 val.
	Granisetronas (tabl.)	10 – 40 µg/kg	Kas 12 val.
	Granisetronas (tirp.IV injekc.)	10 – 40 µg/kg	Kas 24 val.
Steroidai	Deksametazonas (tabl.; tirp. IV injekc.)	6 mg/m ² - skiriant didelio emetogeniškumo chemoterapiją < 0,6 m ² – 2 mg; > 0,6 m ² – 4 mg – skiriant vidutinio emetogeniškumo chemoterapiją	Kas 6 val.
Dopamino receptorių antagonistai	Metoklopramidas (tabl.; tirp. IV injekc.)	0,1 – 0,15 mg/kg (max. 0,5 mg/kg parai)	Kas 8 val.
Neuroleptikai	Levomepromazinas (tabl., tirp IV infuzij.)	< 12 m 0,05 – 0,1 mg/kg PO > 12 m 6,25 – 12,5 mg PO 0,1 mg/kg/parą ilgalaikė infuzija	Kas 12 val.

9. Stebėjimas

Pacientams, kuriems skiriamas priešvėžinis gydymas, būtinas stebėjimas, vertinant pykinimo stiprumą, vėmimo/žiaukčiojimo epizodus.

Optimalia pykinimo ir vėmimo kontrole laikomas pykinimo ir vėmimo nebuvimas ir nepasikeitę paciento mitybos įpročiai.

Priešnavikinio gydymo sukeltas mukozitas

1. Apibrėžimas

Mukozitas – virškinamojo trakto gleivinės funkcijos ir vientisumo pažeidimas.

Mukozitas yra dažna komplikacija, sukianti pacientui nemalonius simptomus (skausmą, burnos išopėjimą, viduriavimą), pabloginanti jo mitybą ir gyvenimo kokybę. Jis atsiranda, kuomet citotoksiniai vaistai, veikdami sistemiskai, arba spindulinė apšvita, veikdama tiesiogiai be navikinių ląstelių paveikia ir greitai besidauginančias virškinamojo trakto gleivinės ląsteles, sukeldama jų žūtį. Kai kurie priešnavikiniai vaistai išskiriami į seiles dar labiau pažeidžia burnos gleivinę.

Šiame skyriuje aptariama burnos mukozito diagnostika ir gydymas.

2. Epidemiologija

Burnos mukozitas (toliau – mukozitas) pažeidžia vidutiniškai 20 - 40 proc. pacientų, gydomų sisteminėmis priešnavikine terapija, ir apie 80 proc. ligonių, kuriems yra skiriama didelių dozių chemoterapija su KKL. Nors ši komplikacija yra skausminga, bet trumpalaikė, savaime pagyjanti būklė.

3. Ligų kodai

K12.3	Burnos (opinis) mukozitas
Y43.1	Priešnavikinių vaistų nepageidaujamas poveikis
Y43.2	
Y43.3	
Y84.2	Radiologinė procedūra ir radioterapija

4. Sukeliantys faktoriai

Mukozitą sukelia spindulinis gydymas galvos/veido/kaklo sričiai bei didžioji dauguma citotoksinių vaistų, kurie išvardinti lentelėje Nr. 11.

Lentelė Nr.11. Priešnavikiniai vaistai, dažniausiai sukeltys mukozitą

Bleomicinas	Fluorouracilas	Mitoksantronas
Busulfanas	Gemcitabinas	Paklitakselis
Cetuksimabas	Hidroksiurea	Palbociclibas
Ciklofosfamidai	Idarubicinas	Panitumumabas
Cisplatina	Ifosfamidai	Pemetreksedas
Citarabine	Irinotekanas	Pralatreksatas
Daktinomicinas	Kabozantinibas	Procarbazines
Daunorubicinas	Kapicitabinas	Regorafenibas
Docetakselis	Karboplatina	Sorafenibas
Doksorubicinas	Lenvatinibas	Sunitinibas
Epirubicinas	Mechloretaminas	Temsirolimas
Erlotinibas	Melfalanas	Teniposidas
Etopozidas	6-Merkaptopurinas	6-Tioguaninas
Everolimas	Metoteksatas	Tiotepa
Fludarabinas	Mitomicinas	Topotekanas

5. Rizikos veiksniai

Nuo paciento priklausomi veiksniai:

- Bloga burnos ir dantų būklė prieš gydymą;
- Prasti burnos higienos įgūdžiai;
- Žalingi įpročiai (rūkymas, alkoholio vartojimas);
- Gretutinės ligos;
- Individuali paciento tolerancija priešnavikiniam gydymui.

Nuo ligos priklausantys veiksniai:

- Onkologinės ligos tipas, stadija;
- Maisto medžiagų nepakankamumas;

Genetiniai veiksniai:

- Genetinis polimorfizmas, galintis sąlygoti didesnę burnos gleivinės jautrumą priešnavikiniam gydymui (šis veiksnys plačiai tyrinėjamas, tačiau rezultatai nėra galutiniai).

Su gydymu susiję veiksniai:

- Chemoterapiniai vaistai, dozės, dažnis, skyrimo būdas;
- Spindulinio gydymo dozės, sritis;
- Kombinuotas gydymas (chemoterapija ir radioterapija);
- Neutrofilų skaičiaus sumažėjimas.

6. Diagnostika

Mukozitas diagnozuojamas, įvertinus klinikinius simptomus ir ligos anamnezę. Ligos požymiai:

- Burnos skausmas;
- Skruostų ir gomurio gleivinės paraudimas;
- Balsvos pakilusios dėmelės gleivinėje;
- Opelės;
- Dideli išopėjimai, sukeltys didelį skausmą;
- Rijimo sutrikimas;
- Skysčių ir maisto medžiagų trūkumas;
- Antrinės infekcijos požymiai;

Anamnezė:

- Skirti citotoksiniai vaistai;
- Gydymo pradžia ir pabaiga;
- Buvusios komplikacijos, mielosupresija.

Burnos mukozito sunkumo laipsniai pateikti lentelėje Nr.12.

Lentelė Nr.12. Mukozito sunkumo laipsniai

Šalutinis poveikis	I laipsnis	II laipsnis	III laipsnis	IV laipsnis	V laipsnis
Burnos mukozitas	Besimptomis ar nežymūs simptomai; gydymas neindikotinas	Vidutinis skausmas ir burnos opos, netrikdančios mitybos; reikalinga dietos korekcija	Didelis skausmas, trikdančios mitybą	Gyvybei pavojingos pasekmės, reikalingas skubus gydymas	Mirtis

Gleivinės pažaida atsiranda tuoj po priešnavikinio gydymo kurso ir didžiausią aktyvumą pasiekia po 7 dienų;

Antrinė infekcija – dažniausia mukozito komplikacija. Pažeista gleivinė sudaro sąlygas plisti infekcijai, tiek vietinei, tiek ir sistemeinei, ypač, jei gleivinės pažaida sutampa su mažu neutrofilų skaičiumi. Dažniausi infekcijos sukėlėjai - grybeliai *Candida albicans* (70 proc.), *Herpes simplex* virusai ir *alfa-hemoliziniai streptokokai*.

Laboratoriniai tyrimai reikalingi retai, padeda nustatyti gretutines būkles (kraujo tyrimas - neutropeniją, biocheminis tyrimas – elektrolitų trūkumą). Įtariant antrinę infekciją, reikalingas pasėlis bakterijoms ar grybeliams nustatyti.

7. Gydymas

Mukozito gydymas yra simptominis, jam naudojami vietiniai gleivinės protektoriai ir vietinis arba sisteminis gydymas nuo skausmo, o prireikus - komplikacijų gydymas.

Burnos ertmės priežiūra:

- Rekomenduojamas švelnus valymas, burnos skalavimas druskos arba sodos tirpalu kas 4 val. ir po kiekvieno valgio (IIaB);
- Komerciniai tirpalai, su gleivinę padengiančiais medikamentais – Gelclair, Orabase, Episil gali sumažinti diskomfortą burnos gleivinėje kelioms valandoms (IIaC);
- Efektyvus skalavimas silpnu vandenilio peroksido tirpalu (1:1 praskiedus vandeniui) arba chlorheksidino tirpalu, tačiau šie skysčiai gali prailginti gijimą, todėl juos naudoti reikia atsargiai (IIaB);
- Vit. E vietiškai (IIC).

Priemonės nuo skausmo:

- Burnos ertmės skalavimas lidokaino tirpalu ar jo turinčiais preparatais. Efektas trumpas, todėl naudoti dažnai, tinka tik lengvam mukozitui gydyti (IIaC);
- Burnos skalavimas Doksepino tirpalu (0,5%). (IIaB);
- Burnos skalavimas 2% morfino tirpalu (IIaB);
- Sisteminiam nuskausminamam gydymui rekomenduojama paciento kontroliuojama analgezė morfinu PO ar IV (IA);
- Transderminis fentanilio pleistras (IB).

Pakankamas maisto ir skysčio kiekis:

- Rekomenduojama valgyti švelnų trintą šiltą maistą, vengti aštrių prieskonių;
- Skiriamas pakankamas skysčių kiekis;
- Sutrikus rijimui, rekomenduojamas paciento enterinis arba parenterinis maitinimas;

- Jei negalima užtikrinti paciento rehidracijos per burną, rekomenduojama intraveninių tirpalų infuzija.

Infekcijos gydymas:

- Flukonazolis PO profilaktiškai rekomenduojamas mukozitu sergantiems pacientams, kurie turi didesnę riziką grybelinei infekcijai;
 - Flukonazolis skiriamas 6-12 mg/kg/d (ne daugiau 400 mg);
- Vietinei grybelinei infekcijai gydyti rekomenduojamos Klotrimazolio arba Nistatino čiulpiamos tabletės, Mikonazolio gelis;
- Pažengusiai grybelinei infekcijai arba pacientams, netoleruojantiems vietinio gydymo, skiriamas gydymas Flukonazoliu ar Amfotericinu B PO arba IV;
- *Herpes simplex* infekcija gydoma Acikloviru ar Valacikloviru PO ar IV
 - Geriamas Acikloviras skiriamas 200 -400 mg 4 -5 kartus dienoje, o Leidžiamas į veną 5 – 10 mg/kg 3 kartus per dieną.
 - Gydymas skiriamas 10– 14 dienų.

8. Stebėjimas, tolesnė eiga

Burnos mukozito eiga vertinama kliniškai. Pacientui, sergančiam mukozitu, būtina:

- Reguliari burnos apžiūra;
- Kraujo tyrimas, koreguojant kraujo rodiklius;
- Kraujo mikroelementų tyrimas, koreguojant Na ir K kiekį;
- Uždegiminių rodiklių (C reaktyvaus baltymo) tyrimas, įtariant antrinę infekciją.

Mukozitas – savaimė praeinanti būklė. Skausmingumas ir požymiai ima mažėti po kelių dienų ir visiškai pagyja per 10 - 14 dienų po citotoksinio gydymo. Pasveikus, toliau skiriamas suplanuotas gydymas. Po III – IV laipsnio mukozito kai kuriais atvejais rekomenduojama mažinti priešnavikinių vaistų dozes.

9. Profilaktika:

Bendrosios priemonės:

- Specialisto apžiūra ir reikalingas burnos ertmės gydymas prieš planuojant priešvėžinį gydymą ir reguliari priežiūra gydymo metu;
- Pakankama mityba ir skysčių kiekis.

Burnos higiena (IIaC):

- Kasdieninė burnos gleivinės apžiūra;
- Lūpas drėkinti steriliu vazelinu, parafinu, lūpų balzamu ar kremu;

- Dantis valyti minkštu šepetėliu, po kiekvieno valgio ir prieš miegą. Dantų šepetėlį keisti kas mėnesį;
- Naudoti dantų pastą su nedideliu fluorido kiekiu;
- Kasdien valyti tarpdančius siūlu ar specialiu šepetėliu;
- Kaskart išplauti dantų šepetėlį druskos tirpale;
- Skalauti burną kaskart po valymo burnos skalavimo skysčiu be alkoholio;
- Pusvalandį po dantų skalavimo nevalgyti ir negerti;
- Vengti rūkymo, alkoholio, aštraus ar labai karšto maisto ir gėrimų.

Specialiosios priemonės:

- Krioterapija (burnoje laikyti ledukus 30 min.) prieš intraveninę 5-fluoruracilo boliusą (IA) arba didelių dozių chemoterapiją Melfalanu (IIaB);
- Rekombinantinis žmogaus keratinocitų augimo faktorius-1 (KGF-1) arba paliferminas rekomenduojamas mukozito profilaktikai žmonėms, kuriems prieš kamieninių kraujo ląstelių transplantaciją taikoma didelių dozių chemoterapija su viso kūno apšvitinimu (IB)
- Mažo intensyvumo lazerio terapija rekomenduojama mukozito profilaktikai pacientams, gydomiems didelių dozių chemoterapija su ar be viso kūno apšvita prieš kamieninių ląstelių transplantaciją (IB) ir galvos/kaklo srities spindulinį gydymą (IIaC)
- Burnos skalavimo skystis su benzydaminu (Difflam, Tantum) rekomenduojamas mukozito profilaktikai pacientams, kuriems skiriamas galvos/kaklo spindulinis gydymas (IA)
- Papildai su cinku yra efektyvūs pacientų, gydomų radio-, ar chemoterapija mukozito profilaktikai (IIaC)

Priešnavikinio gydymo sukeltas viduriavimas

1. Apibrėžimas

Normaliu tuštinimusi vadinamas žarnyno išsitsuštinimas suformuotomis išmatomis nuo 3 kartų per savaitę iki 3 kartų per dieną.

Viduriavimas -dažnas (> 3 kartus per dieną) tuštinimasis skystomis vandeningomis išmatomis.

2. Epidemiologija

Priešvėžinio gydymo sukeltas viduriavimas – dažna komplikacija, nustatoma 28 – 78 proc. pacientų, priklausomai nuo chemoterapijos protokolo, spindulinės terapijos srities. Apie 60 proc.

atvejų ši komplikacija sutrikdo planuotą gydymą: 22 proc. dozės mažinamos, 28 proc. atidedamos, 15 proc. ligonių gydymas nutraukiamas.

3. Ligos kodai

K52.1	Toksinis gastroenteritas ir kolitas
Y43.1	Priešnavikinių vaistų nepageidaujamas poveikis
Y43.2	
Y43.3	
Y84.2	Radiologinė procedūra ir radioterapija

4. Klasifikacija

Trys pagrindiniai mechanizmai dalyvauja chemoterapijos sukulto viduriavimo vystymėsi:

- Padidėjusi elektrolitų sekrecija į žarnų spindį ir sutrikusi rezorbcija dėl žarnų gaurelių pažaidos – vadinama **sekreciniu** viduriavimu.
- Padidėjęs žarnų turinio osmoziškumas sukelia **osmozinį** viduriavimą
- Sutrikusi žarnų motorika – **motorinį** viduriavimą.

Be šių mechanizmų gali būti stebimas kraujotakos pažeidimas, vedantis prie nekrozės ir žarnų perforacijos, bei imuninio atsako į nuosavus audinius sukėlimas, sąlygojantis autoimuninį enteritą.

5. Sukeliantys faktoriai

Dažniausiai aprašomas fluoropirimidinų (fluoruracilo ir kapecitabino) bei irinotekano sukeltas viduriavimas (siekiantis iki 45 – 80 proc.), tačiau ir kiti citotoksinai medikamentai bei monokloniniai antikūnai gali būti siejami su šia būkle (žr. lent. Nr.13.).

Lentelė Nr.13. Citotoksiniai vaistai dažniausiai sukeltys viduriavimą

Vaistai, sukeltys viduriavimą > 30 % pacientų		Vaistai, sukeltys viduriavimą 10-29 % pacientų	
Aktinomicinas	Interleukinas-2	Arabelixas	Melfalanas
Altretaminas	Irinotekanas	Celekoksibas	Metotreksatas
Arseno trioksidas	Kapecitabinas	Ciklofosfamidai	Mitomycinai
Bortezomibas	Lipos. daunorubicinas	Daunorubicinas	Mitoksantronas
Busulfanas	Mitotanas	Denileukinas difitox	Oksaliplatina
Docetakselis	Oprevelkinas	Epirubicinas	Pentostatinas
5-fluorouracilas	Paklitakselis	Estramustinas	Prokarbazinas
Floksuridinas	Premeteksedas	Etopozidas	Rasburikazė
Flutamidas	Plikamicinas	Fludarabinas	Streptozocinas
Fulvestrantas	Sagramostimas	Gemcitabinas	Talidomidai
Gefitinibas	Tenipozidas	Hidroksiurea	Topotekanas
Gemtuzumabas		Ibritumomabas	Tositumomabas
Idarubicinas		Interferonas-alfa	Vinblastinas
Imatinibas		Karboplatina	Vinkristinas
		Lipos. Doksorubicinas	Vinorelbinas
		Mechloreptaminas	

6. Rizikos veiksniai

- Lytis – moterims ši komplikacija dažnesnė;
- Kita žarnyno patologija – opinis kolitas, laktozės netoleravimas;
- Kombinuotas gydymas (chemoterapija + radioterapija);
- Anksčiau buvusios chemoterapijos komplikacijos (žarnyno infekcija, anksčiau buvęs chemoterapijos sukeltas viduriavimas);
- Mažas citotoksinius vaistus skaldančių enzymų aktyvumas.

Citotoksinių vaistų metabolizme dalyvaujančių enzymų aktyvumas labai svarbus 5 – fluoruracilo ir irinotekano sukeltų komplikacijų vystymuisi. Enzymų dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD), timidilato sintetazės, dihidropirimidinazės ir beta-ureidopropionazės, dalyvaujančių 5-fluoruracilo metabolizme bei uridin-difosfo-glukuronoziltransferazės 1A1, dalyvaujančio irinotekano metabolizme, nepakankamumas ženkliai padidina šių vaistų šalutinių poveikių riziką.

7. Diagnostika

Klinikiniai simptomai:

- Paryškėjusi žarnų peristaltika;
- Meteorizmas (padidėjęs dujų kaupimasis žarnyne);
- Priepuolinis pilvo skausmas;
- Dažnas tuštinimasis skystomis išmatomis;

- Kraujo, gleivių priemaišos išmatose;
- Tuštintis keliamasi naktimis;
- Staigus, skausmingas noras tuštintis, išmatų nelaikymas.

Chemoterapijos sukeltas viduriavimas būna įvairaus laipsnio, gali kelti pavojų gyvybei, sąlygodamas skysčio ir elektrolitų sutrikimą (hipokalemiją ir hiponatremiją arba hipernatremiją), šarmų – rūgščių balanso pakitimą (metabolinę acidozę), infekciją ir sepsį. Viduriavimo sunkumo laipsniai pateikti lentelėje Nr.14.

Lentelė Nr.14. Chemoterapijos sukulto viduriavimo sunkumo laipsniai

Šalutinis poveikis	I laipsnis	II laipsnis	III laipsnis	IV laipsnis	V laipsnis
Viduriavimas	Viduriavimas iki 4 kartų per dieną arba saikiai pagausėję kolostomos turinio	Viduriavimas 4 – 6 kartų per dieną, Vidutiniškai pagausėję kolostomos turinio, sutrikdyta kasdienė veikla	Viduriavimas > 7 kartų per dieną, ženkliai pagausėję kolostomos turinio, sutrikdytas apsitarnavimas, reikalingas stacionarinis gydymas	Gyvybei pavojingos komplikacijos, Būtina skubi intervencija	Mirtis

Simptomai, rodantys komplikuoatą chemoterapijos sukeltą viduriavimą:

- Pastovus pilvo skausmas;
- Pykinimas ir vėmimas didesnis nei II laipsnio;
- Karščiavimas;
- Blogėjanti bendra būklė;
- Neutropenija;
- Gausus viduriavimas kraujingomis išmatomis;
- Skysčio netekimas (dehidratacija);
- Anksčiau buvęs chemoterapijos sukeltas viduriavimas.

Detali anamnezė:

- Buvusi žarnyno veikla;
- Viduriavimo pradžia ir trukmė;
- Tuštinimosi pobūdis ir dažnis;
- Taikytas priešnavikinis gydymas;

- Vartojami kiti medikamentai:
 - Magnio preparatai;
 - Antibiotikai;
 - Laktuliozė;
 - Kalio chloridas;
 - Prokinetikai (domperidonas (Motilium), metoklopramidas);
 - H₂ blokatoriai, protonų siurblio inhibitoriai.
- Mitybos ypatumai;
- Kiti pavojingi požymiai (karščiavimas, dehidracija, sąmonės būklė).

Laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai nekomplikuoto viduriavimo atveju nereikalingi. Ilgiau viduriuojant ar karščiuojant atliekami:

- Kraujo tyrimas (neutropenija);
- Uždegiminiai kraujo rodikliai (CRP);
- Serumo mikroelementai (Na, K, Ca, Mg, P);
- Kepenų ir inkstų f-jos tyrimai;
- Kraujo dujos ir laktatai (acidozė);
- Išmatų mikroskopija ir pasėlis, tyrimas dėl *Cl. difficile*, išmatų tyrimas dėl parazitų.

Instrumentiniai ir vaizdiniai tyrimai:

- Pilvo rentgeninis tyrimas, įtariant žarnų nepraeinamumą;
- Ultragarsinis pilvo tyrimas ar kompiuterinė tomografija, jei yra peritonito simptomai, įtariant plonųjų ar storųjų žarnų pažaidą, perforaciją ar abscesą;
- Endoskopija su biopsija, įvertinus kontraindikacijas (santykinė kontraindikacija kolonoskopijai – neutropeninis enterokolitas dėl žarnų perforacijos rizikos).

8. Gydymas

Mitybos korekcija (IIaB):

- Rekomenduojamas didesnis skysčių kiekis per burną (vandeniu, arbata);
- Geriami skysčius atstatantys tirpalai;
- Mažinti pieno produktus;
- Vengti aštrių, keptų, riebių patiekalų, šviežių daržovių, kavos ir gazuotų gėrimų;
- Vartoti daugiau tirpių skaidulų turinčių produktų (avižos, ryžiai, morkos, bananai, bulvės).

I - II laipsnio viduriavimas gydomas ambulatoriškai.

- Koreguojama dieta (IIaB);
- Geriami skysčiai (IA);

- I laipsnio viduriavimui – citotoksinio gydymo nutraukti nereikia (IIaB);
- Medikamentinis gydymas:

- **Loperamidas (IA).** Dozės:

2-5 metai:

Pirma dozė 1 mg, paskui 1 mg po kiekvieno skysto pasituštinimo (max. 3 mg/d).

6-8 metai:

Pirma dozė 2 mg, paskui 2 mg po kiekvieno skysto pasituštinimo (max. 4 mg/d).

9-12 metų:

Pirma dozė 2 mg, paskui 2 mg po kiekvieno skysto pasituštinimo (max. 6 mg/d).

13 metų ir vyresni:

Pirma dozė 4 mg, paskui 2 mg po kiekvieno skysto pasituštinimo (max. 16 mg/d).

Jei loperamido efektas nepakankamas papildomai skiriamas

- **Atropino difenoksilatas (IB).** Dozės:

Vaikams **virš 2 metų;**

Geriamas 0,3 - 0,4 mg/kg/per dieną padalinus į 4 dozes.

Palaikomasis gydymas – pagal efektą.

Viduriuojantis pacientas turi būti iš naujo apžiūrėtas po 12 – 24 val., vertinant gydymo efektą.

Jei būklė pagerėjusi, gydymą viduriavimą stabdančiais vaistais galima nutraukti, kai pacientas nesituštino > 12 val.

III – IV laipsnio viduriavimas (arba II laipsnio, jei yra pavojingi simptomai, paminėti aukščiau) vadinamas komplikuoju.

Komplikuootas viduriavimas gydomas lignoninėje.

- Vertinama paciento būklė;
- Atliekami aukščiau nurodyti tyrimai;
- Laikinais stabdomas citotoksinių vaistų skyrimas, jei viduriavimas antro ir daugiau laipsnio iki tol, kol jis atitiks pirmojo laipsnio kriterijus;
- Paciento mityba griežtinama, pereinant prie skysto maisto, o jei yra indikacijų – enterinės ar parenterinės mitybos;
- Skysčių trūkumo korekcija: intraveninė skysčio infuzija, pagal lignonio skysčių poreikį ir netekto viduriavimo metu skysčio kiekį. Esant hipovoleminio šoko požymiams rekomenduojamas intraveninis skysčių boliusas 20 ml/kg (IC);
- Tęsiamas **loperamidas (IIB)** maksimaliomis dozėmis, jei jis nebuvo skirtas arba skirtas < 24 val.;
- Jei loperamidas neefektyvus, skiriamas **Oktreotidas (IB)**. Dozės:

1-10 µg/kg/d SC arba IV kas 12 – 24 val., titruojama didinant po 0,3 µg/kg/dozės Max: 500 µg/dozei arba 1500 µg/d.

- **Budezonidas (IB)** – gliukokortikoidų grupės medikamentas, kuris naudojamas atspariam loperamidui viduriavimui gydyti. Dozės:

Po 0,5 mg 2 kartus dienoje (< 10 metų) arba 1 mg 2 kartus dienoje (> 10 metų)

Viduriavimo gydymas, esant specialioms indikacijoms:

- Imunoterapijos sukeltas viduriavimas dažnai būna dėl autoimuninio enterito arba kolito. Jam gydyti rekomenduojama kartu su loperamidu skirti gliukokortikoidus IV ar PO (**budezonidą (IB)** I-II laipsnio viduriavimui, **prednizoloną (IIaC)** PO ar jo analogus IV (1 – 2 mg/kg/d.) III – IV laipsnio viduriavimui gydyti.
- Irinotekano sukeltas ūmus viduriavimas (< 24 val po šio vaisto kurso) yra sąlygotas pagreitėjusios peristaltikos dėl cholinerginių receptorių dirginimo. Kai kurie autoriai rekomenduoja skirti atropiną 0,25 mg po oda suaugusiems žmonėms, tačiau vaikams reikia skirti atsargiai (IIbC).
- 5-fluoruracilo sukeltas sunkus viduriavimas po pirmos gydymo dozės, ypač kai kartu randami kiti jo nepageidaujami poveikiai – mielosupresija, mukozitas, nervinės sistemos ir širdies pažeidimas, gydomas antidotu - **Uridino triacetatu (IA)**. Jo skiriama 6,2 g/m² (max – 10 g/dozei) 4 kartus dienoje viso 20 kartų.

Antibakterinis gydymas:

Įtariant žarnyno infekciją, ypač, jei ji susijusi su neutropenija, rekomenduojama kuo greičiau skirti antibiotikus.

- Monoterapija **piperacilinu–tazobaktamu** arba **karbapenemu (IC)**.
- Kombinuotas gydymas **cefepimu** arba **ceftazidimu** su **metronidazoliu (IC)**

Kitos rekomendacijos:

- Granulocitų kolonijas stimuliuojantys faktoriai (IC);
- Nazogastrinė skrandžio dekompresija (IC);
- Rekomenduojama neskirti vidurių užkietėjimą sukeliančių vaistų (anticholinerginių, opioidinių) dėl žarnų nepraeinamumo rizikos (IC);
- Chirurginis gydymas (IC): Indikacijos:
 - Profuzinis kraujavimas iš virškinamojo trakto;
 - Žarnų perforacija;
 - Abscesas;
 - Būklės blogėjimas, nežiūrint visų taikomų priemonių;
 - Žarnų nepraeinamumas, ar kita ūmi chirurginė liga.

Radioterapijos sukkelto viduriavimo gydymas:

- Rekomenduojama dietos korekcija (žr. aukščiau) (IIaB);
- Pakankamas kalorijų kiekis (IIaB);
- Pakankamas skysčių kiekis (IA);
- Probiotikai gali būti naudingi radioterapijos sukeltam viduriavimui (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*), tačiau reikalingi detalesni tyrimai (IIaB);
- Loperamidas aukščiau nurodytomis dozėmis (IA);
- Oktreotidas, jei nėra atsako į Loperamidą (IB);
- Anticholinerginiai spazmolitikai pilvo skausmui mažinti (IIaC).

9. Stebėjimas

- Priešnavikinio gydymo sukkelto viduriavimo gydymo efektyvumas stebimas kas 12 – 24 val. tikrinant viduriavimo dažnį ir paciento būklę. Laboratoriniai tyrimai kartojami, esant reikalui;
- Paciento būklei gerėjant, palaipsniui galima plėsti dietą, pridedant kieto maisto;
- Gydymą viduriavimą stabdančiais medikamentais galima baigti, jei pacientas neviduriuoja > 12 val;
- Jei viduriavimas buvo I-II laipsnio, naviko gydymas tęsiamas pagal protokolą;
- Jei buvo nustatytas sunkus (III - IV laipsnio) viduriavimas, chemoterapija atnaujinama praėjus 48 val. po viduriavimo. Sprendžiama dėl tolesnės priešnavikinio gydymo korekcijos (citotoksinių vaistų dozių mažinimo, gydymo atidėjimo ar keitimo kitais vaistais).

10. Profilaktika

- Pacientus, kurie planuojami gydyti radioterapija ar chemoterapija (ypač irinotekanu arba 5-fluoruracilu), galinčia sukelti viduriavimą, reikia informuoti apie didelę viduriavimo riziką;
- Paaiškinti paciento artimiesiems, kada ir kokiomis dozėmis reikia pradėti gydymą loperamidu namuose;
- Supažindinti pacientus ir jų artimuosius, kaip stebėti išmatų kiekį ir konsistenciją, atpažinti pavojingus požymius ir laiku kreiptis pagalbos;
- Farmakogenetiniai ir farmakokinetiniai tyrimai: Siekiant sumažinti citotoksinių vaistų sukeltą viduriavimą ir kitas komplikacijas, galima gydymą irinotekanu skirti pagal *UGT1A1* (enzimą uridin difosfo-glukuronoziltransferazę 1A1 koduojantis genas) genotipą. 5-fluoruracilo metabolizmas vertinamas pasitelkiant genų, koduojančių dihidropirimidino dehidrogenazės (DPD), timidilato sintetazės (TS) polimorfizmą ir

farmakokinetinius tyrimus. Tačiau dėl mažo šių tyrimų jautrumo ir specifiškumo, jie nėra plačiai naudojami klinikinėje praktikoje. Rekomenduojama atlikti šiuos genetinius tyrimus tiems pacientams, kuriems jau nuo pirmos dozės pasireiškė sunkios pašalinės minėtų vaistų komplikacijos.

- Profilaktinis medikamentinis gydymas: Profilaktinis probiotikų (*Lactobacillus* ar panašių) vartojimas gali būti efektyvus viduriavimo profilaktikai (IIaB), tačiau reikalingi detalesni tyrimai. Kiti medikamentai, įskaitant ir prailginto poveikio oktreetidą, nebuvo veiksmingi.

Antinavikinio gydymo sukeltas vidurių užkietėjimas (obstipacija)

1. Apibrėžimai:

Normaliu tuštinimusi vadinamas žarnyno išsitsuštinimas suformuotomis išmatomis nuo 3 kartų per savaitę iki 3 kartų per dieną.

Vidurių užkietėjimu (obstipacija) vadinamas tuštinimasis rečiau, kaip 3 kartus per savaitę kietomis išmatomis, sukeliantis pacientui diskomfortą.

2. Epidemiologija

Apie 30 - 60 proc. pacientų, kuriems skiriamas priešnavikinis gydymas, skundžiasi vidurių užkietėjimu. Net 43 proc. iš jų apibūdino obstipaciją kaip pagrindinį sveikatos sutrikimą, keliantį problemų.

3. Ligos kodai

K59.0	Vidurių užkietėjimas
Y43.1	Priešnavikinių vaistų nepageidaujamas poveikis
Y43.2	
Y43.3	
Y84.2	Radiologinė procedūra ir radioterapija

4. Sukeliantys faktoriai ir rizikos veiksniai:

Vaikui, sergančiam onkologine liga, vidurių užkietėjimo priežastys pateiktos lentelėje Nr. 15.

Lentelė Nr.15. Vidurių užkietėjimo priežastys

Organiniai veiksniai		
Vaistai	Opioidiniai analgetikai Antacidiniai vaistai Kosulį slopinantys vaistai Antidepresantai Vaistai nuo pykinimo Neuroleptikai Diuretikai	Priešnavikiniai vaistai: Vinka alkaloidai Talidomidas Cisplatina, Oksaliplatina Gemcitabinas
Metabolinės problemos	Dehidratacija, hiperkalcemija, hipokalemija, uremija, diabetas, hipotiroidizmas	
Nervų ir raumenų ligos	Miopatija, autonominė disfunkcija, galvos ir nugaros smegenų navikas, nugaros smegenų pažeidimas	
Organiniai pokyčiai pilvo ertmėje	Navikas pilve arba dubenyje, žarnų karcinomatozė, radiacinė fibrozė	
Skausmas	Vėžinis skausmas, kaulų skausmas, skausmas išangėje	
Funkciniai veiksniai		
Dieta	Mažai skaidulų maiste, anoreksija, mažai skysčio, menka mityba	
Aplinkos veiksniai	Nėra privatumo, reikalinga pagalba tualete ir t.t.	
Kiti veiksniai	Mažas aktyvumas, depresija, sedacija	

5. Diagnostika

Priešnavikinio gydymo sukeltas vidurių užkietėjimas diagnozuojamas kliniškai (IIaB):

Anamnezė:

- Paskutinio tuštėjimo data;
- Išmatų konsistencija;
- Naujai atsiradę žarnyno simptomai;
- Noras tuštintis (yra ar nėra);
- Išsituštėjimo jausmas (visiškas ar nevisiškas);
- Išmatų nelaikymas;
- Kraujo ir gleivių priemaiša išmatose;
- Taikytas vidurių užkietėjimo gydymas, ar reikalingas mechaninis išmatų šalinimas;
- Mitybos ir skysčių vartojimo ypatumai;
- Fizinis aktyvumas;
- Vartojami vaistai;
- Gretutinės žarnyno ir kitų organų ligos.

Paciento apžiūra:

- Pilvo skausmingumas;
- Raumenų įtempimas;
- Peristaltika (pagreitėjusi ar neišklausoma);
- Navikas pilve;
- Tarpvietės ir išangės apžiūra, ieškant mechaninių kliūčių pasituštinti;
- Tiesiosios žarnos tyrimas pirštu (išmatos tiesiojoje žarnoje, sfinkterio tonusas, kraujavimas, hemoroidiniai mazgai ar čiuopiamas darinys).

Laboratoriniai ir instrumentiniai tyrimai paprastai nereikalingi.

Staiga pasikeitus tuštinimosi pobūdžiui, atsiradus ūmiems pilvo simptomams, kraujavimui iš žarnyno, būtina atlikti apžvalginę pilvo rentgenogramą (įtariant žarnų nepraeinamumą) ar kolonoskopiją.

Vidurių užkietėjimo laipsniai pateikti lentelėje Nr. 16.

Lentelė Nr.16. Obstipacijos sunkumo laipsniai

Šalutinis poveikis	I laipsnis	II laipsnis	III laipsnis	IV laipsnis	V laipsnis
Obstipacija	Atsitiktiniai ar nepastovūs požymiai; kartais naudojami vidurius liuosuojantys vaistai, dietos pakeitimas, klizmos	Pastovūs požymiai, reguliariai naudojami vidurius liuosuojantys vaistai ar klizmos. Sutrikdyta kasdienė veikla	Obstipacija, kai reikalingas mechaninis išmatų šalinimas. Sutrikdytas apsitarnavimas	Gyvybei pavojinga būklė. Reikalinga skubi intervencija	Mirtis

6. Gydymas

Nemedicininės priemonės (IIaB):

- Užtikrinti aplinką (privatumas, komfortas);
- Tuštinimosi režimas (tuo pačiu laiku, po valgio);
- Tinkama padėtis (išsitiesus, keliai dubens lygyje, naudoti kojoms suoliuką, jei reikia);
- Didesnis skysčių kiekis;

- Pakankamai skaidulų turinti dieta (rekomenduojama 0,5 g/kg per dieną);
- Pakankamas ligonio aktyvumas;
- Vaikams, kuriems nustatytos neurogeninės kilmės vidurių užkietėjimas, gali būti naudingas pilvo masažas greitesniam žarnų išsituštinimui (IIaA).

Medikamentinis gydymas

Naudojamos kelios grupės vidurius liuosuojančių vaistų:

- Išmatų tūrį didinantys vaistai (gysločio skaidulos, metilceliuliozė, polikarbofilas) žarnyne išbrinksta, padidina išmatų tūrį, palengvina išsituštinimą. Vartojami su dideliu skysčių kiekiu. Tinka tik lengvai vidurių užkietėjimo formai gydyti. Sunkios obstipacijos atveju gali sukelti žarnų obstrukciją;
- Osmoziniai vidurius liuosuojantys vaistai (polietilenglikolis, laktuliozė, sorbitolis ir magnio hidroksidas) sulaiko vandenį ir palaiko normalią išmatų konsistenciją;
- Stimuliuojantys žarnyno motoriką vaistai (Senna, bisakodilis);
- Išmatas minkštinantys vaistai (parafinas) apvelka išmatų paviršių ir palengvina jų slinkimą žarnynu;
- Tiesiosios žarnos žvakutės ir klizmos (natrio laurylsulfoacetatas/natrio citratas (Microlax), Bisakodilio žvakutės, izotoninio ar hipertoninio natrio chlorido klizmos). Naudojamos, kai susilaiko išmatos tiesiojoje žarnoje, yra neurogeninė žarnyno disfunkcija arba obstipacija nepraeina po kelių dienų, pradėjus gydymą geriamais liuosuojančiais medikamentais. Kontraindikacijos – neutropenija ir trombocitopenija; žarnų nepraeinamumas, tarpvietės operacija ar trauma, kolitas, neseniai taikyta pilvo/dubens srities radioterapija (IIaB).

Lentelė Nr.17. Vidurius liuosuojančių vaistų dozės vaikams

Vaistas	Dozė vaikams	Dozė suaugusiems ir paaugliams
Polietilenglikolis	0,4 – 1,5 g/kg (dažniausiai 1 g/kg) 1 kartą dienoje Max. 17 g	17 g x 1 dienoje Max. 17 g x 2 dienoje
Laktuliozė 667 mg/ml	5-10 ml x 1 kartą dienoje (Max. 60 ml/24 val)	5-10 ml x 1 kartą dienoje (Max. 60 ml/24 val)
Magnio hidroksidas 77,5 mg/ml	< 2 mt. – 0,5 ml/kg x 1/d 2 – 6 mt. – 5 – 15 ml x 1/d 6 – 12 mt. – 15 – 30 ml x 1/d	30 – 60 ml 1 – 2 kartus
Bisakodilis	5 – 10 mg (0,3 mg/kg) x 1/d	5 – 15 mg x 1/d (max. 30mg/d)
Senna (sir. 8,8 mg/5ml) (tabl. 8,6 mg)	< 1 mt - 1,25 – 2,5 ml vakare (max. 5ml/d) 1-5 mt. – 2,5-5 ml vakare (max. 10 ml/d) 5-15 mt. 5-10 ml vakare (max. 20ml/d)	Sir. 10-15 ml vakare (max. 15 ml x 2/d) 2 tabl. vakare (max. 4 tabl x 2/d)

Vaikams dažniausiai naudojami osmoziniai, stimuliuojantys vaistai, žvakutės ir klizmos (IIaB). Pradžioje gydymui skiriami osmoziniai liuosuojantys vaistai, kurie papildomi motoriką stimuliuojančiais vaistais, jei vidurių užkietėjimas nepraeina per 2 - 3 dienas.

Opioidinių analgetikų, kaip ir citotoksinių vaistų sukeltas vidurių užkietėjimas gydomas osmoziniais ir stimuliuojančiais motoriką vaistais. Jei po 3 dienų gydymo efekto nėra, rekomenduojamas poodinis Metilnaltreksonas (0,15 mg/kg) kas 2-3 dienas (IIaB).

Išmatų kamščiui šalinti naudojamos žvakutės ir klizma, o nepavykus šalinamas mechaniškai pirštais, vėliau skiriant vidurius liuosuojančius vaistus per burną, norint išvengti pasikartojimo (IIaB).

7. Stebėjimas:

- Pacientai mokomi stebėti savo žarnyno veiklą ir tuštinimosi dažnį;

8. Profilaktika:

- Ligoniai informuojami apie galimą vidurių užkietėjimą, supažindinami su reguliaraus tuštinimosi svarba;
- Visiems ligoniams, gydomiems priešnavikiniais vaistais, rekomenduojama naudoti daug skysčių, skiriama skaidulomis turtinga dieta, fizinis aktyvumas vidurių užkietėjimo profilaktikai;
- Pacientams, gydomiems Vinka alkaloidais arba opioidiniais analgetikais, rekomenduojama profilaktiškai skirti osmozinius liuosuojančius vaistus (laktuliozę), nelaukiant vidurių užkietėjimo.

Citotoksinių vaistų ekstravazacija

1. Apibrėžimas

Ekstravazacija – atsitiktinis medikamento patekimas iš venos į aplinkinius audinius.

Jei į aplinkinius audinius patenka citotoksinis vaistas (vadinamasis – vezikantas), jis sukelia negrįžtamą audinių pažeidimą ir nekrozę, todėl labai svarbu atpažinti šią komplikaciją ir laiku skirti tinkamą gydymą, taip sumažinant padarytą žalą.

2. Epidemiologija

Ekstravazacijos dažnis pacientams, kuriems skiriama chemoterapija, siekia 0,5 – 6 proc., sunkaus (III – IV) laipsnio ekstravazacija nustatoma 0,01 – 0,1 proc. pacientų.

3. Ligos kodai

T80.8	Kitos komplikacijos po infuzijos, transfuzijos ir gydomosios injekcijos
Y43.1 Y43.2 Y43.3	Priešnavikinių vaistų nepageidaujamas poveikis

4. Klasifikacija

Chemoterapiniai preparatai pagal riziką pažeisti aplinkinius audinius yra skirstomi į :

- **Vezikantus** –vaistus, kurie patekę į aplinkinius audinius sukelia audinių pažeidimą ir nekrozę.
- **Iritantus** –vaistus, kurie patekę į aplinkinius audinius, sukelia audinių uždegimą, sudirginimą, skausmą, bet retai sukelia audinių nekrozę ir praėina be pasekmių.
- **Ne-vezikantus** –neutralius vaistus, kurie patekę į aplinkinius audinius nesukelia nei uždegimo, nei nekrozės, tačiau gali sukelti paburkimą ir skausmą injekcijos vietoje arba apie veną.

5. Sukeliantys faktoriai

Pažeidimą sukeliantys antinavikiniai vaistai išvardinti lentelėje Nr.18.

Lentelė Nr.18. Antinavikiniai vaistai, sukeliantys aplinkinių audinių pažeidimą.

Vezikantai	Iritantai	Ne-vezikantai
Daktinomicinas	Karmustinas	Arseno trioksidas
Daunorubicinas	Dakarbazinas	Asparaginazė
Doksorubicinas	Karboplatina	Bleomicinas
Epirubicinas	Cisplatina	Bortezomibas
Idarubicinas	Etopozidas	Kladribinas
Mechloretaminas	Flourouracilas	Ciklofosfamidai
Mitomicinas	Ifosfamidai	Citarabinas
Docetakselis	Irinotekanas	Fludarabinas
Paklitakselis	Liposominis Daunorubicinas	Gemcitabinas
Trabektedinas	Liposominis Doksorubicinas	Monokloniniai Ak
Vinblastinas	Melfalanas	Pemetreksedas
Vinkristinas	Streptozocinas	Raltitreksedas
Vindesinas	Mitoksantronas	Tiotepa
Vinorelbinas	Oksaliplatina	Temsirolimus
Bendamustinas	Tenipozidas	Metotreksatas
	Topotekanas	Rituksimabas
	Trastuzumabas Emtansine	
	Afliberceptas	

6. Rizikos veiksniai

Nuo paciento priklausantys:

- Smulkios ir trapios venos;
- Amžius (mažesnis amžius – didesnė rizika);
- Daugybines venos punkcijos, po kartotinių chemoterapijų (skerozuotos venos), buvusi ekstravazacija, venos obstrukcija;
- Gretutinės ligos – diabetas, neuropatija, vaskulitas;
- Nutukimas;
- Įvairių medikamentų skyrimas kartu;
- Apsunkintas kontaktas su pacientu.

Nuo personalo ir procedūros priklausantys:

- Nepatyręs personalas;
- Netinkamai pasirinkta periferinės venos punkcijos vieta;
- Netinkamai pasirinktas kateteris (“drugelio” tipo, netinkamo dydžio);
- Vaistų švirkštimas per dideliu spaudimu, bolus injekcijos;
- Netinkamas kateterio fiksavimas;
- Pažeistas ar pasislinkęs centrinės venos kateteris;
- Ilgalaikis centrinės venos kateterio naudojimas (ilgiau 6 mėn.);
- Giliai implantuotas centrinio port-a-cath tipo kateterio rezervuaras;
- Fibrino kamštis ar trombas centrinės venos kateteryje.

7. Diagnostika

Ekstravazacija iš periferinės venos kateterio diagnozuojama kliniškai.

Ekstravazacijos požymiai:

- Deginantis, geliantis skausmas ar dilgčiojimas periferinės venos kateterio vietoje;
- Kateterio vietoje matomas **aplinkinių audinių pakitimas**:
 - Patinimas, paraudimas;
 - Vėliau – sukietėjimas, pūslės.
- Atitraukiant kateterio stūmoklį atgal nėra grįžtančio kraujo (jei tai vientintelis požymis – tai nėra ekstravazacijos rodiklis);
- Leidžiant vaistus į veną jaučiamas pasipriešinimas;
- Sustoja infuzijos srovė;
- Švirkščiant vaistus į veną, burksta aplinkiniai audiniai.

Įvykus ekstravazacijai iš centrinės venos kateterio, į aplinkinius audinius patekę vaistai gali kauptis krūtinės, kaklo, peties arba kirkšnies minkštuosiuose audiniuose, pleuros ertmėje, patekti į tarpuplautį.

Simptomai:

- Krūtinės, kaklo, peties ar kirkšnies skausmas;
- Poodinių audinių paburkimas virš centrinio kateterio išėjimo arba Port-a-cath rezervuaro vietos;
- Atliekami vaizdiniai tyrimai - krūtinės ląstos rentgenograma ar/ir kompiuterinė tomograma.

Audinių pažaidos laipsnis priklauso:

- Nuo į aplinkinius audinius patekusio vaisto;
- Vaisto kiekio ir koncentracijos;
- Ekstravazacijos vietos;
- Gretutinių paciento ligų ir kitų su pacientu susijusių faktorių.

Yra skiriami keturi ekstravazacijos laipsniai pagal audinių pažeidimo sunkumą (žr. lent. Nr.19.)

Lentelė Nr.19. Ekstravazacijos laipsniai

Šalutinis poveikis	I laipsnis	II laipsnis	III laipsnis	IV laipsnis	V laipsnis
Ekstravazacija	Neskausminga edema	Paraudimas su paburkimu, skausmu, sukietėjimu, flebito požymiais	Išopėjimas ar nekrozė, sunki audinių pažaida, indikuotina operacinė intervencija	Gyvybei pavojingos pasekmės, reikalinga skubi intervencija	Mirtis

8. Gydymas

Pirmieji veiksmai:

- Sustabdyti infuziją, atjungti infuzinę sistemą nuo kaniulės;

- Nespausti audinių ekstravazacijos vietoje;
- Palikti intraveninę kaniulę ir nauju švirkštu ištraukti kiek įmanoma didesnę kiekį sušvirkšto vaisto iš venos ir aplinkinių audinių;
- Ištraukti kaniulę;
- Pažymėti ištraukto skysčio kiekį, medikamento pavadinimą;
- Žymekliu ant odos apibrėžti infiltracijos ribas;
- Pakelti galūnę;
- Esant reikalui, skirti nuskausminamuosius vaistus;
- Susisiekti su specialistu.

Specialiosios priemonės

- Jei buvo suleisti **vinka alkaloidai, etopozidas, taksanai** (docetakselis, paklitakselis), **oksaliplatina** (IIaC):
 - Ant ekstravazacijos vietos dedamas sausas **šiltas kompresas** 15 - 20 min, kas 4–6 val. 1-2 dienas;
- Jei buvo suleisti kiti vaistai:
 - Ant ekstravazacijos vietos dedamas sausas **šaltas kompresas** 15 – 20 min kas 4 – 6 val. 1 – 2 dienas (IIaC);
- Skiriami antidotai, neutralizuojantys vaisto, patekusio į aplinkinius audinius, žalojantį poveikį (žr. lentelė Nr.20.)

Specifinis medikamentinis ekstravazacijos gydymas:

- Antraciklinių antibiotikų (daunorubicino, doksorubicino, epirubicino, idarubicino) ekstravazacijai gydyti naudojamos intraveninės **Deksrazoksano** infuzijos (IB);
- Vietinės **dimetilsulfoksido** (DMSO) aplikacijos virš antraciklinų ekstravazacijos vietos;
- **Dimetilsulfoksido** (DMSO) aplikacijos efektyvios ir mitomicino ekstravazacijos gydymui;
- **Natrio tiosulfato** injekcijos į infiltruotus minkštuosius audinius, jei į juos pateko mechloreتامino, dakarbazino, cisplatinos, karboplatinos, bendamustino (IIaC);
- Vinka alkaloidų, taksanų (paklitakselio, docetakselio), etopozido ir ifosfamido antidotas – **hialuronidazė**, leidžiama į pažeistą poodegą (IIaC);
- Dideliam oksaliplatinos tūriui patekus į audinius, efektyvus geriamas gliukokortikoidas deksametazonas (IIaC).

Lentelė Nr.20. Medikamentinis citotoksinių vaistų ekstravazacijos gydymas

Vaistas	Gydymas	Būdas	Dažnis	Trukmė
Vinka alkaloidai, Etopozidas, Ifosfamidai	Hialuronidazė	Po oda	Vienkartinė dozė – 1 ml (150 vnt.), 5 injekcijos po 0,2 ml švirkščiamą į ekstravazacijos vietą	Vienkartinė dozė
Antraciklinai (daunorubicinas, doksorubicinas, epirubicinas idarubicinas)	Deksrazoksanas	IV infuzija 1 – 2 val. į stambią veną, toliau nuo ekstravazacijos vietos	100 mg/m ² iki 6 val, 1000 mg/m ² po 24 val. 500 mg/m ² po 48 val	2 dienas
	Dimetilsulf- oksidai 99 % (DMSO)	Vietišškai	Kuo greičiau, geriausiai per pirmas 10 min. Kartoti kas 8 val.	7 dienas
Mitomycin	Dimetilsulf- oksidai 99 % (DMSO)	Vietišškai	Kuo greičiau, geriausiai per pirmas 10 min. Kartoti kas 8 val.	7 dienas
Taksanai (docetakselis, paclitakselis)	Hialuronidazė	Po oda	Vienkartinė dozė – 1 ml (150vnt.), 5 injekcijos po 0,2 ml švirkščiamą į ekstravazacijos vietą	Vienkartinė dozė
Mechloretoaminas Bendamustinas Carboplatina Cisplatina Dakarbazinas	Natrio tiosulfatas	Po oda	Vienkartinė dozė praskiesto iki 4 % švirkšti 2 ml į ekstravazacijos vietą..	Vienkartinė dozė
Oksaliplatina	Deksameta- zono	Geriamas	4- 8 mg x 2 dienoje	14 dienų.

Ekstravazacija iš centrinės venos kateterio:

- Pirmieji veiksmai – sustabdyti IV infuziją, kaniulę atjungti nuo infuzinės sistemos, palikti kaniulę, atitraukti kuo daugiau ekstravazavusio vaisto;
- Jei į minkštuosius audinius pateko antraciklinas (Doksorubicinas, daunorubicinas, idarubicinas ar epirubicinas), skiriamas sisteminis antidotas, kaip nurodyta lentelėje Nr.20.
- Nuskausminamasis gydymas;
- Atliekama krūtinės rentgenograma ar KT, sprendžiama dėl chirurginės intervencijos poreikio ir apimties:
 - torakocentezės, torakoskopijos ir skysčio drenažo;
- Antibakterinis gydymas, išsivysčius mediastinitui ar pleuritui.

Chirurginis ekstravazacijos gydymas:

Nėra vieningų gairių, apibrėžiančių operacinį ekstravazacijos gydymą.

Indikacijos chirurginiam nekrozių masių atidalinimui ir pašalinimui su po to sekančia odos transplantacija (IIaB) yra:

- Negyjanti plati audinių nekrozė;
- Skausmas, paraudimas ir patinimas, trunkantis ilgiau nei 10 dienų.

9. Stebėjimas

Stebima kliniškai, apžiūrint ekstravazacijos vietą ir vertinant bendrą paciento būklę. Jei reikia, atliekamas minkštųjų audinių UG tyrimas.

- Jei į minkštuosius audinius pateko nedidelis tūris citotoksinio vaisto, pacientas stebimas namuose;
- Rekomenduojama apsilankyti pas gydytoją kas dieną pirmąsias 2-3 dienas, vėliau – kartą per savaitę iki visiško pasveikimo;
- Vertinamas minkštųjų audinių paraudimas, paburkimas, nekrozė, kurie gali vystytis po kelių dienų;
- Pažaida išnyksta savaime be pasekmių po 2 savaitžių.

- Į audinius patekus dideliame kiekiui vezikanto, gijimas būna lėtas ir kompliktuotas;
- Pacientas gydomas stacionare, taikoma vietinė ir sisteminė terapija (žr. gydymas);
- Vaizdiniai tyrimai kartojami, esant poreikiui, sprendžiama dėl operacinio nekrozės gydymo;
- Po nedidelių nekrozės zonų lieka kosmetiniai defektai;

- Dideli nekrozės plotai gydami sukelia minkštųjų audinių fibrozę, įtraukiamos giliau esančios sausgyslės, kraujagyslės ir nervai;
- Gali atsirasti nervo suspaudimo požymiai, sąnarių kontraktūros, sutrinka jų funkcija

10. Profilaktika

Teisinga periferinės ir centrinės venos punkcijos technika:

- Prieš venos punkciją turi būti pasirenkama tinkama vena;
- Geriausia citotoksiniams vaistams leisti tinka stambios žąsto venos (*v. cephalica* ar *v. basilica*);
- Nenaudoti citotoksiniams vaistams venų kojose, virš riešų, virš sąnarių, alkūnės linkyje ir nugariniame plaštakos paviršiuje;
- Nenaudoti metalinių adatų (“drugelio” tipo) chemoterapinių vaistų švirkštimui, kadangi jos nestabilios ir lengvai gali pradurti venos sienelę;
- Chemoterapijai į periferinę veną švirkšti naudojama lankstus IV kateteris;
- Įvedus venos kateterį būtina patikrinti, ar jis teisingai įvestas, švirkščiant fiziologinį tirpalą;
- Nenaudoti kateterio, jei į jo spindį negrįžta kraujas ar sunkiai stumiasi fiziologinis tirpalas;
- Reguliariai tikrinti galimus ekstravazacijos požymius ir venos punkcijos vietą;
- Ilgalaikei vaistų infuzijai skirti rekomenduojama implantuoti centrinės venos kateterį.

Geras kontaktas su pacientu:

- Pacientas ir jo artimieji pirmi pastebi ekstravazacijos požymius;
- Būtina paaiškinti šios komplikacijos riziką ir požymius;
- Klausti apie bet kokius pakitusius pojūčius vaisto injekcijos ar infuzijos metu;
- Jei kilo įtarimų, kad vaisto galėjo patekti į aplinkinius audinius, tuoj pat stabdoma vaisto infuzija, kateterį patikrinti, praplaunant infuziniu tirpalu;
- Būtina gera chemoterapijos dokumentacija, pažymint skiriamo vaisto kiekį, koncentraciją, lašinimo greitį.

Infuzinės citotoksinių vaistų reakcijos

1. Apibrėžimai

Infuzinės citotoksinių vaistų reakcijos - tai netikėtas chemopreparatų pašalinis poveikis, kurio negali paaiškinti vaistų toksiškumas, nepriklauso nuo skiriamos vaisto dozės, praeina nutraukus vaisto skyrimą.

Alergija - hipererginė organizmo reakcija, kurią provokuoja imuninis mechanizmas (alergenai).

Anafilaksija - sunki, gyvybei pavojinga, sisteminė ir generalizuota padidinto jautrumo organizmo reakcija. Anafilaksija atsiranda kilus uždegiminei reakcijai, sukeldama padidinto jautrumo imuninį atsaką, dėl histamino ir į histaminą panašių medžiagų išsiskyrimo iš putliųjų ląstelių bei bazofilų.

Anafilaktoidinė reakcija - nealerginė anafilaksinė reakcija, kuriai nebūdingas imuninis mechanizmas.

Citokinių išskyrimo sindromas - dėl citokinių išsiskyrimo iš ląstelių atsiranda pykinimas, galvos skausmas, tachikardija, hipotenzija, bėrimai, dusulys.

2. Epidemiologija

Skiriant chemoterapiją šios komplikacijos pasireiškia vidutiniškai 5 proc. pacientų ir priklauso nuo skiriamo preparato (1 priedas).

3. Ligų kodai

T88.7	Alerginė reakcija į vaistus, neklasifikuojama kitaip
Z88.8	Buvusi asmeniui alergija kitiems narkotikams, vaistams ir biologinėms medžiagoms
Y43.1	Priešnavikinių vaistų nepageidaujamas poveikis
Y43.2	
Y43.3	

4. Klasifikacija

A. Hipererginės (alerginės) reakcijos

Gell ir Coombs hipererginių reakcijų klasifikacija:

- I tipas – IgE antikūnių sukeltos (anafilaksinės reakcijos);
- II tipas - antikūnių sukeltos citotoksinės reakcijos (hemolitinė anemija, trombocitopenija, transfuzinės reakcijos);
- III tipas - imuninių kompleksų sukeltos (seruminė liga, vaskulitas);
- IV tipas - uždelstas T ląstelių atsakas (alerginis kontaktinis dermatitas, psoriazė, makuliopapulinė egzantema, toksinė epidermio nekrolizė).

Alerginės reakcijos skirstomos į :

- Žaibiškas - prasideda 1- 6 val po vaisto skyrimo (I tipas);
- Uždelsto tipo -1 val – kelios dienos po vaisto skyrimo (IV tipas).

B. Nealerginės reakcijos

- Pseudoalerginė reakcija - citokinų išskyrimo sindromas;
- Idiosinchrazinės reakcijos (retos, neprognozuojamos, nepriklauso nuo vaisto farmakologijos);
- Netoleravimas.

5. Sukeliantys faktoriai

Lentelė Nr. 21. Preparatai, kuriems būdingos infuzinės reakcijos

Infuzines reakcijas sukeliantys preparatai	Alergines-anafilaksines reakcijas sukeliantys preparatai
Taksanai	Taksanai
Platinos preparatai	Platinos preparatai
Pegiliuotas liposominis doksorubicinas	Rečiau:
L-asparaginazė	L-asparaginazė
Prokarbazinas	Prokarbazinas
Etopozidas	Ciklofosfamidai
Bleomicinas	Ifosfamidai
Citarabinas	Citarabinas

6. Rizikos veiksniai:

- Anamnezėje buvusios infuzinės reakcijos (IIaC);
- Anamnezėje žinomi faktoriai, sukeliantys alergines reakcijas (IIaC):
 - Lydinčios ligos (lėtiniai kvėpavimo sistemos susirgimai, širdies ligos, mastocitozė, atopinis dermatitas)
 - Atopinės ligos;
 - Vartojami vaistai (beta blokatoriai, angiotenzino inhibitoriai).
- Rizika tumoro lizės sindromui.
- Skiriant vaistus į veną labiau, nei per burną ar į pilvo ertmę;
- Po daugelio vaistų skyrimo ciklą;
- Jei pacientui buvo skirti tos grupės vaistai anksčiau;

- Anamnezėje alergija kitiems vaistiniams preparatams.

7. Diagnostika

Infuzinės reakcijos nustatomos remiantis simptomais (žr.lent.Nr.22.)

Lentelė Nr.22. Infuzinių reakcijų simptomai

Organų pažeidimas	Alerginės reakcijos	Infuzinės reakcijos
Širdies-kraujagyslių sistema	Krūtinės skausmas, širdies plakimas, hipotenzija, tachikardija, bradikardija, aritmija, edema, išemija, infarktas, širdies sustojimas	Hipertenzija, hipotenzija, tachikardija
Centrinė nervų sistema	Galvos svaigimas, sąmonės praradimas	Galvos skausmas (pulsuojantis), sutrikimas, sąmonės praradimas
Oda	Niežulys, urtikarija, vietinė ar išplitusi raudonė (eritema), junginių eritema, angioedema	Staigus raudonis (Flushing), bėrimas, vietinė ar difuzinė eritema
Endokrininė sistema	Prakaitavimas, karščiavimas, karščio pylimas	Šaltkrėtis, karščiavimas
Virškinimo sistema	Pykinimas, vėmimas, metalo skonis burnoje, viduriavimas, pilvo spazmai ir pūtimas	Pykinimas, vėmimas
Šlapimo išskyrimo sistema	Inkstų funkcijos sutrikimas	Šlapimo nelaikymas, gimdos spazmai, dubens skausmai
Kaulų-raumenų sistema	Artralgija, mialgija, naviko skausmas, hipotonija	Nuovargis, hipotonija
Psichinė sveikata	Nerimas, nelaimės nuojauta	Nerimas, nelaimės nuojauta
Kvėpavimo sistema	Kosulys, dusulys, užburkusi nosis, sloga, dusulys, dažnas kvėpavimas, švokštimas, hipoksemija, bronchospazmas, gerklų edema, stridoras, plaučių infiltratai, cianozė, ūmus kvėpavimo distreso sindromas	Dažnas, sunkus kvėpavimas

Lentelė Nr.23. Infuzinių reakcijų sunkumo laipsniai

Šalutinis poveikis	I laipsnis	II laipsnis	III laipsnis	IV laipsnis	V laipsnis
Infuzinė reakcija	Lengva, greit praeinanti reakcija, infuzijos nutraukti nereikia, gydymas nereikalingas	Nutraukus infuziją bei paskyrus simptominių gydymą (antihistaminiai, NPV, IV skysčiai) stebimas greitas pagerėjimas. Gydymo reikia < 24 val.	Simptomai užsitęsia (nėra pagerėjimo skyrus simptominių gydymą ar nutraukus infuziją). Simptomai atsinaujina ir reikalauja hospitalizacijos	Gyvybei pavojingi simptomai, reikia skubaus gydymo	Mirtis
Alerginė reakcija	Trumpalaikis raudonis ar bėrimas, temperatūra < 38°C. Sisteminis gydymas nereikalingas	Nutraukus infuziją bei paskyrus simptominių gydymą (antihistaminiai, NPV, IV skysčiai) stebimas greitas pagerėjimas. Gydymo reikia < 24 val.	Simptomai užsitęsia (nėra pagerėjimo skyrus simptominių gydymą ar nutraukus infuziją). Simptomai atsinaujina ir reikalauja hospitalizacijos	Gyvybei pavojingi simptomai, skubus gydymas	Mirtis
Anafilaksija			Bronchospazmas be/su urtikarija, būtini vaistai IV, angioedema, hipotenzija	Gyvybei pavojingi simptomai, skubus gydymas	Mirtis
Citokinių išskyrimo sindromas	Lengva, greit praeinanti reakcija, infuzijos nutraukti nereikia, gydymas nereikalingas	Nutraukus infuziją bei paskyrus simptominių gydymą (antihistaminiai NPV, IV skysčiai) stebimas greitas pagerėjimas. Gydymo reikia < 24 val.	Simptomai užsitęsia (nėra greito pagerėjimo skyrus simptominių gydymą ar nutraukus infuziją). Simptomai atsinaujina ir reikalauja hospitalizacijos	Gyvybei pavojingi simptomai, reikia vazopresorių, ventiliacijos	Mirtis

Lentelė Nr.24. Anafilaksinės reakcijos kriterijai (vienas iš trijų kriterijų patvirtina diagnozę)

<p>1. Ūmi ligos pradžia (minutės-valandos), odos - gleivinių pakenkimas (dilgėlinė, generalizuotas niežulys, raudonis, ištinę lūpos, liežuvis) ir nors vienas iš žemiau pateiktų simptomų:</p> <p>a) Kvėpavimo sutrikimas (dusulys, švokštimas/bronchospazmas, stridoras, hipoksija)</p> <p>b) Hipotenzija ar kiti simptomai susiję su organų nepakankamumu (kolapsas, sinkopė, šlapimo nelaikymas)</p>
<p>2. Du ar daugiau simptomų, kurie atsiranda po įtariamo alergeno patekimo (minutės-kelios valandos)</p> <p>a) Odos - gleivinių pakenkimas (dilgėlinė, generalizuotas niežulys, raudonis, ištinę lūpos, liežuvis)</p> <p>b) Kvėpavimo sutrikimas (dusulys, švokštimas/bronchospazmas, stridoras, hipoksija)</p> <p>c) Hipotenzija ar kiti simptomai susiję su organų nepakankamumu (kolapsas, sinkopė, šlapimo nelaikymas)</p> <p>d) Gasroenterologiniai simptomai (spazminiai pilvo skausmai, vėmimas)</p>
<p>3. Sumažintas arterinis kraujo spaudimas paskyrus alergoną (minutės-kelios valandos)</p>

8. Gydymas

Prieš skiriant chemopreparatus būtina:

- Išsiaiškinti ligos istoriją, alerginę anamnezę, buvusį gydymą (IIaC);
- Jei buvo paskirta premedikacija per os, įsitikinti ar išgėrė vaistus (IIaC);
- Paciento stebėjimas, atkreipiant dėmesį į keistą, nemalonią paciento savijautą, norą šlapintis, tuštintis (IIaC).

Lentelė Nr. 25. Infuzinių reakcijų gydymas

Kviesti pagalbą (reanimacija) (IIaC)

<ul style="list-style-type: none">• Nutraukti vaisto, sukėlusio reakciją, infuziją (IIaC)
<ul style="list-style-type: none">• Įvertinti venos prieigą, ABC, sąmonę (IIaC)
<ul style="list-style-type: none">• Esant hipotenzijai, paguldyti Trendelenburgo pozicijoje (IIbC)• esant kvėpavimo sutrikimui, pasodinti (IIaC)• jei sąmonės sutrikimas, guldyti ant šono (IIaC)
<ul style="list-style-type: none">• Deguonis 8-10 l/min (IIaC)
ANAFILAKSIJA
<ul style="list-style-type: none">• Epinefrinas į raumenis - 0,01 mg/kg. Nesant efekto, dozę kartoti po 5-15 min. Nesant efekto, epinefrino nepertraukiama infuzija į veną 0,1-1 µg/kg/min (IIaC)
<ul style="list-style-type: none">• Infuzoterapija 20 ml/kg per 20 min, kartoti jei išlieka bloga perfuzija (IIaC)
<ul style="list-style-type: none">• H₁ (difenhidraminas) ir H₂ (ranitidinas, famotidinas) antagonistai (IIaA)
<ul style="list-style-type: none">• Jei bradikardija - atropinas(IIIC)
<ul style="list-style-type: none">• Gliukokortikoidai - metilprednizolonas 1 mg/kg IV (IIaC)
<ul style="list-style-type: none">• Gliukagonas, jei gydyti beta blokatoriais (IIIC)
<p>Stebėti gyvybines funkcijas 24 val. (IIaC)</p>

Lentelė Nr. 25. (tęsinys) Infuzinių reakcijų gydymas

CITOKINŲ IŠSKYRIMO SINDROMAS/ ALERGIJA
I laipsnis: sulėtinti infuziją
II laipsnis: sulėtinti/ trumpam sustabdyti infuziją
Gydymas: <ul style="list-style-type: none">• H₁ (difenhidraminas) ir H₂ (ranitidinas, famotidinas) antagonistai• Gliukokortikoidai - metilprednizolonas 1 mg/kg IV• Antipiretikai• Pratęsti infuziją 50 proc. sumažinus greitį (IIaC)
III-IV laipsnis: sustabdyti infuziją
Gydymas: <ul style="list-style-type: none">• H₁ (difenhidraminas) ir H₂ (ranitidinas, famotidinas) antagonistai• Gliukokortikoidai - metilprednizolonas 1 mg/kg i/v• Infuzijos tęsti nerekomenduojama

9. Stebėjimas

- Po infuzinės reakcijos, remiantis jos sunkumo laipsniu, turi būti numatytas stebėjimo planas.
- Po anafilaksinės reakcijos stebėjimas turi būti tęsiamas >24 val dėl bifazinių reakcijų tikimybės (IIaC)
- Po I-II laipsnio infuzinių reakcijų galima tęsti infuziją sumažinus greitį (IIaC)
- Po III-IV laipsnio infuzinių reakcijų vaisto tęsti nerekomenduojama (IIaC)

Priešnavikinio gydymo sukelta inkstų pažeida

1. Apibrėžimai

Ūmus inkstų pažeidimas yra staigus (< 48 val.) serumo kreatinino padidėjimas, kurį lemia funkciniai ar struktūriniai inkstų pažeidimai. Dėl inkstų pažeidimo organizme kaupiasi azotinės medžiagos, sutrinka vandens, elektrolitų, rūgščių - šarmų pusiausvyra ir sumažėja išskiriamo šlapimo kiekis.

Inkstų pažeida vertinama skaičiuojant glomerulų filtracijos greitį (GFG).

Ūminio inkstų nepakankamumo metu GFG skaičiuojamas naudojant Schwartz formulę

GFG normos :

- < 2 metų norma > 100ml/min,

Tikslesnės < 2 metų vaikų GFG normos apskaičiuojamos pagal standartinį nuokrypį nuo vidutinės GFG reikšmės pagal amžių ir lytį.

Vaikų iki 2 metų GFG normos pagal amžių ir lytį.

Vaikų iki 2 metų normalus GFG	
<i>Amžius (lytis)</i>	<i>Vidutinis GFG ± SD (ml/min/1,73 m²)</i>
1 savaitė (berniukai ir mergaitės)	40,6 ± 14,8
2-8 savaitės (berniukai ir mergaitės)	65,8 ± 24,8
8 savaitės - 2 metai	95,7 ± 21,7

- >2 metų >120 ml/min

2. Epidemiologija

Inkstų pažeida išsivysto 12 - 49 proc. vaikų, gydomų citotoksinais vaistais.

3. Ligos kodai

N14.4	Toksinė nefropatija, neklasifikuojama kitur
N17	Ūminis inkstų nepakankamumas
N30.4	Radiacinis cistitas
Y43.1	Priešnavikinių vaistų nepageidaujamas poveikis
Y43.2	
Y43.3	
Y84.2	Radiologinė procedūra ir radioterapija

4. Klasifikacija

Ūminis inkstų pažeidimas:

- I stadija:
 - Kreatinino koncentracija 1,5 - 1,9 karto didesnė nei pradinis rodmuo;
 - Kreatinino padidėjimas $\geq 26,5 \mu\text{mol/l}$ per 48 val.;
 - Šlapimo kiekis $< 0,5 \text{ ml/kg/val}$ per 6-12 val.
- II stadija:
 - Kreatinino koncentracija 2,0-2,9 karto didesnė nei pradinis rodmuo;
 - Šlapimo kiekis $< 0,5 \text{ ml/kg/val. per } > 12 \text{ val.}$
- III stadija:
 - Kreatinino koncentracija $> 3,0$ kartus didesnė nei pradinis rodmuo;
 - Kreatinino padidėjimas $\geq 353,6 \mu\text{mol/l}$;
 - Inkstų pakaitinės terapijos poreikis;
 - GFG $< 35 \text{ ml/min/1,73m}^2$;
 - Šlapimo kiekis $< 0,3 \text{ ml/kg/val. per } \geq 24 \text{ val.}$,
 - Arba anurija $\geq 12 \text{ val.}$

Inkstų pažeidimas taipogi klasifikuojamas pagal:

- Pažeidimo laipsnį (nepakankamumo laipsniai, žr. lentelę Nr.30.)
- Pažeidimo vietą ir mechanizmą (žr. lentelę Nr.26)

Stadijos:

- Pradinė:
 - Trukmė –1- 2 d.;
 - Vyrauja pagrindinės ligos simptomai;
 - Inkstuose tuo metu vykstantys pokyčiai neapčiuopiami (hipoperfuzija);
 - Šlapime gali būti nustatomi: aukštas santykinis tankis (ST) (>1,025), maža Na koncentracija (<30 mmol).
- Oligoanurinė:
 - Trukmė: 1- 4 sav.; per 3 -4 d. išryškėja uremijos klinika;
 - Oligurija (šlapimo < 0,5ml/kg/val) arba anurija;
 - Šlapime: mažas ST (< 1,015), aukšta Na konc. (> 35 mmol/l);
 - Uremija:
 - ✓ Eklampsija, ureminė koma, ureminis perikarditas, pleuritas (skausmas, trinties ūžesys);
 - ✓ Astenija, galvos skausmai, miego sutrikimai, psichikos sutrikimai;
 - ✓ Dispepsija, pykinimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmai.
 - Metabolinė acidozė, Kusmaulio kvėpavimas;
 - Skysčių retencija, hiperhidratacija, edemos, smegenų ir plaučių edemos, širdies nepakankamumas;
 - Elektrolitų disbalansas:
 - ✓ Hiperkalemija (raumenų silpnumas, širdies ritmo ir laidumo sutrikimai);
 - ✓ Hiponatremija, hipokalcemija, hiperfosfatemija, hipermagnezemija.
- Poliurijos
 - Poliurija (diurezė >2 l/m² per parą);
 - Šlapime: mažas santykinis tankis;
 - Vandens-elektrolitų disbalansas:
 - ✓ Hipokalemija;
 - ✓ Dehidratacija.
- Sveikimo
 - Trukmė – 3-6 mėn. ir daugiau;
 - Išnyksta uremija;
 - Šlapime didėja santykinis tankis.

5. Sukeliantys faktoriai

Lentelė Nr. 26. Inkstų pažaidos priežastys ir patogenezė

Ūmus inkstų funkcijos nepakankamumas		Priežastis
Prerenalinis	↓ cirkuliuojančio kraujo tūris	Dehidracija Kraujavimas Diuretikai Šokas Nefrozinis sindromas
	↓ širdies funkcija	Širdies nepakankamumas Aritmijos
	Periferinių kraujagyslių išsiplėtimas	Sepsis Anafilaksija Antihipertenziniai vaistai
	Inkstų kraujagyslių spazmas	Sepsis Nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo Angiotenziną konvertuojančių fermentų inhibitoriai
Renalinis	Ūmi kanalėlių nekrozė	Išemija (šokas, sunkus sepsis) Nefrotoksiniai veiksniai Hipotenzija
	Inkstų kraujagyslių ligos	Hemolizinis ureminis sindromas Vaskulitai Trombozė
	Intersticinio audinio ligos	Infekcija Navikinė infiltracija Intersticinis nefritas
	Glomerulonefritas	Ūminis poinfekcinis Greitai progresuojantis Henoch Shönlein liga
Postrenalinis	Šlapimo takų obstrukcija	Akmenys Krešuliai Neurogeninė šlapimo pūslė Navikai

Lentelė Nr. 27. Nefrotoksiški priešnavikiniai vaistai

Chemoterapinis preparatas	Inkstų pažeida/ komplikacijos
Azacidinas	Proksimalinių kanalėlių disfunkcija su acidoze
Bevacizumabas	Proteinurija
Ciklofosfamidai/ Vinkristinas	Dėl serumo osmoliariškumo sumažėjimo tiesioginė pažeida kanalėliams, ypač aukštų dozių ciklofosfamido
Gemcitabinas	Hemolizinis-ureminis sindromas: anemija, trombocitopenija, inkstų pažeidimas
Ifosfamidai	Inkstų proksimalinių kanalėlių rezorbciniai defektai – Fankoni sindromas ; kliniškai-padidėjusi gliukozės, fosforo, amino rūgščių, Na, K, Mg ekskrecija
Metotreksatas	Intrarenalinė obstrukcinė uropatija distaliniuose kanalėliuose , tiesioginis toksiškumas kanalėliams- sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis (GFG), dizurija, uremija, hematurija
Mitomicinas	Hemolizinis-ureminis sindromas, išsivysto 10%, labiau tikėtina, kai suminė dozė > 50 mg/ m ²
Nitrozouros preparatai	Histologiškai: glomerulų sklerozė, kanalėlių atrofija, intersticinis uždegimas. Kliniškai: progresuojantis inkstų pažeidimas, didėjantys ureos, kreatinino kiekiai serume, hipofosfatemija, proteinurija
Cisplatina	Inkstų kanalėlių epitelio degeneracija, intersticinė Henlės kilpos fibrozė; Kliniškai: didėjantys ureos, kreatinino kiekiai serume, mažėjantis GFG, elektrolitų pokyčiai- mažėja Mg, Ca, K. Vengti kartu skirti aminoglikozidų ir amfotericino

Lentelė nr. 28. Chemoterapiniai preparatai, kurių dozės nekeičiamos, esant inkstų pažeidimui

Aktinomicinas	Gemcitabinas	Paklitakselis
Amsakrinas	Idarubicinas	Prokarbazinas
Busulfanas	Melfalanas (p/os)	Tenipozidas
Docetakselis	6-merkaptopurinas	6-tioguaninas
5- fluoruracilas	Mitoksantronas	Vinblastinas/ vinkristinas/vinorelbinas

Lentelė nr. 29. Citotoksinių preparatų dozių korekcija, esant inkstų pažeidimui.

Vaistas	GFG > 60ml/min	GFG 30-60ml/min	GFG 10-30ml/min	GFG < 10ml/min
Bleomicinas	normali dozė	50% dozės	neskirti	neskirti
Karboplatina	Naudoti Kalverto formulę dozei apskaičiuoti			
Cisplatina	normali dozė	50% dozės	neskirti	neskirti
Ciklofosfamidai	normali dozė	normali dozė	normali dozė	50% dozės
Citarabinas	normali dozė	50% dozės	neskirti	neskirti
Dakarbazinas	normali dozė	75% dozės	50% dozės	neskirti
Etopozidas	normali dozė	normali dozė	normali dozė	50% dozės
Fludarabinas	normali dozė	75% dozės	50% dozės	neskirti
Hidroksiurea	normali dozė	75% dozės	75% dozės	50% dozės
Ifosfamidai	normali dozė	75% dozės	50% dozės	neskirti
Melfalanas (IV)	normali dozė	75% dozės	75% dozės	50% dozės
Metotreksatas	normali dozė	50% dozės	neskirti	neskirti
Mitomocinas	normali dozė	75% dozės	50% dozės	neskirti
Nitrozouros preparatai	normali dozė	neskirti	neskirti	neskirti
Pentostatinas	normali dozė	50% dozės	neskirti	neskirti
Topotekanas	normali dozė	75% dozės	50% dozės	neskirti
Irinotekanas	normali dozė	50% dozės	neskirti	neskirti

6. Rizikos veiksniai

- Naviko tipas - didelio piktybiškumo limfomos, ūmi mieliroleukemija, ūmi limfoleukemija, Wilmsio navikas;
- Chemoterapija, esant naviko lizės sindromo rizikai;
- Hipovolemija;
- Amžius iki 5 metų;
- Febrili neutropenija su bakteriemija;
- Vaizdiniai tyrimai su kontrastine medžiaga;
- Kaulų čiulpų transplantacija.

7. Diagnostika

Simptomai:

- Pykinimas, vėmimas;
- Sujaudinimas ar mieguistumas;
- Pilvo, nugaros, galvos skausmas;
- Aukštas AKS;
- Edemos kūne;
- Hematurija;
- Sumažėjęs ar išnykęs šlapinimasis;
- Kvėpavimo sutrikimas dėl edemos, acidozės;
- Širdies ritmo sutrikimai.

Ištyrimas:

Atsiradus inkstų pažeidimo simptomams ir pakitimams tyrimuose, būtina vaikų nefrologo, kuris parinks tinkamą ištyrimo ir gydymo taktiką, konsultacija.

- Klinikinis ištyrimas - AKS, širdies ritmas, plaučių auskultacija, edemų vertinimas, odos būklė;
- Šlapimo tyrimas - baltymo kiekis, šlapimo tankis, leukociturija, eritrociturija, elektrolitų šlapime tyrimas;
- Kraujo tyrimai:
 - Elektrolitai - K, Na, Ca, P, Mg, Cl;
 - Inkstų funkcijos tyrimai- šlapalas, kreatininas;
 - Šlapimo rūgštis;
 - Kapiliarinis pH - acidozei vertinti;
 - BKT - galima anemija, trombocitopenija, infekcijų metu leukocitų kiekio pakitimai.

Lentelė nr. 30. Inkstų pažaidos laipsniai, gydant citotoksinais vaistais.

Šalutinis poveikis	I laipsnis	II laipsnis	III laipsnis	IV laipsnis	V laipsnis
Ūmus inkstų pakenkimas			Indikuotina hospitalizacija	Gyvybei grėsminga būklė, indikuotina dializė	Mirtis
Kreatininas	1,5x VNR	≥ 1,5-3,0 x VNR	≥ 3,0 - 6,0x VNR	≥ 6,0x VNR	
Šlapimo kiekis	< 0,5 ml/kg/h 6-12h	<0,5ml/kg/h >12h	<0,3ml/kg >24h Arba anurija >12h		
GFG (ml/min/1,73 m ²)	≥ 90	89 - 60	59 - 30	29 - 15	< 15 ar dializės

- Vaizdiniai tyrimai:
 - Pilvo organų ultragarsinis tyrimas - įvertinti inkstus, įvertinti dėl galimos ekstrarenalinės obstrukcijos;
 - Krūtinės rentgenograma - skysčio kiekis pleuroje, plaučių būklė, širdies šešėlis;
 - Kardioechoskopija;
 - Angiografija įtariant inkstų kraujagyslių patologiją;
 - Kiti vaizdiniai tyrimai pagal nefrologo rekomendacijas (KT, MRT, radioizotopiniai tyrimai).
- Inkstų biopsija

8. Gydymas

- AKS kontrolė (hipertenzija dažniausiai dėl skysčių susilaikymo, pirmiausia skiriami diuretikai. Prireikus - kalcio kanalų blokatoriai);
- Dieta: mažiau Na, K, P, baltymų;
- Skysčių kontrolė;
- Šlapimo nutekėjimo užtikrinimas esant šlapimo takų obstrukcijai - šlapimo pūslės kateterizacija, cistostomija;
- Elektrolitų balanso kontrolė:

- Hiperkalemija - gydoma skiriant geriamuosius kalio rišiklius (sorbisteritą), inhaliuojant β_2 adrenomimetikus (salbutamolį), skiriant kalcio gliukonatą, gliukozės tirpalą su insulinu į veną;
- Hiponatremija - dažniausiai dėl hipervolemijos, jei reikia, gydoma 3% NaCl tirpalu;
- Hiperfosfatemija gydoma skiriant Ca karbonatą su maistu.
- Šarmų - rūgščių balanso užtikrinimas (metabolinė acidozė - $\text{HCO}_3^- < 18 \text{ mmol/l}$ - skiriant NaHCO_3 tirpalą);
- Pakaitinė inkstų funkcijos terapija (gyvybei pavojinga hiperkalemija, sunkiai gydoma hipervolemija, uremija).

9. Stebėjimas

- Paros diurezė, valandinė diurezė, skaičiuojamas skysčių balansas (ir kitais būdais išsiskiriantys skysčiai - (viduriuojant, vemiant); jei reikia, kateterizuojama šlapimo pūslė;
- Svorio kontrolė (svoriui didėjant, reikia įtarti skysčių susilaikymą);
- BKT, BŠT, kraujo krešumo rodikliai atliekami kasdien;
- Na, K, Cl kraujyje ir kraujo rūgščių ir šarmų būklė - kas 4 – 8 - 12 val.;
- Liekamasis azotas, Ca kraujyje – kas 8 - 12 val.;
- Baltymas, kreatininas, fosfatai kraujyje – kas 24 val.;
- EKG – kasdien (ypač esant hiperkalemijai, hipokalemijai ar metabolinei acidozei).

10. Profilaktika

Skiriant chemoterapiją, rekomenduojama:

- Pakankama hidratacija;
- Vengti kitų nefrotoksinių vaistų (nesteroidinių vaistų muo uždegimo, aminoglikozidų, COX-2 inhibitorių);
- Atliekant vaizdinius tyrimus, spręsti dėl kontrastinių medžiagų naudojimo ir jų parinkimo;
- Esant naviko lizės sindromo rizikai, taikyti adekvačią profilaktiką ir gydymą;
- Chemoterapinio vaisto dozės parinkimas atsižvelgiant į inkstų funkciją;
- Gydant didelėmis metotreksato dozėmis (metotreksato ir jo metabolitų precipitacija distaliniuose inkstų kanalėliuose sukelia jų nekrozę ir obstrukciją):
 - Šlapimo šarminimas ($\text{pH} > 7,5$);
 - Pakankamas skysčių kiekis;

- Kalcio folinatas pradamas po metotreksato infuzijos ir tęsiamas priklausomai nuo metotreksato koncentracijos kraujyje (skyrimo pradžia ir trukmė bei dozė- vadovautis gydymui skirto protokolo rekomendacijomis).

Priešnavikinio gydymo sukelta kepenų pažeida

1. Apibrėžimas

Toksinė kepenų liga – t.y. cheminių ar fizinių veiksnių sukelta kepenų ląstelių pažeida, vedanti prie hepatocitų nekrozės, ūmaus ar lėtinio kepenų pažeidimo, pasireiškianti kepenų aminotransferazių ir bilirubino padidėjimu.

2. Etiologija

Priešnavikiniai vaistai metabolizuojami kepenyse, todėl juos skiriant dažnai sukeliama jų pažeida. Priklausomai nuo skiriamo gydymo, kepenų pakenkimas, skiriant citotoksinį gydymą, siekia 18 – 82 proc.

Citotoksiniai vaistai kepenis veikia dviem būdais:

- Tiesioginė pažeida, kurią sukelia patys preparatai arba jų metabolitai. Tai – nuo dozės priklausomas ir prognozuojamas poveikis.
- Idiosinkrazinis poveikis, kurį lemia metabolinių enzymų polimorfiškumas, uždegiminiai ir autoimuniniai procesai. Šie procesai individualūs kiekvienam pacientui, yra neprognozuojami ir nuo dozės nepriklauso.

3. Ligos kodai

K71	Toksinė kepenų liga
Y43.1	Priešnavikinių vaistų nepageidaujamas poveikis
Y43.2	
Y43.3	
Y84.2	Radiologinė procedūra ir radioterapija

4. Klasifikacija

Pagal kepenų pažeidos vietą ir mechanizmą išskiriama:

- **Hepatoceliulinė** kepenų liga-tiesioginė kepenų ląstelių pažeida, nekrozė;
- **Cholestazinė** kepenų liga-pažeidžiama tulžies kanalėlių membrana ir transportas;
- **Mišri** hepatoceliulinė-cholestazinė kepenų liga-pažeidžiami abu mechanizmai-ląstelinis ir kanalėlinis;

- Smulkiųjų **kraujagyslių** pažeidimas (pvz.: sinusoidų obstrukcinis sindromas (anksčiau vadintas veno-okliuzine liga) - pažeidžiamas smulkiųjų kraujagyslių endotelis, sukeldamas sinusoidų obstrukciją bei hepatocitų nekrozę.

5. Sukeliantys faktoriai:

Lentelė Nr.30. Kepenų pakenkimą sukeliančios citotoksiniai vaistai

Kepenų pažeidimas	Pažeidimo mechanizmas	Sukeliantys faktoriai	
Hepatoceliulinė	Tiesioginė kepenų ląstelių pažeidimas, sukelianti hepatocitų nekrozę ar funkcijos sutrikimą	Bleomicinas, Metotreksatas, Citarabinas Daktinomicinas Ifosfamidai Mitoksantronas	Pazopanibas Sunitinibas Regorafenibas Brentuksimabas Doksorubicinas Vinka alkaloidai
Cholestazinė	Kanalėlių membranos ir transporterių pažeidimas	Chlorambucilas Ciklofosfamidai Kapecitabinas Asparaginazė	Temozolomidas Lenalidomidas 6-merkaptopurinas
Mišri	Hepatocitų ir kanalėlių pažeidimas	Azatioprinai Flutamidas Gemcitabinas	Trabektedinas Karmustinas Paklitakselis
Sinusoidų obstrukcijos sindromas	Endotelinių ląstelių pažeidimas	Busulfanas DD Melfalanas DD Ciklofosfamidai DD Mitomicinas C Karboplatina DD Irinotekanas	Azatioprinai Merkaptopurinas 6-tioguaninas Dakarbazinas Oksaliplatina Gemtuzumabas Daktinomicinas

6. Rizikos veiksniai:

Nuo paciento priklausantys:

- Naviko histologinis tipas, vieta ir išplitimas;
- Prieš citotoksinį gydymą turėtos kepenų ligos;
- Kitos gretutinės ligos;

- Genetiniai faktoriai (vaistus metabolizuojančių enzymų, transportinių baltymų bei imuninio atsako polimorfizmas);

Nuo gydymo priklausomi:

- Medikamento cheminė sudėtis;
- Dozė;
- Gydymo trukmė;
- Citotoksinių vaistų kombinacija;
- Kombinuotas gydymas (radioterapija su chemoterapija).

Radioterapija taikoma kepenų sričiai nėra labai hepatotoksiška, tačiau net ir nedidelės radioterapijos dozės skiriamos kartu su priešnavikiniais vaistais, gali sukelti sunkią kepenų pažeidimą. Tai matoma skiriant kombinuotą gydymą su vinkristinu, doksorubicinu, daktinomicinu.

7. Diagnostika

Citotoksinių vaistų sukelta kepenų pažeidima nustatoma, įvertinus klinikinę ligos vaizdą, detalią citotoksinio gydymo istoriją bei laboratorinius kepenų funkcijos tyrimus (IB)

Klinikiniai požymiai:

- Klinika dažniausiai asimptominė,
- Skausmas kepenų srityje, epigastriume;
- Gelta.

Ligos istorijos duomenys:

- Ryšys su potencialiai hepatoksiškais citostatinais vaistais (kepenų pažeidimas prasideda po antinavikinių vaistų kurso, pagerėja jį pabaigus ir atsinaujina po kito kurso);
- Nėra kitų kepenų pažeidimo priežasčių (buvusios kepenų ligos, naviko metastazių kepenyse, kitų vaistų neįtakojo).

Laboratorinė diagnostika :

- Padidėjusi serumo alaninaminotransferazė (ATL);
- Padidėjusi serumo aspartataminotransferazė (ASL);
- Padidėjusi serumo šarminė fosfatazė (ŠF);
- Padidėjusi gama glutamiltransferazė (GGT);
- Padidėjusi bilirubino koncentracija.

Hepatoceliuliniam pažeidimui būdinga ALT ir AST padidėjimas.

Cholestazei – padidėjęs bilirubino, ŠF ir GGT kiekis.

Mišriam pažaidos tipui būdingas visų išvardintų žymenų padidėjimas.

Sinusoidų obstrukcijos sindromas -SOS (anksčiau vadintas veno-okliuzine liga).

Smulkiųjų intrahepatinių venų obliteracija subendoteliniu fibrinu, sukeliančiu centrolobulinių hepatocitų nekrozę ir dažnai – ūmų kepenų nepakankamumą bei mirtį.

- Ūmus pilvo skausmas;
- Pilvo apimties padidėjimas, ascitas;
- Kepenų padidėjimas (hepatomegalija);
- Gelta;
- Trombocitopenija;
- Bilirubino bei aminotransferazių (ALT ir AST) padidėjimas.

Vaizdiniai tyrimai:

- Viršutinio pilvo aukšto UG tyrimas – kepenys gali būti be matomų pakitimų ar nedaug padidėjusios.
- Kepenų KT ir MRT. Sinusoidų obstrukcijos sindromo požymiai:
 - Padidėjusios ir paburkusios kepenys;
 - Netolygus margas kontrastinės medžiagos kaupimas vartų venos fazėje;
 - Neryškios, “užtušotos” kepenų venos;
 - Ascitas.

Vaizdiniai tyrimai (UG, KT ar MRT) ir histologinis kepenų biopsinės medžiagos tyrimai atliekami vaistų sukeltą kepenų pažaidą atskirti nuo naviko metastazių, tulžies latakų obstrukcijos (IB).

Lentelė Nr.31. Kepenų pažeidimo laipsniai

Šalutinis poveikis	I laipsnis	II laipsnis	III laipsnis	IV laipsnis	V laipsnis
Šarminė fosfatazė	Iki 2,5 x virš VNR arba Iki 2,5 x virš pradinio, jei jis buvo pakitęs	2,5-5 x virš VNR arba 2,5 - 5 x virš pradinio, jei buvo pakitęs	5-20 x virš VNR arba 5-20 x virš pradinio, jei buvo pakitęs	> 20 x virš VNR arba >20 x virš pradinio, jei buvo pakitęs	
Alanininė ir aspartatinė aminotransferazė	Iki 3 x virš VNR arba 1,5 - 3 x virš pradinio, jei buvo pakitęs	3 - 5 x virš VNR; 3 - 5 x virš pradinio, jei buvo pakitęs	5-20 x virš VNR arba 5-20 x virš pradinio, jei jis buvo pakitęs	>20 x virš VNR arba >20 x virš pradinio, jei jis buvo pakitęs	
Bilirubinas	Iki 1,5x virš VNR arba Iki 1,5 x virš pradinio, jei buvo pakitęs	1,5-3 x virš VNR arba 1,5-3 x virš pradinio, jei jis buvo pakitęs	3-10 x virš VNR arba 3-10 x virš pradinio, jei jis buvo pakitęs	>10 x virš VNR arba >10 x virš pradinio, jei jis buvo pakitęs	
Gama-gliutamil transpeptidazė	Iki 2,5x virš VNR arba 2-2,5 x virš pradinio, jei buvo pakitęs	2,5-5 x virš VNR arba 2,5-5 x virš pradinio, jei buvo pakitęs	5-20 x virš VNR arba 5-20 x virš pradinio, jei buvo pakitęs	>20 x virš VNR arba >20 x virš pradinio, jei buvo pakitęs	
Kepenų nepakanamumas			Lengva encefalopatija, vaistų sukelta kepenų pažeidimas, ribota veikla	Gyvybei pavojinga pažeidimas, vidutinė – sunki encefalopatija, koma	Mirtis
Vartų venos hipertenzija		Sulėtėjusi tėkmė per vartų veną	Atbulinė tėkmė vartų vena dėl ascito ar varikozijų	Gyvybei pavojinga pažeidimas, reikalinga skubi intervencija	Mirtis

8. Gydymas:

I laipsnio kepenų pažeidimas (IB):

- Paprastai citotoksinio vaisto korekcijos nereikia;
- Tęsiamas gydymas, kartojant kepenų funkcijos tyrimus.

II laipsnio kepenų pažeidimas (IA):

- Medikamentinis gydymas (žr. toliau);
- Pasverti gydymo naudą naviko prognozei prieš kepenų pažeidimo riziką;
- Jei gydymas būtinas, jis tęsiamas, pakoregavus vaisto dozę;
- Monitoruojama kepenų funkcija;
- Blogėjant kepenų veiklos rodikliams, spręsti dėl vaisto sustabdymo.

III – IV kepenų pažeidimas (IA):

- Vaisto skyrimas sustabdomas;
- Medikamentinis gydymas (žr. toliau);
- Kasdien atliekami kepenų funkcijos rodikliai, kol jie sumažės.

Medikamentinis gydymas:

- Suaugusiems pacientams su toksiniu kepenų nekankamumu (ne tik sukeltu acetaminofenu) rekomenduojama skirti N-acetilcisteiną 50 -150 mg/kg/p 3 dienas (IB). Vaikams šio medikamento skyrimas kita indikacija nei apsinuodijimas acetaminofenu nepatvirtintas tyrimais (IIaB);
- Ursodeoksicholinės rūgšties preparatai naudojami lengvam ir vidutiniam cholestaziniam kepenų pažeidimui gydyti (IIaB);
- Silimarinas gali būti rekomenduojamas lengvam hepatotoksiniam pakenkimui (IIaB).

Simptominis gydymas:

- Skysčių infuzija arba skysčiai PO;
- Nuskausminamasis gydymas, spazmus mažinantys vaistai.

Kitas gydymas

- Kepenų transplantacija, atsižvelgiant į pagrindinės ligos prognozę. Indikacijos:
 - Hepatinė encefalopatija,
 - Pažengusi kepenų cirozė,
 - Kepenų pažeidimas, sukiantis sunkų krešėjimo sutrikimą.

9. Stebėjimas:

Kadangi gydymas citotoksiniais vaistais yra labai hepatotoksiškas, dažnas kepenų funkcijos stebėjimas būtinas viso priešnavikinio gydymo metu (IB):

- Detalus klinikinis ligonio būklės vertinimas ir laboratoriniai kepenų funkcijos rodikliai (ALT, AST, ŠF, GGT ir bilirubinas) atliekami prieš kiekvieną citotoksinio gydymo kursą;
- Pakartotinai kepenų funkcija vertinama po chemoterapijos kurso;
- Taikant hepatotoksišką gydymą, kepenų funkcijos tyrimai kartojami ir chemoterapijos kurso viduryje;
- Jei per ar po gydymo kurso buvo stebėtas kepenų funkcijos sutrikimas, rekomenduojama tyrimus kartoti ir tarp chemoterapijos kursų, vertinant kepenų funkcijos pokyčius;
- Išliekant kepenų pažeidimai, sprendžiama dėl vaistų dozės korekcijos.

10. Profilaktika

- Informuoti pacientą apie galimą kepenų pažeidimą, paaiškinti, kaip atpažinti pirmuosius jos simptomus;
- Vartoti kepenų funkciją tausojančią dietą (vengti aštraus, riebaus maisto, alkoholio), gerti pakankamai skysčių;
- Būtina atsižvelgti į priešvėžinių vaistų skyrimo indikacijas, vaistas turi būti skiriamas, atsiželgiant į saugumo gaires ir gydymo protokolus;
- Skiriant potencialiai hepatotoksišką vaistą būtinas aktyvus kepenų funkcijos monitoravimas :
 - Kepenų f-jos rodiklius tirti prieš kiekvieną citotoksinio gydymo kursą;
 - Tyrimus kartoti reguliariai citotoksinio gydymo metu ir po jo pagal gydymo protokolą.
- Siekiant išvengti pakartotinio kepenų pažeidimo, rekomenduojama koreguoti priešnavikinių vaistų dozes kitam chemoterapijos kursui;
- Citotoksinių vaistų dozių mažinimo rekomendacijos pateiktos lentelėje Nr. 32., jei protokole nenurodyta kitaip.

Lentelė Nr.32. Vaistų dozės korekcija, priklausomai nuo kepenų pažeidimo

Vaistas	Bilirubinas	Aminotransferazės	Dozės korekcija
Bortezomibas	> 1,5 x VNR		Mažinama iki 0,7 mg/m ²
Ciklofosfamidai	51 – 85 mcml/l > 85 mcml/l	AST > 180 IU/l	75 proc. Neskiriamas
Citarabinas		Bet kiek > VNR	50 proc
Daktinomicinas		Bet kiek > VNR	50 proc
Daunorubicinas	Iki 51 mcml/l 51 – 85 mcml/l > 85 mcml/l		75 proc 50 proc Neskiriamas
Doksorubicinas	Iki 51 mcml/l 51 – 85 mcml/l > 85 mcml/l	ALT ar AST > 3 x VNR	50 proc 25 proc Neskiriamas
Epirubicinas	Iki 51 mcml/l > 51 mcml/l	2-4 x VNR > 4 x VNR	75 proc 50 proc
Etopozidas	> 51 mcml/l	AST > 3 x VNR	50 proc
Fluoruracilas	> 85 mcml/l		Neskiriamas
Gemcitabinas	> VNR		80 proc.
Ifosfamidai	> 51 mcml/l		75 proc
Irinotekanas	Iki 51 mcml/l		75 proc
Prokarbazinas	> 85 mcml/l	ATL ar AST x 3 VNR	Neskiriamas
Vinkristinas Vinblastinas	> 51 mcml/l		50 proc
Vinorelbinas	Iki 51 mcml/l > 51 mcml/l		50 proc 25 proc
Vorinostat	Iki 3 x VNR > 3 x VNR		Mažinama dozė Neskiriamas

Priešnavikinio gydymo sukelta širdies pažeida

1. Apibrėžimai

Kardiotoksiškumas – širdies raumens pažeidimo ar elektrofiziologinės disfunkcijos išsivystymas dėl tiesioginio tam tikrų vaistų poveikio ar netiesioginio poveikio hemodinamikai ir trombinių reiškinų atsiradimui.

Ūmus ar poūmis chemoterapijos kardiotoksiškumas gali atsirasti bet kuriuo metu nuo gydymo kardiotoksiniais chemopreparatais pradžios iki 2 savaičių po gydymo pabaigos.

2. Epidemiologija

Skiriant chemoterapiją širdies pažeida pasireiškia iki 16 proc. pacientų ir priklauso nuo skiriamo preparato, jo dozių, rizikos faktorių.

Širdies funkcijos sutrikimas, atsiradęs gydant onkologinėmis ligomis sergančius pacientus, turi neigiamą poveikį gydymo efektyvumui, gyvenimo kokybei ir išgyvenamumui.

Lentelė Nr. 33. Citotoksiniai vaistai, sukeliantys kairio skilvelio disfunkciją ir kardiomiopatiją

<p>Antraciklinai</p> <ul style="list-style-type: none"> • Doksorubicinas 3-28% • Epirubicinas 0.9-3.3% • Idarubicinas 5-18% 	<p>Monokloniniai antikūnai</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bevacizumabas 1.7-3% • Pertuzumabas 4.4-16% • Trastuzumabas 2-28% 	<p>Tirozinkinazės inhibitoriai</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aksitinibas 2% • Karfilzomibas 3% • Dabrafenibas 8-9% • Dazatinibas 2-4 % • Imatinibas 0.5-1.7 • Lapatinibas 1.5-2.2% • Pazopanibas 1% • Ponatinibas 6-15% • Sorafenibas <1% • Sunitinibas 2.7-11% • Trametanibas 7-11% • Vandetanibas 0.9%
<p>Alkilinantys</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciklofosfamidai 7-28% • Ifosfamidai 17% 	<p>Antimetabolitai</p> <ul style="list-style-type: none"> • Decitabinas 5% 	<p>Antimikrotubuliniai</p> <ul style="list-style-type: none"> • Docetakselis 2.3-8%
<ul style="list-style-type: none"> • All-trans retinoinė rūgštis 3% 		

3. Ligos kodai

I20	Krūtinės angina
I21	Ūminis miokardo infarktas
I30	Ūmus perikarditas
I40	Ūmus miokarditas
I42.7	Vaistų ir kitų išorinių veiksnių sukelta kardiomiopatija
I44-I49	Laidumo sutrikimai
I50	Širdies nepakankamumas
Y43.1	Priešnavikinių vaistų nepageidaujamas poveikis
Y43.2	
Y43.3	
Y84.2	Radiologinė procedūra ir radioterapija

4. Klasifikacija

Chemoterapinių vaistų sukulto kardiotoksiškumo tipai:

1. Negrįžtamas, priklauso nuo vaisto suminės dozės;

Šio tipo pažeidimus sukelia - antraciklinai, alikilnamieji preparatai, topoizomerazės inhibitoriai ir antimetabolitai;

2. Grįžtamas, nuo suminės dozės nepriklauso;

Šio tipo pažeidimus sukelia monokloniniai antikūniai, tirozinkinazės inhibitoriai.

5. Sukeliantys faktoriai

Chemoterapijos sukulto kardiotoksiškumo mechanizmai:

- Tiesioginis chemoterapinių vaistų toksiškumas miokardo ląstelėms, sukeliantis miokardo nekrozę, dilatacinę kardiomiopatiją ir širdies disfunkciją;
- Sukelia aritmijas (manoma, sutrikus elektrolitų kanalų širdies ląstelėse veiklai);
- Sukelia širdies išemiją- ūmus koronarinis sindromas (dėl koronarinių arterijų spazmo ir/ar trombozių);
- Sukelia perikarditą;
- Sukelia hipertenziją, hipotenziją veikdami kraujagysles, skysčių ir elektrolitų pusiausvyrą.

Lentelė Nr. 34. Chemoterapinių vaistų kardiotoksiškumo pobūdis

Chemoterapinių vaistų klasė	Chemoterapinių vaistų pavyzdžiai	Kardiotoksiškumo pobūdis
Antraciklinai	Doksorubicinas, Daunorubicinas, Epirubicinas, Idarubicinas Mitoksantronas	Kairio skilvelio disfunkcija, ūmus miokarditas, perikarditas, aritmijos, stazinis širdies nepakankamumas
Liposominiai antraciklinai	Pegiliuotas liposominis doksorubicino hidrochloridas	Stazinis širdies nepakankamumas, kairio skilvelio disfunkcija, aritmijos
Antimetabolitai	Citarabinas, 6-tioguaninas, Gemcitabinas, Kapecitabinas, Karmustinas, Klorafibinas, 5-fluoruracilas, Fludarabinas, 6-merkaptopurinas, Metotreksatas	Išemija, krūtinės skausmas, miokardo infarktas, perikarditas, kardiogeninis šokas
Antimikrotubuliniai	Paklitakselis, Vinka alkaloidai	Hipotenzija ar hipertenzija, išemija, krūtinės angina, miokardo infarktas, bradi- kardija, aritmijos (atrioventri- kulinis blokas, skilvelinė tachikardija), stazinis širdies nepakankamumas
Alkilinantys	Ciklofosfamidai, Ifosfamidai Karmustinas, Lomustinas Cisplatina, Karboplatina, Oksaliplatina Busulfanas, Dakarbazinas	Vidutinė mitralinė regurgitacija, perikarditas, išemija, hipertenzija, miokardo infarktas, miokarditas, aritmijos, endomiokardinė fibrozė
Monokloniniai antikūnai	Alemtuzumabas, Bevacizumabas, Cetuksimabas, Trastuzumabas	Aritmijos, hipertenzija, angioedema, tromboembo- lizmas, kairio skilvelio disfunkcija, stazinis širdies nepakankamumas
Tirozinkinazės inhibitoriai	Dazatinibas, Erlotinibas, Gefitinibas, Imatinibas, Lapatinibas, Sorafenibas, Sunitinibas	Hipertenzija, aritmijos, perikarditas, prailgėjęs QT intervalas, išemija, krūtinės skausmas
Interleukinai	Denileukinas, Interleukinas-2	Hipotenzija, aritmijos, koronarinių arterijų trombozė, išemija, kairio skilvelio disfunkcija
Kiti	All-trans retinoinė r, Asparaginazė, Etopozidas, 6- Merkaptopurinas, Tenipozidas, Talidomidai	Aritmijos, išemija, tromboembolija

Didžiausią kardiotoksinį poveikį iš chemoterapinių vaistų sukelia **antraciklinai**.

Antraciklinų kardiotoksiškumas priklauso nuo suminės preparato dozės:

Lentelė Nr. 35. Širdies pažeidos dažnis, priklausomai nuo antraciklinų suminės dozės

<i>Antraciklinis preparatas</i>	<i>Suminė kardiotoksinė dozė, po kurios tikimybė atsirasti širdies pažeidimui >5%</i>
Doksorubicinas	450 mg / m ²
Doksorubicinas (skiriant kartu su ciklofosfamidu)	240 mg / m ²
Daunorubicinas	600-900 mg / m ²
Epirubicinas	900-935 mg / m ²
Idarubicinas	150-225 mg / m ²
Mitoksantronas	160-200 mg / m ²

Nepriklausomai nuo to, prieš kiek laiko pacientas gydytas antraciklinais, ligai atsinaujinus, vėl to paties vaisto skirti negalima. Tikėtina, kad toksinis poveikis sumuosis ir pasireikš kardiotoksiškumas. Kai kurių autorių duomenimis, nesant kitos išeities ir tikintis didesnės naudos nei žalos, maksimali doksorubicino suminė dozė - 550 mg / m².

Radioterapija krūtinės ląstos srityje (> 20 Gy) sukelia:

- Kardiomiopatiją;
- Vožtuvų pažeidimą;
- Perikarditą;
- Vainikinių kraujagyslių pažeidimą (didėja rizika išeminei širdies ligai).

6. Rizikos veiksniai

Kardiotoksinio poveikio rizikos veiksniai:

Esantys iki gydymo pradžios

- Hipertenzija;
- Cukrinis diabetas;
- Kepenų ligos;
- Jau esančios širdies ligos;
- Jaunas amžius;
- Moteriška lytis.

Atsiradę gydymo metu

- Citostatikų skyrimo būdas - toksiškumas didėja, jei dozė suleidžiama greitai (boliusu) ir priklauso nuo kaupiamosios dozės;
- Krūtinės ląstos spindulinė terapija (>20 Gy);
- Kartu vartojami kiti kardiotoksiški preparatai.

7. Diagnostika

Įtarus širdies pažeidimą būtina gydytojo vaikų kardiologo, kuris nuspręs ir parinks diagnostinius tyrimus ir jų eiliškumą, konsultacija.

Klinikiniai širdies pažeidimo simptomai:

- Dusulys, kosulys (paryškėja gulint);
- Skausmas krūtinėje;
- Jaučiami širdies ritmo sutrikimai - neritmiška ar dažna širdies veikla;
- Kojų tinimas;
- Svorio didėjimas dėl skysčių susilaikymo organizme;
- Nuovargis ir silpnumas;

Klinikinis ištyrimas (širdies auskultacija, AKS, edemos, plaučių auskultacija, fizinio krūvio toleravimas).

Tyrimai:

- EKG, 24 val. EKG monitoravimas;
- Kardioechoskopija (galima stebėti mažėjančią kairiojo skilvelio išstūmimo frakciją, blogėjančią sistolinę ir diastolinę funkciją, didėjantį kairiojo skilvelio tūrį ir diastolinį spaudimą), taškelių žymėjimo echokardiografija;
- Krūtinės rentgenograma;
- Laboratoriniai tyrimai - troponinas I, KFK (KFK-MB), natriurezinis peptidas (BNP ar NT-proBNP);
- Kiti vaizdiniai širdies tyrimai - daugiasluksnė KT, širdies magnetinio rezonanso tyrimas, radionuklidinis miokardo perfuzijos tyrimas ir kt.;
- Širdies raumens biopsija.

Lentelė Nr. 36. Širdies pažaidos laipsniai

Šalutinis poveikis	I laipsnis	II laipsnis	III laipsnis	IV laipsnis	V laipsnis
Širdies pažaida	Klinikinių simptomų nėra, randami laboratoriniai (troponino, natriurezinio peptido) pakitimai ar pakitimai kardioechoskopijoje	Klinikiniai simptomai atsirandantys vidutinio aktyvumo metu	Klinikiniai simptomai ramybėje	Gyvybei grėsmingi simptomai, reikalaujantys skubaus gydymo	Mirtis

8. Gydymas

- Širdies pažeidimo gydymą nusprendžia konsultuojantis vaikų kardiologas;
- Angiotenziną konvertuojančio fermento inhibitorių (AKFI) ir beta adrenoblokatorių (BAB) grupių vaistai gerina širdies funkciją ir išgyvenamumą po chemoterapijos antraciklinais;
- AKFI ir BAB rekomenduojami profilaktiniam gydymui pacientams, kuriems yra didelė pradinė kardiotoksiškumo rizika ar yra planuojama skirti didelę suminę antraciklinų grupės preparatų dozę (>250-300 mg/m²);
- Kardioprotekcinis vaistas deksrazoksanas. Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas, atsižvelgdamas į negausius duomenis apie preparato veiksmingumą vaikų populiacijoje ir nustatytus rūpestį keliančius saugumo klausimus, rekomendavo šio vaistinio preparato neskirti vaikams ir paaugliams iki 18 metų amžiaus.

9. Stebėjimas

Kardioechoskopija. Gydymui vartojant potencialiai kardiotoksiškus cheminius preparatus, būtina sekti širdies išstūmimo frakciją, atliekant kardioechoskopinį tyrimą:

- Prieš gydymą kardiotoksiniais vaistais;
- Po kiekvieno kardiotoksinio chemoterapijos kurso;
- Po radioterapijos į krūtinės ląstą.

10. Profilaktika

Siekiant išvengti neigiamo chemoterapijos poveikio širdies ir kraujagyslių sistemai, svarbu:

- Atsakingai planuoti būsimą priešvėžinį gydymą;
- Atkreipti dėmesį ir įvertinti pacientų rizikos veiksnius;
- Anksti pastebėti simptomus ir požymius, susijusius su širdies pažaida;

- Jei kairio skilvelio išstūmimo frakcija sumažėja < 50 proc., arba sumažėja 10 proc. buvusio dydžio, gydymas antraciklinais gali būti nutrauktas. Jei išstūmimo frakcija < 35 proc. - būtina nutraukti doksorubicino skyrimą;
- Tikrinti širdį po kiekvieno kardiotoksinio gydymo kurso;
- Neviršyti maksimalios dozės;
- Prailginus doksorubicino lašinimo trukmę, kardiotoksinis poveikis būna mažesnis. Vietoje greitos infuzijos skirtina lėta, 24, 48 ar 96 val. trukmės, infuzija;
- Mažinti vienkartinę dozę: išdalyti per kelias dienas; ne kas 3 savaites, o kas savaitę per 3 ar 4 kartus;
- Gydymui rinktis kitus mažiau kardiotoksiškus antraciklinų derivatus (pavyzdžiui, epirubiciną).
- Vartoti naujos formos liposominius antraciklinus. Į liposomas įvilktas doksorubicinas lėčiau atsipalaiduoja, ilgiau veikia vėžines ląsteles ir silpniau žaloja širdies raumenį. Šių liposominių antraciklinų kaupiamosios dozės gerokai didesnės, o šalutinis poveikis lengvesnis ir retesnis.

Lentelė Nr. 37. Antraciklinų palyginamasis kardiotoksiškumas

Antraciklinas	Kardiotoksiškumo ekvivalentas	Kairio skilvelio disfunkcijos/ širdies pažeidimo tikimybė priklausomai nuo dozės
Doksorubicinas	1	3–5% 400 mg/m ²
Epirubicinas	0.7	0.9–11.4% 900 mg/m ²
Idarubicinas	0.53	5% 150 mg/m ²
Liposominis doksorubicinas	0.5	2% 900 mg/m ²

Priešvėžinio gydymo sukelta nervų sistemos pažeida

1. Apibrėžimas

Priešvėžinio gydymo sukeltas neurotoksiškumas - tai ūmi arba lėtinė centrinės ar periferinės nervų sistemos pažeida, sukelta sisteminės ar vietinės chemoterapijos, spindulinio gydymo.

Nervų sistemos pažeidimas pasireiškia didele klinikinių sindromų įvairove, sukelia paciento neįgalumą, sutrikdo gyvenimo kokybę. Be to, kadangi neurotoksiškumas priklauso nuo dozės, jo pasekoje nutraukiamas priešnavikinis gydymas, kas įtakoja blogesnę prognozę.

2. Epidemiologija

Chemoterapijos ir radioterapijos sąlygotos nervų sistemos pažeidos dažnis siekia nuo 30 - 40 proc., priklausomai nuo vaisto ir jo kumuliacinės dozės.

3. Ligos kodai

G03	Meningitas dėl kitų ir nepatikslintų priežasčių
G13.8	Sisteminė atrofija, pirmiausia pažeidžianti centrinę nervų sistemą
G31.9	Degeneracinės nervų sistemos ligos, nepatikslintos
G62.0	Vaistų sukelta polineuropatija
G72.0	Vaistų sukelta miopatija
G93.6	Smegenų edema
Y43.1	Priešnavikinių vaistų nepageidaujamas poveikis
Y43.2	
Y43.3	
Y84.2	Radiologinė procedūra ir radioterapija

4. Klasifikacija

Priešnavikinio gydymo sukelta nervų sistemos gydymo pažeida klasifikuojama :

Pagal pažeidos vietą:

- Centrinės nervų sistemos pažeida;
- Periferinės nervų sistemos pažeida.

Pagal išsivystymo laiką:

- Ūmi – atsiradusi gydymo metu;
- Poūmė – atsiradusi 1 sav. – 6 mėn. po gydymo;
- Lėtinė – atsiradusi > 6 mėn po gydymo.

5. Sukeliantys faktoriai

Citotoksiniai vaistai dažniausiai sukeliantys nervų sistemos pažeidimą išvardinti lentelėje Nr. 38

Lentelė Nr. 38. Nervų sistemos pažeidimą sukeliantys citotoksiniai vaistai

Ūmi encefalopatija	Kraujagyslių pažeidimas	Mielitas
Metotreksatas (IT)	Asparaginazė	Citarabinas (IT)
Citarabinas (IT)	BCNU (IA)	Metotreksatas (IT)
Asparaginazė (DD)	Bevacizumabas	Tiotepa (IT)
BCNU (DD)	Cisplatina (IA)	Radioterapija
Chlorambucilas	Doksorubicinas	Periferinė neuropatija
Cisplatina	Metotreksatas	Bortezomibas
Citarabinas (DD)	Traukuliai	Karboplatina
Etopozidas (DD)	BCNU	Cisplatina
Fludarabinas	Busulfanas (DD)	Citarabinas
5-Fluoruracilas	Chlorambucilas	Docetakselis
Ifosfamidai	Cisplatina	Eribulinas
Methotreksatas (DD)	Citarabinas (HD)	Etopozidas
Mitomycinai C	Dakarbazinas	Fluoruracilas
Nelarabinas	Etopozidas	Gemcitabinas
Paklitakselis	5-Fluoruracilas	Ifosfamidai
Pentostatinas (DD)	Gemcitabinas	Lenalidomidas
Procarbazonas	Ifosfamidai	Oksaliplatinai
Tiotepa (DD)	Metotreksatas (IT)	Paklitakselis
Vinka alkaloidai	Nelarabinas	Procarbazonas
Galvos skausmas	Paklitakselis	Purino analogai
Citarabinas (IT)	Vinka alkaloidai	Teniposidai
Etopozidas	Aseptinis meningitas	Talidomidas
Fludarabinas	Citarabinas (IT)	Vinka alkaloidai
Hidroksiurea	Methotreksatas (IT)	Ūmus cerebeliarinis sindromas
Mechlorethaminai	Galvinių nervų neuropatija	Citarabinas (HD)
Metotreksatas (IT)	BCNU (IA) (klausos)	Fluoruracilas
Metotreksatas (DD)	Cisplatina (klausos ir regos)	Kapecitabinas
Kapecitabinas	Docetakselis, paklitakselis (regos)	Procarbazonas
Nelarabinas	Vinkristinas (akies judinamojo ir regos)	Vinka alkaloidai
Temozolomidas		

6. Rizikos veiksniai:

- Nuo paciento priklausomi:
 - Amžius;
 - Genetiniai veiksniai, sąlygojantys vaisto farmakokinetiką;
 - Gretutinės nervų sistemos ligos.
- Susiję su liga:
 - Naviko histologinė forma;
 - Naviko išplitimas.
- Susiję su gydymu:
 - Citotoksinio vaisto dozė;
 - Skyrimo būdas;
 - Trukmė;
 - Kitas gydymas;
 - Spindulinio gydymo dozės, sritis, laukai.

7. Diagnostika

- Jei priešnavikinės terapijos metu ar tuoj po jos atsirado naujas nervų sistemos pažeidimo požymis, turi būti įtartas gydymo sukeltas neurotoksiškumas.
- Diagnostikai svarbus atsiradusio simptomo ryšys su citotoksiniu vaistu ar spinduliniu gydymu bei jo dinamika, nutraukus gydymą.
- Kitos nervų sistemos pažeidimo priežastys (naviko progresija, metastazės, infekcija ir kt.) turi būti paneigtos tiek kliniškai, tiek ir laboratorinių bei vaizdinių tyrimų pagalba.

Lentelė Nr. 39. Citotoksinių vaistų sukelta centrinės nervų sistemos pažeida

Pažeidos išraiška	Laikas	Klinikiniai požymiai	Tyrimai
Ūmi encefalopatija	24 val po gydymo	Traukuliai, dezorientacija, letargija, sąmonės sutrikimas,	Likvoro tyrimas – be pakitimų MRT – difuzijos restrikcija, hiperintensiniai židiniai
Poūmė encefalopatija	2 – 14 dienų po gydymo kurso	Traukuliai, sąmonės sutrikimas, židiniai požymiai	smegenų baltojoje medžiagoje EEG – difuzinės lėtos bangos
Ūmus cerebeliarinis sindromas	2 – 5 dienos po gydymo kurso	Sąmonės sutrikimas, ataksija, eisenos ir lygsvaros sutrikimas, dizartrijs, disfagija	Likvoro tyrimas – be pakitimų MRT – be pakitimų arba smegenėlių atrofija. EEG – difuzinės lėtos bangos, būdingos encefalopatijai
Aseptinis meningitas	2 – 3 val po IT injekcijos	Meningito požymiai (karščiavimas, pykinimas, vėmimas, sprando raumenų rigidiškumas)	Likvoro tyrime – ↑citozė, ↑ baltymo Likvoro pasėlis - neigiamas
Mielitas	30 min. – 48 val. po IT injekcijos	Nugaros skausmas, paraparezė, gali būti dubens organų funkcijos sutrikimas	Likvoro tyrimas ↑ baltymo MRT – nugaros smegenų edema, ↑ T2W1 signalas
Leukoencefalopatija	Pradžią įvairi. Gali būti dienos – savaitės po gydymo, dažniausiai – lėtinė eiga	Lengva f. - besimptomė, vidutinė – pažintinės funkcijos sutrikimas, sunki – demencija, traukuliai, regos lauko deficitas, ataksija, hemiparezė	MRT – žievės ir požievio nekaupiantys kontrasto hiperintensinio signalo židiniai T2W ir FLAIR režimuose, hipointensiniai DW režime.

Centrinės nervų sistemos pažeidos eiga ir baigtys

Ūmios priešnavikinio gydymo sukeltos centrinės nervų sistemos pažeidos eiga yra įvairi. Aseptinis meningitas, ūmi encefalopatija ir mielitas dažniausiai praeina savaime be pasekmių. Leukoencefalopatija retai praeinanti, dažniau stebimas būklės pagerėjimas su liekamaisiais požymiais, sunkios išplitusios leukoencefalopatijos simptomai yra negrįžtami, palaiptui progresuoja, sukeldami sunkią negalią ar mirtį.

Periferinės nervų sistemos pažeida:

- Sensorinė;
- Motorinė;
- Autonominė.

Chemoterapijos sukeltai periferinei neuropatijai būdinga:

- Ryšys su gydymu neurotoksiškais priešnavikiniais vaistais;
- Priklausoma nuo dozės (ryškėja, didėjant jų kumuliacinei dozei);
- Vyrauja sensorinių neuronų pažeida; motorinis pakenkimas bei autonominė neuropatija retesni.
- Simetriški požymiai distalinėse galūnių srityse (“pirštinių ir kojinių” simptomai);

Specifiški požymiai:

- Oksaliplatinos sukeltas periferinis neurotoksiškumas yra sensorinis ir motorinis. Jam būdinga šalčio išprovokuota parestezija: nemalonūs pojūčiai gerklėje, burnoje, veide ir rankose bei raumenų mėšlungis, žandikaulio spazmas, Lhermitte simptomas – jaučiamas dilgčiojimas nugaroje ir galūnėse, palencus galvą į priekį;
- Paklitakselis sukelia ūmią sensorinę neuropatiją, pasireiškiančią ūmiu skausminių sindromu: mialgija ir artralgija;
- Talidomidui būdinga motorinių neuronų pažeida - raumenų silpnumas ir tremoras;
- Vinka alkaloidams – sensorinių neuronų pažeida ir autonominė neuropatija, pasireiškiančios vidurių užkietėjimu, galūnių skausmais, specifine eisena, ptoze.

Periferinės nervų sistemos pažaidos laipsniai pagal Nepageidaujamų įvykių bendruosius terminologijos kriterijus v.5.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events NCI CTCAE v. 5.0 2017) pateikti lentelėje Nr.40.

Lentelė Nr.40. Periferinės nervų sistemos pažaidos laipsniai

Šalutinis poveikis	I laipsnis	II laipsnis	III laipsnis	IV laipsnis	V laipsnis
Parestezija	Lengvi simptomai	Vidutiniai simptomai; apribota kasdieninė darbinė veikla	Sunkūs simptomai, apribotas apsitarnavimas		
Periferinė motorinė neuropatija	Asimptominė,	Vidutiniai simptomai; apribota kasdieninė darbinė veikla	Sunkūs simptomai, apribotas apsitarnavimas	Gyvybei pavojingos pasekmės, reikalingas skubus gydymas ar intervencija	Mirtis
Periferinė sensorinė neuropatija	Asimptominė,	Vidutiniai simptomai; apribota kasdieninė darbinė veikla	Sunkūs simptomai, apribotas apsitarnavimas	Gyvybei pavojingos pasekmės, reikalingas skubus gydymas ar intervencija	

Periferinės nervų sistemos pažaidos eiga ir baigtys:

- Ūmūs periferinės nervų sistemos pakenkimo požymiai atsiranda po pirmos citotoksinio vaisto dozės, savaime praeina po kelių dienų ir atsinaujina, skyrus pakartotinį sukėlusio vaisto kursą.

- Poūmė neuropatija atsiranda palaiapsniui gydymo metu, dažniausiai išnyksta, nutraukus antinavikinį gydymą.

- Sunkios neuropatijos atveju, nutraukus gydymą, požymiai stabilizuojasi arba pagerėja, tačiau pasveikimas gali būti nevisiškas.

Spindulinės terapijos neurotoksiškumas:

Ūmi nervų sistemos paųaida radioterapijos metu dažniausiai pasireiškia:

- Smegenų edema;
 - Nugaros smegenų mielitu;
 - Peties rezginio neuropatija.
-
- Smegenų edema atsiranda spindulinės terapijos metu, dažniausiai po pirmųjų dozių.

Simptomai – pykinimas, vėmimas, galvos skausmas, mieguistumas, sąmonės sutrikimas, retai – traukuliai, buvusių neurologinių požymių pablogėjimas.

- Nugaros smegenų mielopatija atsiranda po stuburo srutes, ypač kaklinės ir kūtinių, spindulinio gydymo.

Simptomai – nugaros skausmas, paraparezė, Lhermitte simptomas (ųr. Periferinės nervų sistemos paųaida).

- Peties rezginio neuropatija atsiranda po krūtinių laųtos apųvitos dėl Hodųkino limfomos ar krūtinių laųtos naviko.

Peties ir rankos skausmas, raumenų silpnumas ir atrofija.

8. Gydymas

Centrinės nervų sistemos paųaidos gydymas:

- Paprastai centrinės nervų sistemos paųaida praeina savaime, medikamentinio gydymo nereikia;
- Metotreksato sukeltai centrinės nervų sistemos paųaidai gydyti skirti metabolitai: S-adenozinmetioninas, folio rūgųtis, ciankobalaminas, metioninas buvo efektyvūs vienoje studijoje (IIaC);
- Sunkiam aseptiniam meningitui gydyti skiriamas trumpas gliukokortikoidų kursas (IIaB);
- Spindulinės terapijos sukelta smegenų edema gydoma trumpu gliukokortikoidų (Deksametazono) kursu, Manitolio infuzija, jei gydymas Deksametazonu

- neefektyvus, bei simptomiškai (vaistais nuo pykinimo, skausmą slopinančiais ir prieštraukuliniais vaistais);
- Tolimesnis pažaidą sukėlusio gydymo skyrimas priklauso nuo galimos naudos ir komplikacijų rizikos;
 - Esant lengvai ar asimptomei centrinės nervų sistemos pažaidai (asimptomei leukoencefalopatijai, lengvai encefalito formai, aseptiniam meningitui), gydymas jas sukėlusiu vaistu gali būti tęsiamas;
 - Išsivysčius ūmiam cerebeliariniam sindromui, skersiniam mielitui, sunkiai encefalito, leukoencefalopatijos formai, gydymas jas sukėlusiu medikamentu nutraukiamas;
 - Liekamiesiems reiškiniams po centrinės nervų sistemos komplikacijos mažinti taikomos reabilitacinės procedūros.

Periferinės neuropatijos gydymas:

- Ūmi periferinė neuropatija** praeina savaime, nutraukus antinavikinį gydymą ir gydymas nereikalingas;
- Neuropatiniam skausmui skiriami nuskausminamieji vaistai – nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU), opioidiniai analgetikai (IIaC);
 - Papildomam gydymui nuo skausmo naudojami prieštraukuliniai vaistai gabapentinas ar pregabalinas (IIaC);
- Poūmė periferinė neuropatija:**
- Chemoterapijos sukeltos neuropatijos gydymui rekomenduojamas duloksetinas (IIaB). Dozės – 30 – 60 mg per d. 5 savaites, po to dozė 2 sav mažinama;
 - Tricikliniai antidepresantai – nortriptilinas ar despiraminas gali būti efektyvūs neuropatijos gydymui (IIaB);
 - Nekomerciniai (gaminami vaistinėje) vietiniai tepalai (Baklofenas 10 mg + amitriptilinas 40 mg + ketaminas 20 mg) (IIaC);
 - Reabilitacinės procedūros. Kineziterapija mobilumo palaikymui, eisenos gerinimui, lygsvaros sunormalizavimui, tai ne tik pagerina gyvenimo kokybę, bet ir išmoko apsisaugoti nuo traumų;
 - Akupunktūra, odos elektrinė stimuliacija, relaksacijos pratimai naudojami, kaip pagalbinės priemonės.

9. Stebėjimas

- Vertinama paciento neurologinė būklė;
- Funkcijos;
- Simptomų atsistatymo laipsnis.

10. Profilaktika

- Paaikinti pacientui ir jo artimiesiems riziką ir galimas komplikacijas bei dažniausius nervų sistemos pažaidos simptomus, kad galėtų stebėti pasikeitimus ir laiku kreiptis;
- Įvertinti rizikos veiksnius (amžių, gretutines nervų sistemos ligas) prieš skiriant neurotoksišką chemoterapiją;
- Esant didelei nervų sistemos pažaidos rizikai, pasverti naudos ir rizikos santykį ir apsvarstyti kito gydymo galimybę;
- Neurotoksiškus medikamentus skirti kuo trumpesnę laiką, palaikomąjį gydymą rinktis kitais vaistais. (IIaB);
- Paisyti maksimaliai leistinų antinavikinių vaistų dozių;
- Rekomenduojama skirti fizinius pratimus ir kineziterapiją neuropatijos profilaktikai (IIaB).

Medikamentinis profilaktinis gydymas:

- Karnitino, lipinės rūgšties, amifostino, amitriptilino, kalcio ir magnio, transretinoinės rūgšties chemoterapijos sukeltos neuropatijos profilaktikai skirti nerekomenduojama (IIIB);
- Nors trūksta duomenų vit. E efektyvumui vertinti, tačiau nesant efektyvaus neuropatijos gydymo, ir vit. E esant pakankamai saugiam, galima jį rekomenduoti chemoterapijos sukeltos neuropatijos profilaktikai. (IIaC);
- Aseptinio meningito profilaktikai kartu su intratekaline citarabino ar metotreksato injekcija skiriamas kortikosteroidas (IIaB);
- Skiriant antinavikinius vaistus su galimu autonominės nervų sistemos pažeidimu (vinka alkaloidus) būtinas vidurius liuosuojantis gydymas (laktuliozė), normalios žarnyno funkcijos palaikymui.

Antrinė profilaktika - nustatius nervų sistemos pažaidą ir norint išvengti tolesnio jos progresavimo ar pasikartojimo rekomenduojama:

- Labiau neurotoksišką preparatą keisti į tos pačios grupės mažiau neurotoksišką (pvz.: Cisplatiną į Karboplatiną);
- Mažinti sukėlusio medikamento dozę, priklausomai nuo chemoterapijos protokolo rekomendacijų;
- Ryškiai neuropatijai išsivysčius, ją sukėles antinavikinis preparatas nebeskiriamas.

Priešnavikinio gydymo sukelta plaučių pažeida

1. Apibrėžimas

Pneumotoksiškumas -klinikiniai, funkciniai, radiologiniai pokyčiai plaučiuose, kuriuos sukelia vaistai ar/ir radioterapija

2. Epidemiologija

- Plaučių pažeida nustatoma 10-20 proc. pacientų, gydytų chemoterapija;
- Plaučių pažeida nustatoma 8 proc. pacientų, gydytų radioterapija krūtinės srityje.

3. Ligos kodai

J70.0	Ūminis plaučių pažeidimas, sukeltas radiacijos (Radiacinis pneumonitas)
J70.2	Ūminiai medikamentų sukelti intersticinio plaučių audinio pažeidimai
J96.0	Ūminis kvėpavimo nepakankamumas
J93.8	Kitas pneumotoraksas
J90	Skystis pleuros ertmėje, neklasifikuojamas kitur
R09.1	Pleuritas
Y43.1	Priešnavikinių vaistų nepageidaujamas poveikis
Y43.2	
Y43.3	
Y84.2	Radiologinė procedūra ir radioterapija

4. Klasifikacija

Lentelė Nr. 41. Chemoterapijos sukulto plaučių pažeidimo sindromai

<i>Plaučių pažeidimo sindromas</i>	<i>Sukeliantys vaistai</i>
Intersticinis pneumonitas (ūmus pažeidimas)/ plaučių fibrozė (vėlyvas pažeidimas)	Aktinomicinas D Bleomicinas Bortezomibas Busulfanas Karmustinas Ciklofosfamidai Everolimas, Temozolomidai Fludarabinas, Gemcitabinas Metotreksatas, Mitomicinas-C Pembrolizumabas, Ipilimumabas Rituksimabas, Trastuzumabas Vinka alkaloidai kartu su mitomicinu-C Tirozinkinazės inhibitoriai
Ūmus plaučių pažeidimo sindromas (nekardiogeninė plaučių edema)	Citarabinas (Ara-C) Gemcitabinas Interleukinas-2 Metotreksatas Mitomicinas C Vinblastinas kartu su mitomicinu C
Plaučių kraujagyslių pažeidimas	Bevacizumabas Bortezomibas Dazatinibas Mitomicinas C
Pleuros infiltracija	Retinoinė rūgštis Arseno trioksidas Docetakselis Dasatinibas Interleukinas-2 Gemcitabinas Metotreksatas
Pneumotoraksas	Karmustinas Pazopanibas
Nuo infuzijos priklausiančios reakcijos	Bleomicinas Mitomicinas-C Paklitakselis Rituksimabas
Didėjanti plaučių pažaida, skiriant kartu su spinduline terapija	Aktinomicinas-D Bleomicinas Docetakselis Gemcitabinas
Citokinių indukuotas pažeidimas	Interleukinas-2 Rituksimabas Ląstelių taikinių terapija

5. Sukeliantys faktoriai

Nepageidaujama chemoterapinių vaistų poveikį plaučiams gali lemti :

- vaistų išskiriami aktyvūs deguonies junginiai;
- tiesioginis citotoksinis poveikis alveolių kapiliarinei membranai;
- susidarę antinukleariniai antikūnai;

Didelio pneumotoksiškumo chemopreparatai - rizika plaučių pažeidimui juos vartojant > 5proc.:

- Bleomicinas;
- BCNU;
- Mitomicinas;
- Interleukinai.

Vidutinio pneumotoksiškumo chemopreparatai - rizika plaučių pažeidimui juos vartojant 1-5 proc:

- Metotreksatas;
- Busulfanas;
- CCNU;
- Ciklofosfamidai, ifosfamidai;
- Fludarabinas;
- Gemcitabinas;
- Paklitakselis, docetakselis.

Mažo pneumotoksiškumo chemopreparatai - rizika plaučių pažeidimui juos vartojant < 1 proc:

- Visi nepaminėti aukščiau

Bleomicinas

Dažniausiai plaučius pažeidžiantis chemoterapinis preparatas. Sukelia difuzinį alveolių pažeidimą

Koncentruojasi plaučių audinyje ir odoje.

20 proc. ligonių, gydytų bleomicinu, išsivysto klinikinė plaučių liga, 1 proc. - plaučių pažeidimas būna mirtinas

Rizika plaučių pažeidimui didėja:

- Suminė dozė > 400 VV;
- Kartu skiriama radioterapija į krūtinės ląstos sritį;
- Inkstų nepakankamumas (bleomicino 80 proc. šalinama per inkstus);

- Kartu naudojami kiti citotoksiški vaistai;
- Kartu skiriama aukšto procento O₂ terapija.

Leidžiant bleomiciną krūtinės skausmas būna 3 proc. ligonių, jis praeina po infuzijos. Nutraukti dėl šio simptomo vaistų infuzijos nereikia.

Mitomicinas

Plaučių pažeidimas išsivysto 3-12 proc. ligonių, gydytų mitomicinu. Rizika didėja, kai suminė dozė > 20 mg/m².

Sukelia įvairius plaučių pažeidimus:

- Bronchospazmas leidžiant vaistą;
- Ūmus plaučių pažeidimo sindromas ar ūmus intersticinis pneumonitas gali išsivystyti gydant kartu su vinblastinu ar kitais vinka alkaloidais. Pažeidimas gali būti sunkus.

Radioterapijos sukeltas pneumotoksiškumas

Ankstyvas plaučių pažeidimas - spindulinis pneumonitas (nuo antros - trečios gydymo spinduline terapija savaitės iki 1–3 mėnesių baigus spindulinę terapiją).

6. Rizikos veiksniai

Plaučių pažeidimą onkologiniams ligoniams gali sukelti daugybė veiksnių, dažnai pneumotoksiškumą lemia ne vienas, o keli faktoriai:

- Onkologinis procesas (pirminis navikas, metastazės);
- Infekcija;
- Chemoterapinių preparatų toksiškumas;
- Radiacinis plaučių pakenkimas (< 20 Gy maža rizika, > 40 Gy didelė rizika);
- Potransfuzinės kraujo produktų komplikacijos;
- Kardiogeninės komplikacijos;
- Plaučių embolija;
- Kraujavimas į plaučius.

7. Diagnostika

Įtarus plaučių pažeidimą, būtina pulmonologo konsultacija, kuris, įvertinęs klinikinę situaciją, parinks tinkamą ištyrimo ir gydymo planą.

Diagnozuoti vaistų sukeltus plaučių pažeidimus labai sunku, nes ligos klinikiniai, laboratoriniai, instrumentiniai, net ir plaučių pataloginiai morfologiniai simptomai (makrofagų,

limfocitų ar eozinofilų infiltratai, granulomos, gigantinės ląstelės alveolėse ir intersticiniame plaučių audinyje, obliteruojantis bronchiolitas, pneumofibrozę) dažniausiai yra nespecifiniai.

Ištyrimo metu svarbiausia ekskliuduoti kitas plaučius galinčias pažeisti priežastis, kurių gydymas turėtų būti skubus ar keistų visą tolesnio gydymo taktiką (infekcijos, plaučių embolija, naviko išplitimas).

Klinikiniai chemoterapijos sukulto plaučių pažeidimo simptomai:

- Kosulys;
- Dispneja;
- Krūtinės ląstos skausmas, nemalonūs jautimai krūtinės srityje;
- Sisteminiai - svorio kritimas, silpnumas, karščiavimas.

Klinikiniai radioterapijos sukulto plaučių pažeidimo simptomai:

- Sausas, varginantis kosulys;
- Sumažėjusios krūtinės ląstos ekskursijos kvėpavimo metu;
- Padažnėjęs kvėpavimas;
- Tachikardija;
- Karščiavimas.

Klinikinis ištyrimas:

- Kvėpavimo dažnis;
- Deguonies saturacija;
- Širdies dažnis;
- Auskultacija - karkalai plaučiuose, asimetriškas alsavimas, pleuros pažeidimo garsai.

Plaučių būklę atspindintys tyrimai:

- Spirometrija;
- Kraujo dujų sudėtis;
- Plaučių difuzija;
- Plaučių talpų tyrimas;
- Kvėpavimo raumenų funkcijos tyrimai;
- Bronchoskopija, esant reikalui su bronchoalveoliniu lavažu ar transbronchine biopsija;
- Plaučių biopsija ir histologinis ištyrimas.

Kiti tyrimai:

- Bendras kraujo tyrimas, uždegiminiai rodikliai, elektrolitų tyrimai;
- Ištyrimas dėl galimos bakterinės, virusinės, grybelinės infekcijų.

Vaizdiniai tyrimai:

- Krūtinės rentgenograma;
- Krūtinės kompiuterinė tomograma;
- Krūtinės magnetinio rezonanso tyrimas;
- PET/KT.

Širdies tyrimai:

- EKG;
- Kardioechoskopija;
- Laboratoriniai - troponinas I, KFK (KFK-MB), natriurezinis peptidas (BNP ar NT-proBNP)

Lentelė Nr. 42. Plaučių pažaidos laipsniai

Šalutinis poveikis	I laipsnis	II laipsnis	III laipsnis	IV laipsnis	V laipsnis
Plaučių pažaida	Vidutiniškai varginantis kosulys	Besitęsiantis kosulys, reikalaujantis slopinančių kosulį vaistų ir/ar dispnėja krūvio metu	Sunkus kosulys, nemažėjantis net skiriant opiatus ir/ar dispnėja ramybėje ar radiologiškai stebimas ūmus pneumonitas	Sunkus kvėpavimo nepakankamumas, reikalaujantis deguonies pastovios terapijos ar dirbtinės plaučių ventiliacijos	Mirtis

8. Gydymas

- O₂ terapija;
- Inhaliuojamieji bronchodilatatoriai (Beta agonistai), jei yra bronchospazmas;
- Intubacija ir dirbtinė plaučių ventiliacija, jei pažeidimas stiprus;
- Gliukokortikoidai skirtini esant ūmiai atsiradusiam plaučių toksiniam pažeidimui (dusulys ramybėje, deguonies saturacija < 90 proc. ar jos sumažėjimas 5 proc. nuo pradinės, blogėjanti klinikinė būklė) - 1 mg/kg parai p/os (IB);
- Kitas simptominis gydymas (nuskausminimas, rehabilitacija).

9. Stebėjimas

Skiriant plaučių pažeidimą sukeliančius citostatikus ar/ir radioterapiją, būtina atlikti plaučių funkcinius mėginius :

- Prieš chemoterapiją ar radioterapiją;
- Po kiekvieno pneumotoksiško chemoterapijos ir radioterapijos kurso;
- Atsiradus plaučių pažeidimo klinikiniais ar kitiems simptomams, plaučių funkciniai mėginiai atliekami papildomai.

10. Profilaktika

- Atsakingai planuoti būsimą priešvėžinį gydymą;
- Atkreipti dėmesį ir įvertinti pacientų rizikos veiksnius;
- Anksti pastebėti simptomus ir požymius, susijusius su plaučių pažeidimu;
- Tikrinti plaučių funkciją kaip nurodyta stebėjime ir, atsiradus plaučių pažeidimo reiškiniams, spręsti dėl tolesnio plaučių pažeidimą sukelti galinčio gydymo nutraukimo;
- Gydant bleomicinu vengti kitų pneumotoksiškų vaistų (taksanų, vinorelbino);
- Skiriant radioterapiją į plaučius, vengti vaistų, kurių pažeidimą plaučiams radioterapijos metu didėja (aktinomicinas, bleomicinas, docetakselis, gemcitabinas);
- Jei skiriamas citotoksinis preparatas su aukšta plaučių pažeidimo rizika, GKSF skyrimas turi būti gerai pasvertas ir baigiamas kuo greičiau, kai neutrofilų skaičius pasiekia $> 1 \times 10^9/l$;
- Pakankamas fizinis aktyvumas;
- Kvėpavimo technikos, didinančios įkvėpimo tūrį bei talpą (infekcijos prevencija, kraujotakos gerinimas).

Priešnavikinio gydymo sukelta klausos pažeidimai

1. Apibrėžimai

Ototoksiškumas -klausos ir pusiausvyros funkcijų pažeidimas, atsirandantis dėl cheminių medžiagų poveikio klausos ir pusiausvyros nervo receptoriams.

2. Epidemiologija

Vidutiniškai 62 proc. vaikų (nuo 4 iki 91 proc.), gydytų cisplatina ar kitais citotoksinais vaistais, gali turėti klausos pažeidimą, 18-36 proc. - stiprų klausos pažeidimą.

3. Ligos kodai

H91.0	Ototoksinis prikurtimas
Y40.5	Aminoglikozidų nepageidaujamas poveikis
Y43.1	Priešnavikinių vaistų nepageidaujamas poveikis
Y43.2	
Y43.3	
Y84.2	Radiologinė procedūra ir radioterapija

4. Klasifikacija

Klausos slenksčiai yra matuojami decibelais (dB). Kuo blogiau žmogus girdi, tuo didesni klausos slenksčiai (decibelais). Pagal audiogramos (kreivės) duomenis nustatomas klausos sutrikimo laipsnis (pagal geriau girdinčios ausies klausos slenksčių vidurkį):

- Nepastebimas - normali klausa (0-25 dB)
- Nežymus (25–40 dB)
- Vidutinis (41–55 dB)
- Žymus (56–70 dB)
- Labai žymus (71–90 dB) kurtumas
- Visiškas kurtumas (virš 90 dB)

5. Sukeliantys faktoriai

Kartais gydymas ototoksiškais vaistais ar spinduline terapija yra gyvybiškai būtinas, todėl jų nauda svarbesnė už sukeliama žalą

Vaistai

Ototoksiniais laikomi bet kurie vaistai, galintys sukelti vidinės ausies struktūrų – sraigės, labirinto, pusratinių kanalų, otolitų – toksines reakcijas.

- Pediatrijoje dažniausiai ototoksiškumą lemiantys preparatai - platinos preparatai, ypač cisplatina (sukelia negrįžtamą, nuo trukmės ir dozės priklausomą kochlearinę ototoksikozę), mažiau - karboplatina.

- Kiti chemoterapiniai vaistai, pvz., vinkristinas ir vinblastinas, sukelia periferines ir autonomines neuropatijas, o ototoksiniai pažeidimai reti ir gali būti grįžtami.

Spindulinė terapija

- Spindulinė terapija skiriama klausos aparato srityje esantiems augliams (pvz.: akustinės neurinomos);

- Spindulinė terapija, skiriama kaklo ir galvos auglių gydymui, jei apšvitos laukas apima ir klausos aparatą.

6. Rizikos veiksniai

Chemoterapinių vaistų ototoksiškumą didina:

- Kartu taikoma spindulinė terapija (galvos/kaklo sričiai);
- Kiti ototoksiški vaistai - ypač aminoglikozidai (gentamicinas), kilpiniai diuretikai (furozemidas);
- Ototoksiškumas didėja esant inkstų funkcijos nepakankamumui;
- Ototoksiškumas didesnis vaikams, kurių amžius < 5 metai;
- Ilga gydymo trukmė.

Platinos preparatų ototoksiškumas priklauso nuo suminės dozės:

- Cisplatina - klausos praradimas stipriai didėja, kai suminė dozė >400 mg/m²;
- Karboplatina - labai aukštos dozės.

7. Diagnostika

Klinikiniai simptomai:

- Aukšto dažnio ūžesys;
- Prikurtimas - gali būti pastebėtas jau po pirmo gydymo ciklo;
- Vestibuliniai simptomai - pozicinis svaigimas, pykinimas, pusiausvyros sutrikimas, išliekantis svaigimas.

Klausos tyrimo metodai (parenka ir atlieka gydytojas otorinolaringologas):

- Toninė slenkstinė audiometrija;
- Kalbinė audiometrija;
- Rega sustiprinta audiometrija laisvame lauke;
- Žaislinė audiometrija;
- Timpanometrija ir impendansometrija;
- Otoakustinės emisijos tyrimas;
- Smegenų kamieno sukeltųjų potencialų tyrimas.

Atlikus ištyrimą randami pakitimai:

- Klausos pažeidimas vartojant platinos preparatus (ypač cisplatiną):
 - dažniausiai abipusis aukštiesiems dažniams (tačiau gali būti asimetriškas skirtinguose dažniuose arba vienpusis, ypač gydant mažomis dozėmis);

- neurosensorinis;
 - negrįžtamas;
 - progresuojantis;
 - gali būti nuo lengvo (iki 40 dB) iki sunkaus (> 90 dB).
- Spindulinės terapijos sukelti klausos pažeidimai:
 - ausies kanalo nekrozė ;
 - temporalinio kaulo osteonekrozė;
 - vidurinės ausies otitas, dažniausiai su kondukciniu klausos pažeidimu;
 - ausies skausmas;
 - būgnelio sustorėjimas;
 - vestibuliarinio nervo pažeidimas ir galvos svaigimas;
 - sensorialinis klausos pažeidimas atsiranda po radioterapijos praėjus > 1 mėnesiui (50 proc. per 1 metus).

8. Gydymas

- Šiuo metu nėra patvirtintų medikamentų, kurie mažintų ototoksiškumą ir nemažintų gydomojo chemoterapinių vaistų poveikio;
- Vykdomos tiriamosios studijos įvertinti intratimpaninio deksametazono efektyvumą;
- Diagnozavus klausos sutrikimą gydytojas otorinolaringologas skiria tinkamą gydymą - klausos lavinimo pratybas, parenka klausos aparatus;
- Būtina ir kitų specialistų pagalba - surdopedagogo, logopedo, psichologo, reabilitologo.

9. Stebėjimas

Otorinolaringologo konsultacija ir klausos ištyrimas, jei gydymui bus vartojami ototoksiniai preparatai ir/ar spindulinė terapija:

- Prieš pradėdant gydymą;
- Po kiekvieno ototoksiško chemoterapijos kurso;
- Prieš ir po spindulinės terapijos.

10. Profilaktika

Prieš skiriant ototoksinų vaistų, reikia įvertinti ar jų nauda pranoksta galimą žalą klausai.

Nustačius klausos pažeidimą gydymo chemoterapija metu, dėl tolesnės preparatų vartojimo taktikos būtina vadovautis ligos gydymo protokole nurodytom taisyklėm.

Priklausomai nuo ligos, jos išplitimo ir klausos pažeidimo laipsnio rekomenduojama:

- Mažinti ototoksinio preparato dozę tolesnių chemoterapijos kursų metu;
- Cisplatiną keisti į mažiau ototoksišką karboplatiną;
- Cisplatiną nutraukti;
- Vengti ar nevertoti kitų ototoksinių vaistų;
- Esant būtinybei skirti gentamiciną, kai taikomas gydymas platinos preparatais, rekomenduojama titruoti jo koncentraciją kraujyje ir titruoti dozę

Tumoro lizės sindromas

1. Apibrėžimai

Tumoro lizės sindromas - potenciali gyvybei pavojinga naviko gydymo komplikacija, kai tumoras auga greitai, yra išplitęs ir jautrus chemoterapijai. Dėl chemoterapijos sąlygoto spartaus navikinių ląstelių irimo į ekstraląstelinę terpę išsiskiria intraląsteliniai jonai, baltymai ir metabolitai, todėl atsiranda sudėtingi metaboliniai sutrikimai.

2. Epidemiologija

Įvertinus naviko lizės sindromo rizikos grupę ir skiriant adekvačią profilaktiką klinikinis naviko lizės sindromas pasireiškia 3-5 proc. pacientų.

3. Ligų kodai

E88.3	Navikų lizės sindromas
Y43.1	Priešnavikinių vaistų nepageidaujamas poveikis
Y43.2	
Y43.3	
Y84.2	Radiologinė procedūra ir radioterapija

4. Klasifikacija

Laboratorinis naviko lizės sindromas - gali išsivystyti prieš pradant gydymą (spontaninis) arba pradėjus gydymą iki 7 dienų nuo gydymo pradžios (dažniausiai per 48-72 val). Randami 2 ar daugiau pakitimų - hiperurikemija, hiperkalemija, hiperfosfatemija, hipokalcemija, arba per minėtą laikotarpį reikšmės pasikeičia 25 proc., lyginant su pradinėmis reikšmėmis.

Lentelė Nr. 43. Laboratorinio naviko lizės sindromo kriterijai (pagal M. S. Cairo ir M. Bishopą):

Elementas	Kiekis kraujyje	Reikšmių pasikeitimas lyginant su pradinėmis
Šlapimo rūgštis	>476 mcml/l	25% padidėjimas
Kalis	> 6 mmol/l	25% padidėjimas
Fosforas	>2,1 mmol/l	25% padidėjimas
Kalcis	<1,75 mmol/l	25% sumažėjimas

Klinikinis naviko lizės sindromas - greta laboratorinio naviko lizės sindromo papildomai išsivysto viena ar daugiau svarbiausių klinikinių komplikacijų: inkstų funkcijos nepakankamumas, širdies ritmo sutrikimai, traukuliai ar išrinka staigi mirtis.

Lentelė Nr. 44. Klinikinio naviko lizės sindromo sunkumo laipsniai (pagal M. S. Cairo ir M. Bishopą):

Šalutinis poveikis	0	I	II	III	IV	V
Laboratorinis naviko lizės sindr.	-	+	+	+	+	+
Kreatininas	≤ 1,5x VNR	1,5x VNR	≥ 1,5-3,0 x VNR	≥ 3,0-6,0 x VNR	≥ 6,0x VNR	Mirtis
Širdies ritmo sutrikimai	-	Gydymo nereikia	Reikia gydymo	Iš dalies kontroliuojama vaistais ar prietaisais (pvz.: defibriliatoriumi)	Pavojinga gyvybei (sukėlusį širdies nepakankamumą, hipotenziją, sinkopę, šoką)	Mirtis
Traukuliai	-	-	Trumpi, gerai koreguojami prieštraukuliniais vaistais	Ne visai kontroliuojami prieštraukuliniais vaistais, generalizuoti vaistų fone	Užsitęsę, sunkiai kontroliuojami prieštraukuliniais vaistais	Mirtis

5. Sukeliantys faktoriai

Sergant onkologinėmis ligomis naviko lizės sindromas yra pavojinga gyvybei komplikacija.

Šis sindromas vystosi dėl greito navikinių ląstelių irimo, kurio metu iš navikinių ląstelių į ekstraceliulinį skystį ir sisteminę kraujotaką išsiskiria ląstelėse esantys elektrolitai, baltymai ir jų

apykaitos produktai (nukleorūgštys, kurios metabolizuojamos į šlapimo rūgštį) - vystosi hiperkalemija, hiperurikemija, hiperfosfatemija ir antrinė hipokalcemija. Šie sutrikimai gali sukelti toksinį organų pažeidimą (inkstų funkcijos nepakankumą, širdies ritmo sutrikimus, traukulius ir dauginį organų funkcijos pažeidimą).

Inkstų funkcijos nepakankumą lemia irstančios nukleorūgštys metabolizuojamos į purinus, kurie katabolizuojami į hipoksantiną→ksantiną→šlapimo rūgštį (dalyvauja ksantinooksidazė, ją slopina alopurinolis - hipoksantino analogas). Esant hiperurikemijai labai padidėja šlapimo rūgšties koncentracija inkstų surenkamuosiuose kanalėliuose. Šlapimo rūgštis blogai tirpsta vandenyje, rūgščioje šlapimo terpėje tirpumas dar pablogėja ir susidaro šlapimo rūgšties kristalai, kurie iškrenta nuosėdomis ir užkemša inkstų kanalėlius. Dar viena inkstų funkciją bloginanti priežastis - kalcio fosfatų nusėdimas inkstų kanalėliuose (navikinėse ląstelės fosforo koncentracija 4 kartus didesnė). Greitai yrant dideliame kiekiui navikininių ląstelių vystosi hiperfosfatemija, prie fosfatų jungiasi kalcio jonai, susidaro kalcio fosfatai, išsivysto ir antrinė hipokalcemija. Hiperkalemija išsivysto taipogi dėl masyvaus navikinių ląstelių irimo, kuri dar didėja dėl blogėjančios inkstų funkcijos.

Pagal rizikos laipsnį apsprendžiama profilaktikos ir gydymo taktika.

6. Rizikos veiksniai

Rizika išsivystyti naviko lizės sindromui didžiausia ligoniams, kurių :

- Navikai yra didelės masės;
- Navikinės ląstelės pasižymi dideliu proliferaciniu aktyvumu ir jautrumu chemoterapijai;
- Prieš gydymą sutrikusi inkstų funkcija;
- Dehidracija;
- Inkstai infiltruoti navikinėmis ląstelėmis.

Dauguma navikų vaikų amžiuje pasižymi tokiomis savybėmis.

Onkologinės ligos skirstomos į didelės, vidutinės, mažos rizikos grupes tumoro lizės sindromui vystytis (lentelė Nr.45)

Lentelė Nr. 45. Navikai, turintys didžiausią riziką tumoro lizės sindromui išsivystyti.

Rizikos laipsnis	Būklė
Didelė rizika (>5 proc. tikimybė išsivystyti tumoro lizės sindromui)	<ul style="list-style-type: none"> • Visos Burkitto tipo limfomos • Kitos pažengusių stadijų ir/ar didelės masės limfomos • Ūmios limfoblastinės ir mieloblastinės leukemijos su hiperleukocitoze (> 100x10⁹/l leukocitų periferiniame kraujyje) • Ūmi limfoblastinė leukemija su <100x10⁹/l leukocitų, limfomos, jei : <ul style="list-style-type: none"> ○ LDH >2x viršija normą (didelis proliferacinis aktyvumas) ○ Hiperurikemija > 476 μmol/l ○ Diagnozavimo metu yra inkstų funkcijos pažeidimas • Visos vidutinės rizikos būklės, kai diagnozavimo metu yra inkstų funkcijos pažeidimas ir/ar- hiperkalemija, hiperfosfatemija, hiperurikemija
Vidutinė rizika (1-5 proc. tikimybė išsivystyti tumoro lizės sindromui)	<ul style="list-style-type: none"> • Ūmi limfoblastinė leukemija, jei leukocitų < 100 x10⁹/l ir LDH<2x viršija normą • Ūmi mieloblastinė leukemija, jei leukocitų 25-100 x10⁹/l • Limfomos, nepatenkančios į aukštos rizikos limfomų aprašą • Didelės masės ir labai jautrūs chemoterapijai solidiniai navikai- neuroblastoma, germinoma, metastazinė raudonuosiosios raudonųjų kraujo kūnelių sarkoma
Maža rizika (<1 proc. tikimybė išsivystyti tumoro lizės sindromui)	<ul style="list-style-type: none"> • Ūmi mieloblastinė leukemija, jei leukocitų < 25x10⁹/l • Solidiniai navikai

7. Diagnostika

Klinikiniai tumoro lizės sindromo simptomai priklauso nuo elektrolitų ir baltymų apykaitos produktų pakitimo:

Hiperkalemija (išsivysto per 6-72 val. nuo chemoterapijos pradžios):

- Parestezijos, silpnumas, arefleksija, kylantis paralyžius, raumenų spazmai, sujaudinimas ar apatija;
- Ritmo sutrikimai - bradikardija, skilvelių virpėjimas, asistolija;
- Pykinimas, pilvo skausmai, viduriavimas.

Hiperfosfatemija (išsivysto per 24 - 48 val. nuo chemoterapijos pradžios):

- Raumenų spazmai;
- Sukelia hipokalcemiją;
- Aritmijos;
- Traukuliai.

Hipokalcemija (išsivysto per 24 - 48 val. nuo chemoterapijos pradžios):

- Aritmijos, hipotenzija;
- Parestezijos, traukuliai, raumenų spazmai, laringospazmas, hiperrefleksija;
- Sujaudinimas, delyras.

Hiperurikemija (išsivysto per 48 - 72 val. nuo chemoterapijos pradžios):

- Pykinimas, vėmimas, viduriavimas, anoreksija;
- Inkstų diegliai, hematurija, oligurija, anurija;
- Sąnarių skausmai.

Laboratoriniai tyrimai:

- Biocheminiai kraujo tyrimai:
 - Kreatininas, Na, K, Ca, P, šlapimo rūgštis;
 - Kraujo dujos;
 - LDH.
- Šlapimo tyrimas

Kiti tyrimai:

- EKG;
- Širdies veiklos monitoravimas;
- Pilvo organų ultragarsinis tyrimas.

8. Profilaktika ir gydymas

Laiku nustatčius didelę tumoro lizės riziką ir taikant tinkamą profilaktinį gydymą, galima sumažinti naviko lizės sindromo išsivystymo bei jo sukiamų komplikacijų dažnį.

Mažos rizikos būklių metu -intensyvi stebėseną

Vidutinės ir didelės rizikos būklių metu (įvadinio gydymo metu ir 2 dienos po jo):

- Didelės apimties infuzoterapija - $3000 \text{ ml/m}^2/24 \text{ val}$ ($125 \text{ ml/m}^2/\text{val}$) ar $200 \text{ ml/kg}/24 \text{ val.}$, jei svoris $< 10 \text{ kg}$, izotoniniais tirpalais be K ir P (pradėti 24 - 48 val. prieš skiriant chemoterapiją, tęsti 5-7 dienas ir baigti, kai išnyksta naviko lizės sindromo rizika, bet ne trumpiau 2 dienos po chemoterapijos pabaigos);

- Diuretikai rekomenduojami, jei reikalingas diurezės skatinimas (diurezė mažesnė nei 80 proc. gaunamų skysčių (sekti kas 4 – 6 val.) - furozemidas 0,5-1mg/kg/dozė (max. dozė 40 mg);
 - Diuretikai kontraindikuotini jei yra hipovolemija ir/ar uratų ar fosfatų sukelta obstrukcinė uropatija;
 - Diurezę palaikyti $> 100 \text{ ml/m}^2/\text{h}$ (2 ml/kg/val. arba 4-6 ml/kg/val., jei svoris $< 10 \text{ kg}$)
- Koreguoti metabolinę acidozę (NaHCO_3 tirpalu). **Kitu atveju šarminimas nerekomenduojamas** (šarminėje terpėje šlapimo rūgšties tirpumas didėja, bet mažėja kalcio fosfatų tirpumas, didėja jų precipitavimą susidarymo ir inkstų pažeidimo pavojus);

Šlapimo rūgštį mažinantys preparatai, jei yra hiperurikemija:

Alopurinolis

Rekomenduojamas būklių su maža rizika naviko lizės sindromui išsivystyti metu.

Ksantino analogas alopurinolis slopina ksantino oksidazę ir šlapimo rūgšties susidarymą iš ksantino ir hipoksantino, taip mažindamas šlapimo rūgšties susidarymą. Alopurinolis nemažina jau susidariusios šlapimo rūgšties koncentracijos, be to didėja ksantino ir hipoksantino koncentracija, o šie junginiai irgi gali sudaryti kristalus ir sukelti ksantininę uropatiją.

Dozavimas: 100 mg/m^2 kas 8 val. (arba 10 mg/kg/24 val. padalinus dozę į tris kartus) PO.

Nutraukti alopurinolio skyrimą, jei šlapimo rūgštis $> 476 \text{ } \mu\text{mol/l}$ ir skirti rasburikazę.

Rasburikazė

Rekomenduojamas būklių su vidutine ir didele rizika išsivystyti naviko lizės sindromui metu.

Tai rekombinantinis fermento uratooksidazės (urikazės) preparatas. Uratooksidazė oksiduoja šlapimo rūgštį iki alantoino, kuris yra labai tirpus vandenyje, todėl skirdamasis per inkstus nesukelia inkstų kanalėlių užsikimšimo pavojaus.

Dozavimas:

- Aukštos rizikos išsivystyti naviko lizės sindromui būklių metu arba, jei šlapimo rūgštis $> 476 \text{ } \mu\text{mol/l}$ skiriama $0,2 \text{ mg/kg}$ su 50 ml izotoninio NaCl per 30 min IV vieną kartą per dieną, kartojama iki 5 - 7 dienų pagal šlapimo rūgšties kiekį kraujyje. Tirti šlapimo rūgštį po 4 val, vėliau kas 6-12 val.

- Vidutinės rizikos naviko lizės sindromui išsivystyti būklių metu, kai šlapimo rūgštis $< 476 \text{ } \mu\text{mol/l}$ skiriama $0,15 \text{ mg/kg}$ su 50 ml izotoninio NaCl per 30 min IV vieną kartą per dieną, jei reikia - kartojama iki 5-7 dienų pagal šlapimo rūgšties kiekį kraujyje.

- Mažos rizikos naviko lizės sindromui išsivystyti būklių metu, kai šlapimo rūgštis < 476 μmol/l skiriama 0,1 mg/kg su 50 ml izotoninio NaCl per 30 min IV vieną kartą per dieną, jei reikia - kartojama iki 5 - 7 dienų pagal šlapimo rūgšties kiekį kraujyje.

Rasburikazė kontraindikuotina ligoniams, sergantiems gliukozės-6-fosfatdehidrogenazės stokos anemija, nes rasburikazė jiems gali sukelti methemoglobinemiją ir stiprią hemolizę.

Rasburikazės dozė nesikeičia, jei yra inkstų ar kepenų funkcijos nepakankamumas.

Elektrolitų sutrikimo korekcija

Hiperkalemija:

- Kalio sekimas kraujyje kas 4 - 6 val.;
- Ribojamas kalio gavimas su maistu;
- Nepertraukiamas širdies veiklos monitoravimas.

Asimptominė, vidutinio laipsnio hiperkalemija, $K \geq 6$ mmol/l, bet <7 mmol/l

- Sorbisteritas: 0,5 – 1g/kg kūno svorio per dieną su 150 ml skysčio. Tokia dozė padalijama į mažiausiai 3 dalis ir išgeriama ar suleidžiama rektaliai per 24 val.

- Furozemidas 1 - 2 mg/kg (maksimali dozė 40 mg) i/v

Simptominė hiperkalemija ir/arba $K > 7$ mmol/l:

- Kalcio glukonato 10 % 50 – 100 mg/kg (0,5 - 1 ml/kg) IV lėta infuzija – per 15-20 min. (10 ml - 1g kalcio gliukonato), maksimali dozė 10 ml;
- 5% gliukozės 500 ml + 10 VV trumpo veikimo insulino (0,1 VV/kg/h trumpo veikimo insulino) lašinama 30 min., jei reikia, ir kelias valandas.
- Dializė, jei reikia.

Hipokalcemija (Ca < 1,75 mmol/l, ar jonizuotas Ca <0,75 mmol/l)

- Jei yra hiperfosfatemija - ją koreguoti.
- Jei yra simptomai - kalcio glukonato 10 % 50 - 100 mg/kg (0,5 - 1 ml/kg) IV lėta infuzija per 15-20 min. (10 ml- 1g kalcio gliukonato), maksimali dozė 10 ml, kartoti kas 4-6 val., jei reikia.

Hiperfosfatemija

- Ribojamas fosforo gavimas su maistu;
- Aliuminio hidroksidas 150 mg/kg parai dozes išskirsčius kas 4-6 val. ne ilgiau 1-2 dienas (kad išvengtų intoksikacijos aliuminiu). Tai padeda sumažinti fosforo patekimą su maistu,

bet turi mažą poveikį serumo fosforo koncentracijai. Vengti, jei yra inkstų funkcijos nepakankamumas;

- Pakankama hidracija, palaikyti diurezę >3 ml/kg/val;
- Dializė, jei reikia.

Inkstų pakaitinė terapija, esant naviko lizės sindromui

- Hipervolemija ir sunki oligurija ar anurija, sukiantys kvėpavimo ir/ar kardiovaskulinį nepakankamumą, smegenų edemą;
- Persistuojanti hiperkalemija > 6 mmol/l, nepaisant taikyto gydymo (žiūrėti skirsnį hiperkalemija);
- Sunki metabolinė acidozė;
- Hiperfosfatemija >3,33 mmol/l ir kartu esanti simptominė hipokalcemija;
- Sunki hiperurikemija, nepaisant taikyto gydymo;
- Padidėję šlapalo (> 30 - 40 mmol/l), kreatinino (> 500-600 μmol/l) kiekiai kraujyje.

9. Stebėjimas

Monitoravimas (įvadinio gydymo metu ir 2 dienos po jo):

- Diurezės ir skysčių balanso sekimas - vertinti kas 6 val.
- Kraujo tyrimai:
 - Kreatininas, Na, K, Ca, P, šlapimo rūgštis, kraujo dujos-didelės rizikos būklių metu kas 4-6 val., vidutinės rizikos - kas 12 val.;
 - Pradinis LDH;
- Svorio sekimas - 2x dienoje;
- Mažiausiai 1x dienoje klinikinis ištyrimas ir galimų naviko lizės sindromo klinikinių simptomų vertinimas (hiperkalemijos, hipokalcemijos, hiperfosfatemijos simptomus - kvėpavimą, neuromuskulinius pakitimus, virškinamojo trakto veiklą, širdies sistemą, edemas ir kt.);
- Gyvybinių funkcijų rodiklių vertinimas;
- Šlapimo tyrimas - vertinti tankį, pH- kasdien;
- EKG kasdien;
- Kraujo dujų pH-kasdien.
- Širdies veiklos monitoravimas, jei reikalinga (K> 5,5 mmol/l).

Radiacinis dermatitas

1. Apibrėžimas

Radiacinis dermatitas – tai jonizuojančios spinduliuotės sukelta odos pažeidimas. Jis paveikia paciento gyvenimo kokybę, sukeldamas skausmą ir diskomfortą. Be to, sunkiais atvejais dermatitas gali lemti gydymo sustabdymą prieš laiką bei įtakoti ligos išėjimą.

2. Epidemiologija

Radiacinis dermatitas - dažniausia spindulinio gydymo komplikacija, nustatoma apie 95 proc. pacientų, gydytų radioterapija. Didesnei daliai pacientų nustatomas lengvo ar vidutinio laipsnio dermatitas (I – II laipsnio). Apie 20 - 25 proc. pacientų nustatoma sunki odos deskvamacija ir išopėjimas.

3. Ligos kodai

L58	Radiodermatitas (jonizuojančių spindulių sukeltas odos uždegimas)
L58.0	Ūminis radiodermatitas (jonizuojančių spindulių sukeltas odos uždegimas)
L58.1	Lėtinis radiodermatitas (jonizuojančių spindulių sukeltas odos uždegimas)
Y84.2	Radiologinė procedūra ir radioterapija

4. Klasifikacija

Odos pažeidimas skirstomas į:

- Ankstyvąją/ūmią reakciją, kuri atsiranda per 90 dienų nuo radioterapijos pradžios;
- Vėlyvąją reakciją, kuri nustatoma po mėnesių ar metų po radioterapijos.

5. Sukeliantys veiksniai

Radioterapija, ypač skiriama galvos ir kaklo naviko, sarkomų gydymui. Šiems navikams taikomos didesnės apšvitintos dozės, todėl didesnės dozės tenka odai.

6. Rizikos faktoriai

Nuo paciento priklausomi:

- Gretutinės ligos (ypač susijusios su DNR pakenkimu - jungiamojo audinio ligos (skleroderma));
- Nutukimas;
- Amžius, lytis.

Nuo gydymo priklausomi:

- Apšvitos sritis (jautriausios apšvitos vietos yra kaklas, galūnės, krūtinė, pilvas ir veidas);
- Apšvitos dozės ir planas (kurso dozė, frakcijos dozė, apšvitos lauko apimtis);
- Kombinuotas gydymas – skiriant radioterapiją kartu su citotoksinais vaistais (taksanais, antraciklinais, epiderminių augimo faktorių (EGFR) inhibitoriais, kyla didesnė rizika radiaciniam dermatitui vystytis.

7. Diagnostika:

Ūmus radiacinis dermatitas paprastai išryškėja per 90 dienų nuo spindulinio gydymo pradžios, retais atvejais vėliau, pasiekdamas didžiausią aktyvumą 10 dienų po radioterapijos.

Radiacinis dermatitas diagnozuojamas, vertinant klinikinį ligos vaizdą ir anamnezę.

Pacientai skundžiasi skausmu, perštėjimu ir niežuliu radioterapijos laukų zonoje.

Odos pažeidimai priklauso nuo spindulinės apšvitos dozės. Klinikiniai radiacinio dermatito požymiai:

- Paraudimas, praeinantis per kelias valandas (kai apšvitos dozė > 2 Gy);
- Paburkimas;
- Odos pleiskanojimas (sausas deskvamacija) (apšvitos dozė 12-20 Gy);
- Šlapia deskvamacija (apšvitos dozė ≥ 20 Gy);
- Odos nekrozė (apšvitos dozė > 35 Gy).

Anamnezė:

- Apšvitos dozės ir apšvitos laukai;
- Laikas nuo radioterapijos pradžios;
- Buvusios paciento ligos.

Lentelė Nr.46. Radiacinio dermatito laipsniai

Šalutinis poveikis	I laipsnis	II laipsnis	III laipsnis	IV laipsnis	V laipsnis
Radiacinis dermatitas	Nežymus paraudimas ar pleiskanojimas (sausas deskvamacija)	Vidutinis ar ryškus paraudimas, fragmentinė šlapia odos deskvamacija daugiausia odos raukšlėse, vidutinė edema.	Šlapia deskvamacija išplitusi už odos raukšlių ribos, kraujavimas po nežymios traumos ar nubrozdinimo	Gyvybei pavojinga būklė, odos nekrozė, visos odos sluoksnius apimantis išopėjimas, Savaiminis kraujavimas iš pažeistų odos sričių, reikalingas odos persodinimas	Mirtis

Laboratoriniai ar instrumentiniai tyrimai radiacinio dermatito diagnostikai nereikalingi.

Odos biopsija atliekama retais atvejais, kai odos pažeidos priežastis yra neaiški.

8. Gydymas

Bendros odos priežiūros rekomendacijos:

- Praustis drungnu vandeniu;
- Nenaudoti kempinės prausiantis, kad nepažeistų odos;
- Naudoti neutralias prausimosi priemones, bekvapį muilą;
- Odą šluostyti švelniu rankšluoščiu, netrinti;
- Nenaudoti odą dirginančių produktų, kvėpalų, produktų su alkoholiu;
- Draudžiama skusti plaukus radioterapijos srityje bei atlikti depiliaciją, skusti barzdą;
- Rekomenduojama naudoti elektrinę barzdaskutę, o ne skustuvą;
- Vengti kontakto su karščiu ar šalčiu;
- Vengti tiesioginių saulės spindulių, naudoti priemones su apsauga nuo saulės;
- Vengti bet kokios odos traumos: netrinti, nekasyti;
- Nešioti laisvus, neprigludusius prie odos rūbus;

- Draudžiama klijuoti pleistrus ant odos spindulinės apšvitos zonoje.

Radiacinio dermatito gydymas skiriamas atsižvelgiant į odos pažeidimo sunkumą ir apjungia bendrąsias odos priežiūros priemones, vietinį drėkinimą, simptomų mažinimą, infekcijos profilaktiką bei jos gydymą. (lentelė Nr.47)

Lentelė Nr. 47. Radiacinio dermatito gydymas

Dermatito laipsnis	Gydymo priemonės
I laipsnis	<ul style="list-style-type: none"> • Bendrosios odos priežiūros priemonės (IB); • Hidrofiliniai losijonai ar kremai ant odos radioterapijos srityje 2 kartus dienoje (IIaB); • Fiziologinio tirpalo kompresai iki 4 kartų per dieną (IIaB); • Gliukokortikoidų tepalas vietiškai (IB);
II - III laipsnis	<ul style="list-style-type: none"> • Bendrosios odos priežiūros priemonės; • Absorbuojantys nelimpantys silikoniniai tvarsčiai; keičiami kasdien ar dažniau priklausomai nuo žaizdų šlapiavimo (IIaB); • Stebėti dėl galimos infekcijos; • Vietinis ar sisteminis antibakterinis/priešgrybelinis gydymas, esant odos infekcijos požymiams; • Vaistai nuo skausmo; • III laipsnio dermatito atveju radioterapija gali būti nutraukta;
IV laipsnis	<ul style="list-style-type: none"> • Nutraukiamas spindulinis gydymas; • Infekcijos profilaktika ir gydymas; • Vaistai nuo skausmo (opioidiniai analgetikai); • Chirurginis nekrozinių žaizdų gydymas.

9. Stebėjimas:

- Paciento bendrosios būklės stebėjimas;
- Odos apžiūra;
- Infekcijos požymių vertinimas.

Lengvas dermatitas (I laipsnio) išnyksta per mėnesį be pasekmių.

Vidutinio (II laipsnio) sunkumo radiacinis dermatitas gyja kelis mėnesius, po jo gali likti pigmentacijos pakitimai – hipopigmentacija ar hiperpigmentacijos sritys.

Sunkus (III – IV laipsnio) dermatitas gyja ilgai, po jo lieka pakitusi odos pigmentacija, odos išplonėjimas, randai, o retais atvejais išopėjimas.

10. Profilaktika:

- Laikytis bendrųjų odos priežiūros rekomendacijų (žr. aukščiau);
- Nenaudoti vietinių hidrofilinių losjonų, gelių, emulsijų prieš radioterapijos seansą, kadangi tai padidina radiacijos dozę, tenkančią odai;
- Naujos spindulinės terapijos technikos (3D konforminė radioterapija, moduluojamo intensyvumo spindulinė terapija), leidžiančios sumažinti aplinkinių organų spindulinę apšvitą, naudojimas.

Literatūra:

1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical practice guidelines in oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf (Accessed on February 20, 2018)
2. Weycker D, Li X, Barron R, et al. Importance of Risk Factors for Febrile Neutropenia Among Patients Receiving Chemotherapy Regimens Not Classified as High-Risk in Guidelines for Myeloid Growth Factor Use. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13:979.
3. APPHON/ROHPPA Febrile Neutropenia Guidelines - version June 2017
4. J. Klastersky, J. de Naurois, K. Rolston et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines
5. 1. Barnard D, Portwine C, Sung L, Dupuis L, Romanick M, Erdmann G, et al. Guideline for platelet transfusion thresholds for pediatric hematology/oncology patients. Edmonton, Alberta: C17 Council; 2011. p. 55.
6. 2. Bohlius J, Tonia T, Nuesch E, et al. Effects of erythropoiesis-stimulating agents on fatigue- and anaemia-related symptoms in cancer patients: systematic review and meta-analyses of published and unpublished data. *Br J Cancer* 2014; 111:33.
7. 3. Estcourt L, Stanworth S, Doree C, Hopewell S, Murphy M, Tinmouth A, et al. Prophylactic platelet transfusion for prevention of bleeding in patients with haematological disorders after chemotherapy and stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5:CD004269.
8. 4. Klaus S, Frank S, Salazar J, Cooper S, Beard L, Abdullah F, et al. Hemoglobin thresholds for transfusion in pediatric patients at a large academic health center. *Transfusion*. 2015;55:2890–7.
9. 5. Mhaskar R, Wao H, Miladinovic B, et al. The role of iron in the management of chemotherapy-induced anemia in cancer patients receiving erythropoiesis-stimulating agents. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2:CD009624.
10. 6. Steensma DP, Dakhil SR, Novotny PJ, et al. A randomized comparison of once weekly epoetin alfa to extended schedule epoetin or darbepoetin in chemotherapy-associated anemia. *Am J Hematol* 2015; 90:877.
11. Guideline for the Prevention of Acute Nausea and Vomiting due to Antineoplastic Medication in Pediatric Cancer Patients, Version date: February 28, 2013

12. F. Roila, A. Molassiotis, J. Herrstedt et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients, *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v119–v133, 2016
13. Jordan K, Jahn F, Aapro M. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. *Ann Oncol* 2015; 26: 1081–1090.
14. Lalla RV, Bowen J, Barasch A, et al. MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2014; 120:1453.
15. Guidelines for the Prevention and Management of Mucositis in Children Receiving Cancer Therapy, 2017.
16. D. E. Peterson, C. B. Boers-Doets, R. J. Bensadoun et al. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up† *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v139–v151, 2015
17. Miller MM, Donald DV, Hagemann TM. Prevention and Treatment of Oral Mucositis in Children with Cancer. *Journal of Pediatric Pharmacol Ther* 2012;17(4):340-350.
18. Qutob AF, Gue S, Revesz R, et al. Prevention of oral mucositis in children receiving cancer therapy: A systematic review and evidence-based analysis. *Oral Oncology* 2013;49:102-107.
19. P. Bossi, A. Antonuzzo, N. I. Cherny, Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv109–iv125, 2018
20. Andreyev J, Ross P, Donnellan C et al. Guidance on the management of diarrhea during cancer chemotherapy. *Lancet Oncol* 2014; 15: e447–e460
21. Rachel M. McQuade¹, Vanesa Stojanovska¹, Raquel Abalo^{2,3,4,5}, Joel C. Bornstein⁶ and Kulmira Nurgali^{1*} Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments *Frontiers in Pharmacology*; 1 Nov 2016 | Volume 7 | Article 414
22. Clinical Practice Guideline on the Prevention and Management of Constipation in Children with Cancer, 2017
23. P. J. Larkin, N. I. Cherny, D. La Carpia, et al. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv94–iv108, 2018
24. Gervais C, Ducrotte P, Piche T et al. Constipation and cancer: current strategies. *Bull Cancer* 2016; 103: 794–804
25. Guidelines for prevention of chemotherapy extravasation are available from the Oncology Nursing Society (ONS) and the European Oncology Nurses Society (EONS) . 2012 guidelines from ESMO/EONS
26. J. A. Pérez Fidalgo, MD¹, L. García Fabregat, RN¹ Management of chemotherapy extravasation: ESMO–EONS Clinical Practice Guidelines, *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii167–vii173, 2012
27. Kreidieh FY, Moukadem HA, El Saghir NS. Overview, prevention and management of chemotherapy extravasation. *World J Clin Oncol* 2016; 7:87
28. Infusion-related complications. In: *Chemotherapy and Biotherapy Guidelines and Recommendations for Practice*, 4, Polovich M, Olsem M, LeFebvre KB (Eds), Oncology Nursing Society, Pittsburgh 2014. p.155

29. Guidelines for the Management of Extravasation of a Systemic Anti-Cancer Therapy including Cytotoxic Agents Final version agreed on the 19th July 201
30. NCCN Acute Oncology Clinical Guidelines, Dec 2015
31. Vogel WH. Infusion reactions: diagnosis, assessment, and management. *Clin J Oncol Nurs* 2010; 14: E10–E21.
32. S.Rosello, I.Blasco, L.Garcia Fabregat et al. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 28 (Supplement 4):iv100-iv118, 2017.
33. Lenz HJ. Management and preparedness for infusion and hypersensitivity reactions. *Oncologist* 2007; 12: 601–609.
34. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255–1259.
35. Joerger M. Prevention and handling of acute allergic and infusion reactions in oncology. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 10): x313–x319.
36. Castells CM, Matulonis UA, Horton TM et al. Infusion reactions to systemic chemotherapy. Up to date. Topic last updated: Jul 13, 2018.
37. Academy of Medical Royal Colleges. Acute kidney injury: a competency framework. Defining the role of the expert clinician. London: Academy of Medical Royal Colleges, 2011.
38. Darmon M, Ciroldi M, iery G, Schlemmer B, Azoulay E. Clinical review: specific aspects of acute renal failure in cancer patients. *Crit Care*. 2006; 10(2): 211.
39. Ikarashi Y, Kakihara T, Imai C, Tanaka A, Watanabe A, Uchiyama M. Glomerular dysfunction, independent of tubular dysfunction, induced by antineoplastic chemotherapy in children. *Pediatr Int*. 2004; 46(5): 570–5.
40. Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Inter Suppl*. 2012; 2:1-138.
41. McCullough PA, Shaw AD, Haase M, et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference. *Contrib Nephrol*. 2013;182:13-29.
42. Alla Grigorian and Christopher B. O'Brien, Hepatotoxicity Secondary to Chemotherapy, *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2014 vol. 2 | 95–102
43. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry, Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation. Available at <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/UCM174090.pdf>. Accessed: October 9, 2014
44. Armenian S, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine L, Denduluri N et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(8):893-911.

45. Cardinale D, Colombo A, Sandri M, Lamantia G, Colombo N, Civelli M et al. Prevention of High-Dose Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity in High Risk Patients by Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. *Circulation*. 2006;114(23):2474-2481.
46. Han X, Zhou Y, Liu W. Precision cardio-oncology: understanding the cardiotoxicity of cancer therapy. *Npj Precision Oncology*. 2017;1(1).
47. Yeh E, Vejpongsa P. Subclinical Cardiotoxicity Associated With Cancer Therapy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2015;65(23):2523-2525.
48. Yoon G, Telli M, Kao D, Matsuda K, Carlson R, Witteles R. Left Ventricular Dysfunction in Patients Receiving Cardiotoxic Cancer Therapies. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56(20):1644-1650.
49. Jain D, Ahmad T, Cairo M, Aronow W. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: identification, prevention and treatment. *Annals of Translational Medicine*. 2017;5(17):348-348.
50. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D, Drazner M et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;128(16):e246-e327.
51. Lenneman C, Sawyer D. Cardio-Oncology. *Circulation Research*. 2016;118(6):1008-1020.
52. Larsen C, Mulvagh S. Cardio-oncology: what you need to know now for clinical practice and echocardiography. *Echo Research and Practice*. 2017;4(1):R33-R41.
53. Nebivolol prevents anthracycline-induced cardiotoxicity [Internet]. *Escardio.org*. 2018 [cited 11 February 2018]. Available from: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/title-nebivolol-prevents-anthracycline-induced-cardiotoxicity#>
54. Neha Bansal, Shahnawaz Amdani, Emma R. Lipshultz & Steven E. Lipshultz
55. (2017) Chemotherapy-induced cardiotoxicity in children, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 13:8, 817-832, DOI: 10.1080/17425255.2017.1351547
57. Reinbolt R, Patel R, Pan X, Timmers C, Pilarski R, Shapiro C et al. Risk factors for anthracycline-associated cardiotoxicity. *Supportive Care in Cancer*. 2015;24(5):2173-2180.
58. Tashakori Beheshti A, Mostafavi Toroghi H, Hosseini G, Zarifian A, Homaei Shandiz F, Fazlinezhad A.
59. Zamorano J, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under auspices of the ESC Committee for Practise Guidelines. 2017;37(36):e2768-2801
60. Dawn L. Hershman, Christina Lachetti, Robert H. Dworkin Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline *JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY* JUNE 20 2014
61. DeAngelis LM, Posner JB. Side Effects of Chemotherapy. In: *Neurologic Complications of Cancer*, 2nd, Oxford University Press, New York 2009. p.447.
62. Cachia D, Kamiya-Matsuoka C, Pinnix CC, et al. Myelopathy following intrathecalchemotherapy in adults: a single institution experience. *J Neurooncol* 2015; 122:391.

63. Bussat S, Eddahibi S, Caste A, Fataccioli V, Gouge M, Housset B, Adnot S, Maitre B: Expression and regulation of vascular endothelial growth factor in human pulmonary epithelial cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 279: 371-378, 2000
64. Dimopoulou I, Bamias A, Lyberopoulos P, Dimopoulos MA. Pulmonary toxicity from novel antineoplastic agents. *Ann Oncol* 2006; 17:372.
65. Ryu JH. Chemotherapy-induced pulmonary toxicity in lung cancer patients. *J Thorac Oncol* 2010; 5:1313.
66. Rossi SE, Erasmus JJ, McAdams HP, et al. Pulmonary drug toxicity: radiologic and pathologic manifestations. *Radiographics* 2000; 20:1245.
67. Mukherjea D., Rybak L. P. Pharmacogenomics of cisplatin-induced ototoxicity. *Pharmacogenomics*. 2011;12(7):1039–1050. doi: 10.2217/pgs.11.48.
68. Schellack N., Naude A. An overview of pharmacotherapy-induced ototoxicity. 2013;55(4):357–365. doi: 10.1080/20786204.2013.10874377.
69. Abu-Alfa AK, Younes A. Tumor lysis syndrome and acute kidney injury: evaluation, prevention, and management. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(Suppl 3):S1–S13. [[PubMed](#)]
70. Bose P, Qubaiah O. A review of tumour lysis syndrome with targeted therapies and the role of rasburicase. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2011;36:299-326.
71. Cairo MS, Coiffier B, Reiter A, Younes A. Recommendations for the evaluation of risk and prophylaxis of tumour lysis syndrome (TLS) in adults and children with malignant diseases: an expert TLS panel consensus. *Br J Haematol*. 2010;149:578–86. [[PubMed](#)]
72. Cairo MS, Bishop M. Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *British Journal of Haematology* 2004;127:3-11.
73. Coiffier B, Altman A, Pui CH, Younes A, Cairo MS. Guidelines for the management of pediatric and adult tumor lysis syndrome: an evidence-based review. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:2767-78.
74. Will A, Tholouli E. The clinical management of tumour lysis syndrome in haematological malignancies. *British Journal of Haematology* 2011;154:3-13

PRIEDAI

1 priedas. Chemopreparatų infuzinių reakcijų charakteristika ir gydymas

Vaistai	Infuzinių reakcijų dažnis	Pradžia	Simptomai	Profilaktika	Gydymas
Antraciklinai	7-11% pegiliuotas liposominis doksorubicinas ir daunorubicinas	Pirmoji infuzija	Krūtinės skausmas, niežulys, raudonis, drebulys, karščiavims, urtikarija, angioedema, bėrimai, tachikardija, hipotenzija, dusulys, pykinimas, vėmimas, galvos, nugaros skausmas	Sulėtinti infuziją. Premedikacija rutiniškai nerekomenduojama (IIaB)	I/II laipsnis: sustabdyti ar sulėtinti infuziją. Simptominis gydymas. III/IV laipsnis: sustabdyti infuziją, skubus gydymas. Desensibilizacija (IIaB)
Asparaginazė	60% hipererginių reakcijų, 10% sunkių reakcijų	Po kelių dozių, per pirmąją vaisto skyrimo valandą. Atsargiai skiriant pakartotinį gydymą	Niežulys, dusulys, bėrimai, urtikarija, pilvo skausmai, bronchospazmas, hipotenzija, angioedema, laringospazmas	Kortikosteroidai ir antihistamininiai vaistai (IIaB)	I/II laipsnis: sustabdyti ar sulėtinti infuziją. Simptominis gydymas. III/IV laipsnis: sustabdyti infuziją, skubus gydymas. (IIaB) Skirti pegiliuotą asparaginazę (IIaB)

1 priedas (tęsinys). Chemopreparatų infuzinių reakcijų charakteristika ir gydymas

Bleomicinas	1%	Atsiranda iš karto ar po kelių valandų, dažnai po pirmos ar antros vaisto dozės	Hipotenzija, sąmonės sutrikimas, karščiavimas, šaltkrėtis, švokštimas	Pacientams, sergantiems limfoma, stebėti dėl anafilaktoidinės reakcijos	I/II laipsnis: sustabdyti ar sulėtinti infuziją. Simptominis gydymas. III/IV laipsnis: sustabdyti infuziją, skubus gydymas. (IIaB)
Karboplatina	12% hipererginės reakcijos	Atsiranda iš karto ar po kelių valandų. Rizika didėja po 8 kurso	Bėrimai, niežulys, padūdelių eritema, pilvo skausmai, veido edema, bronchospazmas, hipotenzija, tachikardija, dusulys, krūtinės skausmas	Kortikosteroidai ir antihistamininiai vaistai rutiniškai neskiriami. Skiriami didelės rizikos pacientams. Premedikacija ne visada padeda	I/II laipsnis: sustabdyti ar sulėtinti infuziją. Simptominis gydymas. III/IV laipsnis: sustabdyti infuziją, skubus gydymas. Desensibilizacija
Docetaxelis	30% be premedikacijos, 2% su premedikacija	Pirmos-antros dozės metu per pirmas 10 min nuo infuzijos pradžios	Hipotenzija, dusulys, bronchospazmas, urtikarija, angioedema, staigus raudonis, niežulys, tachikardija, krūtinės ir nugaros skausmas	Profilaktika skiriama krūties, prostatos, plaučių, galvos-kaklo karcinomai gydyti	I/II laipsnis: sustabdyti ar sulėtinti infuziją. Simptominis gydymas. III/IV laipsnis: sustabdyti infuziją, skubus gydymas. Desensibilizacija

1 priedas (tęsinys). Chemopreparatų infuzinių reakcijų charakteristika ir gydymas

Etopozidas	1-3% anafilaksinės reakcijos	Po pirmos dozės	Hipotenzija, karščiavimas, šaltkrėtis, bronchospazmas, urtikarija, angioedema, diskomfortas krūtinės ląstoje	Sulėtinti infuziją Kortikosteroidai ir antihistamininiai vaistai	I/II laipsnis: sustabdyti ar sulėtinti infuziją. Simptominis gydymas. III/IV laipsnis: sustabdyti infuziją, skubus gydymas. Desensibilizacija
Oxaliplatina	0,5-25% hipererginės reakcijos <1% sunkios reakcijos	Per 60 min nuo infuzijos pradžios. Dažniau 7-8 gydymo kurso metu	Prakaitavimas, niežulys, krūtinės ir nugaros skausmas, bėrimai, laringospazmas, dusulys, karščiavimas, urtikarija, bronchospazmas, hipotenzija.	Kortikosteroidai, antihistamininiai vaistai rutiniškai nenaudojami. Skiriami didelės rizikos pacientams. Premedikacija ne visada padeda	I/II laipsnis: sustabdyti ar sulėtinti infuziją. Simptominis gydymas. III/IV laipsnis: sustabdyti infuziją, skubus gydymas. Desensibilizacija
Prokarbazinas	6-18% Dažnesnės naudojant prieštraukulinius vaistus	Pirmo gydymo kurso metu	Karščiavimas, makulopapulinis bėrimas, urtikarija, angioedema, toksinė epidermio nekrolizė	Jeį stebėtos hipererginės reakcijos, premedikacija kortikosteroidais nepadeda	I/II laipsnis: sustabdyti ar sulėtinti infuziją. Simptominis gydymas. III/IV laipsnis: sustabdyti infuziją, skubus gydymas.

1 priedas (tęsinys). Chemopreparatų infuzinių reakcijų charakteristika ir gydymas

Rituximabas	77% 10% sunkios reakcijos	Pirmo gydymo kurso metu	Karščiavimas, šaltkrėtis, bėrimas, dusulys, hipotenzija, pykinimas, sloga, urtikarija, niežulys, astenija, angioedema, bronchospazmas.	Lėtas lašinimo greitis. Premedikacija – antipiretikai, antihistamininiai vaistai. Gliukokortikoidai rekomenduojami HL ir LL. Jei didelė auglio masė, rekomenduojama lėtas lašinimas pirmo gydymo kurso metu arba vaisto dozę lašinti dvi dienas	I/II laipsnis: sustabdyti ar sulėtinti infuziją. Simptominis gydymas. III/IV laipsnis: sustabdyti infuziją, skubus gydymas. Praėjus simptomams, galima tęsti gydymą per pusę sumažinus lašinimo greitį
-------------	----------------------------------	-------------------------	--	---	--

Priedas Nr. 2. Rekomendacijų klasė ir įrodymų lygis

Rekomendacijų lygis		Įrodymų lygis	
I klasė	Įrodymais pagrįsta ir/ar bendru ekspertų sutarimu priimta, kad procedūra/gydymas yra naudingas ir veiksmingas	A	Duomenys, pagrįsti daugybiniais atsitiktinių imčių klinikiniais tyrimais ar metaanalizėmis
II klasė	Įrodymai ir/ar nuomonės apie procedūros/gydymo naudą/veiksmingumą prieštaringi	B	Duomenys, pagrįsti vienu atsitiktinių imčių klinikiu tyrimu ar neatsitiktinių imčių tyrimu
II a klasė	Daugiau įrodymų/nuomonių, kad procedūra/gydymas yra naudingas/veiksmingas	C	Ekspertų sutarimas ir/ar nedideli tyrimai
II b klasė	Daugiau įrodymų/nuomonių, kad procedūra/gydymas yra nenaudingas/neveiksmingas		
III klasė	Įrodymais pagrįsta ir/ar bendru ekspertų sutarimu priimta, kad gydymas yra nenaudingas/neveiksmingas ir tam tikrais atvejais gali būti žalingas		