

Τ.Ε.Ι. ΠΑΤΡΑΣ
ΣΧΟΛΗ Σ.Ε.Υ.Π.
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ , ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ , ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ
ΑΥΤΩΝ

Πτυχιακή εργασία του σπουδαστή : ΑΒΡΑΜΙΔΗΣ ΧΡΥΣΟΣΤΟΜΟΣ

Υπεύθυνη καθηγήτρια
ΜΠΑΤΣΟΛΑΚΗ ΜΑΡΙΑ

Παρουσίαση πτυχιακής εργασίας για λήψη
πτυχίου Νοσηλευτικής

ΜΑΙΟΣ 1991

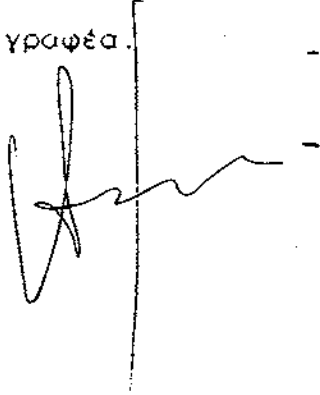


ΑΡΙΘΜΟΣ	455
ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ	



Αφιερώνεται σε μενα

Κάθε γνήσιο αντίτυπο φέρει την
υπογραφή του συγγραφέα.

A handwritten signature in black ink, consisting of a large, stylized initial 'W' followed by a series of connected, wavy lines that trail off to the right. The signature is positioned below the text and is partially overlaid by a vertical line.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

θέλω να ευχαριστήσω όλους όσους με την
συμβολή τους βοήθησαν στην συγγραφή και
στην έκδοση της εργασίας μου για την
πολύτιμη βοήθεια που μου πρόσφεραν

M. Αβραμίδης

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Με τον όρο χημειοθεραπεία, ενοούμε την χρήση ουσιών που είναι ευρύτερα γνωστές με τον όρο χημειοθεραπευτικά. Αυτός ο όρος περιλαμβάνει μια σειρά ουσιών οι οποίες όταν εισέλθουν στον οργανισμό, προκαλούν τον θάνατο ή την αναστολή της ανάπτυξης: α) διαφόρων μονοκυττάρων οργανισμών όπως οι ιοί, τα βακτήρια κ.α. και β) των κυττάρων ακόμη και του ίδιου του ανθρώπινου οργανισμού. Σ' αυτό το σημείο πρέπει να γίνει μια διευκρίνιση. Όταν αναφερόμαστε στον όρο χημειοθεραπεία, θα ενοούμε την χρήση φαρμάκων τα' οποία έχουν ως σημείο δράσης τους τα διάφορα καρκινικά κύτταρα του ανθρώπινου οργανισμού. Τα χημειοθεραπευτικά αυτά είναι γνωστά και με το όνομα κυτταροστατικά. Οι κατηγορίες, η δράση οι παρενέργειες και η αντιμετώπισή τους, θα είναι το θέμα της εργασίας μου.

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος είναι μια αρρώστια που μαστίζει τον άνθρωπο εδώ και αιώνες. Με την πρόοδο όμως της ιατρικής σε συνδυασμό με την πρόοδο της τεχνολογίας, γίνονται όλο και πιο πετυχημένες προσπάθειες όσον αφορά την αντιμετώπιση της μάστιγας αυτής. Ήδη, ορισμένες μορφές καρκίνου -πχ. λάρυγγα, παχέως εντέρου - μπορούν να διαγνωστούν έγκαιρα και να θεραπευθούν με μεγάλη πιθανότητα την παράταση του βίου των ασθενών και την θεραπεία του.

Τα μέσα τα οποία βρίσκονται στην " πρώτη γραμμή " στη μάχη με τον καρκίνο, είναι τέσσερα. Η χειρουργική επέμβαση (σε διάφορα είδη " συμπαγών " όγκων), η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία, καθώς επίσης τα τελευταία χρόνια έχει επέλθει μεγάλη ανάπτυξη στην ανοσοθεραπεία.

Η χημειοθεραπεία από μόνη της, δεν αποτελεί την θεραπεία εκλογής των διαφόρων όγκων. Πρώτη θεραπεία, έρχεται η χειρουργική αφαίρεση του όγκου, εφόσον αυτός δεν έχει προχωρήσει πολύ, δεν έχει διηθήσει τους γύρω υγιείς ιστούς και δεν έχει δημιουργήσει μεταστάσεις. Προ της χειρουργικής επεμβάσεως, αλλά και μετά από αυτήν, γίνεται ακτινοθεραπεία του όγκου, με σκοπό την μείωση της μάζας του καρκινωματώδους ιστού. Παλαιότερα, κατά την διάρκεια της ακτινοθεραπείας, εκτιυόταν στην ακτινοβολία, εκτός από την μάζα του όγκου, και γύρω υγιής ιστός, με αποτέλεσμα να έχουμε πολλές φορές την εμφάνιση πολλών βλαβών στους ιστούς αυτούς. Με την πρόοδο της τεχνολογίας, άρχισαν να εφαρμόζονται επαναστατικές μέθοδοι στην ακτινοθεραπεία. Έτσι, αντί να ακτινοβολείται ολόκληρη η περιοχή του όγκου και των γύρω ή των προσκείμενων υγιών ιστών, εφαρμόζονται ειδικές κεφαλές στο κέντρο του όγκου, και δίνουν ακτινοβολία μόνο στην πάσχουσα περιοχή. Επιπλέον, γίνεται προσπάθεια να γίνει ο όγκος πιο ευαίσθητος στην ακτινοβολία, με την χορήγηση ενός ή περισσότερων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, για να έχουμε καλύτερη δράση της χημειοθεραπείας, στοχεύοντας στη μείωση ή ακόμα και τη θεραπεία του όγκου.

Εκτός από τον συνδυασμό της με την χειρουργική επέμβαση και την ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί και από μόνη της. Αυτό συμβαίνει κυρίως σε περιπτώσεις που έχουν δημιουργηθεί μεταστάσεις σε άλλα όργανα - πχ πνεύμονες, ήπαρ, εγκέφαλος, λεμφαδένες -, και δεν είναι δυνατή η ριζική αφαίρεσή τους. Επίσης, η χημειοθεραπεία δίνεται σε περιπτώσεις " μη συμπαγών " όγκων, όπως οι κακοήθεις νεοπλασίες του αιμοποιητικού ιστού - πχ λευχαιμίες -, κατά τις οποίες δεν

είναι δυνατή η αφαίρεση του νεοπλασματικού ιστού. Εξάλλου, αυτή ήταν και η πρώτη χρήση των χημειοθεραπευτικών, δηλαδή η θεραπεία των νεοπλασιών του αιμοποιητικού συστήματος. Πάντως, η χημειοθεραπεία βοηθά κατά πολύ, στο να παραταθεί η ζωή του ασθενούς με καρκίνο, και υπόσχεται πολλά στην οριστική θεραπεία του. Με τις συνεχείς έρευνες για καινούριες ουσίες με αντικαρκινικές ιδιότητες, αυξάνεται και η ελπίδα στην μάχη κατά του καρκίνου, και ίσως κάποτε η μάλιστα αυτή να βρεί την οριστική θεραπεία της

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

Πριν προχωρήσουμε, θα πούμε λίγα λόγια για το σημείο που στοχεύουν τα κυτταροστατικά, το κύτταρο και τις λειτουργίες του. Κάθε κύτταρο, όπως κάθε ζωντανός οργανισμός, κατά την διάρκεια της ζωής του, περνά από διάφορα στάδια. Γεννιέται, αναπτύσσεται, ωριμάζει, και τέλος πεθαίνει. Σ'έναν πολυκύτταρο οργανισμό, η δυνατότητα επιβίωσης του, επιβάλλει την δημιουργία νέων κυττάρων, με τον ίδιο τουλάχιστον ρυθμό, με τον οποίο αυτά πεθαίνουν. Στα κύτταρα των ζωντανών οργανισμών, υπάρχει ένα ανώτερο όριο πολλαπλασιασμού, το οποίο περιορίζει την ανάπτυξη ιστού πάνω από μια συγκεκριμένη μάζα.

Οι γενικές κατηγορίες φυσιολογικού ιστού, είναι τρεις: ο ανανεωτικός ιστός (μυελός των οστών, βλαστικά κύτταρα), ο μεγενθυνόμενος ιστός (ήπαρ, νεφροί, ενδοκρινείς αδένες), και ο στατικός ιστός (νευρώνες και γραμμωτοί μύες). Αυτοί οι ιστοί φτάνουν σε σταθερή κατάσταση όταν συμπληρώνεται το φυσιολογικό μέγεθος του αντιστοίχου οργάνου. Στους στατικούς ιστούς, όπως οι νευρώνες, τα κύτταρα ζούν σ'όλη τη διάρκεια της ζωής του ξενιστή, και φυσιολογικά δεν αναπληρώνονται όταν απωλεσθούν. Στους μεγενθυνόμενους ιστούς, ο ιστός αναπληρώνεται μόνον όταν λαμβάνει χώρα κάποια κυτταρική απώλεια (τραυματισμός, χειρουργική αφαίρεση). Τα ενήλικα κύτταρα των ανανεούμενων ιστών, έχουν ένα βραχύ, πεπερασμένο όριο ζωής και αντικαθίστανται συνεχώς από μια κλωνογόνο δεξαμενή. Όσο χρόνο, η παραγωγή νέων κυττάρων, δεν υπερβαίνει την κυτταρική απώλεια, δεν είναι εμφανής η νεοπλασματική επεξεργασία.

Αλλά πριν προχωρήσουμε στον τρόπο με τον οποίο πολλαπλασιάζεται το κύτταρο, ο οποίος ενδιαφέρει την χημειοθεραπεία, ας δούμε τι είναι καρκινικό κύτταρο. Καρκινικό κύτταρο είναι το κύτταρο το οποίο έχει χάσει τον έλεγχο λειτουργίας και ανάπτυξής του. Στα κακοήγη νεοπλάσμα-

τα. ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων δεν έχει όρια, η ανάπτυξη του όγκου γίνεται ανεξέλεγκτα και τέλος οδηγεί στον θάνατο του ξενιστή.

Αρχικά τα κύτταρα του όγκου πολλαπλασιάζονται κατά γεωμετρική πρόοδο, κάνοντας έτσι ταχεία την ανάπτυξη του όγκου. Όταν όμως ο όγκος φτάσει στα όρια μιας κρίσιμης μάζας, τα κύτταρα δεν παύουν να πολλαπλασιάζονται, οπότε η ανεξέλεγκτη αύξηση οδηγεί στον θάνατο του ξενιστή. Τέλος, όσο η μάζα αυξάνεται, τόσο αυξάνεται και ο χρόνος που απαιτείται για την αύξηση της μάζας του όγκου.

Τα κυτταροστατικά, δρουν τόσο πάνω στα κακοήθη, όσο πάνω στα φυσιολογικά κύτταρα. Παρουσιάζουν όμως κάποια εκλεκτική δράση πάνω στα καρκινικά. Τα κύτταρα που είναι πιο ευπαθή στα κυτταροστατικά, είναι τα κύτταρα που βρίσκονται σε φάση διαίρεσης, είτε φυσιολογικά είτε καρκινικά είναι αυτά. Εδώ πρέπει να σημειωθεί ότι και τα φυσιολογικά και τα καρκινικά κύτταρα, διέρχονται από τις ίδιες φάσεις διπλασιασμού. Αλλά ας δούμε ποιές είναι αυτές οι φάσεις.

ΜΙΤΩΣΗ - ΚΥΚΛΟΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ

Όπως είπαμε και παραπάνω, κάποιο κύτταρο, είτε φυσιολογικό είτε καρκινικό, διέρχεται από κάποια στάδια διπλασιασμού. Αλλά διαιρούνται με γρήγορο ρυθμό (ανανεωτικός ιστός), άλλα πιο αργά (μεγενθυνόμενος ιστός) και άλλα καθόλου (στατικός ιστός). Τα θυγατρικά κύτταρα έχουν τους ίδιους χαρακτήρες του μητρικού κυττάρου. Η διαδικασία της κυτταρικής διαίρεσης, διακρίνεται στο στάδιο της μίτωσης (πυρηνική διαίρεση), και της καρυοκίνησης (διαίρεση του κυτταροπλάσματος). Με την μίτωση γίνεται ισομερής κατανομή του γενετικού υλικού στα δύο θυγατρικά κύτταρα, και διακρίνεται σε τέσσερις φάσεις την πρόφαση, την μετάφαση, την ανάφαση και την τελόφαση. Μεταξύ δύο κυτταρικών διαιρέσεων, παρεμβάλλεται μια χρονική περίοδος η οποία λέγεται μεσόφαση. Κατά την διάρκεια της μεσόφασης, γίνεται αναπλήρωση των πυρηνικών οξέων (DNA - RNA) και των υπόλοιπων συστατικών του κυττάρου, τα οποία βρίσκονται σε μειωμένη ποσότητα στο τέλος της μίτωσης. Από αυτές τις φάσεις, η μίτωση μπορεί να γίνει ορατή με το μικροσκόπιο και αφορά την κατανομή του κυτταρικού υλικού. Το διάστημα όμως της μεσόφασης, δεν μπορεί να γίνει ορατό με το μικροσκόπιο και είναι η πιο βασική διαδικασία όσον αφορά τον κυτταρικό αναδιπλασιασμό. Η περίοδος της μεσόφασης, είναι γνωστή ως κύκλος ζωής του κυττάρου (cell cycle) και είναι μεγαλύτερη της μίτωσης σε διάρκεια. Ο κυτταρικός κύκλος διέρχεται από

7

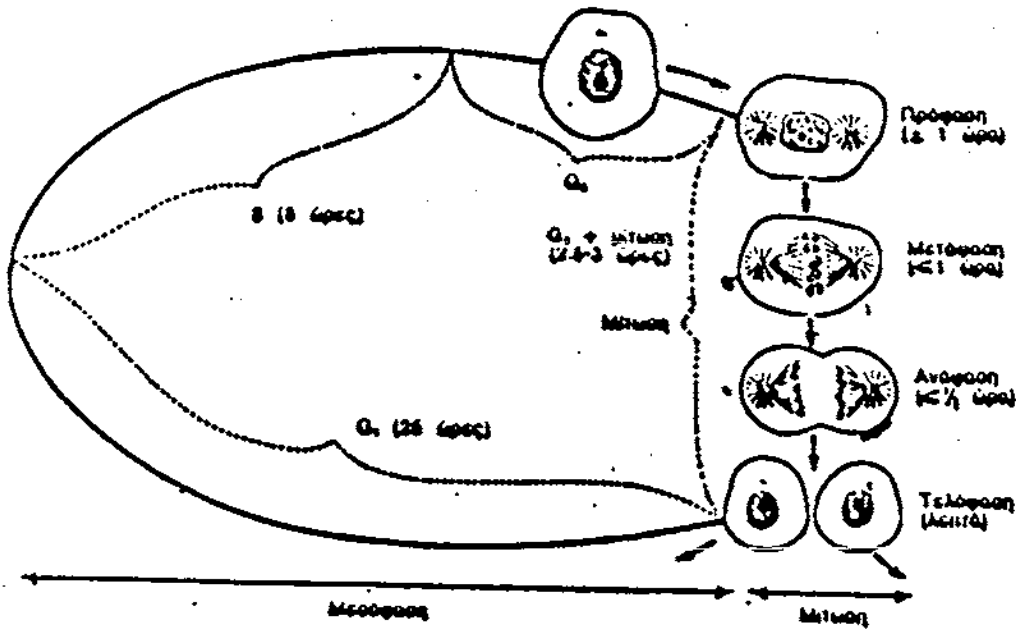
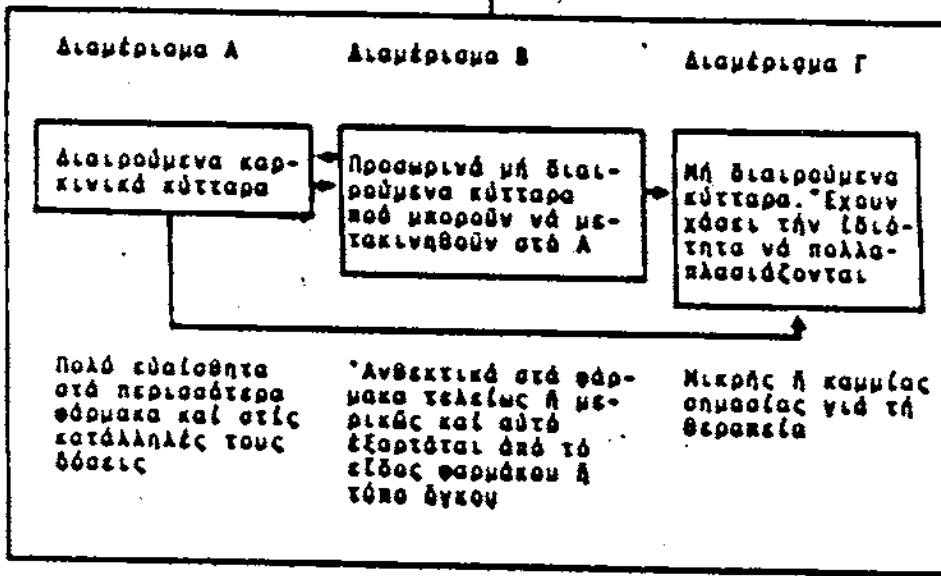
τρεις φάσεις : την G_1 , την S και την G_2 . Η G_1 είναι η πρώτη φάση και διαδέχεται άμεσα την μίτωση. Η διάρκεια της διαφέρει από κύτταρο σε κύτταρο, και αυτή καθορίζει την ολική διάρκεια του κύκλου του κυττάρου. Σ'αυτή τη φάση γίνεται σύνθεση RNA και πρωτεϊνών, όχι όμως DNA. Η έναρξη της σύνθεσης DNA αποτελεί την είσοδο του κυττάρου στην δεύτερη φάση, την φάση S (από το *synthesis*). Όταν ολοκληρωθεί η σύνθεση DNA το κύτταρο εισέρχεται στην φάση G_2 . Σ'αυτή τη φάση σταματά η σύνθεση DNA, αλλά η σύνθεση RNA και πρωτεϊνών συνεχίζεται. Την φάση G_2 διαδέχεται η φάση M ή αλλιώς η μίτωση. Υπάρχει και μια άλλη φάση (G_0) ή περίοδος ηρεμίας, και αφορά τα κύτταρα της G_1 φάσεως. Σ'αυτά τα κύτταρα, η προετοιμασία σύνθεσης DNA έχει σταματήσει, έως ότου δοθεί κάποιο ερέθισμα, έτσι ώστε τα κύτταρα αυτά να επανέλθουν στην φάση G_1 . Τα κύτταρα της φάσης G_0 , μπορεί να παραμείνουν σ'αυτή για μικρό ή μεγάλο χρονικό διάστημα ή ακόμη μπορεί να μην επανέλθουν ποτέ, και νεκρώνονται σ'αυτή φάση. Με βάση τα παραπάνω, γίνεται φανερό ότι η ανάπτυξη του όγκου, εξαρτάται από το κλασμά των κυττάρων που πολλαπλασιάζονται. Τα κύτταρα της μάζας του όγκου, μπορούν να ταξινομηθούν σε τρία τμήματα ή " διαμερίσματα ". Τα κύτταρα που βρίσκονται στο " διαμέρισμα " Α, είναι τα κύτταρα τα οποία πολλαπλασιάζονται και είναι ευαίσθητα στα περισσότερα κυτταροστατικά, ανεξάρτητα από τον τρόπο δράσης τους. Τα κύτταρα στο " διαμέρισμα " Β, βρίσκονται στην φάση G_0 ή στην παρατεταμένη G_1 και μπορούν να μεταπηδήσουν οποιαδήποτε στιγμή στο " διαμέρισμα " Α. Τα κύτταρα του " διαμερίσματος " Β, είναι σχετικώς ανθεκτικά στα διάφορα κυτταροστατικά απ'ότι τα κύτταρα που βρίσκονται στο " διαμέρισμα " Α. Το " διαμέρισμα " Γ, περιλαμβάνει κύτταρα που δεν πρόκειται να διαιρεθούν, αλλά παραμένουν εκεί αδιαίρετα, και μετά από μικρό ή μεγάλο χρονικό διάστημα, θα καταστραφούν. Σ'αυτό το " διαμέρισμα " μπορούν να μεταπηδήσουν κύτταρα από το Α ή Β διαμέρισμα και δεν ενδιαφέρουν την χημειοθεραπεία. Τέλος, -εκτός από τα τρία αυτά διαμερίσματα -, υπάρχει και το " διαμέρισμα " Δ που αφορά τα κύτταρα που νεκρώνονται και χάνονται από την μάζα του όγκου

ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΩΣ ΣΤΗΝ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Παρ'όλο που η χημειοθεραπεία έχει δώσει σημαντικά αποτελέσματα, εντούτοις υπάρχει περίπτωση οι ασθενείς να αναπτύξουν φαρμακοανθεκτικούς κλώνους. Αλλά ας δούμε πως έχουν τα πράγματα.

Πίνακας

Διαμέρισμα Δ



Επίσης φάση του κύκλου του κυττάρου Η G₁ (προαυξητική) φάση είναι κυμαινόμενη και εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του ρυθμού της κυτταρικής διαίρεσης στους ιστούς. Σ' αυτή την φάση η περιγραφή του οστίτη στον όραμα 2b ώρες. Η φάση S (σύνθεσης του DNA) διαρκεί 8 ώρες. Η φάση G₂ συν τη μιτωτική φάση διαρκεί 2-3 ώρες. Οι χρόνοι είναι παρμένα από Young RW. J Cell Biol 1962, 14: 367.

Η αύξηση και το μέγεθος των όγκων μετριώνται γενικά σε μονάδες μεγέθους ή λογαρίθμους (logs). Ένας καρκίνος, ο οποίος διαγιγνώσκεται για πρώτη φορά, έχει μάζα 1 cm^3 , ή ένα δισεκατομύριο καρκινικά κύτταρα, ή 9 logs. Η επιβίωση ενός οργανισμού με κακοήγη νόσο, είναι αντιστρόφως ανάλογη του αριθμού των καρκινικών κυττάρων που απομένουν μετά την θεραπεία. Γι' αυτό το λόγο, οι ασθενείς υποβάλλονται σε φαρμακοθεραπεία μετά την μείωση του όγκου με χειρουργική εξαίρεση ή ακτινοθεραπεία, με την ελπίδα ότι οι ευνοϊκές συνθήκες φαρμακοκινητικής στην εναπομένουσα μικροσκοπική νόσο, θα βοηθήσουν στην αύξηση της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας.

Μια θεραπευτική δόση κυτταροστατικού, σκοτώνει ένα σταθερό κλάσμα κυττάρων και όχι έναν ορισμένο αριθμό, ανεξάρτητα από τον αριθμό των κακοήθων κυττάρων κατά την ώρα της θεραπείας. Έτσι μια θεραπεία που μειώνει έναν πλυθισμό από 1.000.000 κύτταρα σε 10, θα πρέπει να μειώσει έναν πλυθισμό από 100.000 σε 1. Κατά συνέπεια, θα πρέπει να αυξηθεί η θεραπευτική δόση μέσα στα όρια ανοχής του ξενιστή, για να εκριζωθεί και το " τελευταίο " καρκινικό κύτταρο, πράγμα το οποίο είναι και ο σκοπός της θεραπείας. Γιατί ένα και μόνο καρκινικό κύτταρο μπορεί να δώσει κλώνο καρκινικών κυττάρων και να σκοτώσει τον ξενιστή. Η εκρίζωση όμως και του τελευταίου καρκινικού κυττάρου, είναι αν όχι πολλές φορές αδύνατη, για τον λόγο ότι η ανοχή του ξενιστή στην τοξικότητα αυτών των φαρμάκων, δεν επιτρέπει την αύξηση της δόσεως πάνω από ένα ορισμένο σημείο. Για την τοξικότητα αυτών των φαρμάκων, θα γίνει λόγος σε άλλο σημείο της εργασίας. Επιπλέον, με την αύξηση του όγκου, το ποσοτό του φαρμακοευαίσθητου κλάσματος μειώνεται, και αυξάνεται η πιθανότητα αναπτύξεως φαρμακοανθεκτικών κλώνων.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΩΝ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΟΝ ΚΥΚΛΟ

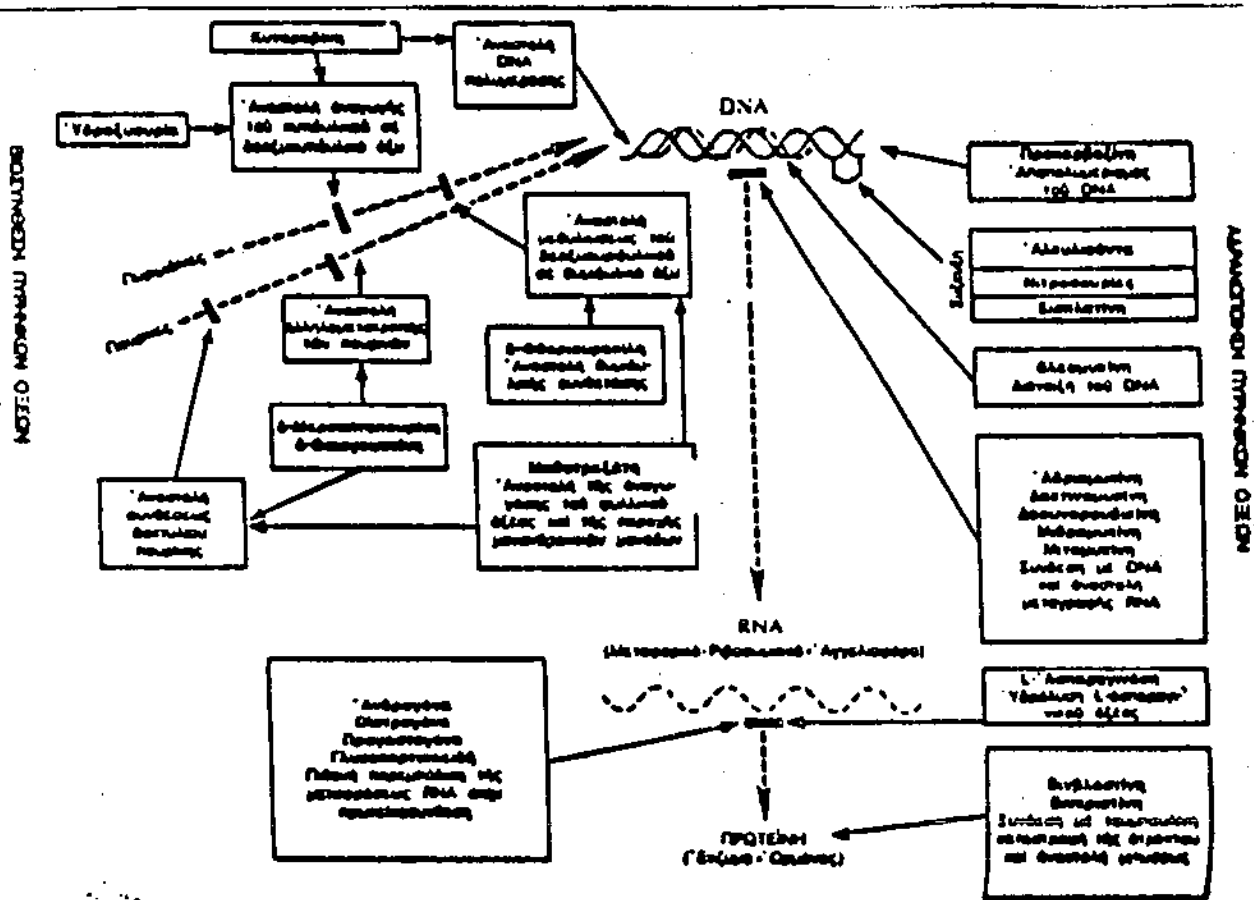
Τα κυτταροστατικά, σύμφωνα με την δράση τους πάνω στον κυτταρικό κύκλο, ταξινομούνται σε δύο μεγάλες ομάδες.

I). Φάρμακα ειδικά του κύκλου (CELL CYCLE SPECIFIC - CCS). Τα φάρμακα αυτά σκοτώνουν κύτταρα που βρίσκονται σε πολλαπλασιασμό. Σ' αυτή τη κατηγορία ανήκουν η μερκαπτοπουρίνη, η μεθοτρεξάτη, η 5-φθοριοουρακίλη, η βινκριστίνη, η βιμπλαστίνη, η μπλεομυκίνη κ.α.

II). Φάρμακα μη ειδικά του κύκλου (CELL CYCLE NON SPECIFIC - CCNS). Τα φάρμακα αυτά, δρουν πάνω στα κύτταρα ανεξάρτητα σε ποιά φάση του κύκλου βρίσκονται αυτά, και χρησιμοποιούνται όταν ο αριθμός των καρκι-

νικών κυττάρων είναι μεγάλος. Τα κυτταροστατικά αυτά καταστρέφουν έναν μεγάλο αριθμό κυττάρων, και μετατρέπουν τον όγκο σε έναν μικρότερο, με περισσότερα κύτταρα στην φάση S, και επομένως πιο ευαίσθητο στην χημειοθεραπεία. Σ' αυτή τη κατηγορία ανήκουν τα αλκυλιωτικά γενικά, η ακτινομυκίνη D, η αδριαμυκίνη και άλλα.

Εικόνα: Μηχανισμός δράσης των κυτταροστατικών φαρμάκων.



ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΩΝ

Τα κυτταροστατικά ταξινομούνται στις ακόλουθες κατηγορίες:

Αλκυλιούντες παράγοντες	Ανθρακικίνες
Αντιμεταβολίτες	Ήτροζουρίες
Αλκαλοειδή φυτών (Vinca-Rodophyllotoxine)	Ενζυμα και συνθετικά κυτταροστατικά
Αντικαρκινικά αντιβιοτικά	

Οι χημικές ουσίες που περιλαμβάνονται σε κάθε κατηγορία, συνοψίζονται στον πίνακα της ακόλουθης σελίδας.

ΠΙΝΑΚΑΣ

Αλκυλιούντες παράγοντες

Αζωθειπερίτης, Mechlorethamine, NH₂, Nitrogen Mustard, Mustine.

Μπουσουλφάνη, Busulfan, BSF, Myleran.

Χλωραμβουκίλη, Chlorambucil, CLH, Leukeran.

Κυκλοφωσφamide, Cyclophosphamide, Endoxan, Cytosan, CTX, Endoxana.

Μελφαλάνη, Melphalan, MPL, Alkeran, Phenylalanine Mustard, Sarkolysin

Τριαιθυλαινοθειοφωσφοραμίδη, Triethylene thiophosphoramide, THIO-TEPA.

Αντιμεταβολίτες

Μεθοτρεξάτη, Methotrexate, MTX, Amethopterin.

6-μερκαπτοπουρίνη, 6-Mercaptopurine, 6-MP, Purinethol.

6-θειογουανίνη, 6-Thioguanine, 6-TG, Lambis.

5-φθοριοουρακίλη, 5-Fluorouracil, 5-FU.

Κυταραμπίνη, Cytosine Arabinoside, ARA-C, Cytosan, Cytarabine.

5-Αζακυτιδίνη, 5-Azacytidine, 5-AZC.

Αλκαλοειδή φυτών

Αλκαλοειδή της Vinca

Βινμπλαστίνη, Vinblastine, VLB, Velbe, Velban.

Βινκριστίνη, Vincristine, VCR, Oncovin.

Βιντεσίνη, Vindesine, VDS, Gesidine.

Επιποδοφυλλοτοξίνες

Βεπεσίδη, Vepesid, VP-16-213.

VM-26.

Αντικαρκινικά αντιβιοτικά

Ακτινομυκίνη -D, Actinomycine-D, ACT-D, Dactinomycin, Cosmogen

Μιτομυκίνη -C, Mitomycin-C, MTC.

Μιθραμυκίνη, Mithramycin, MTH, Mithracin.

Μπλεομυκίνη, Bleomycin Sulfate, BLM, Bleocin, Bleocina.

Ανθρακυκλίνες

Αδριαμυκίνη, Adriamycin, ADR, Doxorubicin, Adriblastina.

Νταουνομυκίνη, Daunomycin, Daunorubicin, DNR, Rubidomycin, Cerubidin.

Νιτροζουρίες

Λομουστίνη, Lomustine, CCNU, Cecenu.

Καρμουστίνη, Carmustine, BiCNU.

Σεμουστίνη, Semustine, M-CCNU, Methyl-CCNU, M-Lomustine.

Στρεπτοζοτοσίνη, Streptozotocin, STZ, Streptozocin.

Ενζυμα και συνθετικά κυτταροστατικά

Ντακαρμπαζίνη, Dacarbazine, DTIC, Deticene.

Ιφωφαμίδη, IFS, Holoxan.

Εξαμεθυλομελαμίνη, Hexamethylmelamine, HMM.

Διβρωμομαννιτόλη, Dibromomannitol, DBM, Myelobromol.

CIS-πλατίνη, Platinol, Paraplatin, CIS-Dicloro-Diamine-Platinum, CDDP

L-Ασπαραγινάση, L-Asparaginase, Lasp, Colsapase, Crasnitin

Υδροξυουρία, Hydroxyurea, HYD, Hydrea.

Προκαρβαζίνη, Procarbazine, PCZ, Natulan.

Μιτοτάνη, Mitotane, o.p.DDD, ortho para DDD, DDD

Ραζοξάνη, Razoxane, RAZ, ICRF-159.

Διβρωμονταλοϊτόλη, Dibromodulcitol, DBD, Mitolactol

Μιτοχανθρόνη, Mitoxanthrone

Συτεμπίνα, Cytembena

* από το βιβλίο # Τα κυτταροστατικά στην θεραπεία του καρκίνου # του Γ. Σταθόπουλου.

Παρακάτω, θα εξεταστεί η κάθε κατηγορία χωριστά.

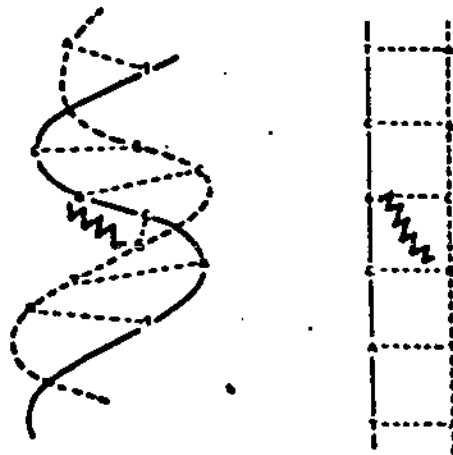
ΑΛΚΥΛΙΩΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ (THE ALKYLATORS)

Η πρώτη κατηγορία αντινεοπλασματικών ουσιών, είναι οι αλκυλιωτικοί παράγοντες. Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες έχουν την ιδιότητα να προσβάλλουν βιολογικά μόρια, αντιδρώντας με νουκλειικούς παράγοντες εντός του κυττάρου, σχηματίζοντας διασταυρούμενους δεσμούς με την γουανίνη, στην παράλληλη διπλή έλικα του DNA. Ο μηχανισμός δράσεως των αλκυλιωτικών παραγώγων, είναι ο εξής: Αντικαθιστούν με ομάδα αλκυλίου (RCH_2CH_2), γέφυρα H^+ στο DNA, ανάμεσα σε δύο έλικες. Η δομή του μορίου του DNA αποδιοργανώνεται, κι αυτό γιατί συνδέονται με αλκύλιο, γουανίνη με γουανίνη, αντί της φυσιολογικής σύνδεσης γουανίνης - κυτοσίνης. Αποτέλεσμα της αποδιοργάνωσης αυτής είναι η αδυναμία του μορίου του DNA να μεταγράψει RNA. Έτσι διακόπτεται η πρωτεϊνοσύνθεση, και το κύτταρο είναι καταδικασμένο σε θάνατο. Πολλοί αλκυλιούντες παράγοντες, σχετίζονται με τα αέρια του υπερίτου (Mustard gas) που χρησιμοποιήθηκαν ως χημικό όπλο κατά την διάρκεια του Α' Παγκοσμίου Πολέμου. Τα αέρια του υπερίτου ήταν τοξικά αέρια και προκαλούσαν βαριά βλάβη στον μυελό των οστών. Οι αντικαρκινικές και κυτταροστατικές ιδιότητές τους, ανακαλύφθηκαν αργότερα, σε πειράματα αντιμετώπισης κακοήθων νόσων που έχουν σχέση με τον μυελό των οστών. Έτσι, οι αλκυλιωτικοί παράγοντες,

είναι από τις πρώτες ουσίες που χρησιμοποιούνται στην θεραπευτική των κακοήθων όγκων. Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες, με πιθανή εξαίρεση την κυκλοφωφamide, είναι φάρμακα μη ειδικά του κύκλου της μιτώσεως (CCNS) και αφορούν και τα καρκινικά κύτταρα, αλλά και τα φυσιολογικά. Επιδρούν σε περισσότερες από μια φάση του κύκλου (G_1 , S, G_2) και αλκυλιώνουν τόσο τα κύτταρα που διαιρούνται, όσο και αυτά που βρίσκονται σε φάση ηρεμίας. Οι κλάσεις ουσιών, οι οποίες θα μπορούσαν να ενταχθούν στους αλκυλιωτικούς παράγοντες, είναι πέντε:

- α) Προϊόντα του αζωθυπερίτη, όπως η μεχλωραιθαμίνη, η κυκλοφωφamide, η χλωραμβουκίλη και η μελφαλίνη.
 - β) Παράγωγα της αιθυλενομίνης, όπως το Thio-Tera.
 - γ) Αλκυλοσουλφονικά παράγωγα, όπως η μπουσουλφάνη.
 - δ) Τριαζενοπαράγωγα, όπως η ντακαρμπαζίνη και
 - ε) Οι νιτροζουρίες, όπως η καρμουςτίνη, η λομουςτίνη και η σεμουςτίνη.
- Οι νιτροζουρίες, έχουν επιπρόσθετους μηχανισμούς κυτταροτοξικότητας, και γι' αυτό θα αναφερθούν σε χωριστό κεφάλαιο.

Εικ. Μηχανισμός δράσης των αλκυλιωτικών παραγώγων.



Εικ. Ο μηχανισμός δράσης των αλκυλιωτικών φαρμάκων. Η διπλή έλικα του DNA αποδιοργανώνεται με τη σύνδεση (παρεμβολή) ομάδας άλκυλλου με δύο βάσεις γουανίνης (G-G) (Avery, 1976)

Υδροχλωρική Μεχλωραιθαμίνη Nitrogen Mustard HN_2 Mustine.

Ο αζωθυπερίτης - μεχλωραιθαμίνη - είναι πρόδρομη ένωση τριών άλλων ουσιών, της κυκλοφωφamide, της χλωραμβουκίλης, και της μελφαλίνης. Η μεχλωραιθαμίνη συνδέεται με το DNA, αλκυλιώνοντας το, με αποτέλεσμα να έχουμε ανώμαλη λειτουργία του με συνέπεια την καταστροφή του κυττάρου (βλέπε παραπάνω).

Η μεχλωραιθαμίνη χορηγείται ενδοφλεβίως. Προσλαμβάνεται ταχύτατα από τα κύτταρα, -εντός ολίγων λεπτών ή δευτερολέπτων - και αμέσως αλ-

λοιώνεται. Η δράση της εμφανίζεται εντός των πρώτων λεπτών. Λόγω της ταχύτατης αλλοίωσής της, η απέκκρισή της από τα ούρα είναι πάρα πολύ μικρή. Υπολογίζεται σε ποσοστό μικρότερο του 0.01%. Η δόση του αζωθουπερίτη, εξαρτάται από την κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών. Αυτό εξαρτάται και από προηγούμενη θεραπεία με μυελοτοξικά κυτταροστατικά ή ακτινοθεραπεία. Η συνηθισμένη δόση, είναι 0.4 mg/kg σωματικού βάρους, ή 10mg/m² επιφάνειας σώματος εφ'άπαξ ή σε διερεμένες δόσεις σε αρρώστους χωρίς προηγούμενη θεραπεία. Σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά, δίνεται σε δόσεις 6 mg/m² επιφάνειας σώματος. Ο αζωθουπερίτης, φέρεται σε σκονη, μέσα σε φιαλίδια των 10 mg και διαλύεται σε απεσταγμένο νερό. Το διάλυμα παρασκευάζεται αμέσως πριν την έγχυση, και δεν παραμένει διαλυμένο επειδή αλλοιώνεται και μπορεί να καταστεί ανενεργό. Ο αζωθουπερίτης έχει χρησιμοποιηθεί - εκτός από την ενδοφλέβια οδό - και σε εγχύσεις σε κοιλότητες όπως ενδουπεζοκωτικώς ή ενδοπεριτοναικώς, με μικρή όμως απόδοση. Ο αζωθουπερίτης, έχει ένα ευρύ φάσμα δραστηριότητας. Χρησιμοποιείται κυρίως στην θεραπευτική της νόσου του Hodgkin's σε συνδυασμό με βινκριστίνη, προκαρμπαζίνη και πρεδνιζόνη με πολύ καλά αποτελέσματα. Χρησιμοποιείται επίσης στα non-Hodgkin's λεμφώματα, στον καρκίνο του πνεύμονα, του προστάτη, των ωοθηκών, του μαστού και του στομάχου.

Οι κυριότερες παρενέργειες του φαρμάκου, προέρχονται από τον μυελό των οστών και το γαστρεντερικό σύστημα. Ο αζωθουπερίτης είναι ένα φάρμακο μυελοτοξικό. Η μυελοτοξικότητά του εκδηλώνεται με πτώση των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων κυρίως, και λιγότερο με πτώση της αιμοσφαιρίνης και αναιμία. Η λευκοπενία και η θρομβοπενία εμφανίζονται μεταξύ της 7ης και 14ης ημέρας, και ο μυελός αναλαμβάνει μεταξύ του τέλους της 2ης με 4ης εβδομάδος. Η μυελοτοξικότητα, είναι ανάλογη της δόσεως. Για επανάληψη της δόσεως, πρέπει να ελεγχθεί το αίμα, με επίπεδα ασφαλείας για τα λευκά τουλάχιστον 3500 - 4000/ml, και για τα αιμοπετάλια 80.000 - 100.000/ml. Αν, προ της θεραπείας, υπάρχει χαμηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων, δίνεται το μισό ή και λιγότερο της δόσεως. Η πτώση των λευκών συνεπάγεται εύκολες λοιμώξεις, ενώ η πτώση των αιμοπεταλίων συνεπάγεται αιμορραγίες. Αυτές οι δύο παρενέργειες, μπορούν να αποβούν θανατηφόρες, αν δεν δοθεί η απαραίτητη προσοχή. Τα σημεία τοξικότητας από τον γαστρεντερικό σωλήνα, είναι ναυτία και έμετος 3 - 5 ώρες από την έγχυση του φαρμάκου και μπορεί να διαρκέσουν και ένα εικοσιτετράωρο. Μπορεί επίσης και

να συνοδεύονται από ρίγη και διάρροια. Γι' αυτό το λόγο, επιβάλλεται να δοθούν αντιεμετικά πριν ή και κατά την διάρκεια της θεραπείας με μεχλωραιθαμίνη. Άλλες, λιγότερο συχνές παρενέργειες του αζωθυπερίτη, είναι διαταραχές του καταμήνιου κύκλου, στείρωση, δερματικά εξανθήματα, αύξηση του ουρικού οξέως, και σπάνια τοξική εγκεφαλοπάθεια. Ο αζωθυπερίτης είναι καρκινογόνος και τερατογόνος ουσία. Σε έγκυες γυναίκες δεν δίνεται, παρά μόνον αν προκύπτει ζήτημα ζωής ή θανάτου και πάντα μετά την διακοπή της κυήσεως. Κατά την έγχυση της μεχλωραιθαμίνης, χρειάζεται προσοχή να μην προκληθεί εξαγγείωση του φαρμάκου, γιατί προκαλεί δερματικές και υποδόριες βλάβες, ακόμη και σοβαρές νεκρώσεις, στην περιοχή της εξαγγείωσης. Οι αλλεπάλληλες εγχύσεις, μπορεί να θρομβώσουν την φλέβα, γι' αυτό η έγχυσή της πρέπει να γίνεται αργά και μέσω φλεβοκαθετήρα από τον οποίο τρέχει ταυτόχρονα φυσιολογικός ορός. Τέλος, η μεχλωραιθαμίνη, κατά την παρασκευή της εξαχνώνεται, και γι' αυτό το λόγο, το προσωπικό που ασχολείται μ' αυτή, - τόσο όσοι ασχολούνται με την παραγωγή της στις φαρμακευτικές εταιρίες, όσο και αυτοί που ασχολούνται με την διάλυση του φαρμάκου στα τμήματα - θα πρέπει να προστατεύεται με γυαλιά, προσωπίδες, γάντια και ποδιά με μακρὰ μανίκια. Η ρύπανση του δέρματος και των επιπεφυκότων με μεχλωραιθαμίνη, θα πρέπει να αποφεύγεται.

Κυκλοφωσφαμίδη Cyclophosphamide CTX Endoxan Cytosan Endoxana.

Η κυκλοφωσφαμίδη, είναι ένα από τα περισσότερο χρησιμοποιηθέντα κυτταροστατικά. Η κυκλοφωσφαμίδη από μόνη της δεν δρα σαν αλκυλιωτικός παράγοντας, παρά μόνον εάν μεταβολισθεί in vivo μετά την έγχυσή της. Η μεταφορά της στο κύτταρο, γίνεται κυρίως υπό την μορφή του μεταβολίτη της 4-υδροξυκυκλοφωσφαμίδης. Μέσα στο κύτταρο, η 4-υδροξυκυκλοφωσφαμίδη διασπάται σε φωσφοραμίδη και ακρολείνη. Η φωσφοραμίδη είναι υπεύθυνη για την αντικαρκινική δράση της CTX ενώ η ακρολείνη είναι υπεύθυνη για την αιμορραγική κυστίτιδα. Γενικώς, η θεραπεία με CTX αρχίζει ενδοφλεβίως. Η συνηθισμένη δόση είναι 3 - 6 mg/kg σωματικού βάρους σε ημερήσια χορήγηση, ενώ μπορεί να δοθεί και σε δόση 10 - 15 mg/kg βάρους με μεσοδιαστήματα 5 ημερών, ή σε δόση 20 - 40 mg/kg βάρους με μεσοδιαστήματα 10 - 20 ημερών. Η CTX καθαυτή, δεν συνδέεται με τις λευκωματίνες του πλάσματος, ενώ οι μεταβολίτες της συνδέονται σε ποσοστό 50%. Λόγω της μέτριας διαλυτότητας της στο νερό και τα λίπη - τόσο της κυκλοφωσφαμίδης όσο και των μεταβολιτών της -, η κατανομή της στον εξωκυττά-

ριο χώρο είναι ευρεία. Μικρά ποσά CTX μπορούν να περάσουν στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, στο γάλα, στον ιδρώτα και στον σίελο. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της στο πλάσμα είναι 4 - 6.5 ώρες. Απεκρρίνεται από τους νεφρούς, υπό την μορφή μεταβολιτών της κατά 90%. Αν η ενδοφλέβια χορήγηση είναι αδύνατη λόγω καταστροφής των φλεβών του αρρώστου, η κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να χορηγηθεί ενδομυϊκώς. Σε μερικές περιπτώσεις, η κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να χορηγηθεί ενδοπεριτοναϊκώς, ενδοπεριτοναϊκώς ή με άλλο τρόπο [η χορήγηση σε αυτές τις περιπτώσεις έχει πενιχρά αποτελέσματα λόγω του ότι η κυκλοφωσφαμίδη για να αποκτήσει δραστική μορφή, πρέπει να μεταβολισθεί πρώτα στο ήπαρ]. Η κυκλοφωσφαμίδη, δίνεται επίσης και από το στόμα, κυρίως για συντήρηση της δόσεως. Η συνηθισμένη δόση σε από του στόματος χορήγηση, είναι 2 - 4 mg/kg βάρους. Το σκεύασμα κυκλοφορεί σε φιαλίδια των 100 mg, 200 mg, 500 mg και 1 gr, και σε δισκία των 10 mg και των 50 mg. Τα φιαλίδια της CTX διαλύονται σε διασπασταγμένο νερό (water for injection), ενώ η διάλυση της με φυσιολογικό ορό 0.9% δεν πρέπει να γίνεται. Η κυκλοφωσφαμίδη χρησιμοποιείται κυρίως στην θεραπευτική της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας καθώς επίσης και της χρόνιας λεμφοκυτταρικής και μυελοκυτταρικής λευχαιμίας, μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά. Επίσης, χρησιμοποιείται στα λεμφώματα, στην νόσο του Hodgkin's, στο πολλαπλούν μυέλωμα, στην μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom, σε σαρκώματα μαλακών μορίων, (ραβδομυοσαρκώματα), σε οστεοσαρκώματα, στο σάρκωμα Ewing's, στο λέμφωμα Burkitt's, στον καρκίνο μαστού, μήτρας και ωοθήκης, καθώς επίσης και σε παιδικούς όγκους όπως το νευροβλάστωμα. Μπορεί επίσης να δοθεί σε μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, σε σεμίνωμα και σε ακανθοκυτταρικά νεοπλάσματα κεφαλής - τραχήλου. Εκτός της κυτταροστατικής ιδιότητάς της, η κυκλοφωσφαμίδη χρησιμοποιείται και σαν ανοσοκατασταλτικό σε αυτόνοσους νόσους όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ο ερυθρηματώδης λύκος, η αιμολυτική αναιμία, το νεφρωτικό σύνδρομο κα.

Η τοξικότητα της CTX αφορά το αιμοποιητικό και το γαστρεντερικό σύστημα. Από το γαστρεντερικό σύστημα, η τοξικότητα εμφανίζεται με ναυτία και εμέτους που αρχίζουν 3 - 5 ώρες μετά την χορήγηση CTX και διαρκούν καμιά φορά και 24 ώρες. Στοματίτιδα μπορεί να εμφανιστεί σε μεγάλες δόσεις CTX. Παρατηρούνται επίσης ανορεξία και διάρροια. Η αντιμετώπιση της ναυτίας και των εμέτων, γίνεται με αντιεμετικά. Από το αιμοποιητικό, η τοξικότητα της CTX εμφανίζεται 7 - 14 ημέρες μετά από την έναρξη της θεραπείας, με λευκοπενία, θρομβοπενία, ακοκκιοκυτταραι-

μία και αναιμία. Η πτώση των ερυθρών αργεί να εμφανιστεί, και η επάνοδος της ερυθράς σειράς καθυστερεί. Γι' αυτό το λόγο, καμιά φορά χρειάζεται ενισχυση με μεταγγίσεις ερυθρών. Η λευκοπενία είναι αναστρέψιμη. Σε σοβαρή μείωση του αριθμού των λευκών, η δοσολογία θα πρέπει να ελαττωθεί ή και να διακοπεί. Η CTX έχει τοξική επίδραση και στο ουροποιητικό σύστημα προκαλώντας σοβαρή αιμορραγική κυστίτιδα που είναι ανάλογη της δόσης του φαρμάκου. Λόγω του ερεθισμού της ουροδόχου κύστεως, επιβάλλεται ο τακτικός εργαστηριακός έλεγχος των ούρων. Η αιμορραγική κυστίτιδα μπορεί να προληφθεί με την χορήγηση μεγάλης ποσότητας υγρών για την αύξηση της διουρήσεως. Η κυστίτιδα, μπορεί να προληφθεί και με την πρόσθετη χορήγηση Uromtexan (Mesna) [προστατευτικό της ουροδόχου κύστεως]. Η εμφάνιση αιματουρίας ή κυστίτιδας, επιβάλλει την διακοπή της χορήγησης CTX. Από το ουροποιητικό, έχουν παρατηρηθεί επίσης ίνωση της ουροδόχου κύστεως καθώς επίσης και καρκίνος της ουροδόχου κύστεως (έπειτα όμως από μακρόχρονη θεραπεία με CTX). Αν κατά την διάρκεια της θεραπείας, εμφανιστούν ηπατικές βλάβες, η θεραπεία με CTX θα πρέπει να διακόπτεται. Άλλες παρενέργειες που εμφανίζονται είναι από το δέρμα με αλωπεκία, - η οποία είναι αναστρέψιμη - υπέρχρωση του δέρματος και παραμορφώσεις των ονύχων. Άλλη μια παρενέργεια της κυκλοφωσφαμίδης, είναι η διαταραχή της λειτουργίας των γεννητικών αδένων - στείρωση -. Οι αρρώστοι οι οποίοι βρίσκονται σε γενετήσια ηλικία, θα πρέπει να χρησιμοποιούν αντισυλληπτικά μέτρα κατά την διάρκεια της θεραπείας με CTX και για διάστημα τουλάχιστον τριών μηνών μετά την λήξη της. Τέλος, πριν από την έναρξη της θεραπείας με CTX, θα πρέπει να αποκλειστεί η ύπαρξη κωλυμάτων για την ομαλή αποβολή των ούρων από το ουροποιητικό σύστημα, καθώς επίσης και να θεραπεύονται πιθανές λοιμώξεις και να διορθώνονται τυχόν υπάρχουσες ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Επίσης, χρειάζεται προσοχή στην επιμελημένη φροντίδα της στοματικής κοιλότητας του αρρώστου, για την πρόληψη της στοματίτιδας. Η κυκλοφωσφαμίδη τέλος, είναι μια ουσία με τερατογόνες, καρκινογόνες και μεταλλαξιογόνες ιδιότητες, ιδιαίτερα σε νεαρά άτομα, και γι' αυτό το λόγο δεν θα πρέπει να χορηγείται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Χλωραμβουκίλη Chlorambucil CHL Leukeran

Η χλωραμβουκίλη είναι ένα κυτταροστατικό, παράγωγο του αζωθυπερίτη, και δρα ως αλκυλιωτικός παράγοντας. Η CHL δρα αλκυλιώνοντας [προσθέτοντας δηλαδή ομάδες αλκυλίων] σπουδαία βιολογικά μόρια όπως πχ,

το DNA, με αποτέλεσμα την μεταβολή των ιδιοτήτων της γενετικής ουσίας. Το κυριότερο πλεονέκτημα της CHL είναι το στενό φάσμα τοξικότητας, και η ευκολία χορηγήσεώς της [P0]. Η CHL δίνεται από το στόμα, σε δόσεις 0.1 mg/kg σωματικού βάρους, έως 0.4 mg/kg σωματικού βάρους. Συνήθως, δίνεται σε ημερήσιες δόσεις για μια σειρά ημερών ή 2 - 4 εβδομάδων. Η δόση καθορίζεται από την συνδυασμένη χορήγησή της ή όχι με άλλα κυτταροστατικά και από την κυτταροβρίθεια του μυελού των οστών. Η μέγιστη συγκέντρωση της CHL στο πλάσμα εμφανίζεται μετά από 40 - 70 λεπτά από την χορήγησή της. Η CHL έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα 1.5 ώρες και η απέκκρισή της από τα ούρα είναι μικρή. Το σκεύασμα κυκλοφορεί σε δισκία των 2 mg και των 5 mg. Η CHL χρησιμοποιείται κυρίως στην θεραπεία της νόσου του Hodgkin's, σε ορισμένες μορφές non-Hodgkin's λεμφωμάτων, στην χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, στην μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom, σε αδενοκαρκίνωμα της ωοθήκης και σε ένα ποσοστό ασθενών με καρκίνο του μαστού. Η πιο συνηθισμένη παρενέργεια της θεραπείας με CHL, είναι η καταστολή του μυελού των οστών που εμφανίζεται με λευκοπενία και θρομβοπενία που μερικές φορές αργούν να αποκατασταθούν. Η CHL όμως, μπορεί να προκαλέσει και μη ανατάξιμη καταστολή του μυελού, γι' αυτό και ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται αιματολογικώς. Η CHL καταστέλει τα λεμφοκύτταρα, και έχει μικρότερη επίδραση στα ουδετερόφιλα και στο επίπεδο της αιμοσφαιρίνης. Δεν είναι όμως απαραίτητη η διακοπή του φαρμάκου, όταν εμφανιστεί πτώση των ουδετεροφίλων. Η CHL δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία. Όταν υπάρχει υποπλασία του μυελού, η δόση δεν πρέπει να ξεπερνά τα 0.1 mg/kg βάρους. Προσοχή χρειάζεται κατά την χορήγηση CHL σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. Ομοίως, σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια -λόγω του ότι ο μεταβολισμός της CHL βρίσκεται υπό έρευνα - πρέπει να δίνεται με προσοχή. Στο γεννητικό σύστημα, η CHL μπορεί να προκαλέσει καταστολή της λειτουργίας των ωοθηκών και αζωοσπερμία. Από το γαστρεντερικό σύστημα, παρενέργειες όπως ναυτία, έμετος, διάρροια και έλκη στόματος, εμφανίζονται σπάνια. Άλλες, σπάνιες, παρενέργειες που συνοδεύουν την χορήγηση CHL, είναι διάμεση πνευμονική ίνωση, ηπατοξικότητα και ίκτερος, πυρετός, δερματική υπερευαισθησία, περιφερική νευροπάθεια, διάμεση πνευμονία και άσηπτη κυστίτιδα. Έχουν παρατηρηθεί επίσης, σπασμοί σε παιδιά με νεφρωτικό σύνδρομο και σε μεγάλους οι οποίοι βρίσκονται σε αγωγή με CHL. Τέλος η CHL είναι καρκινογόνος, μεταλλαξιογόνος και τερατογόνος ουσία και θα πρέπει να αποφεύγεται κατά

την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η **CHL** δεν πρέπει να λαμβάνεται από μητέρες που θηλάζουν τα παιδιά τους.

Μελφαλάνη Melphalan **MPL** Phenylalanine Mustard **Alkeran** **L-PAM**
L-Sarkolysin.

Η μελφαλάνη είναι ένα από τα παράγωγα του αζωθυπερίτου. Ο μηχανισμός δράσης της είναι παρόμοιος με τον μηχανισμό δράσης των άλλων αλκυλιούντων παραγόντων. Η **MPL** έχει καλή απορρόφηση από το έντερο, γι' αυτό και δίνεται συνήθως από το στόμα, και σπάνια ενδοφλεβίως - παρά μόνο αν χρειάζεται μεγάλη εφ'άπαξ δόση -. Η δοσολογία σε **P.O** χορήγηση της **MPL**, είναι 0.05 - 0.1 mg/kg βάρους σώματος που φτάνει τα 4 - 10 mg την ημέρα, επί 4 - 7 ημέρες ανά μήνα. Στην εφ'άπαξ χορήγησή της η συνολική δόση κυμαίνεται από 30 έως 60 mg ανά 4 ή 6 εβδομάδες. Έχει δοθεί και μεγαλύτερη εφ'άπαξ δόση **MPL** [100 mg] αλλά με προηγούμενη λήψη και διατήρηση μυελού του αρρώστου για μεταμόσχευση, σε περίπτωση μυελόθρασης. Η **MPL** μπορεί να δοθεί και ενδοαρτηριακώς, με έγχυση κατευθείαν στην αρτηρία που αρδεύει τον όγκο. Το σκεύασμα κυκλοφορεί σε φιαλίδια των 100 mg και σε δισκία των 2 και των 5 mg. Η **MPL** είναι το φάρμακο εκλογής στο πολλαπλούν μυέλωμα. Χρησιμοποιείται επίσης και σε άλλους όγκους όπως ο καρκίνος της ωοθήκης, των όρχεων και του μαστού.

Η τοξικότητα της **MPL** αφορά το αιμοποιητικό σύστημα. Η θρομβοπενία είναι συχνότερη από την λευκοπενία. Η καθημερινή χορήγηση του φαρμάκου ή η χορήγηση μεγάλης δόσεως, απαιτεί τακτική παρακολούθηση του αίματος για λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια και αιμοσφαιρίνη. Άλλες παρενέργειες είναι αμηνόρροια, δερματίτιδα, κνιδωτικό εξάνθημα. Η συχνότητα εκδήλωσης ναυτίας και εμέτου είναι πολύ μικρή. Σπάνια είναι και η αλωπεκία η οποία εμφανίζεται σε μεγάλες δόσεις μελφαλάνης. Η μακροχρόνια χορήγηση **MPL** αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης οξείας μη λεμφογενούς λευχαιμίας. Συνδυασμός **MPL** με ακτινοθεραπεία, μπορεί να προξενήσει καταστολή του μυελού.

Μπουσουλφάνη Busulfan **BSF** **Myleran**

Η μπουσουλφάνη είναι ένα άλλο αλκυλιωτικό παράγωγο, η οποία όμως δεν σχετίζεται χημικά με τον αζωθυπερίτη. Η **BSF** δρα κυρίως σε βραδέως αναπαραγόμενα αρχέγονα κύτταρα (stem cells) μάλλον, παρά σε ταχέως αναπτυσσόμενα κύτταρα. Η μπουσουλφάνη χορηγείται κυρίως από το στόμα αλλά μπορεί να δοθεί και ενδοφλεβίως αλλά σπάνια. Η **BSF** απομακρύνεται

γρήγορα απ' την κυκλοφορία και το φάρμακο αποβάλλεται από τους νεφρούς. Η επανειλημμένη όμως χορήγηση BSF προκαλεί αύξηση του επιπέδου της στο αίμα, και βραδεία αποβολή της από τα ούρα σε ποσοστό 50%. Η BSF δίνεται σε συνηθισμένες δόσεις 4 - 10 mg ημερησίως, με ταυτόχρονη παρακολούθηση του αίματος. Άλλος ένας τρόπος χορήγησης, είναι η μεγάλη εφ' άπαξ δόση 30 - 50 mg η οποία επαναλαμβάνεται μετά από 4 έως 6 εβδομάδες. Η δόση συντήρησης της μπουσουλφάνης είναι 2 - 4 mg την ημέρα. Το σκεύασμα κυκλοφορεί σε δισκία των 2 mg.

Η πρακτική εφαρμογή της BSF είναι περιορισμένη. Κύρια ένδειξη της χορήγησης BSF είναι χρόνια μυελογενής λευχαιμία, για την οποία αποτελεί φάρμακο εκλογής. Η BSF έχει χρησιμοποιηθεί επίσης και στην θεραπευτική της πολυκυτταραιμίας και άλλων μυελουπερπλάσιων και ιδίως εκεί που υπάρχει θρομβοκυττάρωση. Μικρό ποσοστό υφέσεων δίνει και στην χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Σε συμπαγείς όγκους, η BSF δεν έχει αποτελεσματικότητα.

Η τοξικότητά της αφορά κυρίως το αιμοποιητικό σύστημα. Έτσι έχουμε πρόκληση λευκοπενίας, θρομβοπενίας και αναιμίας. Μερικές φορές παρατηρείται μεγάλη ή απότομη πτώση των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων που είναι δύσκολα αναστρέψιμη. Σε περίπτωση χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, η χορήγηση της BSF μπορεί να διακοπεί, όταν τα λευκά πέσουν σε επίπεδα κάτω των 10.000/ml. Άλλες παρενέργειες της BSF είναι πορφυρία, καταρράκτης οφθαλμού, γυναικομαστία, αμηνόρροια, στειρότητα, αζωοσπερμία, ανικανότητα, υπερουριχαιμία, αλωπεκία και γλωσσίτιδα. Την μακροχρόνια χορήγηση του φαρμάκου μπορεί να ακολουθήσει υπερχρωση ή μελάγχρωση του δέρματος όμοια με εκείνη της νόσου του Addison, η ανάπτυξη μόνιμης πνευμονικής ίνωσης, και η εμφάνιση ενός καταβολικού συνδρόμου που χαρακτηρίζεται από ανορεξία, απώλεια βάρους, και υπόταση.

Τριαιθυλενοθειοφωσφοραμίδη Triethylene Thiophosphoramidate THIO-TEPA.

Ο μηχανισμός δράσης του THIO-TEPA είναι παρόμοιος με εκείνον του αζωθυπερίτη, από τον οποίο είναι πιο σταθερό, και μπορεί να παραμείνει σε διάλυση αναλλοίωτο για μακρότερο χρονικό διάστημα. Το THIO-TEPA δίνεται ενδοφλεβίως. Η δόση του κυμαίνεται από 0.6 έως 0.8 mg/kg βάρους σώματος κάθε 3 - 4 εβδομάδες. Το φάρμακο μεταβολίζεται στο ήπαρ, και αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς εντός 48 ωρών από την έναρξη της θεραπείας. Εκτός της ενδοφλέβιας χορήγησής του, το THIO-TEPA μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε εγχύσεις ενδοπεριτοναϊκές, ενδοπλευρικές,

ενδοπερικαρδιακές, χωρίς όμως σημαντικά αποτελέσματα. Σε καρκίνο της ουροδόχου κύστεως, το THIO-TEPA δίνεται και σε διουρηθρικές εγχύσεις. Το σκεύασμα φέρεται σε φιαλίδια των 15 mg.

Το THIO-TEPA χρησιμοποιείται σε πολλά κακοήθη νοσήματα και κυρίως στα νοσήματα που έχει ένδειξη χορήγησης ο αζωθυπερίτης. Χορηγείται μόνο του ή σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά. Έχει χρησιμοποιηθεί στην θεραπευτική της νόσου του Hodgkin's, στον καρκίνο του μαστού, της ωοθήκης, της ουροδόχου κύστεως. Άλλοι καρκίνοι, με μικρή όμως ανταπόκριση, είναι ο καρκίνος του πνεύμονα, του νεφρού, το κακοήθες μελάνωμα και τα σαρκώματα μαλακών μορίων.

Η τοξικότητα του THIO-TEPA αφορά το γαστρεντερικό σύστημα και τον μυελό των οστών. Οι συχνότερες τοξικές εκδηλώσεις του είναι ναυτία, έμετος, λευκοπενία και θρομβοπενία. Άλλες παρενέργειες είναι ανορεξία, πονοκέφαλος, πυρετός, αλλεργικές εκδηλώσεις, αμνηόρροια, στείροτης. Λόγω του ότι μεταβολίζεται στο ήπαρ, και αποβάλλεται από τους νεφρούς, σε άτομα με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, το THIO-TEPA χρησιμοποιείται σε μειωμένη δοσολογία.

ANTIMETABOLITES (ANTIMETABOLITES)

Οι αντιμεταβολίτες είναι μια άλλη κατηγορία ουσιών οι οποίες χρησιμοποιούνται σε εύρύ φάσμα για την θεραπεία κατά του καρκίνου. Η δομή των κυτταροστατικών αυτών είναι παρόμοια με την δομή των μεταβολιτών που χρειάζονται τα φυσιολογικά κύτταρα, όσον αφορά την λειτουργία και τον πολλαπλασιασμό τους. Ο τρόπος δράσης των αντιμεταβολιτών - σε γενικές γραμμές - είναι η κατάληψη μίας θέσεως ενός φυσιολογικού μεταβολίτη [στον αντιμεταβολίτη, ένα μέρος της φυσιολογικής ουσίας, έχει αντικατασταθεί με κάποιο άλλο " τοξικό " στοιχείο] με αποτέλεσμα να έχουμε ανώμαλη λειτουργία των κυττάρων. Οι αντιμεταβολίτες είναι κυτταροστατικά ειδικά της φάσεως του κύκλου της μιτώσεως (CCS) δηλαδή δρουν σε μια φάση της κυτταρικής διαιρέσεως. Οι αντιμεταβολίτες δρουν συνήθως στην φάση S δηλαδή στην φάση της συνθέσεως του DNA. Οι ουσίες που χρησιμοποιούνται από τους αντιμεταβολίτες, είναι η μεθοτρεξάτη, η 5-φθοριοουρακίλη, η 6-μερκαπτοπουρίνη, η 6-θειογουανίνη, η κυτταραμπίνη και η 5-αζακυτιδίνη.

Μεθοτρεξάτη Methotrexate MTX Amethopterine

Η μεθοτρεξάτη είναι ο πιο χρησιμοποιούμενος ανταγωνιστής του φυλ-

λικού οξέως και έχει ευρεία χρήση στην θεραπευτική του καρκίνου. Η δράση της ανταγωνίζεται το φυλλικό οξύ, μέσω της συνθέσεως ενός ενζύμου της διυδροφολικής αναγωγής (διυδροφολικής ρεδοκτάσης). Με αυτόν τον τρόπο επιδιώκεται η αναστολή της σύνθεσης του φυλλικού οξέως, απαραίτητου παράγοντα για την σύνθεση DNA. Η δράση αυτή της μεθοτρεξάτης (δηλαδή η αναστολή της συνθέσεως φυλλικού οξέως) μπορεί να ανασταλεί με την χορήγηση φυλλινικού οξέως [ασβεστούχου λευκοβορίνης]. Όσο μεγαλύτερες δόσεις MTX υπάρχουν στο πλάσμα, τόσο μεγαλύτερες δόσεις λευκοβορίνης απαιτούνται για να αποφύγουμε νέκρωση του κυττάρου. Η MTX είναι ένα από τα ελάχιστα κυτταροστατικά τα οποία μπορούν να χορηγηθούν και από άλλη οδό, εκτός της ενδοφλεβίου. Η MTX μπορεί να χορηγηθεί από το στόμα [PO], ενδομυϊκώς, ακόμη και ενδοραχιαίως. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση MTX, έχουμε μια ευρεία κατανομή στο εξωκυττάριο υγρό. Η κάθαρσή της είναι τριφασική. Στην αρχή είναι γρήγορη, μετά όμως επιβραδύνεται στο 50% (σε 8 - 12 ώρες). Τέλος η τρίτη φάση διαρκεί 12 - 36 ώρες και μέσα στο διάστημα αυτό απομακρύνεται τελείως από το πλάσμα. Η κάθαρσή της επηρεάζεται φυσικά και από τη δοσολογία και από την οδό χορηγήσεως καθώς επίσης και από την ύπαρξη ασκίτικου ή πλευριτικού υγρού ή ακόμη και οιδήματος. Η MTX συνδέεται με τις αλβουμίνες σε ποσοστό 50 - 70 % και σε υπαλβουμιναιμίες ή σε ταυτόχρονη λήψη φαρμάκων που δεσμεύουν τις λευκωματίνες, μπορεί να εμφανιστούν σοβαρά τοξικά φαινόμενα. Φάρμακα τα οποία δεσμεύουν τις λευκωματίνες αυξάνοντας την τοξικότητα της MTX, είναι οι σουλφοναμίδες, η τετρακυκλίνη, η διφαινυλνυδαντοίνη, τα σαλικυλικά. Γι' αυτό το λόγο, οι άρρωστοι που κάνουν θεραπεία με MTX δεν θα πρέπει να παίρνουν άλλα φάρμακα χωρίς την συμβουλή γιατρού. Η MTX αποβάλλεται από τα νεφρικά σωληνάκια και σε αρρώστους με νεφρική ανεπάρκεια η παρατεταμένη παραμονή της στον οργανισμό μπορεί να αυξήσει την τοξικότητά της. Γι' αυτό το λόγο, άρρωστοι με νεφρική ανεπάρκεια χρειάζονται τροποποίηση της δόσεως. Τα σαλικυλικά και η προβενεσίδη, αναστέλλουν την απέκκριση της MTX από τα νεφρικά σωληνάκια, με αποτέλεσμα να παρατείνουν την ημιπερίοδο ζωής της MTX στον ορό, αυξάνοντας την τοξικότητά της. Οι συνηθισμένες δόσεις MTX είναι 25 - 75 mg/m² επιφάνειας σώματος σε ενδοφλέβια χορήγηση. Ενδομυϊκώς δίνεται στις ίδιες δόσεις, σε PO χορήγηση δίνονται 20 mg/m² και σε ενδοραχιαία χορήγηση 10 - 15 mg/m². Το φιαλίδιο διατίθεται στις εξής μορφές.

α) Υγρό με συντηρητικό 5 και 50 mg.

- β) Υγρό χωρίς συντηρητικό 50, 100, και 200 mg.
 γ) Σκόνη χωρίς συντηρητικό 20, 50, 100 και 250 mg και
 δ) Σε δισκία των 2.5 mg.

Η σκόνη και το υγρό, διαλύονται σε Sodium Chloride 0.9% ή σε απεσταγμένο νερό [Water for injection].

Η MTX χρησιμοποιείται σε διάφορα κακοήθη νοσήματα όπως η οξεία λεμφογενής λευχαιμία, ο καρκίνος του μαστού, ο καρκίνος πνεύμονος, μήτρας, όρχεων, κεφαλής και τραχήλου, δέρματος, σε λεμφώματα, σε χοριοκαρκίνωμα κτλ.

Η τοξικότητα της MTX αφορά τους ιστούς που εμφανίζουν γρήγορη αναπαραγωγή, όπως ο μυελός των οστών, το γαστρεντερικό επιθήλιο και το δέρμα. Έτσι από το αιμοποιητικό σύστημα παρατηρείται λευκοπενία, θρομβοπενία και αναιμία. Από το γαστρεντερικό σύστημα παρατηρούνται στοματίτιδες και διάρροιες καθώς επίσης ναυτία, έμετος και ανορεξία. Το ήπαρ σπάνια επηρεάζεται, αλλά μετά από μακροχρόνια χορήγηση MTX μπορεί να παρατηρηθεί ηπατική κίρρωση ή ίνωση. Άλλες παρενέργειες της MTX είναι πνευμονίτιδα, ίνωση πνεύμονος, οστεοπορωτικά κατάγματα, συγγενείς ανωμαλίες, αλωπεκία. Νεφροτοξικές βλάβες είναι σπάνιες αλλά μπορούν να συμβούν με την χορήγηση μεγάλων δόσεων. Για την μείωση στο ελάχιστο της τοξικότητας της MTX αλλά και για την αντιμετώπιση των παρενεργειών της χρησιμοποιείται το φυλλινικό οξύ (ασβεστούχος λευκοβορίνη). Η λευκοβορίνη μπορεί να δοθεί όταν η εφ'άπαξ δόση της MTX υπερβαίνει τα 100 mg έτσι ώστε να αποφεύγονται ήπιες ή σοβαρές παρενέργειες. Σε υπερβολική δόση MTX πρέπει να γίνει χρήση της λευκοβορίνης 18 - 24 ώρες μετά την έναρξη χρήσης της MTX σε δοσολογία 15 mg/δωρο για 4 ή 6 φορές, όταν η δόση της MTX είναι 200 - 300 mg. Σε δόσεις MTX πάνω από 1 gr η δόση της λευκοβορίνης διπλασιάζεται ή και πενταπλασιάζεται. Για 200 mg MTX αρκούν 21 mg λευκοβορίνης. Πάντως πριν την διακοπή της λευκοβορίνης πρέπει να ελέγχονται οι συγκεντρώσεις MTX στον ορό [μικρότερη από 5×10^{-8} M]. Πριν κλείσουμε το κεφάλαιο της μεθοτρεξάτης, θα πούμε και λίγα λόγια για την ενδοραχιαία έγχυση MTX για την θεραπευτική αγωγή της μνιγγίτιδας από κακοήθη νεοπλασμάτα. Η ενδοραχιαία έγχυση είναι εφικτή λόγω της καλής ανεκτικότητας που εμφανίζεται στο σκεύασμα. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί το χωρίς συντηρητικό σκεύασμα των 20 ή των 50 mg. Αναρροφείται σε σύριγγα δόση 12 mg/m² [όχι όμως πάνω από 15 mg] και αραιώνεται με φυσιολογικό ορό 5 ml χωρίς συντηρητικό. Γίνεται οσφυονωτιαία παρακέντηση, και παίρνονται

5 - 10 ml εγκεφαλονωτιαίου υγρού για εργαστηριακές εξετάσεις. Μετά, προσαρμόζεται η σύριγγα της MTX, στην οποία αναρροφώνται άλλα 5 ml ENY. Στη συνέχεια το διάλυμα MTX - ENY ενίεται αργά στον Νωτιαίο Σωλήνα.

Οι παρενέργειες της ενδοραχιαίας χορήγησης MTX είναι πυρετός, ναυτία, έμετος, ελαφρά στοματίτιδα και κεφαλαλγία. Η ενδοραχιαία χορήγηση μπορεί να ενισχύσει την μυελοκαταστολή που προκαλεί η ταυτόχρονη συστηματική χημειοθεραπεία. Για την μείωση της παρενέργειας αυτής στο ελάχιστο, δίνονται κάθε 6 ώρες (και για 8 δόσεις) 6 mg λευκοβορίνης. Η έναρξη της λευκοβορίνης γίνεται 12 ώρες μετά την ενδοραχιαία χορήγηση της MTX.

5-φθοριοουρακίλη 5-fluorouracil 5-FU.

Η 5-φθοριοουρακίλη ανήκει στην ομάδα των αντιμεταβολιτών που παρεμβαίνουν στην σύνθεση της πυριμιδίνης . Πρόκειται για ένα κυτταροστατικό που ανταγωνίζεται την δράση της πυριμιδίνης - ουσίας απαραίτητης για την σύνθεση του DNA. Το ερέθισμα που οδήγησε στην χημική σύνθεση της 5-FU ήταν ότι η ουρακίλη προσλαμβάνεται ταχύτερα και σε μεγαλύτερη πυκνότητα από τα κύτταρα κάποιου όγκου, παρά από τα φυσιολογικά κύτταρα. Η 5-FU μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο στο ήπαρ. Ενζυμα που την αποδομούν βρίσκονται σε υψηλές πυκνότητες στο φυσιολογικό εντερικό ιστό και σε χαμηλές πυκνότητες στα καρκινώματα του εντέρου. Αυτός είναι και ο κύριος λόγος που τα καρκινώματα του εντέρου είναι πιο ευαίσθητα στην 5-FU. Κατανέμεται ομοιόμορφα σχεδόν σε όλους τους ιστούς [ακόμη και στα πλευριτικά ή στα ασκίτικα υγρά] και έχει χρόνο απομάκρυνσης από το πλάσμα, το 50% της ουσίας σε 10 - 20 min. Μετά από 3 ώρες, δεν βρίσκεται ίχνος της στο πλάσμα. Στο ήπαρ αποδομείται το 80% της 5-FU ενώ ένα πολύ μικρό μέρος της αποβάλλεται από τους νεφρούς. Η 5-FU είναι ένα κυτταροστατικό μη ειδικό της φάσεως του κύκλου (CCNS). Η 5-FU χορηγείται ενδοφλεβίως, σε συνήθεις δόσεις 6 - 12 mg/kg σωματικού βάρους, ανά εβδομάδα ή καθημερινώς ανά 4 ή 5 ημέρες ανά 4 - 5 εβδομάδες. Η εφ'άπαξ δόση της, θα πρέπει να φτάνει τα 800 mg, αλλά δόσεις 1 gr και 1.5 gr μπορούν να δοθούν χωρίς επικίνδυνες συνέπειες. Εκτός από την ενδοφλέβια οδό, η 5-FU μπορεί να δοθεί και από το στόμα σε δόσεις 500 mg - 1 gr/m² επιφάνειας σώματος, αλλά με περιορισμένη αποτελεσματικότητα. Εκτός από τις δύο αυτές οδούς, η 5-FU μπορεί να δοθεί και τοπικά, αλλά ακόμη και ενδοαρτηριακά μέσω καθετήρα στην ηπατική αρτηρία. Το σκεύασμα κυκλοφορεί σε φύσιγγες των 250 mg/10 ml, των

500 mg/20 ml, σε κάψουλες των 250 mg και σε κρέμα.

Η 5-FU είναι το κατεξοχήν κυτταροστατικό που χρησιμοποιείται στα καρκινώματα του γαστρεντερικού σωλήνα. Χρησιμοποιείται στον καρκίνο του γαστρεντερικού σωλήνα, της ουροδόχου κύστεως και του μαστού, μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά, αυξάνοντας κατά πολύ την αποτελεσματικότητά της. Η 5-FU χρησιμοποιείται επίσης στον καρκίνο της ωοθήκης και του προστάτου.

Οι κυριότερες από τις παρενέργειες της 5-FU προέρχονται από το γαστρεντερικό σύστημα. Αυτές είναι ναυτία, έμετος, ανορεξία, διάρροιες. Σε μεγαλύτερες δόσεις μπορεί να προκαλέσει στοματίτιδα και εξελκώσεις του βλεννογόνου του πεπτικού. Σπάνιες επίσης είναι και οι αιμορραγίες του πεπτικού συστήματος. Από το αιμοποιητικό, οι κυριότερες παρενέργειες της σχετίζονται με τον μυελό των οστών. Έτσι, εμφανίζεται μυελοτοξικότητα που εκδηλώνεται με λευκοπενία και θρομβοπενία την 7η με 14η μέρα, οι οποίες σπάνια παρατείνονται για 3 - 4 εβδομάδες από την έναρξη χορήγησης 5-FU. Μυελική απλασία είναι δυνατή, αλλά είναι σπάνια. Άλλες - σπανιότερες - παρενέργειες εκδηλώνονται από το δέρμα με θυλακιώδες εξάνθημα, αλωπεκία, φωτοευαισθησία, υπέρχρωση και δερματική ατροφία. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί χρώση των φλεβών κατά μήκος της ενδοφλέβιας έγχυσης. Νευρολογικές διαταραχές είναι σπάνιες και εμφανίζονται με παρεγκεφαλιδική αταξία και πυραμιδικές εκδηλώσεις. Η εξωαγγειακή έγχυση του φαρμάκου μπορεί να επιφέρει νεκρώσεις, γι' αυτό και χρειάζεται προσοχή κατά την χορήγησή της. Άλλες παρενέργειες που μπορούν να εμφανιστούν μετά την λήξη της θεραπείας με 5-FU είναι πυρετός, ρίγη, πονόλαιμος, καθώς και ασυνήθιστες αιμορραγίες και αιματώματα. Τέλος σε περιπτώσεις δυσλειτουργίας του ήπατος και των νεφρών, η χορήγηση της 5-FU πρέπει να γίνεται μόνον αν υπάρχει απόλυτη ένδειξη και σε μειωμένη δοσολογία.

Ανταγωνιστές της πουρίνης

Τα ανάλογα της πουρίνης καταστέλλουν την σύνθεση των πουρινών, αναστέλλοντας έτσι την σύνθεση DNA και RNA αφού οι πουρίνες αποτελούν συστατικά τους. Τα κυτταροστατικά που ανήκουν σ' αυτήν την κατηγορία είναι η 6-μερκαπτοπουρίνη και η 6-θειογουανίνη. Ανάλογα αυτών των δύο, είναι η αζαθειοπρίνη (Imuran) και η αλλοπουρινόλη (Zyloric). Το πρώτο όμως χρησιμοποιείται ως ανοσοκατασταλτικό, στις διάφορες μεταμοσχεύσεις οργάνων για πρόληψη της απορριψής των, και το δεύτερο στην θερα-

πεία της ουρικής αρθρίτιδος, επειδή παρεμβαίνει στον κύκλο του ουρικού οξέως. Γι' αυτό το λόγο τα δύο τελευταία δεν θα αναφερθούν εδώ.

6-μερκαπτοπουρίνη 6-Mercaptopurine 6-MP Purinethol.

Η 6-MP είναι ένας από τους δύο ανταγωνιστές των πουρινών, που χρησιμοποιείται σαν κυταροτοξικός παράγοντας. Χρησιμοποιείται κυρίως στην θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας. Έχει χρησιμοποιηθεί και στην οξεία μυελογενή και μονοκυτταρική λευχαιμία καθώς επίσης και στην χρόνια μυелоκυτταρική λευχαιμία. Έχει δοθεί και σε συμπαγείς όγκους χωρίς όμως αξία λόγω αποτελέσματα. Η 6-MP δρα στην φάση S του κυτταρικού κύκλου της μιτώσεως. Η κύρια οδός χορήγησής της είναι το γαστρεντερικό σύστημα [PO] σε ημερήσια δόση 2.5 mg/kg βάρους σώματος. Μερικές όμως φορές, μπορεί να χορηγηθεί και ενδοφλεβίως. Συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 20% και έχει πολύ μικρή προσπέλαση στο ΚΝΣ. Μεταβολίζεται στο ήπαρ, και αποβάλλεται από το πλάσμα κατά 50% σε 90 λεπτά. Το φάρμακο κυκλοφορεί σε δισκία των 50 mg.

Η ύπαρξη ηπατικής ή νεφρικής βλάβης επιβάλλει την μείωση της συνθησιμμένης δοσολογίας. Στην χορήγησή της χρειάζεται προσοχή. Επειδή η 6-MP δρα στον κύκλο του ουρικού οξέως, σε αρρώστους που υποβάλλονται σε θεραπεία με αλλοπουρινόλη, είναι απαραίτητη η μείωση της 6-MP στο 1/3 ή και στο 1/4 της συνήθους δοσολογίας.

Οι παρενέργειες της 6-MP αφορούν τον μυελό των οστών και το γαστρεντερικό σύστημα. Παρατηρούνται, λευκοπενία και θρομβοπενία από το αιμοποιητικό, ναυτία έμετος ανορεξία στοματίτιδα και διάρροια από το γαστρεντερικό. Τέλος, η 6-MP μπορεί να προκαλέσει μέτρια ή και βαριά ηπατική δυσλειτουργία η οποία εκδηλώνεται με χολοστατικό ίκτερο. Σπάνια, εξελίσσεται σε ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο. Άλλες σπάνιες παρενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι δερματίτιδα, φαρμακευτικός πυρετός, αιματουρία και κρυσταλλουρία. Η 6-MP δεν θα πρέπει να χορηγείται ταυτόχρονα με adriamycin γιατί προκαλείται υπερχολερυθριναιμία.

6-θειογουανίνη 6-Thioguanine 6-TG Lamblis

Η 6-TG, έχει βιολογικές ιδιότητες όμοιες με της μερκαπτοπουρίνης γι' αυτό το λόγο τα δύο φάρμακα μελετήθηκαν μαζί. Όσον αφορά τον μεταβολισμό και την δράση τους, τα δύο στοιχεία μοιάζουν. Όγκοι ανθεκτικοί στην 6-MP είναι ανθεκτικοί και στην 6-TG. Καλύτερα αποτελέσματα εμφανίστηκαν στην ταυτόχρονη χορήγηση 6-MP και 6-TG. Σε μερικές περιπτώ-

σεις όμως δεν παρατηρήθηκε διασταυρούμενη ανθεκτικότητα. Ογκοί ανθεκτικοί στην 6-MP ήταν ευαίσθητοι στην 6-TG και αντίστροφα. Έχει τρόπο δράσης παρόμοιο με της 6-MP [ανταγωνίζεται δηλαδή την δράση των πουρινών]. Χορηγείται ενδοφλεβίως και μέσα σε 80 από την χορήγησή της, απεκκρίνεται κατά 50% από το πλάσμα. Σε 24 ώρες από την χορήγησή της το 75% του φαρμάκου έχει απεκκριθεί από τους νεφρούς. Η απορρόφηση της από το στόμα είναι ατελής. Η συνηθισμένη δόση της είναι 2 mg/kg βάρους σώματος την ημέρα. Η 6-TG χρησιμοποιείται στην θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά. Οι παρενέργειές της (όπως και της μερκαπτοπουρίνης) αφορούν τον μυελό των οστών και το γαστρεντερικό σύστημα. Παρατηρείται καταστολή όλων των σειρών και μάλιστα καθυστερημένη. Γι' αυτό το λόγο χρειάζεται παρακολούθηση του ασθενούς και μετά το πέρας της χημειοθεραπείας. Οι παρενέργειες από το γαστρεντερικό είναι ναυτία, έμετοι, ανορεξία και στοματίτιδα. Άλλες σπάνιες παρενέργειες είναι η ηπατική τοξίκωση και το σύνδρομο Budd-Chiari.

Κυτταραμπίνη Κυτοσίνη Αραβινοσίδη Cytarabine Cytosine Arabinoside
Aracytine ARA-C Cytosan

Η ARA-C είναι μια άλλη κυτταροστατική ουσία η οποία μοιάζει να ανταγωνίζεται την πυριμιδίνη στην σύνθεση του DNA και του RNA. Η κυτταραβίνη είναι ένα κυτταροστατικό που επιδρά πάνω στην φάση S του κυτταρικού κύκλου. Η κυτταραμπίνη χορηγείται ενδοφλεβίως και ενδοραχιαίως. Χορηγείται επίσης και ενδομυϊκώς καθώς επίσης και υποδορίως. Η συνηθισμένη δόση κυτταραμπίνης - όταν χορηγείται ενδοφλεβίως - είναι 100 mg/m² επιφάνειας σώματος για 5 ή 7 ημέρες. Η ARA-C μεταβολίζεται στο ήπαρ και το μεγαλύτερο μέρος της απεκκρίνεται από τους νεφρούς με την μορφή μεταβολίτου της ARA-C. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της κυτταραβίνης στο πλάσμα είναι 2 - 2.5 ώρες. Η αποβολή της ARA-C από τον οργανισμό είναι ταχεία, γι' αυτό και χορηγείται σε συνεχή ενδοφλέβια έγχυση ή σε τακτά χρονικά διαστήματα, προκειμένου να εξασφαλιστούν ικανοποιητικά επίπεδά της στο πλάσμα. Η κυτταραβίνη περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό σε μέτρια πυκνότητα. Σε ενδοραχιαία χορήγηση, η δόση της ARA-C είναι 4.5 - 73 mg/m² επιφάνειας σώματος για 3 - 7 ημέρες. Η κυτταραβίνη γίνεται καλώς ανεκτή σε ενδοραχιαία χορήγηση της για την θεραπεία της λευχαιμικής μηνιγγίτιδας. Ο χρόνος ημιζωής της στο ΕΝΥ είναι 2 - 11 ώρες. Το σκεύασμα κυκλοφορεί σε φιαλίδια των 100 mg, 500 mg και

1 gr. Επίσης κυκλοφορεί σε amps των 40 mg/2ml, 100 mg/5ml και 1gr/10ml

Η κυτταραβίνη χρησιμοποιείται, κατεξοχήν στην θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά. Η κυτταραβίνη έχει δείξει κάποια ωφέλεια και στην θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας.

Οι παρενέργειες της ARA-C προέρχονται από ιστούς που παρουσιάζουν ταχεία αναγέννηση όπως το γαστρεντερικό σύστημα και το δέρμα. Από το αιμοποιητικό, παρατηρείται πτώση των λευκών αιμοσφαιρίων που γίνεται περισσότερο φανερό από την 12η έως την 14η μέρα, τα οποία λευκά επανέρχονται στα φυσιολογικά επίπεδα στο τέλος της 3ης εβδομάδος. Άλλες παρενέργειες της ARA-C είναι ναυτία, έμετος, διάρροια, στοματίτιδα, οισοφαγίτιδα όσον αφορά το πεπτικό. Επίσης μπορεί να προκαλέσει ηπατοτοξικότητα, αλωπεκία, αρθραλγίες, υψηλό πυρετό, υπερουριχαιμία. Μερικές φορές μπορεί να εμφανιστεί τοπικός ερεθισμός κατά την υποδόρια ένεση, αν αυτή συνεχίζεται στο ίδιο σημείο. Λόγω της ηπατοτοξικότητας της ARA-C ασθενείς με ηπατικές δυσλειτουργίες θα πρέπει να παίρνουν μειωμένες δόσεις. Μια άλλη παρενέργεια της κυτταραβίνης, είναι η νεφρική δυσλειτουργία. Η ARA-C είναι ουσία καρκινογόνος, τερατογόνος και μεταλλαξιογόνος καθώς επίσης και ανοσοκατασταλτική. Η θεραπεία με ARA-C μπορεί να συνοδεύεται από χρωμοσωμικές ανωμαλίες. Τέλος, η νευροτοξικότητα της ARA-C είναι ελάχιστη σε δόσεις κάτω των 27 mg/m².

5-αζακυτιδίνη 5-Azacytidine 5-AZA CR

Η αζακυτιδίνη είναι ένας νέος μεταβολίτης ο οποίος μοιάζει σε ιδιότητες με την κυτταραβίνη. Θεωρείται ακόμη πειραματικό φάρμακο και έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας. Η AZA αναστέλει κυρίως τη σύνθεση μεγαλομοριακών RNA παρά DNA. Η AZA χορηγείται ενδοφλεβίως ή υποδόριως. Μεταβολίζεται όπως η κυτταραβίνη και έχει χρόνο ημιζωής στο πλάσμα 3.5 ώρες. Μετά από 24 ώρες, έχει απομακρυνθεί από το πλάσμα το 90% του φαρμάκου. Διαχέεται αργά στα υγρά του σώματος, και η προσπέλασή της στο ΕΝΥ είναι ελάχιστη. Φέρεται σε σκόνη και διαλύεται σε αποστειρωμένο νερό [water for injection], ή σε διάλυμα Ringer's. Η συνηθισμένη δοσολογία είναι 150 mg/m² επιφάνειας σώματος και για 5 ημέρες.

Οι κυριότερες παρενέργειες της AZA προέρχονται από τον μυελό των οστών, το γαστρεντερικό σύστημα και το ήπαρ. Η κυριότερη παρενέργεια της θεραπείας με AZA είναι η ναυτία και ο έμετος. Άλλες σπανιότερες

παρενέργειες είναι η ραβδομυοτοξικότητα [μυόλυση], η αδυναμία - ατονία -, σύγχυση, λήθαργος, πυρετός, δερματικό εξάνθημα, στοματίτιδα, υπόταση και φλεβίτιδα.

ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ ΦΥΤΩΝ (PLANT ALKALOIDS)

Η κατηγορία αυτή περιλαμβάνει δύο "υποκατηγορίες " αν μπορούσαμε να τις πούμε έτσι, οι οποίες θα εξεταστούν ξεχωριστά. Τα αλκαλοειδή της Vinca και οι επιποδοφυλλοτοξίνες.

Αλκαλοειδή της Vinca.

Τα αλκαλοειδή της Vinca είναι μια άλλη κατηγορία ουσιών που χρησιμοποιούνται στην θεραπεία κατά του καρκίνου. Τα παράγωγά της παίρνονται από το φυτό Vinca rosea (επιστημονική ονομασία του Catharanthus roseus, κοινώς μυρτιά) από το οποίο εκχυλίζονται. Οι αντικαρκινικές ιδιότητες αυτών των ουσιών, ανακαλύφθηκαν πρόσφατα, κατά την διάρκεια μιας μελέτης των ουσιών αυτών για τις αντιδιαβητικές ιδιότητες που τους αποδιδόταν. Από τα πολλά αλκαλοειδή που απομονώθηκαν, μόνο έξη βρέθηκαν να έχουν αντικαρκινικές ιδιότητες. Αυτά είναι: Η Vinblastine, η Vincristine, η Vinleurocine, η Vinrocidine, η Leurocivine και η Rovidine. Από αυτά, ευρεία χρήση έχουν η Vinblastine και η Vincristine ενώ τώρα τελευταία έχει παρασκευασθεί και ένα ημισυνθετικό παράγωγο τους, η Vindesine, η οποία έχει ευρεία αντινεοπλασματική ιδιότητα σε σχέση με τα άλλα ημισυνθετικά παράγωγά τους. Ο τρόπος δράσης των αλκαλοειδών της Vinca είναι η σύνδεσή τους με τις πρωτείνες των μικροσωληναρίων του κυτταροπλάσματος, με συνέπεια να έχουμε αναστολή της κυτταρικής διαίρεσης στο στάδιο της μετάφασης. Δεν είναι όμως γνωστός ο μηχανισμός της αντινεοπλασματικής δράσης τους. Φαίνεται μάλλον ότι αποτελούν κυτταροστατικά ειδικά της φάσεως του κύκλου της κυτταρικής διαίρεσεως (Cell cycle specific). Η πιο ευάλωτη φάση, φαίνεται να είναι η φάση S του κύκλου της μιτώσεως. Πιθανή είναι η μερική αναστολή της συνθέσεως των DNA και RNA ταυτοχρόνως. Τα αλκαλοειδή της Vinca μεταβολίζονται στο ήπαρ και απεκκρίνονται από την χοληφόρο οδό, γι' αυτό το λόγο απαιτείται προσοχή και τροποποίηση της δόσης σε αρρώστους με παθήσεις του ήπατος και των χοληφόρων.

Βινβλαστίνη Vinblastine VLB Velbe Velban

Η βινβλαστίνη είναι ένα από τα δύο παλαιότερα και γνωστότερα αλκαλοειδή της Vinca. Η βινβλαστίνη είναι ένας μείζων παράγοντας ενα-

ντίον των Hodgkin's λεμφωμάτων και του καρκινώματος των όρχεων, και έχει μικρότερη επίδραση στα non-Hodgkin's λεμφώματα. Η VLB μεταβολίζεται στο ήπαρ. Η κάθαρσή της από το πλάσμα ακολουθεί τρεις φάσεις:

- α) Το 1/4 απομακρύνεται σε 4 λεπτά
- β) Το άλλο 1/4 απομακρύνεται σε 53 λεπτά και
- γ) Τα 2/4 απομακρύνονται σε 19.5 ώρες.

Ένα μεγάλο μέρος απομακρύνεται από την χολή, ενώ ένα 20% απεκκρίνεται αυτούσιο από τα ούρα. Η συνήθης δόση είναι 0.1 έως 0.15 mg/kg σωματικού βάρους αλλά όμως η εφ'άπαξ δόση της δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 10mg. Η θεραπεία με VLB επαναλαμβάνεται σε εβδομαδιαία διαστήματα ή και αργότερα, αν συνδυάζεται με άλλα κυτταροστατικά. Η VLB χορηγείται ενδοφλεβίως - κατ'ευθείαν στην φλέβα - ή αραιωμένο σε Sodium Chloride 0.9% με ροή όσο το δυνατόν πιο γρήγορη. Κατά την χορήγηση της απαιτείται μεγάλη προσοχή καθώς επίσης και ένας μεγάλης διαμέτρου και βατός καθετήρας με προσοχή να μην συμβεί εξαγγείωση του φαρμάκου στον υποδόριο ιστό, γιατί η VLB προκαλεί βαρία τοπική νέκρωση των ιστών. Το σκεύασμα κυκλοφορεί σε φιαλίδια των 10 mg. Οι κυριότερες παρενέργειες που σχετίζονται με την χορήγηση της VLB είναι από τον μυελό των οστών. Έχουμε πτώση των στοιχείων του αίματος και κυρίως των κοκκιοκυττάρων. Το χαμηλότερο επίπεδο φτάνει μεταξύ 5ης και 9ης ημέρας ενώ η επάνοδος συμβαίνει μεταξύ 14ης και 21ης ημέρας. Παρενέργειες παρατηρούνται και από το γαστρεντερικό σύστημα όπως είναι ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα, κοιλιακοί πόνοι, στοματίτιδα, φαρυγγίτιδα, παραλυτικός ειλεός (κυρίως 2 - 3 εβδομάδες μετά την θεραπεία) και γαστρεντερίτιδα, αλλά εμφανίζονται σε μικρότερη συχνότητα απ' ότι εμφανίζονται σε θεραπεία με βινκριστίνη. Άλλες παρενέργειες οι οποίες σχετίζονται με τη χορήγηση της VLB, είναι αλωπεκία, κακουχία, αδυναμία, δερματικές βλάβες και ήπιες νευρολογικές διαταραχές (νευροτοξικότητα, περιφερική νευροπάθεια). Σε ασθενείς με παθήσεις του ήπατος και των χοληφόρων επιβάλεται η χορήγηση μειωμένης δοσολογίας VLB. Τερατογενέσεις και μεταλλάξεις από την χορήγηση της VLB δεν έχουν αποκλειστεί και είναι πιθανόν να συμβαίνουν.

Βινκριστίνη Vincristine VCR Oncovin

Η βινκριστίνη είναι συγγενής της βιμπλαστίνης σε πολλές ιδιότητες αλλά παρουσιάζει δύο βασικές διαφορές. Η VCR - όσον αφορά τον μεταβολισμό της - δεν σχηματίζει δραστικούς μεταβολίτες. Η δεύτερη διαφορά

αφορά τις παρενέργειες της. Η VCR είναι λιγότερο μυελοτοξική από την VLB αλλά περισσότερο νευροτοξική. Η VCR χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόσεις 1.4 mg/m^2 επιφάνειας σώματος σε εβδομαδιαία βάση. Η χορήγηση της σε χρονικό διάστημα μικρότερο της εβδομάδος, αποφεύγεται. Επίσης αποφεύγεται χορήγηση σε εφ'άπαξ δόση, μεγαλύτερη των 2 mg. Κυκλοφορεί σε φιαλίδια του 1 mg, των 2 mg και των 5 mg. Το διάλυμα χορηγείται απ'ευθείας στην φλέβα ή αραιωμένο σε Sodium Chloride 0.9% σε 24ωρη έγχυση. Χορήγηση VCR από το στόμα, αν και έχει δοκιμαστεί, δεν έδειξε σταθερή απορρόφηση. Η VCR απορροφάται ομοιόμορφα από πολλούς ιστούς. Αποβάλλεται βραδέως από το ήπαρ και τους νεφρούς. Η κάθαρση της από το πλάσμα είναι διφασική, με χρόνο ημιζωής 70 λεπτά. Τόσο η εκτενής σύνδεσή της στους διάφορους ιστούς, όσο και η βραδεία αποβολή της, μπορούν να κάνουν κατανοητή την υψηλή αθροιστική νευροτοξικότητά της.

Η VCR έχει πρώτη θέση στην θεραπεία των οξείων λευχαιμιών, των λεμφωμάτων, της νόσου του Hodgkin's, καθώς επίσης και του όγκου του Wilm's. Η VCR λόγω της μικρής της διεισδυτικότητας στο ΚΝΣ μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, καθιερώθηκε - σε συνδυασμό πάντα με άλλα κυτταροστατικά, και κυρίως με τις νιτροζουρίες και την προκαρμπαζίνη - σαν συμπληρωματική θεραπεία (μετά την χειρουργική και την ακτινοθεραπεία), στην αντιμετώπιση των κακοήθων όγκων του εγκεφάλου.

Η κύρια παρενέργεια της θεραπείας με VCR, είναι η νευροτοξικότητα. Η VCR είναι νευροτοξική και η νευροτοξικότητα μπορεί να εμφανισθεί με περιφερική νευροπάθεια, νευροπάθεια του ΑΝΣ και σπανιότερα με κρανιακή νευροπάθεια. Στο περιφερικό σύστημα, εμφανίζεται με κινητικού, αισθητικού, ή και μικτού τύπου νευροπάθεια. Οι πρώτες εκδηλώσεις της νευροπάθειας είναι οι αιμωδίες των δακτύλων (pins and needles) των χεριών και των ποδιών. Η εμφάνιση αυτών των συμπτωμάτων, αποτελεί οδηγό για την ρύθμιση της δόσεως (μείωση ή διακοπή). Πάντως, αν εμφανιστούν αυτά τα τοξικά σημεία (περιφερική νευρίτιδα - αιμωδίες), η δόση μειώνεται στο 50% ή και διακόπτεται τελείως. Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν οξύ πόνο στην γνάθο και το λαιμό μετά από θεραπεία με VCR. Αυτό μπορεί να είναι ένας τύπος νευραλγίας. Παρατηρείται επίσης ελάτωση του αχιλλείου τενοντίου αντανακλαστικού, και είναι από τις πρώτες εκδηλώσεις της νευροτοξικότητας. Αν η θεραπεία με VCR παραταθεί για μεγάλο χρονικό διάστημα εμφανίζονται μυικοί πόνοι, αισθητικές διαταραχές, ατονία και γενικευμένη κινητικού τύπου αδυναμία καθώς επίσης και επέκταση των αιμωδιών στις εγγύς μεσοφαλαγγικές κλειδώσεις. Σ' αυτό το ση-

μείο θα ήταν φρονιμότερο να διακοπεί η χορήγηση του φαρμάκου μέχρι να υποχωρήσει η νευροπάθεια. Οι νευροπάθειες, εκτός της κινητικού τύπου αδυναμίας, είναι υποστρέψιμες με αργό ρυθμό. Μια άλλη συχνή παρενέργεια της θεραπείας με VCR είναι η εμφάνιση δυσκοιλιότητας η οποία αποτελεί συνέπεια της νευροπάθειας του ΑΝΣ. Η εμφάνιση δυσκοιλιότητας αποτελεί λόγο διακοπής του φαρμάκου. Για την αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας, είναι αναγκαία η χορήγηση υπακτικών και ηπίων καθαρτικών. Μια σοβαρή εμπλοκή του ΑΝΣ μπορεί να οδηγήσει σε εντερική απόφραξη με σημεία που δεν μπορούν να ξεχωρίσουν από αυτά της οξείας κοιλίας. Η νευροπάθεια της ουροδόχου κύστεως δεν είναι συνηθισμένη, αλλά αν επισυμβεί είναι σοβαρή. Άλλες συνηθισμένες παρενέργειες είναι η ναυτία και ο έμετος. Άλλες σπανιότερες παρενέργειες είναι η αλωπεκία (η οποία εμφανίζεται σε υψηλές δόσεις), η μυελοτοξικότητα, η στοματίτιδα η ανεξέλεγκτη έκκριση αντιδιουρητικής ορμόνης, η ατροφία της οπτικής θηλής και η φωτοφοβία.

Βιντεσίνη Vindesine VDS Cesidine

Είναι το τρίτο αλκαλοειδές της *Vinca rosea* στο οποίο δόθηκε αντινεοπλασματική δράση. Έχει κυκλοφορήσει πρόσφατα και φέρεται σε φιαλίδια των 5 mg. Η VDS χορηγείται ενδοφλεβίως σε συνήθεις δόσεις 3 mg/m² επιφάνειας σώματος - ή και 1.5 mg/m² αν εμφανιστούν παρενέργειες - ανά εβδομάδα για 4 - 6 εβδομάδες στην αρχή, και μετά ανά 15 ημέρες. Δεν έχει μελετηθεί πολύ σαν κυτταροστατικό, αλλά υπάρχουν μελέτες που δείχνουν αποτελεσματικότητα σε μελανώματα, σε λευχαιμίες, σε καρκίνους πνεύμονος καθώς επίσης και σε λεμφώματα, νόσο του Hodgkin's, καρκίνους όρχεων, και ίσως καρκίνους του νεφρού.

Η VDS έχει παρόμοιες ιδιότητες και παρενέργειες με την βιμπλαστίνη και την βινκριστίνη, περισσότερο όμως με την βινκριστίνη. Η VDS είναι ίσως λιγότερο μυελοτοξική από την βιμπλαστίνη, και λιγότερο νευροτοξική και περισσότερο μυελοτοξική από την βινκριστίνη. Η μυελοτοξικότητα της μας αναγκάζει να την χρησιμοποιούμε σε αραιότερη χορήγηση, ενώ η νευροτοξικότητα μας αναγκάζει σε μείωση της δόσεως ή ακόμη και σε διακοπή της. Άλλες παρενέργειες που σχετίζονται με την χορήγηση της VDS, είναι αλωπεκία (η οποία είναι μερική στην αρχή, αλλά μπορεί να γίνει ολική), δυσκοιλιότητα, γαστρεντερικές διαταραχές, φλεβοθρόμβωση και μερικές φορές ταχυκαρδία. Προσοχή χρειάζεται κατά την έγχυση του φαρμάκου, γιατί η εξαγγείωση του προκαλεί νέκρωση των ιστών. Μερικές

φορές μπορεί να παρατηρηθεί πόνος στις σιαγόνες ο οποίος είναι όμως μικρής διάρκειας, καθώς επίσης και πυρετός. Ένα άλλο αλκαλοειδές της Vinca είναι η Vinleurocine που μοιάζει με την βιμπλαστίνη στον τρόπο δράσης και στις παρενέργειες. Δεν χρησιμοποιείται όμως στην θεραπευτική, γιατί η κυριότερη παρενέργειά του είναι η πτώση της αρτηριακής πίεσης μέχρι την εμφάνιση Collapsus αν ενεθεί γρήγορα. Από τα υπόλοιπα αλκαλοειδή η Vinprocidine, η Leurocicine και η Rovidine δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς και έτσι δεν θα αναφερθούμε σ'αυτά.

Παράγωγα της Ποδοφυλλοτοξίνης (Podophylloxin) VM-26 VP-16-213

Οι επιποδοφυλλοτοξίνες προέρχονται από το φυτό Podophyllum Peltatum και εδώ και πολλά χρόνια χρησιμοποιόταν στην δερματολογία σε υπερκερατώσεις, κονδυλώματα και οξυτενή κονδυλώματα. Επίσης, είναι γνωστές σαν δηλητήριο και έχουν την ιδιότητα καθαρτικού. Έχουν συντεθεί πολλά παράγωγα του φύτου αυτού, όμως μόνο δύο έχουν βρεθεί να έχουν κυτταροτοξικές ιδιότητες. Αυτά είναι το VM-26 ή τενιποσίδη (Vumon) και το VP-16-213 ή ετοποσίδη (Veresid). Ο μηχανισμός δράσεως των VM-26 και VP-16-213 συνδέεται με την ακινητοποίηση του κυττάρου στην φάση της μετάφασης με αποτέλεσμα να έχουμε τη μη αντιστρεπτή αναστολή της εισόδου του κυττάρου σε μίτωση. Η VM-26 χορηγείται σε δόσεις 100 - 300 mg/m² εβδομαδιαίως. Έχει τριφασική αποβολή από το πλάσμα και χρόνο ημίσειας ζωής κυμαινόμενη από 11 έως 38 ώρες. Μετά 72 ώρες από της χορηγήσεως του, το 44% της δόσεως έχει περάσει στα ούρα, με το 9% αναλλοίωτο και το 35% ως μεταβολίτης.

Το VP-16-213 χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόσεις 120 mg/m² επιφανείας σώματος, καθημερινά για 5 μέρες κάθε 3 - 4 εβδομάδες. Έχει διφασική αποβολή από το πλάσμα και χρόνο ημιζωής 11.5 ώρες. Μετά 72 ώρες, το 44% του VP-16-213 αποβάλλεται από τα ούρα, το 29% αναλλοίωτο και το 15% ως μεταβολίτης. Το VP-16-213 χορηγείται και από το στόμα, σε μεγαλύτερες όμως δόσεις λόγω της μικρής του απορρόφησης. Τα φάρμακα αυτά συνδέονται εύκολα με πρωτεΐνες και είναι ασταθή σε φυσιολογικά διαλύματα. Οι διαλύτες τους μπορεί εύκολα να παρεμβληθούν στην φαρμακοκινητική τους. Το VM-26 αποβάλλεται πιο αργά από το VP-16-213 μεταβολίζεται όμως πιο γρήγορα. Τα φάρμακα διατίθενται στο εμπόριο, το VM-26 ως Vumon σε φύσιγγες των 100 mg/5ml και το VP-16-213 ως Veresid σε φύσιγγες των 100 mg/5ml και σε κάψουλες των 50 και των 100 mg. Οι ποδοφυλλοτοξίνες χρησιμοποιούνται κυρίως στην θεραπεία των νόσων του Hodgkin's και

non-Hodgkin's. Έχουν χρησιμοποιηθεί και στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, ιδίως το VP-16-213, στον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως - ιδίως το VM-26, στον καρκίνο των όρχεων, στις οξείες μη λεμφοβλαστικές λευχαιμίες (το VP-16-213), στον καρκίνο της κεφαλής - τραχήλου, μαστού, ωθήκης. Οι παρενέργειες του VP-16-213 είναι εξασθένηση του ασθενούς λόγω πτώσης της αρτηριακής πίεσης - αν ενεθεί το φάρμακο σε χρόνο λιγότερο των 30 λεπτών -, ναυτία, έμετος, ανορεξία, αλωπεκία (συνήθως ολική), δερματίτιδα, κνησμός και καταστολή του μυελού (λευκοπενία) 7 - 14 ημέρες μετά την χορήγησή του. Οι παρενέργειες του VM-26 είναι υπόταση [αν η ροή του φαρμάκου - όπως και του VP-16-213 - είναι γρήγορη (μικρότερη των 30 λεπτών)], ναυτία, έμετος, ανορεξία, διάρροια, αλωπεκία και καταστολή του μυελού.

ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ (CYTOTOXIC ANTIBIOTICS)

Μια άλλη κατηγορία ουσιών οι οποίες χρησιμοποιούνται στην θεραπεία του καρκίνου, είναι τα αντινεοπλασματικά αντιβιοτικά. Πρόκειται για μια ομάδα ουσιών που είναι φυσικά προϊόντα διαφόρων ειδών στρεπτομυκήτων του εδάφους. Οι κυτταροτοξικές ιδιότητες των αντιβιοτικών αυτών, βρέθηκαν μετά από μια προσπάθεια έρευνας της αντικαρκινικής ιδιότητας αυτών των ουσιών, τόσο πάνω σε ζωντανούς οργανισμούς (πειραματόζωα), όσο και σε κυτταροκαλλιέργειες. Η δράση τους έχει μελετηθεί σε συστήματα ενζύμων, σε βακτηρίδια, σε κυτταρικές καλλιέργειες, και σε φυσιολογικούς και νεοπλασματικούς ιστούς πειραματοζώων. Το πρώτο αντιβιοτικό της κατηγορίας αυτής που ανακαλύφθηκε, ήταν η ακτινομυκίνη το 1940. Ακολούθησαν η μιτομυκίνη-C την δεκαετία '50 - '60, η μιθραμυκίνη στην δεκαετία '60-'70, και στο τέλος της ίδιας δεκαετίας οι ανθρακυκλίνες (με κυριότερους εκπροσώπους την αδριαμυκίνη και την νταουνομυκίνη), η μπλεομυκίνη και η στρεπτοζοτοκίνη.

Η δράση των αντικαρκινικών αντιβιοτικών σχετίζεται με την σύνθεση των πυρηνικών οξέων. Τα αντινεοπλασματικά αντιβιοτικά μεταβάλλουν την λειτουργία του DNA. Στα περισσότερα αντιβιοτικά έχουμε στενή σύνδεση των ουσιών αυτών με το DNA και ως συνέπεια αυτού έχουμε παρεμβολή στην σύνθεση και λειτουργία του. Το αντιβιοτικό αντιδρά με την διπλή έλικα του DNA και προκαλεί " ξετύλιγμα " της, και ως συνέπεια, παραμόρφωση της δομής του και διαταραχή της λειτουργίας του. Τα αντικαρκινικά αντιβιοτικά, έχουν ποικίλη δράση στον κύκλο της μιτώσεως.

Τα αντιβιοτικά που θα αναφερθούν εδώ είναι η ακτινομυκίνη-D, η

μιτομοκίνη-C, η μιθραμοκίνη, η μπλεομοκίνη και οι ανθρακυκλίνες.

Ακτινομοκίνη-D Actinomycin-D ACT-D Dactinomycin Cosmogen

Η ακτινομοκίνη D είναι το πρώτο αντιβιοτικό που αποδείχθηκε να έχει κάποια αποτελεσματικότητα, εναντίον ορισμένων κακοήθων όγκων. Η ACT-D σχηματίζει συμπλέγματα με το DNA και σ' αυτό έγκειται η κυριότερη βιολογική λειτουργία της. Με τον σχηματισμό συμπλεγμάτων με το DNA, φαίνεται να έχουμε αναστολή της βιοσυνθέσεως RNA. Η ACT-D αναστέλει την διαίρεση του κυττάρου στην φάση G₂ του κύκλου της μίτωσης. Η κυτταροτοξικότητα της όμως, έχει μέγιστο σημείο της επίδρασης της στην αρχή ή κοντά στην αρχή της φάσης S. Η ACT-D κατατάσσεται στα μη ειδικά του κυτταρικού κύκλου (CCNS) κυτταροστατικά. Η ACT-D χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόσεις 1.5 - 2.0 mg άπαξ ανά 3 - 4 εβδομάδες. Έχει χρόνο ημιζωής στο πλάσμα 36 ώρες. Η ACT-D έχει υψηλή πρόσληψη και σύνδεση από τους ιστούς. Η κατανομή της στα κύτταρα εξαρτάται από την αιματική παροχή κυρίως, παρά από την διεισδυτικότητα της μεμβράνης των διάφορων οργάνων. Η ACT-D αποβάλλεται από τα ούρα και τη χολή. 9 ημέρες μετά την χορήγηση της ACT-D μόνο το 30% της δόσης ανευρίσκεται στα ούρα και στα κόπρανα. Ένας άλλος τρόπος χορήγησης της ACT-D, είναι η χορηγησή της για 5 συνεχείς ημέρες, σε δόση 15 μg/kg βάρους σώματος την ημέρα, όχι όμως δόση μεγαλύτερη των 0,5 mg (500 μg). Το σκεύασμα κυκλοφορεί σε φιαλίδια των 500 μg (0.5 mg) και διαλύεται σε 5 ml διασπασταγμένου νερού [water for injection]. Η ACT-D χρησιμοποιείται κυρίως στην αντιμετώπιση των όγκων του Wilm's στα παιδιά. Χρησιμοποιείται επίσης στα χοριοκαρκινώματα της μήτρας, σε λεμφώματα, σε καρκίνους των όρχεων, και σε ραβδομυοσαρκώματα. Είναι επίσης αποτελεσματική στο σάρκωμα Ewing's, στα σαρκώματα μαλακών μοριών και στο σάρκωμα Carosi. Ο κυριότερος συνδυασμός της ACT-D είναι με την βινκριστίνη (VCR) και την κυκλοφωσφαμίδη (CTX).

Οι κυριότερες παρενέργειες της ACT-D σχετίζονται με το γαστρεντερικό σύστημα και τον αιμοποιητικό ιστό. Από το γαστρεντερικό προκαλεί ναυτία, εμέτους, μερικές φορές διάρροια, ανορεξία, στοματίτιδα και γλωσσίτιδα. Η ACT-D είναι φάρμακο μυελοτοξικό, με μεγαλύτερη επίδραση στη λευκή σειρά και στα αιμοπετάλια (λευκοπενία θρομβοπενία). Άλλες παρενέργειες της ACT-D είναι δερματικό εξάνθημα, αλωπεκία, υπέρχρωση δέρματος, μυαλγίες, ρινική επίσταξη και θρομβοφλεβίτιδα. Η ACT-D είναι ραδιο-εαίσθητο φάρμακο. Μπορεί να δημιουργήσει αντιδράσεις στον

άρρωστο, αν μετά την χορήγηση ACT-D ακολουθήσει ακτινοθεραπεία (αναμνηστικό φαινόμενο) με δερματίτιδα και νέκρωση του δέρματος. Πάντως, έχει παρατηρηθεί, ότι σε παιδιά με όγκο του Wilm's, η ACT-D, αν ακολουθηθεί από ακτινοθεραπεία, προστατεύει από την ανάπτυξη δευτεροπαθούς όγκου στην ακτινοβοληθείσα περιοχή. Τέλος, χρειάζεται μεγάλη προσοχή κατά την χορήγηση ACT-D για την αποφυγή εξαγγειώσεως του φαρμάκου γιατί η ACT-D προκαλεί βαριά νέκρωση των ιστών. Η ACT-D έχει αποδειχθεί ότι έχει τερατογόνες, μεταλλαξιογόνες και καρκινογόνες ιδιότητες. Η ACT-D χρησιμοποιείται και ως ασθενές ανοσοκατασταλτικό σε μεταμοσχεύσεις διαφόρων οργάνων για την αποφυγή απόρριψής των από τον οργανισμό.

Μιτομυκίνη-C Mitomycin-C MIT-C.

Η μιτομυκίνη-C απομονώθηκε από τον στρεπτομύκητα *Calospitosis* (*Streptomyces Calospitosis*). Η MIT-C είναι μεταλλαξιογόνος στα βακτηρίδια και προκαλεί χρωμοσωμικές μεταθέσεις στα λευκοκύτταρα. Η MIT-C θεωρείται ένα αρκετά τοξικό αντικαρκινικό αντιβιοτικό. Η MIT-C παρουσιάζει συνήθως - όχι όμως πάντοτε - διασταυρούμενη ανθεκτικότητα στα αλκυλιωτικά παράγωγα. Η θεραπεία με MIT-C, εκτός της μεταλλαξιογόνου ιδιότητάς της, παρουσιάζει και καρκινογόνες και τερατογόνες ιδιότητες. Η MIT-C χορηγείται ενδοφλεβίως. Χορηγείται σε ημερήσιες δόσεις των 2 mg/m^2 επιφάνειας σώματος για μια σειρά ημερών. Συνήθως όμως χορηγείται σε δόση $10 - 12 \text{ mg/m}^2$ επιφάνειας σώματος, εφ'άπαξ, κάθε 3 - 6 εβδομάδες. Σε συνδυασμό όμως με άλλα φάρμακα, η δόση της μειώνεται στα 6 mg/m^2 . Έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί και μεγαλύτερες δόσεις, όπως 20 mg/m^2 εφ'άπαξ. Η MIT-C έχει ταχεία κάθαρση από το πλάσμα. Χρόνος ημιζωής της MIT-C στο πλάσμα είναι 10 - 15 λεπτά. Μεταβολίζεται στο ήπαρ, απ'όπου και κυρίως αποβάλλεται μέσω της χολής. Ένα μικρό ποσοστό της MIT-C αποβάλλεται από τους νεφρούς. Το σκεύασμα κυκλοφορεί σε φιαλίδια των 2 και 10 mg. Η MIT-C αποτελεί φάρμακο εκλογής στην θεραπευτική του καρκίνου του στομάχου, και του παγκρέατος. Σ'αυτές τις δύο περιπτώσεις συνδυάζεται με την φθοριοουρακίλη και την αδριαμυκίνη με μεγαλύτερο ποσοστό επιτυχίας. Η MIT-C χρησιμοποιείται επίσης στην θεραπευτική του καρκίνου του παχέως εντέρου, του ήπατος, του τραχήλου της μήτρας, των λεμφωμάτων και ελάχιστα σε λευχαιμίες και μελανώματα. Συνήθως, η MIT-C μπαίνει σε συνδυασμό κυτταροστατικών μετά από αποτυχία των φαρμάκων πρώτης επιλογής.

Η τοξικότητα της MIT-C συνδέεται κυρίως με τον μυελό των οστών. Η δράση της πάνω στον μυελό είναι παρατεταμένη και αθροιστική. Μπορεί να παρατηρηθεί βαριά αναιμία μετά από αλληπάλληλες θεραπείες. Η πτώση των λευκών αιμιοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων δεν είναι σημαντική, αλλά μπορεί να συμβεί μετά από μακροχρόνια θεραπεία με μυελοτοξικά κυτταροστατικά. Σε περίπτωση που ο άρρωστος υποβάλεται σε θεραπεία με άλλους μυελοτοξικούς παράγοντες, η δόση της MIT-C θα πρέπει να μειώνεται στο μισό ή στο τέταρτο της συνηθισμένης. Άλλες παρενέργειες της θεραπείας με MIT-C είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές, οι οποίες εκδηλώνονται με ναυτία, εμέτους, ανορεξία, στοματίτιδα, καθώς επίσης και με αλωπεκία και δερματικό εξάνθημα. Αυτές οι παρενέργειες είναι συνήθως ήπιες στις συνηθισμένες δόσεις. Τοξικές επιπτώσεις παρατηρούνται επίσης στο ήπαρ, στους νεφρούς και στους πνεύμονες. Στα σημεία αυτά προκαλούνται τοπικές νεκρώσεις και - με την πάροδο του χρόνου - σκληρηντικές αλλοιώσεις. Τέλος, κατά την χορήγηση της MIT-C, χρειάζεται προσοχή γιατί η εξαγγείωση του φαρμάκου προκαλεί βαριές τοπικές νεκρώσεις στον περιγγειακό ιστό. Η MIT-C μπορεί να χορηγηθεί και σε κατευθείαν έγχυση στην ηπατική αρτηρία.

Μιθραμυκίνη Mithramycin MTH Mithracin

Η μιθραμυκίνη είναι ένα άλλο αντινεοπλασματικό αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται στην θεραπεία του καρκίνου. Η MTH απομονώθηκε από τον στρεπτομύκητα *Plicatus* και συγγενεύει χημικά με άλλα δύο αντιβιοτικά, την χρωμομυκίνη και την ολιγομυκίνη. Η MTH αποτελεί ένα κυτταροστατικό μη ειδικό της φάσεως του κύκλου της μιτώσεως (CCNS). Η MTH αλληλεπιδρά με το DNA του κυττάρου παρεμποδίζοντας κατ'αυτόν τον τρόπο την σύνθεση RNA. Η MTH χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση όγκων, οι οποίοι είναι ανθεκτικοί στην ακτινομυκίνη D (ACT-D). Μια από τις κυριότερες χρήσεις της MTH είναι η αντιμετώπιση της υπερασβεστιαϊμίας η οποία συνοδεύει τους κακοήθεις όγκους, επιδρώντας πάνω στους οστεοκλάστες. Κατά συνέπεια είναι χρήσιμη σε παρανεοπλασματικά σύνδρομα δραστηριότητας τύπου παραθορμόνης. Η αντιυπερασβεστιαϊκή δράση της MTH εμφανίζεται σε χαμηλότερες δοσολογίες αλλά η χρήση της θα πρέπει να γίνεται από άτομα με σχετική πείρα. Η MTH - εκτός από την χρήση της κατά της υπερασβεστιαϊμίας που συνοδεύει κακοήθεις όγκους -, χρησιμοποιείται στην θεραπεία καρκίνων του όρχεως και του θυρεοειδούς. Σε οποιουσδήποτε άλλους όγκους που έχει δοκιμαστεί η MTH, παρουσιάζει φτωχά αποτελέσμα-

τα. Η ΜΤΗ χορηγείται ενδοφλεβίως. Οι βαριές τοξικές παρενέργειες που συνοδεύουν την χρήση της, απαιτούν προσοχή στην ρύθμιση της δοσολογίας. Σαν ασφαλής κρίθηκε η χορήγηση της ΜΤΗ κάθε δυο μέρες σε δόση 50 μg/kg σωματικού βάρους σε γρήγορη ενδοφλέβια χορήγηση. Κατά την διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται έλεγχος της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), της ουρίας του αίματος, του χρόνου προθρομβίνης και των αιμοπεταλίων. Οποιαδήποτε εκτροπή από τα φυσιολογικά όρια αυτών των στοιχείων, επιβάλλει την διακοπή του φαρμάκου. Για την υπερασβεστιαμία, η ΜΤΗ χορηγείται σε δόσεις 15 -25 μg/kg βάρους σώματος κάθε 3 - 7 ημέρες, και αν δείξει ευνοικά αποτελέσματα, η χορήγηση συνεχίζεται για μια φορά την εβδομάδα. Λόγω των απρόβλεπτων και συχνά απειλητικών για την ζωή παρενεργειών, η ΜΤΗ σπάνια χορηγείται ως κυτταροστατικό. Οι κυριώτερες παρενέργειές της είναι βαριά αιμορραγική διάθεση (λόγω πτώσεως των αιμοπεταλίων), ηπατονεφρική δυσλειτουργία, αρτηριακές αποφράξεις, υποκαλιαιμία, πυρετός, δερματικά εξανθήματα, αντιδράσεις από το κεντρικό νευρικό σύστημα (πονοκέφαλοι, σύγχυση, λήθαργος) και αντιδράσεις από το γαστρεντερικό σύστημα όπως κακουχία, έμετοι, ναυτία διάρροια και στοματίτιδες. Λόγω της βαρύτητας των παρενεργειών, η θεραπεία με ΜΤΗ πρέπει να γίνεται σε ενδονοσοκομειακό χώρο για άμεση παρακολούθηση του ασθενούς. Τέλος, η εξαγγείωση του φαρμάκου στον περι-αγγειακό χώρο, προκαλεί βαρεία νέκρωση των ιστών, γι' αυτό χρειάζεται προσοχή κατά την χορήγησή του για αποφυγή εξαγγειώσεως. Η ΜΤΗ κυκλοφορεί σε φιαλίδια των 2.5 mg.

Μπλεομυκίνη Bleomycin sulfate BLM Bleocin Bleocina Bleoxane

Η Μπλεομυκίνη είναι ένα αντινεοπλασματικό κυτταροστατικό το οποίο στην κλινική χρήση σαν αντικαρκινικός παράγοντας, είναι μια ομάδα από διαφορετικά κλάσματα που διαφέρουν μεταξύ τους κατά μια αμίνη μόνο. Πρόκειται για μια ομάδα γλυκοπεπτιδίων που απομονώθηκαν από τον στρεπτομύκητα *Verticillium* (*Streptomyces Verticillium*). Η BLM διαιρείται σε 13 κλάσματα, αλλά διαφορά στην δράση τους δεν παρατηρήθηκε. Η BLM συνδέεται με το DNA αναστέλλοντας έτσι την σύνθεσή του. Θεωρείται ως φάρμακο ειδικό της φάσεως του κύκλου της μιτώσεως (CCS) στις συνηθισμένες δόσεις της. Σε μεγαλύτερες όμως δόσεις (πάνω από 30 mg) δρα σε περισσότερες φάσεις του κυτταρικού κύκλου. Οι φάσεις του κύκλου πάνω στις οποίες δρα περισσότερο η BLM είναι η G₂ και η M. Πάντως η BLM φαίνεται να δρα βλαπτικά περισσότερο σε κύτταρα μη πολλαπλασιαζόμενα,

παρά σε πολλαπλασιαζόμενα. Αυτό φαίνεται στο ότι έχει πολύ μικρή μυελοτοξική δράση μιας και ο μυελός αποτελείται από ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα. Η BLM χορηγείται ενδοφλεβίως και ενδομυϊκώς. Μετά από την ενδοφλέβιο χορήγησή της η BLM αποβάλλεται ταχέως από το πλάσμα, με χρόνο ημίσειας ζωής 2 ωρών. Η BLM έχει υψηλή συγκέντρωση στο δέρμα και στους πνεύμονες, λιγότερη στους νεφρούς, στο περιτόναιο και στους λεμφικούς ιστούς, και ασήμαντη συγκέντρωση στον αιμοποιητικό ιστό. Η BLM αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς. Η BLM αποδομείται με την βοήθεια ενός ενζύμου [μιας αμινοπεπτιδάσης], η οποία βρίσκεται στα κύτταρα του όγκου, του ήπατος και των νεφρών. Η αμινοπεπτιδάση αυτή δεν εντοπίζεται στους πνεύμονες και το δέρμα, και αυτός είναι ο κύριος λόγος που εμφανίζει υψηλότερες συγκεντρώσεις στους πνεύμονες και το δέρμα, κάνοντας τους ιστούς αυτούς ιδιαίτερα ευπρόσβλητους στο φάρμακο. Εκτός της ενδοφλεβίου και της ενδομυϊκής οδού, η BLM μπορεί να χορηγηθεί και υποδορίως, ενδοαρτηριακώς, και μέσα σε κοιλότητες - ενδοπλευρικώς και ενδοπεριτοναϊκώς -. Η συνηθισμένη δόση η οποία χορηγείται, είναι μεταξύ 10 και 20 mg/m² επιφανείας σώματος κάθε εβδομάδα. Λόγω της χαμηλής μυελοτοξικότητας, η δόση της BLM μπορεί να χορηγηθεί και για δεύτερη φορά την εβδομάδα για μερικές εβδομάδες. Επίσης, έχει χρησιμοποιηθεί και μεγαλύτερη δόση όπως εκείνη των 60 mg σε ακανθοκυτταρικά καρκινώματα της περιοχής της κεφαλής - τραχήλου. Το σκεύασμα κυκλοφορεί σε αμπούλες (amps) των 15 mg και για την διάλυσή του αρκούν 5 cc φυσιολογικού ορού, απεσταγμένου νερού, ή σακχαρούχου ύδατος 5%.

Η BLM χρησιμοποιείται στην θεραπευτική κακοήθων όγκων όπως καρκίνος του όρχεως, ακανθοκυτταρικά καρκινώματα κεφαλής - τραχήλου, και λεμφώματα. Σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά, δίνεται στα τερατώματα και στα εμβρυικά καρκινώματα του όρχεως, στα καρκινώματα οισοφάγου, δέρματος, τραχήλου μήτρας και πνεύμονος.

Η τοξικότητα της BLM αφορά το δέρμα και τους πνεύμονες όπου και υπάρχει υψηλότερη πρόσληψή της. Στους πνεύμονες, η BLM προκαλεί τοξικές βλάβες στις κυψελίδες και στον διάμεσο ιστό. Η βλάβη στους πνεύμονες είναι ανάλογη της δόσεως της BLM η οποία εμφανίζει αθροιστική δράση. Η δόση ασφαλείας της BLM είναι τα 300 mg. Μέχρι αυτή τη δόση, οι παρενέργειες είναι πολύ σπάνιες. Αν μετά από τη δόση αυτή, κριθεί αναγκαία η συνέχιση της χορήγησης της BLM, μπορεί να δοθεί μέχρι την δόση των 450 mg. Μετά τα 450 mg, οι τοξικές εκδηλώσεις αυξάνονται κατά γεωμετρική πρόοδο. Πάντως η χορήγηση της BLM μέχρι τα 300 mg γίνεται

ελεύθερα. Από τα 350 έως τα 450 mg, πρέπει να γίνεται παράλληλα, έλεγχος της πνευμονικής λειτουργίας. Η βλάβη των κυψελίδων, εκδηλώνεται συνήθως με δύσπνοια και ρόγχους. Με το πέρασμα του χρόνου, αναπτύσσεται πνευμονική ίνωση μη αναστρέψιμη και μερικές φορές θανατηφόρος. Η αντιμετώπιση της πνευμονικής βλάβης γίνεται με διακοπή του φαρμάκου. Από το δέρμα, οι κυριότερες παρενέργειες της είναι ερύθημα, υπέρχρωση, σκληρύνσεις ή παχύνσεις και απώλεια ασβεστώσεως των ονύχων. Την χορήγηση της BLM, συνοδεύουν πολλές φορές αφυλακτοειδείς αντιδράσεις, ιδίως σε ασθενείς με λέμφωμα. Οι αντιδράσεις εμφανίζονται 6 - 15 ώρες μετά την χορήγηση του φαρμάκου και περιλαμβάνουν υπόταση, σύγχυση, πυρετό, ρίγη και συρίττουσα αναπνοή. Η αντιμετώπιση των αφυλακτοειδών αντιδράσεων είναι συμπτωματική και περιλαμβάνει την χορήγηση αντιισταμινικών, κορτικοστεροειδών και αντιυποτασικών φαρμάκων. Καλό είναι πριν τις δυο πρώτες χορηγήσεις BLM, να γίνεται δοκιμαστική χορήγηση 2 μονάδων BLM και αν δεν παρατηρηθεί οξεία αντίδραση να ακολουθείται η κανονική δοσολογία. Για την χορήγηση της BLM πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν τυχόν προυπάρχουσα πνευμονική νόσος. Άλλες παρενέργειες περιλαμβάνουν αλωπεκία, βλεννογονίτιδα, ναυτία, στοματίτιδα, περιτονίτιδα, αμηνόρροια και πόνος στον όγκο. Η BLM - λόγω του ότι αποβάλλεται από τους νεφρούς - θα πρέπει να δίνεται σε μικρότερες δόσεις κατά 50% ή και λιγότερο, σε αρρώστους με διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας (λόγω μείωσης της καθάρσεως της). Τέλος, η επίδραση της BLM στο ανοσολογικό σύστημα, είναι ελάχιστη όσον αφορά την κυτταρική και την χυμική ανοσία. Έχει βέβαια κάποια επίδραση πάνω στα Β-λεμφοκύτταρα, αλλά η επίδραση αυτή είναι ελάχιστη. Η BLM θεωρείται μεταλλαξιογόνος και πιθανώς και τερατογόνος ουσία.

ΑΝΘΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ (ANTHRACYCLINS)

Πρόκειται για μια ομάδα αντινεοπλασματικών κυτταροστατικών με κύριους εκπροσώπους την 14-υδροξυνταουνομυκίνη ή αδριαμυκίνη, και την νταουνομυκίνη.

Αδριαμυκίνη 14-υδροξυνταουνομυκίνη Adriamycin ADR Doxorubicin Adriblastina.

Η ADR απομονώθηκε από ένα βακτηρήδιο του *Streptomyces Pencetius* Var. *Caesius* και έχει ισχυρή αντικαρκινική δράση. Η ADR συνδέεται με το DNA " δια παρεμβολής " και αναστέλει την βιοσύνθεση των πυρηνικών οξέων και του RNA. Η ADR, και γενικώς οι ανθρακυκλίνες, είναι φάρμακα

μη ειδικά του κύκλου της μίτωσης [CCNS] γιατί δρουν σε περισσότερες από μια φάσεις του κυτταρικού κύκλου. Η ADR δρα περισσότερο στην S φάση του κυτταρικού κύκλου και λιγότερο στην G₂. Ο τρόπος δράσης της ADR είναι ότι τριπλασιάζει το χρόνο μεταξύ των φάσεων S - G₂ και προκαλεί χρωμοσωμικές αλλαγές στο κύτταρο. Το σκεύασμα φέρεται σε φιαλίδια των 10 και των 50 mg. Χορηγείται ενδοφλεβίως ή ενδοαρτηριακώς σε δόσεις 60 - 75 mg/m² επιφάνειας σώματος για 3 εβδομάδες. Η χορήγηση εφ'άπαξ δόσεως άνω των 100 mg, αποφεύγεται. Σε συνδυασμούς με άλλα κυτταροστατικά - και ιδιαίτερα με μυελοτοξικά κυτταροστατικά - η δόση της μειώνεται σε 45 mg/m². Μείωση της ADR επίσης πρέπει να γίνεται σε ασθενείς που έχουν υποστεί ακτινοθεραπεία, ή προηγούμενη χημειοθεραπεία. Προσοχή επίσης χρειάζεται σε ηπατική ανεπάρκεια ή σε ίκτερο, όπου, όταν η χολερυθρίνη κυμαίνεται μεταξύ 1.2 mg και 3 mg/dl χορηγείται το 50% της δόσεως, ενώ όταν η χολερυθρίνη είναι άνω των 3 mg/dl χορηγείται το 25% της δόσεως ή και λιγότερο. Έχει χρόνο ημιζωής στο πλάσμα 30 ώρες. Συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και μεταβολίζεται στο ήπαρ σε δραστικούς ή αδρανείς μεταβολίτες. Αποβάλλεται κυρίως από την χοληφόρο οδό. Η ADR χρησιμοποιείται κυρίως στην θεραπευτική των λευχαιμιών και των Hodgkin's και non-Hodgkin's λεμφωμάτων. Σε συμπαγείς όγκους, η ADR χορηγείται σε σαρκώματα μαλακών μορίων, καρκίνωμα μαστού, αδενοκαρκινώματα, εμβρυικούς όγκους όρχεων, βρογχογενή καρκινώματα, καρκινώματα της ουροδόχου κύστεως, νευροβλαστώματα και σε διάφορα επιδερμοειδή καρκινώματα. Η ADR θεωρείται τοξικό φάρμακο. Οι κυριώτερες παρενέργειές της είναι μυελοτοξικότητα, αλωπεκία (ολίκη), ναυτία, έμετοι και στοματίτιδα. Η σοβαρότερη όμως παρενέργεια της ADR είναι η καρδιοτοξικότητα. Υπάρχουν δύο μορφές καρδιοτοξικότητας. Η πρώτη εκδηλώνεται με αρρυθμία (έκτακτες συστολές) η οποία εμφανίζεται κατά την έναρξη της θεραπείας και ειδικότερα αν προϋπάρχει καρδιοπάθεια. Η δεύτερη εκδηλώνεται με μέτρια ή βαριά συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια - μερικές φορές θανατηφόρος - η οποία εμφανίζεται όταν η αθροιστική δόση του φαρμάκου είναι μεγάλη. Η παρενέργεια αυτή επιβάλλει τον περιορισμό της συνολικής δόσης του φαρμάκου. Η μέγιστη επιτρεπόμενη δόση της ADR έχει καθοριστεί σε 500 mg/m² επιφάνειας σώματος. Μεγαλύτερες δόσεις, αυξάνουν πολλαπλάσια τις πιθανότητες εμφάνισης καρδιοτοξικότητας. Η μακρά χορήγηση ADR - και κυρίως όταν η δόση πλησιάζει τα όρια της τοξικότητας -, θα πρέπει να γίνεται ηλεκτροκαρδιογραφικός έλεγχος κατά τακτά χρονικά διαστήματα. Άλλες σπανιότερες παρενέργειες της χρήσης ADR, εί-

ναι η νεφρική ανεπάρκεια, υπέρχρωση δέρματος, εξανθήματα, ουροχόλυση και επιδερμόλυση. Η κόκκινη χρώση των ούρων δεγ υποδηλώνει αιματοουρία, και γι' αυτό δεν είναι ανυσηχητική. Η ADR θεωρείται μεταλλαξιογόνος, καρκινογόνος και τερατογόνος ουσία. Προσοχή χρειάζεται κατά την χορήγηση του φαρμάκου γιατί η εξαγγείωση του προκαλεί ερεθισμό και σοβαρή νέκρωση των ιστών. Μια συνολική επιτρεπόμενη δόση ADR, ισοδυναμεί με ακτινοβολία 1000 rads. Γι' αυτό το λόγο χρειάζεται προσοχή η διαδοχή των δύο θεραπειών δηλαδή, αδριαμυκίνης - ακτινοβολίας. Συνδυασμός των δύο αυξάνει την καρδιοτοξικότητα και προκαλεί οισοφαγίτιδες.

Νταουνομυκίνη νταουνορουβικίνη Daunomycin DNM Daunorubicin Rubidomycin Cerubidin.

Η νταουνορουβικίνη είναι ένα άλλο αντινεοπλασματικό αντιβιοτικό που ανήκει στην ομάδα των ανθρακυκλινών. Απομονώθηκε από τον *Streptomyces Pencetius* και είναι ανασταλτικό της αναπτύξεως τόσο των φυσιολογικών κυττάρων, όσο και των καρκινικών. Ο τρόπος δράσης της και η τοξικότητα της DNM μοιάζει με τον τρόπο δράσης και τις παρενέργειες της ADR. Και η DNM - όπως και η ADR - συνδέεται με το DNA και αναστέλει τη βιοσύνθεση πυρηνικών οξέων και RNA. Είναι μη ειδικό της φάσεως του κύκλου (CCNS) και μπορεί να σταματήσει την ανάπτυξη, σε οποιαδήποτε φάση του κύκλου. Έχει όμως ισχυρότερη επίδραση στα κύτταρα που βρίσκονται στο τέλος της S φάσεως και στις φάσεις G₂ και M. Χορηγείται ενδοφλεβίως ή και ενδοαρτηριακώς σε δόσεις 50 mg/m² επιφάνειας σώματος, με μέγιστη επιτρεπόμενη δόση τα 500 - 600 mg/m² επιφάνειας σώματος. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα - όπως και η ADR - 30 ώρες, μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται από τα χοληφόρα. Μια μικρή ποσότητα αποβάλλεται από τα ούρα. Το σκεύασμα κυκλοφορεί σε φιαλίδια των 20 mg.

Η DNM χορηγείται στην θεραπευτική των όγκων του Wilms's, στις οξείες λευχαιμίες, στα λεμφώματα και στα νευροβλαστώματα.

Οι παρενέργειές της είναι όμοιες με της αδριαμυκίνης όχι όμως τόσο έντονες. Έτσι έχουμε ναυτία, εμέτους, στοματίτιδα, διάρροια, καταστολή του μυελού, αλωπεκία, ερύθημα και τοπικός πόνος κατά την ενδοφλέβια χορήγηση. Η καρδιοτοξικότητα της DNM αυξάνεται σε δόσεις πάνω από 500 - 600 mg/m² επιφάνειας σώματος. Τα κόκκινα ούρα εμφανίζονται και εδώ. Δεν είναι όμως ανυσηχητικό φαινόμενο. Κατά την χορήγηση DNM χρειάζεται προσοχή, γιατί η εξαγγείωση της προκαλεί βαριές ιστικές βλάβες.

Εκτός από τις δύο αυτές ανθρακυκλίνες, οι οποίες είναι και οι βασικοί αντιπρόσωποι της κατηγορίας, υπάρχουν και τρεις άλλοι αντιπρόσωποι, στους οποίους θα αναφερθούμε με συντομία, λόγω της ομοιότητας τους με την ADR και την DNM. Αυτές είναι η Aclarubicin η Epirubicin και η Rubidazone.

Ακλαρουβικίνη Aclarubicin Aclacinomycine

Από άποψη φαρμακοκινητικής και θεραπευτικών ενδείξεων, μοιάζει με τις ανθρακυκλίνες. Χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόσεις 10-20 mg/m² επιφάνειας σώματος, ημερησίως, για 10 ημέρες. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται από τους νεφρούς. Το σκεύασμα κυκλοφορεί σε φιαλίδια των 20 mg. Χρησιμοποιείται στην θεραπευτική των λευχαιμιών και των non-Hodgkin's λεμφωμάτων. Οι παρενέργειες της είναι καταστολή του μυελού, έμετοι και καρδιακές διαταραχές. Κατά την χορήγηση ακλαρουβικίνης, δεν παρατηρείται αλωπεκία.

Επιρουμπικίνη Epirubicin Pharmorubicin.

Είναι φάρμακο μη ειδικό της φάσεως του κύκλου της μιτώσεως. Χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόσεις 10 - 90 mg/m² επιφάνειας σώματος. Το σκεύασμα κυκλοφορεί σε φιαλίδια των 10 mg, των 20 mg και των 50 mg. Η επιρουμπικίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται από τα χοληφόρα. Οι κυριότερες ενδείξεις της είναι ο καρκίνος του μαστού, των ωθηκών, του ορθού, το λέμφωμα, οι λευχαιμίες και το πολλαπλούν μυέλωμα. Οι κυριότερες παρενέργειες της περιλαμβάνουν εξάνθημα, καταστολή του μυελού, καρδιοτοξικότητα, αλωπεκία, θρομβοφλεβίτιδα και ερεθισμό των φλεβών. Εμφανίζεται επίσης κόκκινη χρώση των ούρων, η οποία δεν είναι ανησυχητική. Προσοχή χρειάζεται στην χορήγησή της γιατί η εξαγγείωση της προκαλεί νέκρωση των ιστών.

Ρουβιδαζόνη Rubidazone Benzoyl Hydrazone.

Είναι φάρμακο μη ειδικό του κύκλου της μιτώσεως (CCNS). Χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόσεις 8 - 16 mg/kg βάρους. Κυκλοφορεί σε φιαλίδια των 50 mg. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και απεκκρίνεται από την χολή. Οι κυριότερες ενδείξεις της είναι η νόσος του Hodgkin's και οι λευχαιμίες. Οι κυριότερες παρενέργειες της ρουβιδαζόνης, περιλαμβάνουν καταστολή του μυελού, καρδιοτοξικότητα, ναυτία, εμέτους, διάρροια, αλλεργικό εξάνθημα, αναφυλαξία, υπόταση και πυρετό. Η κόκκινη χρώση των

ούρων που παρουσιάζεται, δεν είναι ανυσηχητική.

Τέλος, απομονώθηκαν άλλες δύο ανθρακυκλίνες, η καρμινόμυκίνη (carminomycin) και η νογκαλαμυκίνη (nogalamycin), αλλά βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό στάδιο, και έτσι δεν θα γίνει λόγος γι'αυτές εδώ.

ΝΙΤΡΟΖΟΥΡΙΕΣ (NITROSUREAS)

Πρόκειται για μια ομάδα λιπόφιλων αλκυλιούντων παραγόντων. Ο τρόπος δράσης τους είναι όχι μόνο η αλκυλίωση, αλλά έχουν και επιπρόσθετους τρόπους δράσης. Οι νιτροζουρίες δεν εμφανίζουν διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με τυπικούς αλκυλιωτικούς παράγοντες. Γι'αυτό το λόγο θεωρούνται σαν ξεχωριστή ομάδα κυτταροστατικών από τους αλκυλιωτικούς παράγοντες (γιατί έχουν διαφορές από αυτούς), αλλά σε γενικές γραμμές κατατάσσονται στην ίδια κατηγορία, επειδή έχουν σαν κύριο τρόπο δράσης τους την αλκυλίωση. Οι νιτροζουρίες είναι κυτταροστατικά μη ειδικά του κύκλου της μιτώσεως (CCNS), και έχουν μια διαφορά από τους αλκυλιωτικούς παράγοντες, την μεγάλη τους διαλυτότητα στα λιποειδή. Η μεγάλη διαλυτότητα στα λιποειδή επιτρέπει την διέλευσή τους από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και έτσι να είναι οι πιο χρησιμοποιούμενες ουσίες στους κακοήθεις όγκους του εγκεφάλου. Οι νιτροζουρίες αποσυντίθενται γρήγορα σε υδατικό διάλυμα αλλά ο ρυθμός αποσύνθεσης τους επηρεάζεται από το είδος του διαλύματος, το pH, και την θερμοκρασία. Όταν χορηγούνται από το στόμα, παραμένουν για λίγο στο πλάσμα, αλλά οι μεταβολίτες τους όμως, μπορούν να παραμείνουν στο πλάσμα μέχρι 6 ώρες. Έχουν χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα, περίπου 15 λεπτά και απεκκρίνονται κυρίως από τους νεφρούς και λιγότερο από το ηπατοχοληφόρο σύστημα.

Οι νιτροζουρίες περιλαμβάνουν την λομουστίνη [CCNU] την καρμουστίνη [BCNU] την σεμουστίνη [Methyl-CCNU] και την στρεπτοζοτοκίνη [SZC]. Η τελευταία ανήκει στην κατηγορία των νιτροζουριών, αλλά δεν δρα σαν αλκυλιωτικός παράγοντας. Ανήκει περισσότερο στην κατηγορία των αντιβιοτικών, λόγω του ότι παράγεται από στρεπτομύκητες.

Λομουστίνη Lomustine CCNU Cecenu

Η λομουστίνη φέρεται στο εμπόριο σε δισκία των 100 mg των 40 mg και των 100 mg για χορήγηση από το στόμα. Η συνηθισμένη δόση της CCNU είναι 100 - 130 mg/m² επιφάνειας σώματος. Η παρατεταμένη επίδραση της CCNU στον μυελό των οστών επιβάλλει την χορήγηση του φαρμάκου ανά αραιά χρονικά διαστήματα. Η CCNU χορηγείται κυρίως στην θεραπευτική των όγκων του εγκεφάλου λόγω της διαπερατότητας της από τον αιματοε-

γκεφαλικό φραγμό. Επίσης χορηγείται στην νόσο του Hodgkin's και non-Hodgkin's, σε σαρκώματα, σε καρκίνο παχέως εντέρου και πνεύμονος. Οι κυριότερες παρενέργειες της CCNU είναι από το γαστρεντερικό με ναυτία και εμέτους 3 - 6 ώρες μετά την χορήγηση της και διαρκούν μερικές φορές έως 24 ώρες. Η δεύτερη παρενέργεια είναι από τον μυελό των οστών. Έτσι, 3 - 4 εβδομάδες από την χορήγηση CCNU, παρατηρείται μυελοκαταστολή. Έχουν αναφερθεί επίσης: στοματίτιδα, αλωπεκία, ηπατοτοξικότητα, νεφρική ανεπάρκεια, τοξική βλάβη των πνευμόνων [πνευμονική πύκνωση], μελάγχρωση δέρματος, οπτική νευρίτιδα και νευρολογικές διαταραχές με δυσαρθρία, αταξία και λήθαργο. Κατά την διάρκεια της θεραπείας με CCNU ο άρρωστος θα πρέπει να αποφεύγει τα αλκοολούχα ποτά. Η CCNU είναι - όπως όλοι οι αλκυλιωτικοί παράγοντες -, ουσία μεταλλαξιογόνος, καρκινογόνος και τερατογόνος.

Καρμουστίνη Carmustine BiCNU Bis-chloronitrosurea 1.3-bis-chloro-(2-chloroethyl)-1-nitrosurea

Η καρμουστίνη φέρεται στο εμπόριο σε φιαλίδια των 100 mg για ενδοφλέβια χορήγηση. Η συνηθισμένη δόση της BiCNU είναι 200 - 250 mg/m² επιφάνειας σώματος σε μια έγχυση κάθε 6 - 8 εβδομάδες. Και η BiCNU έχει παρατεταμένη δράση στον μυελό των οστών, γι' αυτό και χορηγείται σε αραιά χρονικά διαστήματα, όπως η CCNU. Η BiCNU διαλύεται σε αιθανόλη, και στη συνέχεια αναμιγνύεται με φυσιολογικό ορό και είναι έτοιμη για ενδοφλέβια χορήγηση. Η κύρια χρήση της BiCNU - όπως και της CCNU - είναι οι όγκοι εγκεφάλου, λόγω της διαπερατότητας της από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η BiCNU χορηγείται επίσης στο πολλαπλούν μύελωμα, στα λεμφώματα Hodgkin's και non-Hodgkin's, σε αδενοκαρκινώματα στομάχου, σε καρκίνους παχέως εντέρου και στο ηπάτωμα.

Οι παρενέργειες της BiCNU από το γαστρεντερικό είναι ναυτία και έμετος, ενώ από το αιμοποιητικό μυελοτοξικότητα που εκδηλώνεται 3 - 4 εβδομάδες μετά την θεραπεία με λευκοπενία και θρομβοπενία. Έχουν παρατηρηθεί επίσης γυναικομαστία, νεφροτοξικότητα και ηπατοτοξικότητα. Η BiCNU μπορεί επίσης να προκαλέσει ίλλιγγο, έξαψη, σύγχυση, φλεβίτιδα και υπέρχρωση δέρματος. Η BiCNU προκαλεί πόνο στο σημείο της ενέσεως και τοπικό ερεθισμό, που μπορεί να ελατωθεί κατά πολύ, αν μειωθεί η ταχύτητα έγχυσης και η συγκέντρωση αιθανόλης. Η BiCNU είναι τερατογόνος, μεταλλαξιογόνος και καρκινογόνος ουσία. Αν συμβεί μόλυνση του δέρματος με BiCNU - για τα άτομα που ασχολούνται με την παρασκευή του

Διαλύματος - επειδή απορροφάται από το δέρμα, θα πρέπει να ξεπλυθεί αμέσως η περιοχή με άφθονο νερό ή φυσιολογικό ορό 0.9%.

Σεμουστίνη Semustine Methyl-CCNU

Η σεμουστίνη είναι η τρίτη ουσία που ανήκει στις νιτροζουρίες. Διατίθεται σε φιαλίδια μόνον για κλινικές μελέτες. Χορηγείται από το στόμα μια φορά κάθε 6 - 8 εβδομάδες σε δόσεις 200 - 225 mg/m² επιφάνειας σώματος. Η κύρια χορήγηση της - όπως και των άλλων νιτροζουριών - είναι οι όγκοι εγκεφάλου. Χορηγείται επίσης σε Hodgkin's και non-Hodgkin's λεμφώματα και σε καρκινώματα του γαστρεντερικού σωλήνα (στομάχου, παχέως εντέρου).

Η τοξικότητα της είναι η ίδια με της λομουστίνης και της καρμουστίνης. Η Methyl CCNU είναι και αυτή μεταλλαξιογόνος, τερατογόνος και καρκινογόνος ουσία. Τέλος, χρειάζεται μεγάλη προσοχή στην αποθήκευση των φιαλιδίων της Methyl CCNU. Η σεμουστίνη είναι πολύ ασταθής σε θερμοκρασία δωματίου, και υπάρχει κίνδυνος το φιαλίδιο που περιέχει την ουσία, - αν παραμείνει σ' αυτή τη θερμοκρασία - να εκραγεί. Γι αυτό το λόγο, η M-CCNU θα πρέπει να αποθηκεύεται κατάλληλα.

Στρεπτοζοτοσίνη Streptozocin Streptozotocin SZC NSC-85998 Zanosar

Η στρεπτοζοτοσίνη είναι ένα αντινεοπλασματικό κυτταροστατικό που υπάγεται στην ομάδα των ανθρακυκλινών και ανήκει στις νιτροζουρίες. Η SZC παρασκευάστηκε από τον *Streptomyces Ackromogenes*. Έχει αντικαρκινική ιδιότητα και προκαλεί σακχαρώδη διαβήτη. Η SZC αναστέλλει την σύνθεση του DNA. Αναστέλει επίσης και μερικά ένζυμα κλειδιά στην γλυκονεογέννεση. Γι' αυτό το λόγο, γίνεται κατανοητή η χρησιμοποίηση της στα διάφορα καρκινώματα των νησιδίων του παγκρέατος. Η SZC είναι κυτταροστατικό μη ειδικό της φάσεως του κύκλου της μιτώσεως (CCNS). Έχει μεταλλαξιογόνο και καρκινογόνο ιδιότητα. Η κύρια χρήση της στην θεραπευτική του καρκίνου είναι τα νησιδιακά καρκινώματα του παγκρέατος. Έχει επίσης δοκιμαστεί και σε άλλους ενδοκρινικούς όγκους. Έχει δοκιμαστεί στα γαστρινώματα που συνδυάζονται με το σύνδρομο Zollinger - Ellison. Έχει δοκιμαστεί επίσης και στο σωματοστατίνωμα. Η SZC χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόσεις 500 mg - 1 gr/m² επιφάνειας σώματος ανά εβδομάδα για 4 εβδομάδες ή επί 5 συνεχείς ημέρες ανά μήνα. Η SZC κατανέμεται ταχέως στον εξωκυττάριο χώρο και έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα 13 λεπτά. Ο βιολογικός χρόνος ημίσειας ζωής της στο σώμα υπολο-

γίζεται σε 40 λεπτά. Το φάρμακο μεταβολίζεται στο ήπαρ και το μεγαλύτερο μέρος του αποβάλλεται από τους νεφρούς. Το σκεύασμα κυκλοφορεί σε φιαλίδια των 0.5 gr και του 1 gr.

Οι κυριώτερες παρενέργειες της SZC αφορούν το γαστρεντερικό. Έτσι έχουμε ναυτία και εμέτους 1 - 4 ώρες μετά την χορήγησή της. Εμφανίζεται επίσης υπεργλυκαιμία. Η μυελοτοξικότητα της SZC είναι ήπια. Αρκετά συχνή είναι η ηπατοτοξικότητα και η νεφροτοξικότητα της SZC. Γι' αυτό το λόγο προσοχή χρειάζεται όταν το φάρμακο χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα ηπατοτοξικά φάρμακα όπως είναι η αδριαμυκίνη, ή νεφροτοξικά όπως είναι η οισπλατίνη. Σε περίπτωση εμφάνισης πρωτεϊνουρίας, υπάρχει σοβαρός λόγος διακοπής του φαρμάκου.

Τέλος, έχουν παρασκευαστεί άλλα δύο φάρμακα που συγγενεύουν στενά με την στρεπτοζοτοσίνη, η χλωροζοτοσίνη (Chlorozotocin) και η τετρακετυλοχλωροζοτοσίνη, αλλά αυτά τα φάρμακα είναι σε πειραματικό στάδιο και δεν θα γίνει λόγος γι' αυτά εδώ.

ENZYMATA KAI DIAΦOPATA AΛΛA KYTTAPPOCTATIKATA

Στη συνέχεια θα αναφερθούμε σε διάφορα άλλα κυτταροστατικά, τα οποία δεν μπορούν να καταχωρηθούν στις πιο πάνω κλασικές κατηγορίες κυτταροστατικών. Θα αναφερθούν κυτταροστατικά που έχουν κάποια σχέση με αυτές τις κλασικές κατηγορίες όπως η ντακαρμπαζίνη, η ιφωσφαμίδη, η εξαμεθυλομελαμίνη, η διβρωμομαννιτόλη, διάφορα ένζυμα όπως η L-ασπαραγινάση, σύμπλοκα μετάλλων όπως οι ενώσεις του λευκόχρυσου (CIS-Platinum) και τέλος θα γίνει μια μικρή αναφορά στις νεώτερες ουσίες που χρησιμοποιούνται σήμερα σε πειραματική φάση αλλά υπόσχονται πολλά στην θεραπεία του καρκίνου.

Ντακαρμπαζίνη Dacarbazine DTIC Deticene

Η ντακαρμπαζίνη είναι ένα άλλο κυτταροστατικό το οποίο θα μπορούσε ίσως να ενταχθεί στους αλκυλιωτικούς παράγοντες. Η DTIC συντέθηκε στην προσπάθεια σύνθεσης ενώσεων με αντιμεταβολική δράση. Όμως ο κύριος τρόπος δράσης της αποδείχθηκε ότι είναι η αλκυλίωση. Ο μηχανισμός δράσης της DTIC είναι διττός. Αφ' ενός συνδέεται με το DNA, με τον τρόπο που δρουν οι αλκυλιωτικοί παράγοντες, αφ' ετέρου αναστέλει τη σύνθεση του DNA με παρεμβολή στη βιοσύνθεση των πουρινών, όπως οι αντιμεταβολίτες. Η DTIC δρα καταστρεπτικά τόσο σε πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα, όσο και σε μη-πολλαπλασιαζόμενα. Έτσι θεωρήθηκε σαν ένα μη ειδικό της φάσεως του κύκλου της μιτώσεως (CCNS) φάρμακο, δηλαδή δρα σε περισ-

σότερες από μια φάσεις της μιτώσεως ακόμη και στην G₀. Η DTIC χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόσεις 2.4 - 4.5 mg/kg βάρους την ημέρα επί 5 - 10 μέρες ανά 3 ή 4 εβδομάδες. Δίνεται και σε εφ'άπαξ δόση 500 - 800 mg/m² επιφάνειας σώματος. Έχει χρόνο ημικατανομής στο πλάσμα 3 λεπτά και χρόνο ημιαποβολής 40 λεπτά. Η DTIC μεταβολίζεται στο ήπαρ. Συνδέεται κατά 20% με πρωτεΐνες του πλάσματος και περνά σε ασήμαντα ποσά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η DTIC απεκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς. Η DTIC από μόνη της είναι αδρανής ένωση. Για να αποκτήσει κυτταροτοξικές ιδιότητες, πρέπει να υποστεί μεταβολικές τροποποιήσεις. Η DTIC έχει δύο μεταβολικές οδούς. Η πρώτη είναι ο μεταβολισμός της από τα ηπατικά ένζυμα με συνέπεια τον σχηματισμό δραστικών μεταβολιτών. Η άλλη είναι η φωτοαποδόμηση σε δραστικούς ή μη μεταβολίτες. Λόγω αυτής της ιδιότητας, το φάρμακο όταν διαλύεται, δεν θα πρέπει να παραμένει για πολύ στο φως γιατί θα χάσει την δραστηριότητά του. Το οκεύασμα φέρεται σε φιαλίδια των 100 mg και 200 mg.

Η κυριότερη ένδειξη της DTIC, είναι το κακοήθες μελάνωμα. Επίσης χρησιμοποιείται στην θεραπευτική των λεμφωμάτων τύπου Hodgkin's καθώς και στα σαρκώματα μαλακών μορίων.

Οι κυριότερες παρενέργειες της DTIC είναι από το γαστρεντερικό, με ανορεξία, ναυτία, εμέτους και δυσκοιλιότητα. Η τοξική της επίδραση στο αιμοποιητικό είναι ασθενής. Έτσι εμφανίζεται μέτρια πτώση των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων. Σε ασθενείς όμως που παίρνουν μακροχρόνια θεραπεία με DTIC χρειάζεται τακτική αιματολογική παρακολούθηση. Η ένταση της βλάβης είναι ανάλογη της δόσεως του φαρμάκου. Άλλες παρενέργειες της DTIC είναι: διαταραχές τύπου ψευδογριππώδους συνδρόμου - με αδυναμία, κεφαλαλγίες, μυαλγίες και πυρετό -, ζάλη, εξάψεις, παραισθήσεις, αλωπεκία, ηπατοτοξικότητα, εγκεφαλική δυσλειτουργία, αμνηόρροια και αζωοσπερμία. Παρατηρούνται επίσης αλγή στο σημείο της ενέσεως, που μειώνονται αν η DTIC προστεθεί στην φιάλη του ορού και όχι στον σωλήνα εγχύσεως. Προσοχή χρειάζεται κατά την χορήγηση, γιατί η εξαγγείωση του φαρμάκου προκαλεί βαριές νεκρώσεις των ιστών. Λόγω της φωτοαποδόμησης της, η DTIC είναι ευαίσθητη στο φως και την θερμότητα. Έτσι, κατά την παρασκευή του διαλύματος, η φιάλη θα πρέπει να είναι μακριά από το φως και την θερμότητα. Έτσι, ο ορός θα πρέπει να καλύπτεται από σκοτεινό ύφασμα ή λευκοπλάστ. Η DTIC είναι μεταλλαξιογόνος, καρκινογόνος και τερατογόνος. Η χρήση της δεν θα πρέπει να γίνεται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η DTIC περνά στο μητρικό γάλα, και γι' αυτό το λόγο αντενδείκνυται στην γαλουχία. Η ανοσοκατασταλτική δράση της DTIC είναι μικρή.

Ιφσοφαμίδη Ifosfamide Holoxan IFS.

Η ιφσοφαμίδη είναι ένα νεώτερο κυτταροστατικό φάρμακο που από φαρμακοκινητικής πλευράς ανήκει στους αλκυλιωτικούς παράγοντες. Έχει δράση ανάλογη των αλκυλιωτικών παραγώγων, δηλαδή είναι φάρμακο μη ειδικό της φάσεως του κύκλου της μιτώσεως (CCNS). Η IFS χορηγείται ενδοφλεβίως σε 24ωρη έγχυση, ή σε διαιρούμενες δόσεις ανά 5 ημέρες. Η δόση της IFS για κάθε κύκλο θεραπείας προανατολίζεται προς τα 250 - 300 mg/kg βάρους σώματος. Το συνηθισμένο σχήμα είναι 50 - 60 mg/kg την ημέρα για 5 ημέρες. Οι κύκλοι θεραπείας, δεν θα πρέπει να επαναλαμβάνονται σε διάστημα μικρότερο των 4 εβδομάδων. Βέβαια, τα μεσοδιαστήματα, καθορίζονται και από την αιματολογική εικόνα του ασθενούς. Η IFS καθ'εαυτή, φέρεται υπό μη ενεργό μορφή. Το φάρμακο ενεργοποιείται στο ήπαρ και αποβάλλεται από τα ούρα. Το σκεύασμα κυκλοφορεί σε φιαλίδια των 200 mg, των 500 mg, του 1 gr και των 2 gr.

Η IFS χρησιμοποιείται κυρίως στην θεραπευτική του βρογχογενούς καρκινώματος του πνεύμονα, στους όγκους των όρχεων, στα σαρκώματα μολακών μορίων, στο καρκίνωμα του μαστού, της ωοθήκης, του ενδομητρίου, του τραχήλου της μήτρας, του παγκρέατος, στο υπερνέφρωμα και το κακοήθες λέμφωμα.

Οι παρενέργειες της IFS αφορούν κυρίως το γαστρεντερικό και τον μυελό των οστών. Από το γαστρεντερικό, οι κυριώτερες παρενέργειες είναι ναυτία και έμετοι. Από τον μυελό των οστών, μπορεί να παρουσιαστεί ελάτωση του αριθμού των ερυθρών και των αιμοπεταλίων κυρίως 5 - 10 μέρες από την έναρξη της αγωγής, και που αποκαθίσταται από την 14 ημέρα και μετά. Η IFS προκαλεί αλωπεκία, η οποία είναι αναστρέψιμη σε μερικές εβδομάδες. Ιδιαίτερη σημασία έχει η τοξικότητα του φαρμάκου στο ουροποιητικό σύστημα. Η τοξικότητα αυτή, αποτελεί περιοριστικό παράγοντα για την περαιτέρω χορήγησή της. Προκαλεί κυρίως φλεγμονή της ουροδόχου κύστεως και αιματουρία. Γι'αυτό το λόγο, κατά την διάρκεια της θεραπείας, θα πρέπει να γίνεται συχνά εξέταση του ιζήματος των ούρων. Προφυλακτικά, συνίσταται η άφθονη πρόσληψη υγρών, και η χορήγηση ενός νατριοδιουρητικού. Προφυλακτικά επίσης, θα πρέπει να χορηγείται Uromitexan (Mesna), για την προστασία της ουροδόχου κύστεως, κατά την διάρκεια της αγωγής. Αν προκληθεί αιματουρία ή φλεγμονή της ουροδόχου κύστεως, η θεραπεία διακόπτεται τελείως. Σε περίπτωση χορήγησης μεγάλης δόσης του φαρμάκου, μπορεί να παρατηρηθεί παροδικό σύνδρομο οξείας

νεφροσωληναριακής οξέωσης με άποιο διαβήτη, φωσφατουρία, γλυκοζουρία και μεγάλη αμινοξουρία. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί απώλεια προσανατολισμού και σύγχυση. Μπορεί ακόμα να διαταραχθεί η λειτουργία των γεννητικών αδένων. Η IFS είναι ουσία - όπως όλοι οι αλκυλιζούντες παράγοντες - τερατογόνος, μεταλλαξιογόνος και καρκινογόνος. Γι' αυτόν τον λόγο, δεν θα πρέπει να δίνεται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρά μόνο αν είναι αναγκαίο και με διακοπή της κύησης. Κατά την διάρκεια της θεραπείας, και για τους 3 επόμενους μήνες, οι ασθενείς θα πρέπει να παίρνουν αντισυλληπτικά μέτρα. Η χορήγηση IFS σε αρρώστους με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια θα πρέπει να γίνεται με προσοχή. Πριν την θεραπεία, πιθανές λοιμώξεις ή ηλεκτρολύτικές διαταραχές, και απόφραξη των ουροφόρων οδών, θα πρέπει να ελέγχονται και να διορθώνονται. Σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις, η IFS θα πρέπει να χορηγείται εφόσον είναι αναγκαίο, λόγω του ότι αυτοί οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν καλή ανεκτικότητα. Τέλος, η σχολαστική υγιεινή του στόματος, είναι απαραίτητη κατά την διάρκεια της θεραπείας.

Εξαμεθυλομελαμίνη Hexamethylmelamine HMM.

Πρόκειται για κυτταροστατικό που υπάρχει από χρόνια. Δεν κυκλοφόρησε όμως ευρέως γιατί δεν πέρασε ποτέ σε πρωτεύουσα αξία σαν κυτταροστατικό. Από χημικής δομής η HMM σχετίζεται με τους αλκυλιωτικούς παράγοντες. Όμως δεν φαίνεται να εμφανίζει διασταυρούμενη ανθεκτικότητα με αυτούς, πράγμα που υποδεικνύει ότι η δράση της δεν είναι συνυφασμένη με την αλκυλίωση. Αντί αυτού, πιθανόν λειτουργεί σαν αντιμεταβολίτης, ελατώνοντας την σύνθεση των νουκλεοτιδίων, παρεμβαίνοντας έτσι στην σύνθεση του DNA. Η HMM θεωρείται φάρμακο μη ειδικό της φάσεως του κύκλου της μιτώσεως (CCNS). Η HMM χορηγείται από το στόμα. Απορροφάται από το γαστρεντερικό σωλήνα εύκολα, και φτάνει στην υψηλότερη στάθμη της, 1 ώρα μετά την λήψη της. Έχει χρόνο ημιζωής στο πλάσμα 13 ώρες. Μεταβολίζεται στο ήπαρ σε μεθυλομάδες και μελαμίνες. Οι μεθυλομάδες οξειδώνονται προς διοξείδιο του άνθρακα και αποβάλλονται από τους πνεύμονες, και οι μελαμίνες αποβάλλονται από τα ούρα. Η χορήγηση της είναι καθημερινή, και μπορεί να δοθεί για μακρό χρονικό διάστημα. Δίνεται σε δόση 12 mg/kg βάρους σώματος, καθημερινά για 21 ημέρες. Μπορεί να δοθεί και σε δόση 8 mg/kg βάρους ή 300 mg/m² επιφάνειας σώματος την ημέρα, για 3 μήνες ή και περισσότερο εφόσον γίνεται ανεκτή. Η HMM μπορεί να δοθεί και εφ'άπαξ. Η διάρκεια της χορηγήσεώς της ποικίλλει

και είναι συνάρτηση της δόσεως, της μυελοτοξικότητας, και του συνδυασμού της με άλλα κυτταροστατικά. Η ΗΜΜ έχει χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα και του μαστού, αλλά η κύρια χρήση της είναι σαν δεύτερης επιλογής κυτταροστατικό, μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά, στον καρκίνο της ωθήκης όπου παρουσίασε σημαντικά ποσοστά υφέσεως σε ασθενείς που παρουσίασαν ανθεκτικότητα στους αλκυλιούντες παράγοντες. Η ΗΜΜ χορηγείται επίσης στο πολλαπλούν μυέλωμα. Πάντως, η ΗΜΜ δεν θεωρείται φαρμακο εκλογής για τους κακοήθεις όγκους, και μπαίνει σε συνδυασμό με άλλα-πρώτης εκλογής κυτταροστατικά.

Οι παρενέργειές της συνήθως προέρχονται από το γαστρεντερικό με ναυτία και εμέτους. Η μυελοτοξικότητα της, συνήθως είναι ήπια. Εμφανίζεται με λευκοπενία, θρομβοπενία και αναιμία. Μετά από παρατεταμένη χορήγηση, έχει παρατηρηθεί και νευροτοξικότητα, η οποία όμως είναι αναστρέψιμη μετά την διακοπή του φαρμάκου ή μετά από χορήγηση πυριδοξίνης. Το σκεύασμα φέρεται σε κάψουλες των 100 mg.

Διβρωμομαννιτόλη Dibromomannitol DBM Myelobromol

Η διβρωμομαννιτόλη είναι μια άλλη ουσία, η οποία μπορεί να ενταχθεί στους αλκυλιωτικούς παράγοντες. Η δράση της είναι ανάλογη της μπουσουλφάνης και των άλλων αλκυλιούντων παραγώγων. Η DBM χορηγείται από το στόμα σε δόσεις 250 mg/m² επιφάνειας σώματος την ημέρα για 3 ημέρες και συνεχίζεται σε δόση 150 mg/m², μέχρι της επανόδου των λευκών στο φυσιολογικό. Η κύρια εφαρμογή της είναι η χρόνια μυελογενής λευχαιμία. Η DBM λόγω του στενού φάσματος δράσης της, έχει εκπέσει στην κλινική πράξη.

Οι παρενέργειες της αφορούν το αιμοποιητικό, με λευκοπενία, θρομβοπενία και αναιμία. Άλλες σπάνιες παρενέργειες της DBM, είναι πνευμονική ίνωση και υπέρχρωση δέρματος.

Πλατινόλη οισπλατίνη Cis-διχλωρο διαμινο πλατίνιο Platinol Cis-Platinum Cis-Platin Cis-Dichloro Diamine Platinum CDDP Paraplatin

Η πλατινόλη, είναι το πρώτο φάρμακο μιας κατηγορίας κυτταροστατικών που προέρχονται από σύμπλοκα μετάλλων. Έτσι έχουμε την εισαγωγή στην θεραπευτική του καρκίνου, τέτοιου είδους συμπλόκων. Το CDDP αποτελεί ανόργανο σύμπλοκο του λευκόχρυσου (Pt Πλατίνα). Έχουν παρασκευαστεί μέχρι στιγμής 300 περίπου σύμπλοκα της πλατίνας, αλλά το

CDDP είναι το μόνο που χρησιμοποιείται στην θεραπεία του καρκίνου αφού είναι το πιο εύχρηστο απ'όλα τα άλλα. Ένας από τους κύριους λόγους που είναι αδύνατη η μεταφορά τους στην κλινική πράξη, είναι το πρόβλημα διαλυτότητας που παρουσιάζουν στα κοινά διαλυτικά μέσα. Είναι ευδιάλυτα στο αλκοόλ, λίπος και άλλα μέσα. Από τα πολυάριθμα σύμπλοκα, μόνο 8 μπορούν να διαλυθούν στο νερό, τα οποία μελετώνται για τις φαρμακοκινητικές και αντικαρκινικές τους ιδιότητες. Το CDDP δρα αναστέλλοντας την σύνθεση του DNA, ενώ έχει ελάχιστη ή καμιά επίδραση στην σύνθεση του RNA και των πρωτεϊνών. Ο μηχανισμός δράσης του δεν είναι ξεκαθαρισμένος πλήρως, και πιθανολογείται ότι έχει δράση ανάλογη των αλκυλιωτικών παραγώγων. Το CDDP ανήκει στα μη ειδικά της φάσεως του κύκλου της μιτώσεως κυτταροστατικά (CCNS). Η πλατινόλη αποδείχθηκε ένα κυτταροστατικό με ευρύ αντικαρκινικό φάσμα. Πολλοί καρκίνοι έδειξαν να υποχωρούν στο CDDP ακόμη και αν φαινόταν να είναι ανθεκτικοί στα άλλα κυτταροστατικά. Τα πρώτα αποτελέσματα τα έδειξε σε εμβρυικούς καρκίνους των όρχεων και των ωοθηκών. Ετσι χρησιμοποιείται στην θεραπευτική του σεμινώματος, του τερατώματος, του τερατοκαρκινώματος και του χοριοκαρκινώματος. Το CDDP χορηγείται επίσης σε καρκίνωμα εκ μεταβατικού επιθηλίου της ουροδόχου κύστεως. Το CDDP δίνεται επίσης σε ορμονοανθεκτικούς όγκους του προστάτη, με καλά αποτελέσματα. Καλά αποτελέσματα δίνει επίσης και στους όγκους κεφαλής - τραχήλου [στοματικής κοιλότητας, ρινοφάρυγγος, λάρυγγος κλπ]. Τέλος, η CDDP χορηγείται με μεγάλη επιτυχία και στους μικροκυτταρικούς και μη - μικροκυτταρικούς καρκίνους του πνεύμονα. Το CDDP χορηγείται μόνο ενδοφλεβίως και κατανέμεται ευρύτατα στους διάφορους ιστούς. Συνδέεται σε υψηλό ποσοστό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος [90%] και εμφανίζεται σε μεγάλη συγκέντρωση στον γαστρεντερικό σωλήνα, στο ήπαρ και τους νεφρούς. Το CDDP έχει μικρή διείσδυση στο ΚΝΣ. Έχει διφασική κάθαρση από το πλάσμα. Ο αρχικός χρόνος υποδιπλασιασμού από το πλάσμα είναι 25 - 49 λεπτά. Μετά την κατανομή, ο χρόνος υποδιπλασιασμού, κυμαίνεται από 58 έως 73 ώρες. Η CDDP απεκκρίνεται κυρίως από τα ούρα, όμως ατελώς. Τις πρώτες 5 ημέρες μετά την χορήγηση απεκκρίνεται μόνο το 27 - 43 % της δόσεως. Η αποβολή αυτή αυξάνεται με την ταχεία ενυδάτωση του ασθενούς την ημέρα της χορηγήσεως του φαρμάκου. Μια μικρή ποσότητα φαρμάκου, μπορεί να κατακρατηθεί και για διάστημα 4 μηνών ακόμη. Ο τρόπος χορήγησης και η δόση της CDDP ποικίλλει από όγκο σε όγκο. Δίνεται σε στάγδην έγχυση σε 3,6, 8,12, ή και 24 ώρες μέσα σε ορό, ή σε διερεμένες δόσεις σε 3 - 5 μέρες

Η μικρή μυελοτοξικότητα της, επιτρέπει την χορήγηση της για σειρά ημερών. Η δοσολογία της αρχίζει από 20 mg/m² επιφάνειας σώματος και φτάνει τα 120 mg/m². Κυρίως όμως, χρησιμοποιείται δόση 50 - 60 mg/m², και επαναλαμβάνεται σε 3 - 4 εβδομάδες. Το σκεύασμα φέρεται σε φιαλίδια των 10 και των 50 mg.

Η πιο συχνή και σπουδαιότερη παρενέργεια της CDDP είναι η νεφροτοξικότητα από σωληναριακή προφανώς βλάβη. Αυτή εκδηλώνεται με αύξηση της ουρίας, της κρεατινίνης, του ουρικού οξέως και με μείωση της κθάρασης της ενδογενούς κρεατινίνης. Η νεφροτοξικότητα εμφανίζεται την δεύτερη εβδομάδα της χορήγησης του φαρμάκου και είναι ανάλογη της δόσεως (αθροιστικού τύπου). Γι' αυτό, πριν από την χορήγηση της πλατινόλης, ελέγχεται ιδιαίτερα η νεφρική λειτουργία με προσδιορισμό ουρίας, κρεατινίνης και καθάρσεως κρεατινίνης. Σε περίπτωση ύπαρξης προβλήματος από τους νεφρούς, η δόση του φαρμάκου μειώνεται ή συνήθως διακόπτεται. Μια άλλη σοβαρή τοξική δράση του CDDP, είναι από το γαστρεντερικό, απ' όπου παρατηρούνται ναυτία και έμετοι 3 - 4 ώρες από την έναρξη της θεραπείας, και διαρκούν περίπου 24 ώρες. Μερικές φορές όμως, διαρκούν και για διάστημα μεγαλύτερο των 24 ωρών. Παρατηρείται επίσης και ανορεξία, η οποία διαρκεί μερικές φορές και 10 ημέρες. Για την μείωση των παρενεργειών της θεραπείας με CDDP, ιδιαίτερα της νεφροτοξικότητας και των γαστρεντερικών διαταραχών, απαιτείται, πριν από την θεραπεία, ταυτόχρονη ενυδάτωση του ασθενούς, και πρόκληση ταχείας και σε μεγάλης πυκνότητας διουρήσεως. Ετσι, αρχικά χορηγείται ορός 1000 cc, φυσιολογικός ή ανάμικτος με 5% γλυκόζη, σε αναλογία 2:1 για τέσσερεις ώρες. Στη συνέχεια χορηγείται ορός, με την πλατινόλη εντός αυτού, για στάγδην έγχυση 3 - 8 ωρών. Κατά την διάρκεια της εγχύσεως, ή αμέσως μετά από αυτήν, χορηγούνται 2000 cc υγρών τα οποία περιέχουν ασβέστιο και θεικό μαγνήσιο. Αυτές οι ουσίες, με την επίδραση της πλατινόλης, αυξάνουν την απέκκριση της. Ο ρυθμός εγχύσεως είναι 100 cc/ώρα. Για περαιτέρω αύξηση της διουρήσεως, ή εάν ο άρρωστος δεν αποβάλλει ποσότητα ούρων ανάλογη της ενυδατώσεως, χορηγείται ορός μαννιτόλης ή φουροσεμίδα, ενδοφλεβίως. Πάντως, στο εμπόριο, η CDDP περιέχει και εντός του φιαλιδίου, μικρή ποσότητα μαννιτόλης. Με αυτόν τον τρόπο μειώνεται η τοξική της επίδραση στους νεφρούς και το ΓΕΣ. Πριν από την εφαρμογή της ενυδάτωσης, οι έμετοι ήταν πρόβλημα, και διαρκούσαν και διάστημα 2 - 3 εβδομάδων, προκαλώντας εξωνεφρική αζωθαιμία. Άλλη παρενέργεια της πλατινόλης που είναι ανασταλτική για την χορήγηση της, είναι η

ωτοτοξικότητα. Αυτή εκδηλώνεται με εμβοές και μείωση της ακουστικής οξύτητας στους υψηλούς τόνους. Μπορεί να είναι ετερόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη. Είναι σοβαρότερη στα παιδιά, σε επανειλημμένη χορήγηση του φαρμάκου. Γι' αυτό πριν την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να γίνεται ακοομετρικό διάγραμμα. Άλλη παρενέργεια της CDDP είναι η καταστολή του μυελού των οστών, η οποία όμως είναι ήπια, και δεν αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα της χορήγησης του φαρμάκου. Εκδηλώνεται με λευκοπενία και θρομβοπενία μεταξύ της 18ης και 23ης ημέρας από την χορήγηση του φαρμάκου. Ο μυελός επανέρχεται μεταξύ 13ης και 64ης ημέρας (με μέσο όρο την 39η μέρα). Παρατηρείται επίσης αναιμία - με μείωση της ΗΒ - στην ίδια συχνότητα με την λευκοπενία και τη θρομβοπενία. Άλλη ανεπιθύμητη ενέργεια της πλατινόλης είναι η νευροτοξικότητα, που εκδηλώνεται με περιφερική νευροπάθεια μετά από θεραπεία 4 - 7 μηνών. Η νευροτοξικότητα μπορεί να είναι αναστρέψιμη. Έχουν αναφερθεί επίσης μείωση ή απώλεια της γεύσεως και σπασμοί. Έχουν παρατηρηθεί επίσης και αναφυλακτικές αντιδράσεις με οίδημα προσώπου, βρογχόσπασμο, ταχυκαρδία και πτώση της αρτηριακής πίεσεως, λίγα λεπτά μετά την έγχυση του φαρμάκου. Γι' αυτό το λόγο, κατά την διάρκεια της χορήγησης, καλό είναι να υπάρχουν μέσα αντιμετώπισης τυχόν αναφυλακτικών αντιδράσεων [αντιισταμινικά κορτιζόλη]. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι υπερουριχαιμία, ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως υποσβεστιαϊμία, υπερμαγνησισαιμία (μερικές φορές με κρίσεις τετανίας), υποκαλιαιμία και υπονατριαιμία, καρδιακές διαταραχές και αύξηση της SGOT. Σπάνια έχουν αναφερθεί διαταραχές της όρασης. Το CDDP είναι μεταλλαξιογόνο και καρκινογόνο. Γι' αυτό και αντενδείκνυται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Τέλος, η CDDP αντιδρά με το αργίλιο, γι' αυτό μεταλλικές συσκευές μεταγγίσεως ή βελόνες που έχουν μέρη από αργίλιο δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται κατά την παρασκευή του διαλύματος, γιατί θα παρουσιαστεί ίζημα, και το φάρμακο θα χάσει τη δραστηριότητά του.

L-ασπαραγινάση L-asparaginase Lasp Crasnitin Elspar Colaspase

Η L ασπαραγινάση είναι ένα ένζυμο μοριακού βάρους 130.000 και εκχυλίζεται από διάφορα βακτηρίδια. Η Lasp καταλύει την L ασπαραγίνη σε ασπαρτικό οξύ και αμμωνία. Η δράση της Lasp είναι πάνω στα κύτταρα που στερούνται της ικανότητας να παράγουν μόνα τους L ασπαραγίνη, όπως ορισμένα λευχαιμικά κύτταρα. Η Lasp εξουδετερώνει τις εξωγενείς πηγές L-ασπαραγίνης, και έτσι το κύτταρο δεν μπορεί να λάβει L-ασπαραγίνη

από το εξωτερικό του περιβάλλον και αναστέλλει τη σύνθεση πρωτεΐνης παύοντας να είναι βιώσιμο. Η Lasp θεωρείται κυτταροστατικό μη ειδικό της φάσεως του κύκλου της μιτώσεως (CCNS). Αναστέλλει τις κυτταρικές λειτουργίες στις φάσεις S ή G₁. Αναστέλλει τη σύνθεση DNA και RNA. Η Lasp χορηγείται ενδοφλεβίως, αλλά χορηγείται και ενδομυϊκώς και υποδορίως. Μετά από ενδομυϊκή χορήγηση, επιτυγχάνονται επίπεδα της ουσίας στο πλάσμα, τα μισά απ'ότι με την ενδοφλέβια χορήγηση. Παρ'όλα αυτά όμως, είτε ενδοφλεβίως δοθεί είτε ενδομυϊκώς, επιτυγχάνεται εξουδετέρωση των επιπέδων L-ασπαραγίνης στο πλάσμα και από τις δύο οδούς. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα 12 - 60 ώρες. Δεν περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και ελάχιστα αποβάλλεται από τα ούρα. Περνάει σε διάφορες κοιλοότητες όπως η υπεζωκοτική, και παρουσιάζει ικανοποιητική πυκνότητα στην λέμφο. Απομακρύνεται από τον οργανισμό μέσω του δικτυο-ενδοθηλιακού συστήματος [ΔΕΣ]. Η Lasp χορηγείται σε δόσεις 6.000 iu/m² επιφάνειας σώματος, ενδομυϊκώς, ημέρα παρά ημέρα και για σύνολο 9 δόσεις. Το σκεύασμα κυκλοφορεί σε φιαλίδια των 10.000 διεθνών μονάδων [iu]. Η Lasp, παρόλο που είναι φάρμακο με εκλεκτική δράση, δεν έχει παρά μόνον περιορισμένη εφαρμογή. Ετσι χορηγείται μόνο σε περιπτώσεις οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας, είτε με την πρώτη εμφάνιση της νόσου είτε σε περίπτωση υποτροπής. Λόγω του ότι τα λευχαιμικά κύτταρα αναπτύσσουν γρήγορα ανθεκτικότητα στην Lasp, σκόπιμο είναι να συνδυάζεται και με άλλα κυτταροστατικά.

Η κυριότερη παρενέργεια της θεραπείας με Lasp είναι η αλλεργική αντίδραση, η οποία μπορεί να είναι πολύ έντονη. Η αλλεργική αντίδραση μπορεί να είναι ανασταλτική για την περαιτέρω χορήγηση της Lasp. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν αναφυλαξία ή άλλες αλλεργικές αντιδράσεις στο τυπικό παρασκεύασμα που παρασκευάζεται από *Escherichia Coli*, είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθούν ένζυμα, που προέρχονται από την *Erwinia carotovora* ή άλλη αντιγονική πηγή. Πάντως, κατά την χορήγηση Lasp, πρέπει να υπάρχουν τα μέσα για την αντιμετώπιση αναφυλακτικού σοκ [αντιισταμινικά κορτιζόλη]. Άλλες παρενέργειες της Lasp είναι ναυτία, έμετοι, δυσλειτουργία του ήπατος και του ΚΝΣ, διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης, μείωση των παραγόντων πήξεως του αίματος [ινωδογονοπενία], ανοσοκαταστολή. Τέλος, χρειάζεται προσοχή στην χορήγηση της Lasp γιατί μπορεί να παρατηρηθεί θανατηφόρος αιμορραγική παγκρεατίτιδα

Υδροξουρία Hydroxyurea HYD Hydrea

Η υδροξουρία είναι μια ουσία που είναι ανάλογη της ουρίας και

έχει αντικαρκινική δράση. Η σύνθεσή της είχε γίνει το 1896, αλλά οι μυελοτοξικές ιδιότητες της ανακαλύφθηκαν στις αρχές της δεκαετίας 60 - 70. Ο μηχανισμός δράσης της HYD είναι η αναστολή της σύνθεσης DNA μέσω της αναστολής της ριβονουκλεοτιδικής αναγωγάσης. Η HYD δρα κυρίως στην φάση S του κυτταρικού κύκλου. Έχει δείξει επίσης - σε κυτταρικές καλλιέργειες - την επιμήκνωση του χρόνου εισόδου στην φάση S, κυττάρων που βρίσκονται στην φάση G₁. Η κυριότερη οδός χορήγησης της είναι από το στόμα. Η HYD απορροφάται εύκολα από το γαστρεντερικό σωλήνα και φτάνει στην υψηλότερη στάθμη της στο αίμα, δύο ώρες μετά την χορήγηση της. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα 1 ώρα και 40 λεπτά. Μεταβολίζεται στο ήπαρ σε ουρία κατά 80%, και το υπόλοιπο αποβάλλεται από τους νεφρούς. Η συνηθισμένη δόση της από το στόμα, είναι 20 - 30 mg/kg σωματικού βάρους, καθημερινά. Η HYD μπορεί να δοθεί και σε δόσεις 80 mg/kg βάρους κάθε 3 ημέρες. Η HYD μπορεί να δοθεί και ενδοφλεβίως, αλλά η ενδοφλέβια χορήγηση είναι σπάνια. Το σκεύασμα κυκλοφορεί σε δισκία των 500 mg. Η κυριότερη ένδειξη χορήγησης HYD, είναι η θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας, όταν παύει να έχει κάποια δραστηριότητα η μπουσουλφάνη. Η HYD δίνεται επίσης μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά στα κακοήγη μελανώματα, στον καρκίνο κεφαλής-τραχήλου, στον καρκίνο του πνεύμονα, και στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας [σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία]. Οι κυριώτερες παρενέργειες της HYD είναι από το αιμοποιητικό και το γαστρεντερικό. Από το αιμοποιητικό, η κυριώτερη παρενέργεια της είναι η μυελοκαταστολή. Η HYD προκαλεί κυρίως λευκοπενία, αλλά και θρομβοπενία και αναιμία. Προσβάλλει τα εμπύρνηνα ερυθρά αιμοσφαίρια και δημιουργεί μεγαλοβλαστική αναιμία. Από το γαστρεντερικό, παρατηρούνται ναυτία και έμετοι, καθώς επίσης και στοματίτιδα. Άλλες παρενέργειες είναι δερματίτιδες, υπέρχρωση δέρματος, αλωπεκία, αποφολλίδωση, ατροφία, αλλοιώσεις στα νύχια και κηλιδοβλατιδώδες ερύθημα στα χέρια και στο πρόσωπο. Μπορούν επίσης να παρατηρηθούν και νευρολογικές διαταραχές, αλλά είναι σπάνιες. Η χορήγηση της HYD σε αρρώστους με ηπατική και νεφρική ανεπάρκεια, πρέπει να γίνεται με προσοχή, λόγω του ότι μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται από τους νεφρούς. Ο άρρωστος που παίρνει θεραπεία με HYD, επειδή η HYD μπορεί να προκαλέσει καταστολή του ΚΝΣ, θα πρέπει να αποφεύγει να οδηγεί. Τα φιαλίδια με τα δισκία HYD θα πρέπει να είναι καλά κλεισμένα, επειδή η HYD είναι υδροσκοπική και αλλοιώνεται. Τέλος, η HYD είναι ουσία με τερατογόνες ιδιότητες και δεν θα πρέπει να χορηγείται

κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Προκαρμπαζίνη Procarbazine PCZ Natulan Matulane Methylhydrazine

Η προκαρμπαζίνη είναι ένα συνθετικό κυτταροστατικό, της οποίας η κυτταροστατική δράση διαπιστώθηκε τυχαία. Η PCZ είναι αναστολέας της μονοαμινοξειδάσης [MAOI]. Η PCZ δρα κατά τρόπο παρόμοιο με εκείνον των αλκυλιωτικών παραγόντων, αλλά δεν εμφανίζει διασταυρούμενη ανθεκτικότητα μ'αυτούς. Αναστέλει την σύνθεση DNA, RNA, και πρωτεΐνης. Η PCZ για να εμφανίσει κυτταροτοξικότητα, πρέπει πρώτα να υποστεί μεταβολισμό. Θεωρείται κυτταροστατικό μη ειδικό της φάσεως του κύκλου της μιτώσεως [CCNS]. Η PCZ χορηγείται από το στόμα σε συνηθισμένη δόση 100 mg/m² επιφάνειας σώματος. Μπορεί να δοθεί και σε μεγαλύτερες δόσεις όπως 150 - 200 mg/m², αλλά με κατάλληλες προφυλάξεις, και εφόσον έχουν γίνει καλώς ανεκτές οι μικρότερες δόσεις. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της PCZ στο πλάσμα είναι 10 λεπτά. Η PCZ μετατρέπεται σε αζω-προκαρμπαζίνη (ένας μεταβολίτης της) από τα ερυθροκύτταρα και από τα ένζυμα του ήπατος. Αποβάλεται κατ'έξοχην από τους νεφρούς σε ποσοστό 50% υπό την μορφή αδρανούς μεταβολίτη της. Η PCZ περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και η πυκνότητά της στο ΕΝΥ εξαρτάται από την συγκέντρωσή της στο πλάσμα. Το σκεύασμα φέρεται σε κάψουλες των 50 mg.

Η κύρια χρήση της PCZ στην θεραπευτική των κακοήθων όγκων είναι η νόσος του Hodgkin's σε συνδυασμό με αζωθουπερίτη, βινκριστίνη και πρεδνιζόνη. Λόγω του ότι περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, η PCZ δίνεται και σε όγκους εγκεφάλου.

Οι παρενέργειες της PCZ αφορούν κυρίως το γαστρεντερικό σύστημα και το αιμοποιητικό, αλλά είναι ποικίλες. Ετσι από το ΓΕΣ παρατηρούνται ναυτία και έμετοι που είναι ανεξάρτητοι της δόσεως. Λιγότερο συχνές παρενέργειες από το γαστρεντερικό, είναι στοματίτιδα, δυσφαγία και διάρροια. Για να μειωθούν οι παρενέργειες της PCZ (κυρίως από το γαστρεντερικό), η ημερήσια δόση μπορεί να αυξάνεται βαθμιαία κατά 50 mg, ώπου να πραγματοποιηθεί η ημερήσια δοσολογία που συνίσταται. Ετσι το φάρμακο γίνεται καλά ανεκτό, και ελατώνει το αίσθημα ναυτίας που δημιουργείται. Άλλη παρενέργεια της PCZ είναι η μυελοτοξικότητα, που μπορεί να είναι περιοριστική της χορήγησης του φαρμάκου. Ετσι παρατηρείται λευκοπενία, θρομβοπενία και αναιμία. Η πτώση των στοιχείων του αίματος μπορεί να είναι παρατεταμένη, γι'αυτό χρειάζεται προσοχή. Άλλες παρενέργειες της PCZ αφορούν το νευρικό σύστημα. Ετσι παρατηρείται

ήπια νευροτοξικότητα, που εκδηλώνεται με περιφερική νευροπάθεια, ανησυχία, κατάθλιψη, ψύχωση. Άλλες σπανιότερες παρενέργειες από το νευρικό σύστημα είναι σπασμοί, αταξία, ορθοστατική υπόταση και ακόμη σπανιότερες οι μυαλγίες και οι αρθραλγίες. Επειδή η PCZ αναστέλλει την ΜΑΟ, χρειάζεται προσοχή όταν χορηγείται ταυτόχρονα με βαρβιτουρικά, ναρκωτικά, αποσυμφορητικά, φαινοθειαζίνες, αντιυπερτασικά, τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, γιατί μπορεί να αυξήσει τις νευρολογικές διαταραχές. Το ίδιο μπορεί να κάνει η ταυτόχρονη λήψη οινοπνεύματος, ή οι τροφές με μεγάλη περιεκτικότητα σε τυραμίνη όπως το τυρί. Γι' αυτό, κατά την διάρκεια της θεραπείας με PCZ θα πρέπει να αποφεύγονται. Άλλες σπάνιες παρενέργειες της PCZ είναι αλλεργικές αντιδράσεις με δερματικά εξανθήματα και πυρετό, υπέρχρωση δέρματος, πνευμονίες και πλευριτικές αντιδράσεις, και ηπατοτοξικότητα. Αν δοθεί ταυτόχρονα με παράγωγα της υδραζίνης, προκαλείται αιμολυτική αναιμία. Προσοχή τέλος, χρειάζεται η χορήγηση PCZ σε αρρώστους με νεφρική και ηπατική ανεπάρκεια, όπου μπορεί να απαιτηθεί μείωση της δοσολογίας. Η PCZ είναι ουσία μεταλλαξιογόνος, τερατογόνος και καρκινογόνος, γι' αυτό αντενδείκνυται κατά την διάρκεια της κύησης.

Μιτοτάνη Mitotane ortho para DDD o.p.DDD DDD Lysodren

Η μιτοτάνη είναι ένα αντικαρκινικό φάρμακο που έχει εκλεκτική ιδιότητα να δρά στον φλοιό των επινεφριδίων, και είναι παράγωγο του εντομοκτόνου DDT. Προκαλεί καταστροφή του φλοιού των επινεφριδίων, και αναστέλλει τα ένζυμα που σχετίζονται με τον μεταβολισμό των στεροειδών ορμονών στους περιφερικούς ιστούς. Η DDD χορηγείται από το στόμα και απορροφάται από το πεπτικό κατά 40% περίπου. Χορηγείται σε δόσεις 6 - 15 mg/kg σωματικού βάρους σε 3 - 4 διηρημένες δόσεις. Η ανώτερη ανεκτή ημερήσια δόση είναι 8 - 10 gr. Η DDD εναποτίθεται στο λίπος, γι' αυτό και ανευρίσκεται στο αίμα σε μικρές ποσότητες ακόμη και μήνες μετά την θεραπεία. Η δραστηριότητά της μπορεί να φανεί και καθυστερημένα μέχρι και 3 μήνες μετά την χορήγηση της. Το σκεύασμα κυκλοφορεί σε δισκία των 500 mg. Η DDD αποτελεί φάρμακο εκλογής για την θεραπεία του καρκίνου του φλοιού των επινεφριδίων.

Οι παρενέργειες της DDD αφορούν το γαστρεντερικό και νευρικό σύστημα και το δέρμα. Έτσι, παρατηρούνται ναυτία και έμετοι, ενώ η διάρροια είναι σπανιότερη. Διαταραχές της όρασης, κατάθλιψη, λήθαργος δεν είναι ασυνήθεις. Οργανική βλάβη του ΚΝΣ σπάνια παρατηρείται. Από το

Δέρμα παρατηρείται δερματίτιδα. Άλλες, σπάνιες παρενέργειες της DDD είναι πρωτεϊνουρία, αιματοουρία, υπέρταση, εξάψεις και ορθοστατική υπόταση. Κατά την χορήγησή της, πρέπει να ληφθεί υπόψη η εγκατάσταση φλοιοεπινεφριδιακής ανεπάρκειας, ώστε να διακοπεί έγκαιρα η χορήγηση του φαρμάκου και να δοθεί υποκατάστατη θεραπεία με εξωγενή στεροειδή. Η DDD προκαλεί νέκρωση, αιμορραγικές αλλοιώσεις και ίνωση σε διάφορο βαθμό στο φλοιό των επινεφριδίων. Ηπατική ή νεφρική τοξικότητα, δεν παρατηρήθηκαν.

Ραζοξάνη Razoxane RAZ ICRF-159 Razoxin

Ανήκει σε μια ξεχωριστή κατηγορία κυτταροστατικών. Αναστέλει τον μεταβολισμό του DNA, ενώ έχει μικρή επίδραση πάνω στον μεταβολισμό του RNA και των πρωτεϊνών. Δρα στην φάση G₂ προς M του κυτταρικού κύκλου. Δίνεται σε εντερική χορήγηση, επειδή η μεγάλη δυσδιαλυτότητά της, εμποδίζει την παρεντερική της χορήγηση. Συνηθισμένη δόση της είναι τα 300 mg/m² επιφάνειας σώματος ημερησίως. Η κύρια χρήση της RAZ είναι στα non-Hodgkin's λεμφώματα, στον καρκίνο του παχέως εντέρου και του ορθού. Μικρή ωφέλεια δίνει και στις οξείες λευχαιμίες.

Οι παρενέργειες της RAZ αφορούν το γαστρεντερικό με ναυτία και έμετο, και το αιμοποιητικό με λευκοπενία, θρομβοπενία και αναιμία. Η πτώση των λευκών, παρατηρείται την 12η ημέρα μετά την έναρξη της θεραπείας. Άλλη σπάνια παρενέργεια της RAZ είναι η αλωπεκία. Γενικώς, η RAZ έχει ήπιες παρενέργειες, και είναι καλώς ανεκτή.

Διβρωμονταλοϊτόλη Dibromodulcitol DBD Mitolactol

Είναι ένα καινούριο κυτταροστατικό που βρίσκεται σε πειραματικό στάδιο ακόμη. Φαίνεται να ανήκει στους αλκυλιωτικούς παράγοντες, και η κύρια ένδειξη της είναι ο καρκίνος του μαστού, όπου έδειξε καλά αποτελέσματα. Η κυριότερη παρενέργεια της DBD είναι η ναυτία, ο έμετος και η ήπια μυελοτοξικότητα.

Συτεμπίνα Cytembena

Είναι κι αυτό πειραματικό φάρμακο και έχει συντεθεί πρόσφατα. Η συτεμπίνα φαίνεται ότι αποδίδει στον καρκίνο της ωθηθήκης, στους κακοήθεις όγκους των οστών (οστεοσαρκώματα), και στα σαρκώματα μαλακών μορίων. Κύριες παρενέργειές της είναι η ναυτία και ο έμετος. Άλλες σπανιότερες παρενέργειες της συτεμπίνας είναι υπέρταση, ταχυκαρδία υπερπερισταλτισμός του εντέρου, διάρροια, εξάψεις και παραισθησίες. Η μυε-

λοτοξικότητά της είναι πολύ ήπια.

Μιτοξανθρόνη Mitoxanthrone

Είναι ένα νέο κυτταροστατικό που στη σύνθεσή του μοιάζει με την αδριαμυκίνη. Δρα αναστέλλοντας την σύνθεση του DNA δια παρεμβολής, και αναστέλλει τη σύνθεση του RNA. Δρα στην φάση G₂ του κυτταρικού κύκλου. Χορηγείται ενδοφλεβίως, σε συνήθη δόση 14 mg/m² επιφανείας σώματος, που επαναλαμβάνεται κάθε 3 εβδομάδες. Μεταβολίζεται στο ήπαρ, και αποβάλλεται δια της χολής. Το σκεύασμα κυκλοφορεί σε φιαλίδια των 20, 25 και 30 mg. Χορηγείται στην θεραπευτική του καρκίνου του μαστού, στα non-Hodgkin's λεμφώματα και στην οξεία μυελογενή λευχαιμία. Είναι φάρμακο καρδιοτοξικό, αλλά η καρδιοτοξικότητά της είναι σαφώς κατώτερη από αυτή της αδριαμυκίνης, και γενικά των ανθρακυκλινών. Άλλη κύρια παρενέργεια της, είναι η μυελοτοξικότητα. Προκαλεί επίσης ελαφρά ανορεξία, ναυτία, έμετο και ελαφρά αλωπεκία. Κυανοπράσινα ούρα εμφανίζονται σε 24 ώρες από την έναρξη της θεραπείας, αλλά είναι άνευ σημασίας

ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (COMBINATION CHEMOTHERAPY)

Συνδυασμός φαρμάκων τα οποία αναστέλλουν τις οδούς βιοσύνθεσης των καρκινικών κυττάρων, δίνεται σε μια προσπάθεια να επιτευχθεί συνεργική δράση των κυτταροτοξικών παραγόντων, πάνω στους κακοήθεις όγκους. Τα φάρμακα του σχήματος επιλέγονται έτσι ώστε να αποφεύγεται η αθροιστική τοξικότητα. Αυτή η προσέγγιση έχει μεγαλύτερη αξία, εκεί όπου η χρησιμοποίηση καθενιάς ουσίας χωριστά, έχει φτωχό αποτέλεσμα. Παράδειγμα, η βινκριστίνη με την πρεδνιζόνη, ή η κυτταραβίνη με την θειογουανίνη, δίνει μεγαλύτερο ποσοστό υφέσεως στις οξείες λευχαιμίες απ'ότι καθενιά ουσία χωριστά. Ο κύριος λόγος της χρησιμοποίησης περισσότερων του ενός φαρμάκου, είναι ο δυνητικός κίνδυνος αναπτύξεως αντίστασης στην χημειοθεραπεία. Έτσι, ενώ πολλές φορές, κατά την θεραπεία με ένα φάρμακο παρατηρείται ύφεση του κακοήθους όγκου, η επανειλημμένη έκθεση των νεοπλασματικών κυττάρων στις ίδιες χημικές ουσίες, μπορεί να συνοδεύεται από ανάπτυξη κλινικής αντίστασης. Το γεγονός αυτό συνεπάγεται την εκ νέου αύξηση των νεοπλασματικών κυττάρων ανάμεσα στους κύκλους της θεραπείας, και την μειωμένη εξόντωση των καρκινικών κυττάρων. Συνήθως, κατά τον σχεδιασμό του θεραπευτικού φάσματος, επιλέγονται φάρμακα με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης. Παράδειγμα αποτελεί το γνωστότερο θεραπευτικό σχήμα στην ιστορία της χημειοθεραπείας του καρκίνου, το οποίο αποτελείται από έναν αλκυλιούντα παράγοντα (αζωθουπερίτης ή κυκλοφωσφamide ή χλωραμβουκίλη), μαζί με ένα αλκαλοειδές της Vinca (βι-

νκριστίνη ή βιμπλαστίνη), συν προκαρμπαζίνη, συν πρεδνιζόνη. Το σχήμα αυτό είναι γνωστό σαν MOPP από τα αρχικά των λέξεων Mustard (αζωθουπερίτης), Oncovin (βινκριστίνη), Procarbazine και Prednisone. Το σχήμα αυτό έχει επιφέρει υφέσεις στη νόσο του Hodgkin's σε ποσοστό 75 - 95% στο αθεράπευτο στάδιο III ΚΑΙ IV. Αλλα συνηθισμένα σχήματα χημειοθεραπείας είναι τα εξής: Σε απότυχία του MOPP, αντικαθίσταται από COP ή CVP, που αποτελείται από κυκλοφωσφamide (CTX), Vincristine (Oncovin) και Prednisone. Το σχήμα αυτό χρησιμοποιείται στα non-Hodgkin's λεμφώματα και δίνει ποσοστά υφέσεων περίπου 60%. Στον καρκίνο του μαστού, ο συνδυασμός ενός αλκυλιωτικού παράγοντα (συνήθως THIO-TEPA ή κυκλοφωσφamide) με μεθοτρεξάτη και 5-φθοριοουρακίλη, σε συνδυασμό με τεστοστερόνη και πρεδνιζόνη, δίνει ποσοστά υφέσεων 50 - 60%. Άλλος συνηθισμένος συνδυασμός, είναι η αδριαμυκίνη με την κυκλοφωσφamide. Οι εμβρυικοί καρκίνοι των όρχεων ανταποκρίνονται καλύτερα στον συνδυασμό χλωραμβουκίλης μεθοτρεξάτης και ακτινομυκίνης D. Άλλος συνδυασμός είναι ο συνδυασμός μπλεομυκίνης βιμπλαστίνης και σισπλατίνης. Παρακάτω παρατίθεται ένας πίνακας με τους πιο γνωστούς συνδυασμούς κυτταροστατικών. Τέλος, πρέπει να ληφθεί υπόψιν, ότι στον συνδυασμό των κυτταροστατικών, η δόση του καθενός χωριστά πρέπει να τροποποιείται ανάλογα.

MOPP				
Mustine	- 6	mg/m ²	IV	1η & 8η μερα
Oncovin	- 1.4	mg/m ²	IV	1η & 8η μερα
Prednisone	- 40	mg/m ²	PO	1η - 14η μερα
Procarbazine	- 100	mg/m ²	PO	1η - 14η μερα
Λέμφωμα Hodgkin's				
MVPP				
Mustine	- 6	mg/m ²	IV	1η & 8η μερα
Vinblastine	- 6	mg/m ²	IV	1η & 8η μερα
Procarbazine	- 100	mg/m ²	PO	1η - 14η μερα
Prednisone	- 40	mg/m ²	PO	1η - 14η μερα
Λεμφωμα Hodgkin's				
CHOP				
Cyclophosphamide	- 1500	mg	IV	1η μερα
Hydroxydaunomycin	- 80	mg	IV	1η μερα
Oncovin	- 3	mg	IV	1η & 8η μερα
Prednisone	- 100	mg	PO	1η - 7η μερα
Λεμφωμα Hodgkin's				

Υπάρχουν και άλλα σχήματα, τα οποία είναι παραλλαγή των βασικών αυτών σχημάτων. Έτσι έχουμε:

LOPP. Οπου έχουμε αντικατάσταση του Mustine, με Leukeran στο σχήμα MOPP.

COPP. MOPP με Cyclophosphamide αντί του Mustine.

BleoMOPP. MOPP συν Bleomycin 10 mg την 1η και 14η μερα

BleoCHOP CHOP συν Bleomycin.

MOP MOPP άνευ Prednisone

ABVD

Adriamycin	- 25 mg/m ²	IV	1η & 14η μερα
Bleomycin	- 10 mg/m ²	IV	1η & 14η μερα
Vinblastine	- 6 mg/m ²	IV	1η & 14η μερα
DTIC	-150 mg/m ²	IV	1η - 5η μερα

LOP. LOPP άνευ Pro-carbazine.

CMOPP. MOPP με εναλλαγή μηνιαίου σχήματος Mustine, εναλλάσόμενο με Cyclophosphamide

Λέμφωμα Hodgkin's

CVB

CCNU	- 100 mg/m ²	PO	1η & 8η μερα
Vinblastine	- 6 mg/m ²	IV	1η & 8η μερα
Bleomycin	- 15 mg/m ²	IM	1η & 8η μερα

Λεμφωμα Hodgkin's

COP

Cyclophosphamide	- 400 mg/m ²	PO	1η - 5η μερα
Vincristine	- 1.4 mg/m ²	IV	1η μερα
Prednisone	- 100 mg/m ²	PO	1η - 5η μερα

non Hodgkin's λεμφωμα

BACOP

Bleomycin	- 5 iu/m ²	IV	15η & 22α μερα
Adriamycin	- 25 mg/m ²	IV	1η & 8η μερα
Cyclophosphamide	- 650 mg/m ²	IV	1η & 8η μερα
Oncovin	- 1.4 mg/m ²	IV	1η & 8η μερα
Prednisone	- 60 mg/m ²	PO	15η - 29η μερα

non Hodgkin's λεμφωμα

DVB

Doxorubicin	- 40 mg/m ²	IV	1η μερα
Vincristine	- 2 mg/m ²	IV	1η μερα
Bleomycin	- 15 mg	IM	1η, 2η μερα

Πολλαπλούν μυέλωμα

COAP

Cyclophosphamide	- 600 mg/m ²	IV	1η μερα
Oncovin	- 1.5 mg/m ²	IV	1η μερα
Aracytin	- 100 mg/m ²	IV	1η - 5η μερα
Prednisone	- 100 mg/m ²	PO	1η - 5η μερα

Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

AVL				
Adriamycin	-	60 mg	IV	1η μερα
Vincristine	-	2 mg	IV	1η μερα
L-asparaginase	-	10.000 iu/m ²	IV	1η - 10η μερα

Οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία

TRAP				
Thioguanine	-	100 mg/m ²	PO	επί 5 ημέρες
Rubidomycin	-	40 mg/m ²	IV	1η μερα
Ara - C	-	100 mg/m ²	IV	επί 5 ημέρες
Prednisone	-	30 mg/m ²	PO	επί 5 ημέρες

Οξεία μυελογενής λευχαιμία

TRAMPCOL
Thioguanine
Rubidomycin
Aracytin
Methotrexate
Prednisone
Cyclophosphamide
Oncovin
L-asparaginase

VAC
Vincristine
Actinomycin-D
Cyclophosphamide

Platinol	-200 mg/m ²	X 5 μερες	X 3 εβδομάδες
Bleomycin	- 30 mg	2η, 9η, 16η μερα	
Vinblastine	-0.2 mg/kg	1η & 2η μερα	X 3 εβδ
τερατώματα εμβρυικά καρκινώματα			

Το παραπάνω σχήμα δίνεται στην χρόνια μυελογενη λευχαιμία, όταν χρειάζομαστε πιο δραστικό σχήμα, σε αποτυχία των " απλών " σχημάτων.

ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πριν τελειώσουμε το γενικό μέρος, θα πούμε και λίγα λόγια για την ορμονοθεραπεία και την ανοσοθεραπεία. Η χρήση ορμονών στην θεραπεία του καρκίνου προέκυψε από το γεγονός ότι οι ευνούχοι δεν παθαίνουν καρκίνο του προστάτη, και ακόμα ότι οι καρκίνοι του μαστού και του προστάτη αναστέλλονται με την χρήση ορμονών του αντίθετου φύλλου. Οι ορμόνες που χρησιμοποιούνται, είναι τα κορτικοειδή, τα οιστρογόνα, τα αντιοιστρογόνα και η προγεστερόνη. Τα κορτικοειδή (με κυρίως χρησιμοποιούμενο φάρμακο την Prednisone), χρησιμοποιούνται στην θεραπεία ορισμένων μορφών καρκίνου, μόνα τους ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα. Η πρεδνιζόνη χρησιμοποιείται κυρίως στο σχήμα MOPP ή στο CVP. Η πρεδνι-

ζώνη έχει λυμφολυτική δράση, και είναι φάρμακο με μεγάλη αξία στην θεραπεία των λεμφωμάτων και της λεμφοβλαστικής λευχαιμίας. Οι ανδρογόνες ορμόνες, χρησιμοποιούνται κυρίως στον καρκίνο του μαστού, και οι οιστρογόνες στον καρκίνο του προστάτου μετά ορχεκτομής. Στον καρκίνο του μαστού, και κυρίως μετά την εμμηνόπαυση, χορηγούνται αντιοιστρογόνα με κύριο εκπρόσωπο την ταμοξιφαίνη. Τέλος, η προγεστερόνη χρησιμοποιείται σε ορισμένα είδη καρκίνου, όπως ο καρκίνος της μήτρας.

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για την ανοσοθεραπεία θα πούμε ελάχιστα πράγματα, γιατί αποτελεί ξεχωριστό κεφάλαιο, και η εκτεταμένη αναφορά θα ήταν έξω από τους σκοπούς αυτής της εργασίας. Η ανοσοθεραπεία άρχισε να εφαρμόζεται από την στιγμή που έγινε κατανοητό ότι το σύστημα ανοσίας του ξενιστή, συμμετέχει στον έλεγχο της κακοήθους επεξεργασίας. Η βασική αρχή της ανοσοθεραπείας στηρίζεται στην ύπαρξη ειδικών για το νεόπλασμα αντιγόνων, που υπάρχουν στην επιφάνεια του καρκινικού κυττάρου. Το αντιγόνο μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως στόχος προσβολής από ειδικά ανοσοθεραπευτικά κύτταρα ή αντισώματα. Αυτά καταστρέφουν τα κύτταρα πάνω στα οποία υπάρχουν τα αντιγόνα, δηλαδή τα καρκινικά, και έτσι έχουμε ύφεση του όγκου. Για την εφαρμογή της ανοσοθεραπείας, είναι απαραίτητη η προηγούμενη μείωση του όγκου με χειρουργική αφαίρεση, ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Τα περισσότερα αντινεοπλασματικά φάρμακα είναι και ανοσοκατασταλτικά, οπότε ο καλύτερος χρόνος χρησιμοποίησης της ανοσοθεραπείας, είναι η περίοδος ανάληψης του οργανισμού από τις επιδράσεις των κυτταροστατικών φαρμάκων

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Αφού έγινε εκτεταμένη αναφορά στις βασικές αρχές που αφορούν την χημειοθεραπεία, καθώς επίσης και μια εκτεταμένη αναφορά στις διάφορες κατηγορίες κυτταροστατικών και στον σύνδυασμό των διαφόρων κυτταροστατικών, θα περάσουμε στο ειδικό μέρος της εργασίας. Το κεφάλαιο που θα δοθεί ιδιαίτερη βαρύτητα, θα είναι οι παρενέργειες της χημειοθεραπείας και η αντιμετώπιση τους. Εκτός από τις παρενέργειες όμως, θα αναφερθούν και άλλοι παράμετροι, όπως η πρόληψη των παρενεργειών, τα διάφορα μέτρα ασφαλείας που είναι απαραίτητα όσον αφορά το υγειονομικό προσωπικό που χειρίζεται τα κυτταροστατικά φάρμακα, οι διαιτητικές και διατροφικές συνήθειες του ασθενούς που υπόκειται σε χημειοθεραπεία, η ψυχολογική υποστήριξη του κλπ.

Πριν προχωρήσουμε στις παρενέργειες, θα πούμε λίγα λόγια όσον αφορά τις γνώσεις του νοσηλευτικού προσωπικού στη χορήγηση των κυτταροστατικών.

Οδοί χορήγησης.

Πρώτα απ'όλα, το νοσηλευτικό προσωπικό των ειδικευμένων αντικαρκινικών μονάδων, πρέπει να έχει υπόψιν του τις οδούς χορήγησης των κυτταροστατικών. Η οδός χορήγησης, δεν είναι η ίδια για όλα τα φάρμακα. Η επιλογή της οδού χορηγήσεως εξαρτάται από την απορρόφησή του και την πυκνότητα του στο πλάσμα ή στους ιστούς. Οι οδοί χορήγησης των κυτταροστατικών είναι:

- α). Από το στόμα [PO]. Γι'αυτά τα φάρμακα που μπορούν να απορροφηθούν από το γαστρεντερικό σωλήνα.
- β). Ενδομυϊκώς [IM]. Η ενδομυϊκή χορήγηση δεν αφορά όλα τα κυτταροστατικά, αλλά μόνο εκείνα που δεν προκαλούν τοπικές ιστικές νεκρώσεις και γι'αυτό το λόγο η ενδομυϊκή χορήγηση των φαρμάκων αυτών, είναι πολύ περιορισμένη.
- γ). Υποδερμίως [SC]. Κι αυτού του είδους η χορήγηση, δεν αφορά όλα τα κυτταροστατικά, αλλά μόνον εκείνα που δεν προκαλούν ερεθισμό του υποδερμίου ιστού.
- δ). Ενδοφλεβίως [IV]. Η ενδοφλέβια, είναι η κυριότερη οδός χορήγησης, και αφορά όλα σχεδόν τα κυτταροστατικά (ίσως εκτός από ορισμένα). Η ενδοφλέβια χορήγηση είναι και η αποδοτικότερη, αφ'ενός μεν γιατί έχουμε καλύτερη κατανομή των φαρμάκων στους ιστούς, αφ'ετέρου, γιατί τα περισσότερα κυτταροστατικά δεν απορροφώνται από το γαστρεντερικό, λόγω διάσπασής τους από τα γαστρικά ένζυμα. Απαραίτητη προϋπόθεση για την χορήγηση των κυτταροστατικών, είναι η ύπαρξη

- μεγάλης διαμέτρου και βατού καθετήρα, έτσι ώστε να αποφύγουμε εξαγγείωση του φαρμάκου, επειδή τα πιο πολλά κυτταροστατικά, αν εξαγγειωθούν, προκαλούν βαριές τοπικές ιστικές νεκρώσεις [για την αντιμετώπιση της εξαγγειώσεως των φαρμάκων, θα μιλήσουμε παρακάτω]
- ε). Ενδοαρτηριακώς [IA]. Εκτός της ενδοφλεβίου οδού, μερικές φορές το φάρμακο δίνεται και ενδοαρτηριακά. Η εκλεκτική ενδοαρτηριακή έγχυση, χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που θέλουμε να επιτύχουμε υψηλότερες συγκεντρώσεις των φαρμάκων στην περιοχή του όγκου, απ'ότι μπορεί να γίνει ανεκτή με την συστηματική χορήγηση [IV]. Η ενδοαρτηριακή χορήγηση δίνει υποσχόμενα αποτελέσματα στις ακόλουθες καταστάσεις:
- I) Στο κακοήθες μελάνωμα ενός άκρου, στο οποίο είναι δυνατόν να γίνει εκλεκτική χορήγηση μεχλωραιθαμίνης, μελφαλάνης, ντακαρμπαζίνης από μια αρτηρία που αιματώνει το άκρο αυτό, με συνέπεια να έχουμε καλύτερα αποτελέσματα.
 - II) Στους όγκους κεφαλής - τραχήλου, στους οποίους γίνεται εκλεκτική χορήγηση αλκυλιωτικών παραγόντων, 5-φθοριοουρακίλης, μεθοτρεξάτης, διαμέσου της καρωτίδας, και
 - III) Στο ηπάτωμα και στο μεταστατικό καρκίνωμα του ήπατος, όπου γίνεται έγχυση του κυτταροστατικού [5-φθοριοουρακίλης και αλκυλιούντων παραγώγων], κατευθείαν στην ηπατική αρτηρία, μετά από καθετηριασμό της (περιοχική ηπατική έγχυση) με σαφώς καλύτερα αποτελέσματα, απ'ότι με ενδοφλέβια χορήγηση.
- Εκτός από αυτές τις τρεις περιπτώσεις, τα κυτταροστατικά μπορούν να δοθούν εκλεκτικά, σε οποιαδήποτε αρτηρία που αιματώνει έναν όγκο, αρκεί να είναι δυνατός ο καθετηριασμός της.
- ς). Τοπική έγχυση σε κοιλότητες. Μερικά κυτταροστατικά μπορούν να χορηγηθούν με τοπική έγχυση σε διάφορες κοιλότητες του σώματος. Έτσι μπορούν να δοθούν ενδοπεριτοναϊκώς, ενδουπεζοκωτικώς, ενδοραχιαίως και ενδαρθρικός. Η ενδοκοιλιακή χορήγηση αφορά λίγα μόνον φάρμακα (πχ. Μεθοτρεξάτη), και έχει μικρή αξία. Για την έγχυση κυτταροστατικών στην περιτοναϊκή και υπεζωκοτική κοιλότητα, είναι απαραίτητη η προηγούμενη αφαίρεση πλευριτικού ή ασκίτικου υγρού, και κατόπιν γίνεται η έγχυση του φαρμάκου. Σε μερικές περιπτώσεις, τα κυτταροστατικά μπορούν να δοθούν και σε διουρηθρικές εγχύσεις, όπως η διουρηθρική χορήγηση THIO-TEPA σε ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστεως.

ζ). Τοπικώς. Αυτή η οδός χορήγησης των κυτταροστατικών είναι σπάνια και αφορά ελάχιστα φάρμακα, δεν είναι όμως αδύνατη. Παραδειμα, η χρησιμοποίηση κολλυρίου THIO-TEPA σε κακοήθεις όγκους του οφθαλμού ή η τοπική χορήγηση κυτταροστατικών σε εντοπισμένο καρκίνο του δέρματος.

Μεταφορά και κατανομή στους ιστούς

Τα αποτελέσματα των κυτταροστατικών, πάνω στους κακοήθεις όγκους, σχετίζονται άμεσα με την μεταφορά και την κατανομή των φαρμάκων αυτών στους ιστούς. Μετά την απορρόφηση του, ένα κυτταροστατικό μπορεί να συνδεθεί με τις λευκωματίνες του πλάσματος ή με άλλα συστατικά του αίματος. Μετά, μπορεί να περάσει σε διάφορους χώρους (εξωαγγειακούς, ενδοκυττάριους, εξωκυττάριους). Ο στόχος της θεραπείας, είναι η μεταφορά του φαρμάκου μέσα στο καρκινικό κύτταρο. Αυτό εξαρτάται πολλές φορές από τη διαλυτότητα του κυτταροστατικού σε διάφορους ιστούς (πχ. λίπος). Η μη επιτυχημένη μεταφορά ενός κυτταροστατικού σ'ένα καρκινικό κύτταρο, μπορεί πολλές φορές να εξαρτάται και από το αν αυτά τα κύτταρα βρίσκονται σε δυσπροσπέλαστη περιοχή του σώματος, οπότε η χημειοθεραπεία είναι από την αρχή καταδικασμένη. Παράδειγμα αυτού, είναι ο εγκέφαλος. Επειδή τα περισσότερα κυτταροστατικά δεν κατανέμονται σ'αυτήν την περιοχή του σώματος, λόγω του αιματεγκεφαλικού φραγμού, οι περισσότεροι όγκοι του είναι δυσπροσπέλαστοι στην χημειοθεραπεία. Αυτό το φαινόμενο, αναφέρεται καμιά φορά σαν " επίδραση σε ιερό χώρο-κρυφό χώρο " (Sanctuary effect).

Μεταβολισμός των κυτταροστατικών.

Τα περισσότερα κυτταροστατικά δίνονται in vivo σε αδρανή μορφή. Τα περισσότερα από αυτά μεταβολίζονται μετά την είσοδό τους στον οργανισμό. Τα πιο πολλά χορηγούνται σε αδρανή μορφή, και αποκτούν δραστική μορφή, αφού υποστούν κάποιο μεταβολισμό. Ο συνηθέστερος τύπος μεταβολισμού για τα πιο πολλά κυτταροστατικά, είναι το ήπαρ. Αυτό έχει μεγάλη σημασία στον καθορισμό της οδού χορηγήσεως. Για παράδειγμα η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης σε ενδοπλευρική έγχυση, είναι περιττή διαδικασία, αφού για να είναι δραστική η κυκλοφωσφαμίδη, πρέπει να μεταβολιστεί πρώτα στο ήπαρ. Η εκλεκτική δράση των κυτταροστατικών πάνω στα κακοήθη κύτταρα, μπορεί να οφείλεται σε ενεργοποίηση του κυτταροστατικού πάνω στον κακοήθη ιστό και/ή σε αδρανοποίησή του πάνω στον φυσιολογικό ιστό απέκκριση των κυτταροστατικών.

Οι κυριότερες οδοί απέκκρισεως των κυτταροστατικών, είναι οι νε-

φροί και το ήπαρ (χοληφόρα). Γι' αυτό το λόγο, χορήγηση κυτταροστατικών συνεπάγεται την ακέραια λειτουργία αυτών των οργάνων. Η ελλατωματική λειτουργία αυτών των οργάνων, μπορεί να καταστήσει την τοξικότητα των κυτταροστατικών στο πενταπλάσιο. Σε νεφρική ανεπάρκεια μικρού βαθμού, η δοσολογία των κυτταροστατικών πρέπει να είναι μειωμένη. Σε βαριά νεφρική ανεπάρκεια, η χορήγησή τους πρέπει να αποφεύγεται. Σε ηπατική δυσλειτουργία (κίρρωση ήπατος ηπατίτιδες), η δοσολογία αυτών των φαρμάκων πρέπει να μειώνεται για τον ίδιο λόγο. Παράδειγμα είναι η αδριαμυκίνη και η βινκριστίνη, οι οποίες απεκκρίνονται κυρίως από το χοληφόρο σύστημα. Σε περίπτωση ύπαρξης νόσου του ήπατος, μετά από χορήγηση των δύο αυτών ουσιών, αυξάνεται η μυελοτοξικότητα της αδριαμυκίνης και η νευροτοξικότητα της βινκριστίνης. Αν παρατηρηθούν συμπτώματα δυσλειτουργίας των δύο αυτών συστημάτων, οι δόσεις των κυτταροστατικών πρέπει να τροποποιούνται ανάλογα, ή και να διακόπτονται τελείως. Η δι-άγνωση βλάβης του ουροποιητικού και του ηπατοχοληφόρου συστήματος, τίθεται με εργαστηριακές εξετάσεις.

Αλληλεπίδραση φαρμάκων.

Όπως είναι γνωστό, μια φαρμακευτική ουσία, αν δοθεί σε συνδυασμό με κάποια άλλη, μπορεί να παρουσιάσει αύξηση ή μείωση της δραστηριότητάς της. Κατά κάποιο λόγο δηλαδή, τα φάρμακα παρουσιάζουν κάποια αλληλεπίδραση μεταξύ τους. Από τον κανόνα αυτόν δεν εξαιρούνται τα κυτταροστατικά. Αλληλεπίδραση μεταξύ φαρμάκων, έχει παρατηρηθεί συχνά στην κλινική πράξη, πράγμα το οποίο δεν είναι άμοιρο συνεπειών. Μερικές φορές παρατηρούνται παρενέργειες ή επιπλοκές, επικίνδυνες για τη ζωή των ασθενών. Πολλοί άρρωστοι παίρνουν ταυτόχρονα πολλά φάρμακα μαζί. Η μεταφορά ορισμένων φαρμάκων μπορεί να μεταβληθεί (να εμποδιστεί ή να διευκολυνθεί) από διάφορες άλλες ουσίες. Πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας, θα πρέπει να ερωτηθεί ο ασθενής αν παίρνει άλλα φάρμακα και ποιά είναι αυτά. Σε περίπτωση που παίρνει άλλες ουσίες, θα πρέπει να τροποποιείται η δοσολογία των κυτταροστατικών και/ή των άλλων φαρμάκων. Το πιο συχνό πρόβλημα που παρατηρείται κατά την ταυτόχρονη λήψη άλλων φαρμάκων με κυτταροστατικά, είναι η αύξηση της τοξικότητας των τελευταίων. Παράδειγμα αποτελεί η μεθοτρεξάτη όταν χορηγείται από το στόμα, με ταυτόχρονη λήψη αντιβιοτικών που αλλάζουν την μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου. Ο συνδυασμός της με τα αντιβιοτικά αυτά, αυξάνει την τοξικότητα της μεθοτρεξάτης. Επίσης η αλλοπουρινόλη, σαν αναστολέας της οξειδάσης της ξανθίνης, μπορεί να επηρεάσει τον

μεταβολισμό της δ-μερκαπτοπουρίνης, με αποτέλεσμα την αύξηση της τοξικότητάς της. Εκτός από τις φαρμακευτικές ουσίες, αλληλεπίδραση μπορεί να παρουσιαστεί με ταυτόχρονη λήψη οινοπνεύματος κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας, όπως κατά την θεραπεία με λομουστίνη και προκαρμπαζίνη. Γι' αυτό, κατά την διάρκεια της θεραπείας με αυτά τα φάρμακα, θα πρέπει να συμβουλευτείται ο άρρωστος να αποφεύγει την χρήση οινοπνευματώδων ποτών. Τέλος, αλληλεπίδραση μπορεί να παρουσιαστεί και από μερικά συστατικά που περιέχονται σε διάφορες τροφές. Παράδειγμα, η αλληλεπίδραση που παρατηρείται με ταυτόχρονη χρήση προκαρμπαζίνης, και τροφών που περιέχουν τυραμίνη. Γι' αυτό το λόγο, ο άρρωστος θα πρέπει να συμβουλευθεί, να αποφεύγει κατά την διάρκεια της θεραπείας με προκαρβαζίνη, τροφές που περιέχουν τυραμίνη. Τροφές που περιέχουν τυραμίνη, είναι το τυρί, το κασέρι, οι μπανάνες και το αλκοόλ. Έτσι, κατά τον σχεδιασμό του διαιτολογίου του αρρώστου, δεν θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται αυτού του είδους οι τροφές (αν αλληλεπιδρούν).

ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΩΝ

Τα κυτταροστατικά φάρμακα, σκοτώνουν τόσο τα φυσιολογικά κύτταρα του οργανισμού, όσο και τα κακοήθη. Οι τοξικές επιδράσεις τους πάνω στα φυσιολογικά κύτταρα, αποτελούν μια τροχοπέδη στην χρήση αυτών των φαρμάκων και στην εκμετάλευση της αποτελεσματικότητάς τους. Η χρήση των φαρμάκων αυτών, συνεπάγεται την καλή γνώση της τοξικότητάς των (παρενεργειών). Οι ιστοί που βλάπτονται περισσότερο, είναι οι ταχέως αναγεννούμενοι ιστοί, όπως ο μυελός των οστών, το γαστρεντερικό επιθήλιο και το δέρμα. Εκτός από αυτά τα συστήματα, βλάπτονται και όλα τα άλλα, με μικρότερη όμως συχνότητα. Η ναυτία, ο έμετος, η αλωπεκία, και η καταστολή του μυελού των οστών, είναι οι συχνότερες παρενέργειες της αντινεοπλασματικής χημειοθεραπείας. Αυτές είναι συνήθως αναστρέψιμες. Μερικά κυτταροστατικά, μπορούν να προκαλέσουν μόνιμη βλάβη του νευρικού συστήματος (βινκριστίνη), ενώ άλλα μπορούν να προκαλέσουν βλάβη της καρδιάς, των πνευμόνων, του ήπατος, των νεφρών, των γονάδων, και άλλων οργάνων. Εκτός από όλα αυτά, τα περισσότερα κυτταροστατικά, είναι ανοσοκατασταλτικά, και η ανοσοκαταστολή που προκαλούν, μπορεί να βάλει σε σοβαρό κίνδυνο την ζωή των ασθενών από μικροβιακές λοιμώξεις. Πολλά κυτταροστατικά επίσης, (αν όχι όλα), είναι μεταλλαξιογόνα και τερατογόνα. Αν δοθούν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, εμφανίζουν καταστρεπτικές επιπτώσεις για το έμβρυο. Γι' αυτό, πριν τη χορήγηση χημειοθεραπείας, θα πρέπει να αποκλείεται η περίπτωση εγκυμοσύνης. Αν

πάλι κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, παρουσιαστεί ανάγκη θεραπείας με κυτταροστατικά. Θα πρέπει να αντισταθμίζονται οι πιθανοί κίνδυνοι για την μητέρα, από την μη έναρξη της θεραπείας, και μετά να χορηγείται χημειοθεραπεία. Ορισμένα πάλι κυτταροστατικά απεκκρίνονται στο μητρικό γάλα. Γι' αυτό, κατά την διάρκεια της γαλουχίας, οι μητέρες πρέπει να συμβουλευούνται να μην θηλάζουν το έμβρυο, και να χρησιμοποιούν υποκατάστατα του γάλακτος (τεχνητός θηλασμός). Τέλος, μπορεί να παρατηρηθεί αναστρέψιμη, ή μη, στειρώση σε αρρώστους που βρίσκονται σε θεραπεία με αντινεοπλασματικά κυτταροστατικά φάρμακα.

Οι περισσότερες παρενέργειες, εμφανίζονται άμεσα, κατά τις πρώτες ώρες ή μέρες της θεραπείας (μυελοτοξικότητα, τοξικότητα γαστρεντερικού συστήματος). Άλλες πάλι, εμφανίζονται με την επανάληψη ή την συνέχιση της χημειοθεραπείας επί μακρό χρονικό διάστημα (τριχόπτωση, δερματοπάθειες, νεφροτοξικότητα, ανοσοκαταστολή). Τέλος, υπάρχουν και οι αψότερες παρενέργειες, οι οποίες μπορεί να γίνουν αντιληπτές ή να εμφανιστούν πολύ αργότερα, ή ακόμη και μετά από χρόνια από την διακοπή της χημειοθεραπείας, σε αρρώστους που ωφελήθηκαν, και τελικά επέζησαν (στειρότητα, συγγενείς διαμαρτίες, και τέλος ανάπτυξη δευτέρας κακοήθειας). Πάντως, η κάθε παρενέργεια, πρέπει να αντισταθμίζεται σε αντιπαράθεση με το δυνητικό όφελος που μπορεί να προκύψει. Σε μια ιασιμη παθολογική κατάσταση, το φαινόμενο της διακοπής της θεραπείας λόγω ναυτίας, εμέτου ή παροδικής αποπτώσεως των τριχών, είναι σπάνιο. Η αγωγή υποστήριξης πρέπει να είναι αποτελεσματική, για να αποφύγουμε δυσάρεστες καταστάσεις.

ΑΓΩΓΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ

Όπως είπαμε και προηγουμένως, η χορήγηση μεγάλων δόσεων φαρμάκων με μικρή θεραπευτική αξία, σ' ένα ήδη άρρωστο άτομο, εγκυμονεί κινδύνους σοβαρών επιπλοκών, πολλές φορές επικύνδυνων για την ζωή των αρρώστων. Για να μειωθούν στο ελάχιστο οι επιπλοκές αυτές και να αυξηθεί στο μέγιστο το ποσοστό επιτυχίας της χημειοθεραπείας, χρειάζεται έντονη και προς όλες τις κατευθύνσεις αγωγή υποστήριξης των παρενεργειών. Παρακάτω θα αναφερθεί η αντιμετώπιση των κυριότερων, αλλά και των λιγότερο σημαντικών παρενεργειών της χημειοθεραπείας.

Παρενέργειες από το γαστρεντερικό.

Ναυτία - έμετος.

Η ναυτία και ο έμετος περιλαμβάνονται ανάμεσα στις πιο συχνές και

ενοχλητικές παρενέργειες της χημειοθεραπείας κατά του καρκίνου, και είναι αποτέλεσμα της επίδρασης της χημειοθεραπείας στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (χημειοαισθητική ζώνη του προμήκη). Οι παρατεταμένες κρίσεις ναυτίας, έχουν αναγκάσει μερικούς ασθενείς, να παραιτηθούν από την πιθανή θεραπευτική χημειοθεραπεία (ειδικά με σκευάσματα της οισπλατίνης). Ο έμετος είναι η παρενέργεια που καταβάλλει περισσότερο τον άρρωστο. Μπορεί όμως να ανακουφισθεί με την χρήση σωστών φαρμάκων (αντιεμετικών). Οι φαινοθειαζίνες περιλαμβάνονται ανάμεσα στα πιο ασφαλή και αποτελεσματικά αντιεμετικά, για άρρωστους που λαμβάνουν κυτταροστατικά με μέτρια εμετογενή δράση, όπως 5-φθοριοουρακίλη, μεθοτρεξάτη, και μειωμένες δόσεις κυκλοφωσφamide. Μερικές φορές, με την χορήγηση φαινοθειαζινών ως αντιεμετικών, είναι χρήσιμη η ταυτόχρονη χορήγηση βενζοδιαζεπινών ή αντισταμινικών λόγω της κατασταλτικής τους δράσης. Σε περίπτωση χορήγησης ισχυρών εμετικών, όπως η οισπλατίνη, οι μεγάλες δόσεις κυκλοφωσφamide, η δοξορουβικίνη, η δακαρβαζίνη, η ναυτία και ο έμετος αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά, με την χρήση μετοκλοπραμίδης. Σε ερευνητική βάση, εκτός από τις φαινοθειαζίνες και την μετοκλοπραμίδα, έχουν χρησιμοποιηθεί κορτικοστεροειδή, αλλοπεριδόλη, τετραυδροκαναβινόλη (μαριχουάνα), δροπεριδόλη και δομπεριδόνη. Για την χορήγηση αντιεμετικών κατά την χημειοθεραπεία, ισχύει ο ακόλουθος " χρυσός " κανόνας: Η χρήση των αντιεμετικών για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου κατά την χημειοθεραπεία, πρέπει να γίνεται πριν από την χημειοθεραπεία, και μάλλον σε τακτική βάση, παρά σύμφωνα με τις ανάγκες. Εκτός από τα φάρμακα, υπάρχουν και άλλοι τρόποι που μπορεί να μειωθεί η ναυτία και ο έμετος. Έτσι, ο άρρωστος συνίσταται να παίρνει τροφή σε μικρές και συχνές δόσεις, έτσι ώστε να μην αισθάνεται βάρος στο στομάχι του. Να αποφεύγει τα γλυκά, να παίρνει μαλακές και ψυχρές τροφές, και να κάνει δίαιτα πλούσια σε υδατάνθρακες και πρωτεΐνες. Επίσης συμβουλεύεται να αποφεύγει τις τροφές με έντονα ή δυσάρεστα αρώματα, γιατί μπορεί να επιτείνουν το αίσθημα ναυτίας. Συμβουλεύεται να αποφεύγει τα υγρά κατά την ώρα του φαγητού, καθώς επίσης και τα βαριά γεύματα αμέσως μετά την χημειοθεραπεία. Άλλο μέτρο για την μείωση της εμφάνισης εμέτου, είναι η αποφυγή υπερβολικής κούρασης για 2 ώρες τουλάχιστον, μετά τα γεύματα. Όταν ο άρρωστος έχει ναυτία, πρέπει να συμβουλεύεται να αναπνέει με το στόμα ανοιχτό, παρά με την μύτη. Αυτό τον βοηθάει να μειωθεί η ένταση της ναυτίας που αισθάνεται. Τέλος, οι ασθενείς που παίρνουν αντιεμετικά φάρμακα, προειδοποιούνται να μην

οδηγούν ή να μην χειρίζονται μηχανήματα κατά το διάστημα που παίρνουν αυτά τα φάρμακα, λόγω του ότι τα αντιεμετικά προκαλούν ελαφρά καταστολή του ΚΝΣ.

Διάρροια

Μια άλλη τοξική επίδραση της αντинеοπλασματικής θεραπείας πάνω στα κύτταρα του γαστρεντερικού συστήματος, είναι η διάρροια. Η διάρροια, σε έντονες καταστάσεις, είναι ένα ενοχλητικό σύμπτωμα για τον ασθενή. Εκτός όμως του ότι η διάρροια είναι ένα ενοχλητικό σύμπτωμα για τον άρρωστο που λαμβάνει χημειοθεραπεία, εντούτοις, οι καταστάσεις οξείας διάρροιας, μπορεί να οδηγήσουν σε ηλεκτρολυτικές διαταραχές λόγω αυξημένης απώλειας από το έντερο, ύδατος και ηλεκτρολυτών (κάλιο, νάτριο). Γι' αυτό το λόγο, η διάρροια πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα. Η φαρμακευτική αγωγή με αντιδιαρροϊκά φάρμακα, περιλαμβάνει κολλίνη, νιφουροξαζίδη, και παράγωγα του οπίου τα οποία έχουν αντιδιαρροϊκή δράση. Εκτός όμως από την φαρμακευτική αγωγή, υπάρχουν και άλλοι τρόποι ώστε να μειωθούν στο ελάχιστο τα διάρροϊκά φαινόμενα. Έτσι, ο άρρωστος κατ' αρχάς, θα πρέπει να λαμβάνει πολλά υγρά σε αντικατάσταση του ύδατος που έχει χαθεί από τον οργανισμό λόγω της διάρροιας. Τροφές που προκαλούν ερεθισμό του εντέρου, θα πρέπει να αποφεύγονται, έτσι ώστε να μειωθεί η υπερκινητικότητά του, με αποτέλεσμα την ελάττωση των διάρροϊών. Οι τροφές που πρέπει να αποφεύγονται, είναι οι πικάντικες τροφές με πολλά καρυκεύματα, οι λιπαρές τροφές, καθώς επίσης και διάφορα διεγερτικά πχ. καφές. Για την μείωση της διάρροιας, ο άρρωστος συμβουλεύεται να παίρνει μικρές ποσότητες φαγητού, αλλά συχνές, και να μην παραλείπει γεύματα κατά την διάρκεια της ημέρας. Όταν αισθάνεται καλύτερα, θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει στο διαιτολόγιό του τροφές χαμηλές σε φυτικές ίνες όπως ρύζι, μπανάνες, τoστ, κράκερς κλπ. Ένα σημαντικό πρόβλημα σε οξεία διάρροια, είναι η απώλεια καλίου από τον οργανισμό. Το κάλιο φυσιολογικά απορροφάται από το έντερο, και ελάχιστη ποσότητα αποβάλλεται μέσω των κοπράνων. Σε διάρροια, λόγω της μικρής παραμονής του εντερικού περιεχομένου στο παχύ έντερο, το κάλιο δεν προλαβαίνει να απορροφηθεί, και αποβάλλονται μεγάλες ποσότητες από τα κόπρανα. Η απώλεια καλίου (λόγω της διάρροιας), αντισταθμίζεται με την πρόσληψη τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε κάλιο. Οι κύριες πηγές καλίου, είναι οι πλήρεις καρποί, το κρέας, τα λαχανικά, τα φρούτα και τα χόρτα. Σε σοβαρή υποκαλιαιμία, θα πρέπει να δίνεται κάλιο ενδοφλεβίως, αν και σπάνια δημιουργείται σοβαρή υποκαλιαιμία λόγω διάρροιας.

Δυσκοιλιότητα

Η δυσκοιλιότητα είναι το πιο κοινό σύμπτωμα της νευροπάθειας του αυτόνομου νευρικού συστήματος το οποίο απαντάται κυρίως σε θεραπεία με βινκριστίνη. Αυτό το σύμπτωμα, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί με προφυλακτικά μέτρα. Πχ σε ασθενείς που λαμβάνουν βινκριστίνη θα πρέπει να αρχίσει θεραπεία με υπακτικά των κοπράνων και με ήπια καθαρτικά όταν συνιστάται θεραπεία με βινκριστίνη (ή με άλλα κυτταροστατικά που προκαλούν δυσκοιλιότητα). Αν αυτή η πιθανή επιπλοκή παραμεληθεί, μπορεί να προκληθεί σοβαρή ενοφήνωση κοπράνων, σε συνδυασμό με ένα ατονικό έντερο. Πιο σοβαρή εμπλοκή του ΑΝΣ, μπορεί να οδηγήσει σε οξεία εντερική απόφραξη, με σημεία δυσδιάκριτα από εκείνα της οξείας κοιλίας. Για ευνόητους λόγους, η δυσκοιλιότητα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται απότελεσματικά. Εκτός από τα υπακτικά και τα ήπια καθαρτικά, ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει δίαιτα πλούσια σε κυτταρίνη και υγρά έτσι ώστε να διευκολύνεται το έντερο να κενωθεί από το περιεχόμενό του. Η δίαιτα περιλαμβάνει τροφές πλούσιες σε φυτικές ίνες όπως ωμά φρούτα και λαχανικά, ψωμί ολικής αλέσεως και ξηρούς καρπούς. Αν ο άρρωστος που λαμβάνει χημειοθεραπεία είναι περιπατητικός, συνιστάται κάποιου βαθμού δραστηριότητα. Αν είναι εφικτό, ο ασθενής συμβουλεύεται να κάνει καθημερινά ασκήσεις που εξασκούν το έντερο για εύκολη κένωση. Γενικώς, η χορήγηση ισχυρών καθαρτικών, σε περιπτώσεις δυσκοιλιότητας, δεν συνιστάται, λόγω των ηλεκτρολυτικών διαταραχών που συνοδεύουν την χορήγηση των φαρμάκων αυτών. Δίαιτα και ασκήσεις, είναι αρκετές για την αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας.

Στοματίτιδα

Ένα άλλο συχνό πρόβλημα που δημιουργείται στον άρρωστο, κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας, είναι η εμφάνιση ξηρότητας και ερεθισμού του στόματος και του φάρυγγα, που συνοδεύονται από δυσκαταποσία. Η στοματίτιδα πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα, γιατί η δυσαρέσκεια που δημιουργεί, μπορεί να οδηγήσει τον άρρωστο σε άρνηση λήψης τροφής, με αποτέλεσμα την εμφάνιση καχεξίας και υποθρεψίας. Είναι απαραίτητη από τον ασθενή, η καθημερινή φροντίδα των δοντιών και της στοματικής κοιλότητας. Ειδικότερα, είναι απαραίτητη το βράδυ πριν την κατάκλιση, και τις ώρες μετά το φαγητό. Συνιστάται επιμελημένο πλύσιμο των δοντιών, και χρήση αντισηπτικών της στοματικής κοιλότητας. Η οδοντόβουρσα που χρησιμοποιείται, επιλέγεται κατάλληλα από τον ασθενή, ώστε να είναι μαλακή και να μην δημιουργεί τραυματισμό των ούλων. Επιπλέον, ο

ασθενής μπορεί να κάνει χρήση του οδοντιατρικού νήματος, για καλύτερο καθαρισμό των διαστημάτων μεταξύ δύο δοντιών. Εάν υπάρχουν κάποιες οδοντιατρικές εργασίες να γίνουν (εξαγωγή, σφράγιση οδόντων), αυτές πρέπει να γίνουν πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας. Γι' αυτό το λόγο ο ασθενής, πριν την έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να επισκέπτεται έναν οδοντίατρο, για τυχόν προβλήματα των δοντιών. Επειδή ο βλεννογό- νος της στοματικής κοιλότητας είναι πιο επιρρεπής στις μολύνσεις (λό- γω του μεγάλου αριθμού μικροοργανισμών που φυσιολογικά υπάρχουν), πρέπει να γίνεται συχνή χρήση διαφόρων αντισηπτικών και αντιμικροβια- κών διαλυμάτων. Τα πιο συχνά αντισηπτικά διαλύματα που χρησιμοποιού- νται, είναι η ιωδιούχος ποβιδόνη [Betadine] και η χεξαλετιδίνη [Hexa- len]. Επίσης, λόγω κινδύνου προσβολής της στοματικής κοιλότητας από μύκητες, δίνεται προληπτικά νυστατίνη [Mycostatin], ή αμφοτερικίνη Β. Τυχόν πόνος της στοματικής κοιλότητας, καταπραύνεται με τοπική χορήγη- ση λιδοκαΐνης (Xylocaine σε σπρέυ). Για την πρόληψη της κακοσμίας του στόματος, ο ασθενής θα πρέπει να αποφεύγει τη χρήση οينوπνεύματος και το κάπνισμα, επειδή αυτά τα δύο την αυξάνουν. Για την κακοσμία, τα διάφορα αντισηπτικά που χρησιμοποιούνται είναι αρκετά, αφού περιέχουν ουσίες που έχουν αρωματικούς χαρακτήρες. Επειδή συνήθως η στοματίτιδα, συνοδεύεται από δυσκαταποσία, οι τροφές που παίρνει ο άρρωστος, πρέπει να είναι μαλακές. Σε μεγάλου βαθμού δυσκαταποσία, καλό είναι να πολτο- ποιούνται οι διάφορες τροφές για πιο εύκολη λήψη από τον ασθενή. Στο διαιτολόγιο επίσης, περιλαμβάνονται και οι υγρές τροφές, ενώ αποφεύγο- νται τροφές με οξύ περιεχόμενο, οι αλμυρές και οι πικάντικες τροφές, καθώς επίσης και οι τροφές που μπορούν να προκαλέσουν κάποιο τραυμα- τισμό του στόματος (πχ ψάρια). Με αυτά τα μέτρα θα μειωθεί στο ελάχιστο η στοματίτιδα, που τόσο δυσάρεστο αίσθημα προκαλεί στους ασ- θενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία.

Ανορεξία

Η χημειοθεραπεία, μπορεί να προκαλέσει διαταραχές στις διατροφι- κές συνήθειες του ασθενούς. Κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας, η όρεξη του ασθενούς μπορεί να αυξηθεί, αλλά μπορεί και να μειωθεί. Συ- νήθως το δεύτερο είναι που δημιουργεί προβλήματα. Η ανορεξία που συνή- θως προκαλείται κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας, μπορεί να οφεί- λεται σε ψυχολογικούς παράγοντες, αλλά και σε οργανικούς. Την αποστρο- φή προς το φαγητό, επιτείνει πολλές φορές η στοματίτιδα που συνοδεύει την χορήγηση ορισμένων κυτταροστατικών, αλλά και το ενοχλητικό αίσθημα

της ναυτίας και του εμέτου, που συνοδεύει την χορήγηση όλων σχεδόν των αντινεοπλασματικών φαρμάκων. Η χημειοθεραπεία επίσης, επιδρά στους γευστικούς κάλυκες της γλώσσας, κάνοντας έτσι να χάνεται η γεύση των διαφόρων φαγητών ή ακόμα χειρότερα, κάνοντας την δυσάρεστη. Έτσι, πολλοί ασθενείς δεν θέλουν να φάνε. Η καλή διατροφή όμως, είναι σημαντική κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας. Αν ο άρρωτος δεν έχει όρεξη ή χάνει βάρος, πρέπει να προσπαθήσει να τρώει συχνά και σε μικρά γεύματα κατά την διάρκεια της ημέρας. Για την μείωση του αισθήματος της ανορεξίας, είναι απαραίτητη η αντιμετώπιση τυχόν στοματίτιδας, καθώς επίσης και η αντιμετώπιση του αισθήματος της ναυτίας που συνεπάγεται η χρήση κυτταροστατικών. Συμβουλευεται επίσης ο ασθενής, πριν από τα γεύματα, να κάνει διάφορες ασκήσεις ή περιπάτους, έτσι ώστε να αυξηθεί η όρεξη του. Σε προχωρημένες καταστάσεις ανορεξίας, και σε αποτυχία των παραπάνω μέτρων, συνίσταται από μερικούς, η χρήση διεγερτικών της ορέξεως. Οι διαιτητικές συνήθειες και η διατροφή, θα αναφερθούν σε άλλο σημείο της εργασίας.

Παρενέργειες από το αιμοποιητικό.

Οι παρενέργειες από το αιμοποιητικό σύστημα, είναι σοβαρότερες από τις παρενέργειες που έχουν σχέση με το γαστρεντερικό. Σε αντίθεση με τις παρενέργειες του γαστρεντερικού οι οποίες εμφανίζονται μέσα σε λίγες ώρες ή ημέρες από την έναρξη της θεραπείας, οι εκδηλώσεις από το αιμοποιητικό, εμφανίζονται ως όψιμες παρενέργειες, που εκδηλώνονται μέσα σε μία ή δύο εβδομάδες από την έναρξη της χημειοθεραπείας, και διαρκούν συνήθως 2 εβδομάδες. Άλλη μια διαφορά μεταξύ αυτών των δύο συστημάτων, έγκειται στο ότι οι παρενέργειες από το γαστρεντερικό, σπάνια είναι επικίνδυνες για την ζωή του αρρώστου, παρά μόνον σε πολύ προχωρημένες καταστάσεις (πχ σοβαρή υποκαλιαιμία που εμφανίζεται μετά από βαριές διάρροιες και εμέτους οι οποίες αφήνονται χωρίς θεραπεία) Οι παρενέργειες από το αιμοποιητικό, μπορεί να μην είναι ενοχλητικές όπως οι εκδηλώσεις από το ΓΕΣ, είναι όμως επικίνδυνες για την ζωή του αρρώστου αν δεν αντιμετωπιστούν κατάλληλα. Η κυριότερη τοξική επίδραση των κυτταροστατικών στο αιμοποιητικό σύστημα, είναι η καταστολή του μυελού των οστών. Η καταστολή αφορά όλες τις μυελικές σειρές, και εμφανίζεται με λευκοπενία, θρομβοπενία και αναιμία.

Αναιμία.

Αναιμία εμφανίζεται λόγω της καταστολής της ερυθράς σειράς του μυελού των οστών. Η καταστολή της ερυθράς σειράς δεν εμφανίζεται με

μεγάλη συχνότητα όσο η καταστολή της λευκής ή της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς, λόγω του ότι τα ερυθρά κύτταρα, έχουν μεγαλύτερο χρόνο ζωής απ'ότι τα λευκά αιμοσφαίρια και τα αιμοπετάλια (121 μέρες). Σε έντονη όμως μυελοκαταστολή, είναι δυνατόν να εμφανιστεί κατάσταση αναιμίας. Σε ορισμένες περιπτώσεις η αναιμία, εκτός της χαμηλής ερυθροποιίας, οφείλεται και σε ταυτόχρονη αυξημένη καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων από τα κυτταροστατικά. Για την αναιμία που προκαλείται από την χημειοθεραπεία, δεν υπάρχει ειδική θεραπεία, εκτός από ορισμένες περιπτώσεις που θα αναφερθούν πιο κάτω. Γι'αυτού του είδους την αναιμία, είναι αρκετή η ανάπαυση του αρρώστου και η αποφυγή υπερβολικής κόπωσης. Η κόπωση αποφεύγεται για να μην δημιουργούνται αυξημένες ανάγκες O_2 στην περιφέρεια. Και επειδή η τιμή της αιμοσφαιρίνης σε αυτές τις περιπτώσεις είναι ελλειπτική, γίνεται ευνόητο ότι τα αποθέματα αιμοσφαιρίνης, δεν είναι αρκετά για να παρέχουν ικανοποιητική ποσότητα οξυγόνου, σε καταστάσεις μυικής άσκησης. Αυτός είναι με λίγα λόγια, ο κυριότερος λόγος αποφυγής κόπωσης εκ μέρους του ασθενούς. Εκτός από την αποφυγή κόπωσης, το διαιτολόγιο του ασθενούς πρέπει να περιλαμβάνει τροφές πλούσιες σε πρωτεΐνες και σίδηρο. Οι πρωτεΐνες, αφού διασπαστούν σε αμινοξέα, θα χρησιμεύσουν για περαιτέρω σύνθεση σφαιρίνης, ενώ ο σίδηρος είναι απαραίτητος για την σύνθεση του μορίου της αίμης, και τα δύο μαζί για την σύνθεση της αιμοσφαιρίνης και την διόρθωση της αναιμίας. Ο σίδηρος, μπορεί να δοθεί και με φαρμακευτικά σκευάσματα. Η αναιμία μπορεί να επιπλέξει την κατάσταση και να απειλήσει την ζωή του ασθενούς, αν επιπλακεί με σοβαρή απώλεια αίματος, ή αν υπάρξει αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία ή έλλειψη βιταμινών (κυρίως βιταμίνης K, η οποία συμμετέχει στην πήξη του αίματος, παρεμβαίνοντας στην σύνθεση της προθρομβίνης, και των παραγόντων VII, IX, X και V). Μετάγγιση αίματος απαιτείται όταν υπάρχουν συμπτώματα, ή όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης φτάσει σε επίπεδα χαμηλότερα των 8 g/dl. Σ'αυτή τη περίπτωση, γίνεται θεραπεία με μεταγγίσεις αίματος. Συνήθως δίνονται ακτινοβολημένα προϊόντα αίματος για να αποφεύγεται η τυχαία εμφύτευση λεμφικών στοιχείων που συνεπάγεται την εκδήλωση αντιδράσεων μοσχεύματος προς ξενιστή. Συνήθως δίνονται πλυμένα ερυθρά ή ολικό αίμα. Απαραίτητη προϋπόθεση για την μετάγγιση αίματος, αποτελεί η συμβατότητα μεταξύ δότη και λήπτη. Με τις συνεχείς μεταγγίσεις γίνεται προσπάθεια να διατηρηθεί η τιμή της αιμοσφαιρίνης πάνω από 8 g/dl. Κι αυτό γιατί ασθενείς με ποσό αιμοσφαιρίνης πάνω από 8 g/dl, παραμένουν ασυμπτωματι-

κοί. Κατά την χορήγηση αίματος, παρακολουθείται τακτικά ο ασθενής, ώστε να προληφθούν τυχόν αντιδράσεις κατά την μετάγγιση (πυρετογόνες, αιμολυτικές κλπ). Σε περίπτωση αιμορραγίας ή έλλειψης βιταμινών, πρέπει πρώτα να αντιμετωπίζεται η αιμορραγία και η έλλειψη των βιταμινών (με ενδοφλέβια χορήγηση βιταμίνης), και στη συνέχεια να διορθώνεται η αναιμία, γιατί αλλιώς η προσπάθεια θα ήταν από την αρχή καταδικασμένη. Για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας, θα αναφερθούμε στο κεφάλαιο της θρομβοπενίας. Πάντως η εμφάνιση αναιμίας δεν είναι τόσο σοβαρή κατάσταση σε σχέση με την εμφάνιση λευκοπενίας, η οποία είναι σαφώς πιο επικίνδυνη κατάσταση.

Λευκοπενία.

Πρόκειται για καταστολή της λευκής σειράς του μυελού των οστών. Αποτελεί την κυριότερη και σοβαρότερη τοξική δράση της αντινεοπλασματικής θεραπείας και αφορά όλα τα κυτταροστατικά με ελάχιστες ίσως εξαιρέσεις. Η μυελοκαταστολή φτάνει στο ναδίρ της 7 - 14 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας, και είναι παροδική. Συνήθως, τα λευκά επανέρχονται στο φυσιολογικό την τρίτη ή τέταρτη εβδομάδα. Οι άρρωστοι που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στις λοιμώξεις, λόγω διαταραχής των φυσιολογικών αμυντικών μηχανισμών. Οι λοιμώξεις αποτελούν ένα από τα κυριότερα αίτια νοσηρότητας και θνησιμότητας των αρρώστων που υποβάλλονται σε έντονη μυελοκατασταλτική χημειοθεραπεία. Πιο συχνές, είναι οι βακτηριδιακές λοιμώξεις, και κυριότερα οι λοιμώξεις από αρνητικά κατά Gram βακτηρίδια, ιδιαίτερα από *E. Coli*, *Klebsiella* και *Pseudomonas aeruginosa*. Η πιο συχνή αιτία θανάτου από μικροβιακές λοιμώξεις στα νοσοκομεία, είναι η ψευδομονάδα. Εκτός από την ψευδομονάδα, οι ασθενείς είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις από μύκητες, πνευμονοκύστη και ιούς. Μικροοργανισμοί χαμηλής παθογενετικότητας είναι επίσης ικανοί να προκαλέσουν θανατηφόρες λοιμώξεις σε ασθενείς με λευκοπενία. Οι επιπλοκές που οφείλονται σε λοιμώξεις, μπορούν να μειωθούν με την πρόληψη, την γρήγορη αναγνώριση και την έγκαιρη θεραπευτική αντιμετώπισή τους. Η πρόληψη των λοιμώξεων περιλαμβάνει: Παρατηρούνται τα λευκά αιμοσφαίρια κατά την διάρκεια της θεραπείας. Οι άρρωστοι πρέπει να απομονώνονται από τις γνωστές πηγές λοίμωξης, και όποιος έρχεται σε επαφή μαζί τους, πρέπει να ακολουθεί ένα αυστηρό πρωτόκολλο πλυσίματος των χεριών. Η συστηματική απομόνωση με μπλούζα και μάσκα έχει περιορισμένη αξία. Παρ'όλα αυτά όμως, όταν πρόκειται για επαφή με άτομα που είναι ύποπτα για λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστι-

κού συστήματος, η προφύλαξη με μάσκα έχει σημαντική αξία. Καλό είναι ο άρρωστος να αποφεύγει χώρους μεγάλου συνωστισμού, και να νοσηλεύεται σε μονόκλινο δωμάτιο το οποίο έχει απολυμανθεί πριν. Κατά την εκτέλεση αιματηρών εξετάσεων, πρέπει να εφαρμόζεται αυστηρά άσηπτη τεχνική. Οι ενδοφλέβιοι καθετήρες πρέπει να αλλάζονται συχνά, και με το πρώτο σημείο φλεγμονής. Ποτέ δεν πρέπει να τοποθετηθεί ενδοφλέβιος καθετήρας στην θέση που υπήρχε προηγουμένως άλλος. Πρέπει επίσης να τηρείται σχολαστικά η υγιεινή του αρρώστου, με σχολαστική φροντίδα στις περιοχές του δέρματος, του στόματος, και του πρωκτού. Οποιαδήποτε διακοπή της συνέχειας του δέρματος, πρέπει να αντιμετωπίζεται σαν τραύμα και να απολυμαίνεται. Η λύση της συνέχειας του δέρματος, απολυμαίνεται με την χρήση αντισηπτικών οκευασμάτων, και γίνεται τακτική αλλαγή με αυστηρά άσηπτη τεχνική. Για οποιοδήποτε τραύμα ή εκδορά, εφαρμόζονται οι ίδιοι κανόνες. Η καθημερινή φροντίδα του δέρματος, περιλαμβάνει καθημερινό λουτρό καθαριότητας με κάποιο αντισηπτικό υγρό όπως πχ με Beta-dine scrub. Το σκούπισμα σ' αυτή την περίπτωση γίνεται με απαλές κινήσεις και όχι με απότομες για την αποφυγή τραυματισμού (εκδορές). Το ξύρισμα πρέπει να γίνεται με ηλεκτρική μηχανή και όχι με ξυράφι ώστε να αποφεύγεται ο κίνδυνος τραυματισμού του αρρώστου από την λεπίδα. Η υγιεινή του στόματος είναι σημαντική. Η οδοντόβουρτσα του αρρώστου πρέπει να είναι μαλακή, για να μην τραυματίζει τα ούλα, και να χρησιμοποιείται απαλά και όχι με βίαιες κινήσεις. Σε αρρώστους με βαριά τερηδόνα ή περιοδοντίτιδα, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται το ενδεχόμενο εξαγωγής δοντιών, πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας. Τα κόπρανα θα πρέπει να διατηρούνται μαλακά. Μετά από κάθε κένωση, η περιοχή του πρωκτού πρέπει να καθαρίζεται επιμελημένα. Ο ερεθισμός του πρωκτού και η πιθανότητα περιπρωκτικού συριγγίου, μειώνονται στο ελάχιστο, αν αποφεύγονται η θερμομέτρηση από το ορθό, τα υπόθετα, οι υποκλισμοί, και οι μη απαραίτητες δακτυλικές εξετάσεις. Για να μειωθεί στο ελάχιστο ο αποικιοσμός του γαστρεντερικού σωλήνα από διάφορα παθογόνα μικρόβια, πρέπει να χορηγείται εναιώρημα νυστατίνης 4 φορές την ημέρα από το στόμα [PO] (πλύση του στόματος με νυστατίνη, και στην συνέχεια κατάποση του φαρμάκου). Αν παρόλα τα μέτρα που λαμβάνονται, ο άρρωστος εμφανίσει σημεία λοίμωξης, πρέπει να εφαρμόζεται αντιμικροβιακή θεραπεία. Στους αρρώστους που υπόκεινται σε χημειοθεραπεία, η λοίμωξη μπορεί να τους οδηγήσει γρήγορα στον θάνατο αν δεν αντιμετωπιστεί κατάλληλα. Η γρήγορη αναγνώριση της λοίμωξης, είναι ζωτικής σημασίας

για την ζωή του ασθενούς. Ο άρρωστος παρακολουθείται για την εκδήλωση πυρετού. Οποιοσδήποτε πυρετός που παρατηρείται σε ουδετεροπενικό άρρωστο, πρέπει να αποδίδεται σε λοίμωξη μέχρις ότου αποδειχθεί ότι οφείλεται σε άλλη αιτία. Για την γρήγορη αναγνώριση της λοίμωξης, πρέπει να παίρνονται αμέσως καλλιέργειες με όλες τις συνθήκες ασηψίας, προκειμένου να αναγνωρισθεί ο υπεύθυνος μικροοργανισμός. Όταν δημιουργούνται υπόνοιες λοίμωξης, η αντιμετώπισή της πρέπει να αρχίζει με εμπειρική αντιμικροβιακή αγωγή. Το θεραπευτικό σχήμα, περιλαμβάνει τη χορήγηση μιας αμινογλυκοσίδης και μιας ημισυνθετικής πενικιλίνης. Από τα αποτελέσματα της καλλιέργειας και την ευαισθησία του μικροοργανισμού, προστίθενται και άλλα αντιβιοτικά ή τροποποιείται το αντιμικροβιακό σχήμα. Πολλές φορές, τα κλασικά σημεία και συμπτώματα της λοίμωξης απουσιάζουν. Γι' αυτό το νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό που ασχολείται με την θεραπεία αυτών των ασθενών, πρέπει να είναι έτοιμο. Λοιμώσεις από μύκητες, παρατηρούνται συχνά σε ουδετεροπενικούς ασθενείς. Η νοσηρότητα αυτών των λοιμώξεων, καθώς επίσης και η δύσκολη διάγνωση τους, επιβάλλουν την εφαρμογή εμπειρικής αντιμυκητιασικής αγωγής. Η έναρξη της αγωγής γίνεται με αμφοτερικίνη Β. Ειδική αντιμικροβιακή αγωγή συνίσταται μόλις αναγνωρισθεί και τεκμηριωθεί η πηγή της λοίμωξης. Το αποτέλεσμα της αγωγής εκτιμάται με την μέτρηση των επιπέδων των αντιμικροβιακών φαρμάκων στον ορό. Οι μεταγγίσεις κοκκιοκυττάρων είναι ωφέλιμες στην θεραπεία των λοιμώξεων, και βελτιώνουν την επιβίωση των αρρώστων με μακροχρόνια βαριά κοκκιοκυτταροπενία και με σηψαιμία από Gram αρνητικά μικρόβια. Μεταγγίσεις κοκκιοκυττάρων γίνονται όταν η λειτουργία του μυελού των οστών δεν αναμένεται να επανέλθει στο φυσιολογικό για διάστημα μεγαλύτερο των δύο εβδομάδων. Οι μεταγγίσεις πρέπει να αρχίζουν αμέσως μόλις επιβεβαιωθεί η σηψαιμία, και να συνεχίζεται μέχρι να αποκατασταθεί στο φυσιολογικό ο αριθμός των κοκκιοκυττάρων. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις της μετάγγισης κυττάρων της λευκής σειράς, είναι συχνές. Οι επιπλοκές περιλαμβάνουν αντιδράσεις ψυχροσυγγολητινών με εκδηλώσεις που κυμαίνονται από την εμφάνιση πυρετού ως την εμφάνιση κεραυνοβόλου συνδρόμου αναπνευστικής ανεπάρκειας. Προσοχή χρειάζεται κατά την μετάγγιση σε αρρώστους που παίρνουν προφυλακτικά αμφοτερικίνη Β γιατί είναι δυνατόν αυτός ο συνδυασμός να συνοδεύεται από αύξηση της συχνότητας της αναπνευστικής δυσχέρειας. Τα κοκκιοκύτταρα μπορούν να παρασκευασθούν με πλασμαφαίρεση, με την χρήση ειδικών φυγοκεντρήσεων για τον διαχωρισμό των ερυθροκυττάρων, ή με δι-

νητική λευκαφαίρεση.

θρομβοπενία

Άλλη μια παρενέργεια των κυτταροστατικών στον μυελό των οστών, είναι η τοξική τους επίδραση στα κύτταρα της μεγακαρυοτικής σειράς. Είναι έχουμε μειωμένη παραγωγή αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση θρομβοκυτταροπενίας. Η θρομβοπενία μπορεί να οφείλεται σε ανεπαρκή παραγωγή αιμοπεταλίων λόγω της μυελοκαταστολής, σε αύξηση της καταναλώσεως τους όπως σε διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, ή σε παγίδευσή τους και καταστροφή τους στον σπλήνα, σε καταστάσεις υπεροπληνισμού. Για τους θρομβοπενικούς ασθενείς, το κύριο πρόβλημα που μπορεί να θέσει σε κίνδυνο τη ζωή τους, είναι η ακατάσχετη αιμορραγία. Στους θρομβοπενικούς αρρώστους, η απειλητική για τη ζωή αιμορραγία είναι ασυνήθης, εκτός εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων ελλாτωθεί κάτω από 20.000/ml, ή εκτός εάν υπάρχουν επιπρόθετες διαταραχές της πηκτικότητας. Ασθενείς με θρομβοπενία πρέπει να αποφεύγουν δραστηριότητες οι οποίες είναι δυνατόν να προκαλέσουν βαριές αιμορραγίες. Σ' αυτούς τους ασθενείς παρακολουθούνται τα αιμοπετάλια. Αν ο αριθμός των αιμοπεταλίων πέσει κάτω από 50.000/ml, θα πρέπει να εισαχθούν στο νοσοκομείο για παρακολούθηση. Οι αιμορραγίες προλαμβάνονται με την χρήση διαφόρων μέτρων. Έτσι οι υποδόριες και οι ενδομυϊκές ενέσεις περιορίζονται στο ελάχιστο. Αν τυχόν είναι απαραίτητη η ενδομυϊκή χορήγηση ενός φαρμάκου, απαιτείται πίεση στο σημείο της ενέσεως για τουλάχιστον 5 λεπτά, για την πρόληψη του αιματώματος και το σταμάτημα της αιμορραγίας. Τα φάρμακα που προκαλούν διαταραχή της λειτουργίας των αιμοπεταλίων, όπως η ασπιρίνη, θα πρέπει να αποφεύγονται. Ο ασθενής θα πρέπει επίσης να αποφεύγει τις αθλοπαιδίες για την αποφυγή τραυματισμού. Οποιαδήποτε περιοδική άσκηση πίεσεως σε κάποιο σημείο του σώματος θα πρέπει να αποφεύγεται για να μην δημιουργηθούν αιματώματα και πετέχειες. Η πίεση στον αεροθάλαμο του πιεσομέτρου κατά την λήψη της αρτηριακής πίεσεως πρέπει να είναι μικράς διάρκειας για τον ίδιο λόγο. Δίνονται επίσης στον άρρωστο συμβουλές να εφαρμόζει μέτρα πρόληψης της αιμορραγίας που μπορεί να δημιουργηθεί κατά το βίαιο καθάρισμα της μύτης (ρινορραγία). Η οδοντόβουρτσα του θρομβοπενικού ασθενούς, θα πρέπει να είναι μαλακή, και το καθάρισμα των δοντιών θα πρέπει να γίνεται με απαλές κινήσεις για την αποφυγή τραυματισμού των ούλων (ουλορραγία). Ο ασθενής επίσης δεν θα πρέπει να χρησιμοποιεί ξυριστική μηχανή με λεπίδα για την αποφυγή τραυματισμού του δέρματος του. Η πλέον κατάλληλη ξυριστική μηχανή

είναι η ηλεκτρική ξυριστική μηχανή. Τέλος, ο ασθενής με θρομβοπενία, θα πρέπει να αποφεύγει τροφές οι οποίες είναι δυνατόν να προκαλέσουν τραυματισμό του στόματος ή του οισοφάγου, πχ ψάρια. Όταν η θρομβοπενία οφείλεται σε ανεπαρκή παραγωγή αιμοπεταλίων, η συστηματική μετάγγιση αιμοπεταλίων έχει μειώσει την θανατηφόρα αιμορραγία κατά ποσοστό περισσότερο από 50%. Σκοπός της μετάγγισης αιμοπεταλίων, είναι η διατήρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε επίπεδα περισσότερα από 20.000/ml. Όταν αντιμετωπίζεται το ενδεχόμενο παρατεταμένης θρομβοπενίας, οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας σε εξετάσεις ιστοσυμβατότητας ώστε να είναι δυνατή η εξασφάλιση, συμβατών με τον τύπο τους, προϊόντων αίματος, σε περίπτωση που θα παρατηρηθεί αλλοευαιοθητοποίηση στα αιμοπετάλια τυχαίου δότη. Τα αιμοπετάλια μπορούν να παρασκευασθούν με πλάσμαφαίρεση φυσιολογικών τυχαίων δοτών.

Παρενέργειες της χημειοθεραπείας στο δέρμα.

Το δέρμα, είναι το τρίτο κατά σειρά που βλάπτεται από την τοξική δράση των κυτταροστατικών. Η τοξική δράση της χημειοθεραπείας πάνω στα φυσιολογικά κύτταρα του δέρματος, οφείλεται κατά κύριο λόγο στην ταχεία αναγέννηση αυτών των κυττάρων. Οι κυριότερες βλάβες που παρατηρούνται στο δέρμα είναι ο κνησμός, η ερυθρότητα, η ξηρότητα και τα εγκαύματα. Ο κνησμός είναι ένα ενοχλητικό σύμπτωμα που ταλαιπωρεί τον ασθενή που λαμβάνει χημειοθεραπεία. Ο κνησμός πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα, γιατί από το ξύσιμο του δέρματος από τον ασθενή, μπορεί να δημιουργηθούν επιμολύνσεις. Οι επιμολύνσεις του δέρματος μπορεί να εμφανίσουν σοβαρές επιπλοκές, αφού οι ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία είναι ως επί το πλείστον ουδετεροπενικοί. Ο κνησμός καταστέλλεται με την τοπική χορήγηση αντικνησμογδικών και αντιισταμινικών σκευασμάτων. Ταυτόχρονα, πρέπει να εξηγούνται στον ασθενή, οι σοβαρές επιπλοκές που μπορούν να παρουσιαστούν από τις εκδορές που πιθανώς θα εμφανιστούν, και συμβουλεύεται να αποφεύγει το ξύσιμο του δέρματος.

Αντι αυτού, μπορεί να πιέζει μαλακά το σημείο του κνησμού με τις ρώγες των δακτύλων, ελατώνοντας έτσι το σύμπτωμα αυτό. Σε ξηρότητα του δέρματος χρησιμοποιείται σκεύασμα (lotion) που ενυδατώνει το δέρμα. Άλλες φορές, παρατηρούνται ρωγμές και λύση της συνέχειας του δέρματος σε ασθενείς που παίρνουν χημειοθεραπεία. Οι λύσεις της συνέχειας του δέρματος (όπως έχει αναφερθεί και στο κεφάλαιο της λευκοπενίας), πρέπει να αντιμετωπίζονται σαν τραύματα, και είναι απαραίτητη η απολύ-

μανση τους. Το δέρμα του ασθενούς πρέπει να διατηρείται καθαρό και είναι απαραίτητη η καθημερινή καθαριότητά του. Οι ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία, θα πρέπει να αποφεύγουν την έκθεση σε ηλιακές ακτίνες ή την έκθεση σε τεχνητές υπεριώδεις ακτίνες. Αυτό γιατί το δέρμα τους ευαίσθητοποιείται και μπορεί να εμφανιστούν σοβαρά εγκαύματα. Τέλος, μερικές φλέβες, κατά την ενδοφλέβια χορήγηση κυτταροστατικών, μπορεί να πάρουν σκούρο χρώμα. Εξηγείται στον άρρωστο ότι αυτό το φαινόμενο δεν είναι ανυσηχτικό, και ότι μετά από ορισμένο χρονικό διάστημα, οι φλέβες θα πάρουν το κανονικό τους χρώμα. Γενικά τα προβλήματα που παρουσιάζονται από το δέρμα είναι προσωρινά, και η παρενέργεια αυτή λήγει με το τέλος της χημειοθεραπείας.

Αλωπεκία.

Η εμφάνιση αλωπεκίας, οφείλεται στην τοξική επίδραση των κυτταροστατικών, στις ρίζες των τριχών. Η τριχόπτωση δεν γίνεται ευκολα δεκτή από τον άρρωστο και γι' αυτό χρειάζεται ψυχολογική υποστήριξη. Πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας, ο άρρωστος θα πρέπει να ενημερωθεί για την παρενέργεια αυτή. Η ψυχολογική υποστήριξη περιλαμβάνει την βοήθεια προς τον άρρωστο να δεχθεί την αλλαγή του σωματικού του ειδώλου. Καλό είναι να γίνεται από πριν εξακρίβωση ότι ο άρρωστος κατάλαβε ότι τα μαλλιά του ή οι τρίχες του προσώπου του ή του σωματός του μπορεί να πέσουν κατά την διάρκεια της θεραπείας (Καλό είναι ο άρρωστος να υπογράφει ότι ενημερώθηκε). Το πρόβλημα είναι μεγαλύτερο αν πρόκειται για γυναίκα. Στην περίπτωση αυτή, πρέπει να δοθεί μεγαλύτερη βάση στην ψυχολογική υποστήριξη της ασθενούς. Ο ασθενής ή η ασθενής, θα πρέπει να ενημερώνονται ότι η αλωπεκία θα είναι προσωρινή, και ότι τα μαλλιά τους θα ξαναβγούν και θα είναι διαφορετικής υφής, χρώματος και ποιότητας. Πρέπει να τονίζεται ότι είναι προτιμώτερο να χάσει για λίγο τα μαλλιά του/της και να θεραπευθεί, παρά να μείνει χωρίς θεραπεία. Καλό είναι, αν αισθάνεται καλύτερα, να έχει καλυμμένο το κεφάλι, και μπορεί να φοράει καπέλο περούκα ή τουρμπάνι. Η περούκα μπορεί να χρησιμοποιηθεί, και καλό θα είναι να κατασκευάζεται από τα ίδια του/της τα μαλλιά, τα οποία παίρνονται πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας. Για να μειωθεί η τριχόπτωση, συνίσταται στον άρρωστο να μην λούζεται τακτικά και να μην χρησιμοποιεί βούρτσα με σκληρές τρίχες. Η αλωπεκία μειώνεται επίσης αν κατά την διάρκεια της θεραπείας εφαρμοστεί υποθερμία του κρανίου με κάσκα ψύξης. Εκτός από την κάσκα ψύξης, μπορεί να εφαρμοστεί ελαστικός επίδεσμος ή παγοκύστη στο κεφάλι 10 - 15 λεπτά

πριν και μετά την χημειοθεραπεία, ώστε να προκληθεί αγγειοσυσπασση (σε χρήση παγοκύστης ή κάσας ψύξεως) με αποτέλεσμα να έχουμε χαμηλότερη πυκνότητα κυτταροστατικού στα αγγεία του κρανίου που αιματώνουν τις ρίζες των τριχών. Όταν αρχίσει η τριχόπτωση, το κεφάλι του ασθενούς καλό είναι να αποτριχώνεται και να χρησιμοποιούνται κασκόλ, περούκες, καπέλα κλπ. Παράλληλα, βοηθείται ο άρρωστος να εκφράσει τα συναισθήματά του όσον αφορά την αλλαγή του σωματικού του ειδώλου. Τέλος, κατά την διάρκεια της θεραπείας με κυτταροστατικά, πρέπει να αποφεύγονται οι περμανάντ και οι βαφές των μαλλιών.

Νευροτοξικότητα.

Η νευροτοξικότητα είναι μια σοβαρή παρενέργεια, η εμφάνιση της οποίας επιβάλλει την διακοπή της θεραπείας ή την αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος. Νευροτοξικότητα δεν παρουσιάζεται σε όλα τα κυτταροστατικά. Λίγα είναι εκείνα που εμφανίζουν νευροτοξικότητα πχ Vincristine (Οncovín). Η νευροτοξικότητα των κυτταροστατικών, μπορεί να είναι κεντρικού, αισθητικού, ή μικτού τύπου, και αφορά το κεντρικό ή το περιφερειακό νευρικό σύστημα, ή ακόμα και το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Επομένως χρειάζεται μεγάλη προσοχή κατά την χορήγηση φαρμάκων που μπορούν να εμφανίσουν νευροτοξικότητα. Η πιο απλή μορφή νευροτοξικότητας, είναι η ήπια περιφερική νευροπάθεια, η οποία εμφανίζεται με αιμωδίες των δακτύλων των χεριών και/ή των ποδιών. Η εμφάνιση των πρώτων αυτών σημείων νευροπάθειας, αποτελεί οδηγό σημείο για την ρύθμιση της δόσεως, την μείωση ή την διακοπή της. Άλλο ένα πρώιμο σημείο νευροτοξικότητας είναι η μείωση του αχιλλείου τενοντίου αντανεκλαστικού. Επομένως ο ασθενής που βρίσκεται σε θεραπεία με κυτταροστατικά που προκαλούν νευροτοξικότητα, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για την εμφάνιση των δύο σημείων νευροπάθειας (αιμωδίες δακτύλων - ελάτωση αχιλλείου τενοντίου αντανεκλαστικού). Άλλες σοβαρότερες μορφές νευροπάθειας περιλαμβάνουν μυικούς πόνους, αισθητικές διαταραχές, ατονία, και γενικευμένη κινητικού τύπου αδυναμία. Ο ασθενής που εμφανίζει συμπτώματα νευροπάθειας, αντιμετωπίζεται με την χρήση μέτρων ασφαλείας για την προστασία του από διάφορους παράγοντες. Έτσι, ένας άρρωστος που παρουσιάζει αιμωδίες δακτύλων, λόγω της μειωμένης αισθητικότητας στην περιοχή αυτή, υπάρχει κίνδυνος να τραυματιστεί ή να καεί, αν κάνει χρήση επικίνδυνων παραγόντων όπως κοφτερά ή πολύ ζεστά αντικείμενα. Αν ο ασθενής παρουσιάσει ζαλάδες και ιλλίγγους, συνιστάται να κινείται προσεκτικά για την αποφυγή πτώσεως του. Όταν χρησιμοποιεί σκάλες, θα πρέ-

πει να χρησιμοποιεί τα κάγκελα για να πιάνεται σε περίπτωση χασίματος της ισορροπίας του. Επιπλέον, θα πρέπει να ληφθούν και επιπρόσθετα μέτρα προστασίας του αρρώστου. Έτσι συνίσταται η αποφυγή γλιστερών δαπέδων, η χρήση ταπέτων στην μπανιέρα ώστε να μην υπάρχει κίνδυνος απώλειας της ισορροπίας, καθώς επίσης και η χρήση χειρολαβής στο μπάνιο για τον ίδιο λόγο. Σε περίπτωση βαριάς ατονίας, γίνεται τοποθέτηση των μελών του αρρώστου σε κατάλληλη θέση για την αποφυγή επιπλοκών (κατακλίσεις, ατροφίες μελών). Σε αυτή τη περίπτωση συνίσταται τακτική κίνηση των διαφόρων μελών του αρρώστου για την αποφυγή κατακλίσεων καθώς επίσης και η χρήση φυσιοθεραπείας. Η φυσιοθεραπεία γίνεται με παθητικές κινήσεις και έχει σκοπό την πρόληψη της μυϊκής ατροφίας και της μυϊκής απώλειας. Άλλη μια σοβαρή παρενέργεια, λόγω της νευροπάθειας του ΑΝΣ, είναι η δυσκοιλιότητα που μερικές φορές μπορεί να φτάσει στην εμφάνιση ειλεού. Στην περίπτωση αυτή, συνίσταται η χρήση φαρμάκων που μαλακώνουν τα κόπρανα (υπακτικά), καθώς επίσης και η εκτέλεση καταλλήλων ασκήσεων των κοιλιακών μυών. (βλέπε κεφάλαιο περί δυσκοιλιότητας).

Ωτοτοξικότητα.

Πρόκειται για την τοξική επίδραση των κυτταροστατικών πάνω στο ακουστικό νεύρο. Η ωτοτοξικότητα δεν εμφανίζεται συχνά και σε όλα τα κυτταροστατικά. Ισχυρά ωτοτοξικά φάρμακα είναι η οισπλατίνη και η μεχλωραιθαμίνη. Οι τοξικές ενέργειες των κυτταροστατικών στην ακοή εκδηλώνονται με εμβοές και απώλεια της ακοής τόνων υψηλής συχνότητας. Πριν την έναρξη της θεραπείας με φάρμακα ωτοτοξικά, επιβάλλεται η εκτίμηση της ακουστικής οξύτητας του αρρώστου, με ακοόγραμμα. Επίσης συμβουλεύεται ο άρρωστος, να αναφέρει οτιδήποτε ενοχλήματα του παρουσιαστούν σχετικά με την ακοή του, όπως βόμβος στ' αυτιά, μείωση της ακοής, ίλιγγος κλπ. Σε περίπτωση ωτοτοξικότητας, συνίσταται η διακοπή του φαρμάκου, η διόρθωση της δοσολογίας, ή η αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος.

Ηπατοτοξικότητα.

Λόγω του ότι ο τόπος μεταβολισμού των περισσότερων κυτταροστατικών είναι το ήπαρ, σε πολλές περιπτώσεις χημειοθεραπείας, συχνά εμφανίζεται η σοβαρή αυτή παρενέργεια, η ηπατοτοξικότητα. Οι κυριότερες εκδηλώσεις της ηπατοτοξικότητας είναι η ηπατική κίρρωση και η ηπατική ίνωση. Κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας είναι απαραίτητος ο έλεγχος της λειτουργικότητας του ήπατος με έλεγχο των ηπατικών ενζύμων.

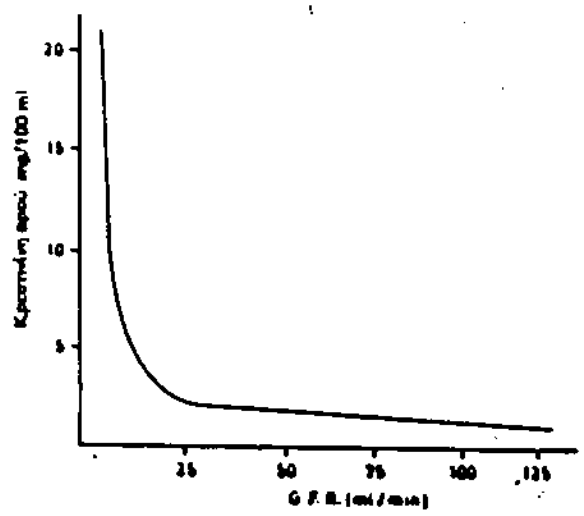
Ταυτόχρονα να παρακολουθείται ο άρρωστος για την εμφάνιση συμπτωμάτων ηπατοτοξικότητας όπως κοιλιακός πόνος, υψηλός πυρετός, διάρροια, ίκτερος. Στη περίπτωση αυτή λαμβάνεται ότα σοβαρά υπόψιν η συνέχιση της χημειοθεραπείας με το ίδιο δοσολογικό σχήμα. Στις περιπτώσεις αυτές, τροποποιείται η δοσολογία, με μείωση της δόσης, ή ακόμα και με διακοπή της. Όταν ένας άρρωστος αρχίζει χημειοθεραπεία με ηπατοτοξικά φάρμακα, επιβάλλεται ένας προηγούμενος έλεγχος του ήπατος. Σε περίπτωση δυσλειτουργίας, η αρχική δόση ελλοτώνεται στο μισό ή στο τέταρτο της συνηθισμένης. Σοβαρά προβλήματα ηπατοτοξικότητας εμφανίζονται αν ο άρρωστος κατά την διάρκεια της θεραπείας, κάνει χρήση αλκοολούχων ποτών. Ταυτόχρονη λήψη ηπατοτοξικών κυτταροστατικών και αλκοόλ, επιτείνουν την ηπατική βλάβη λόγω συνεργικής δράσης τους στο ήπαρ. Γι' αυτό το λόγο, ο άρρωστος που παίρνει χημειοθεραπεία, απαγορεύεται να κάνει ταυτόχρονη χρήση οινοπνεύματος. Παρόμοια δράση με το οινόπνευμα, μπορεί να παρουσιάσουν και ορισμένα φάρμακα με ηπατοτοξική δράση που παίρνει ο άρρωστος ταυτόχρονα (πχ παρακεταμόλη). Η λήψη οποιονδήποτε άλλων φαρμάκων θα πρέπει να γίνεται γνωστή πριν την έναρξη της θεραπείας, για την λήψη κατάλληλων μέτρων (πχ διακοπή του άλλου φαρμάκου, ή μείωση της δόσης του κυτταροστατικού).

Νεφροτοξικότητα.

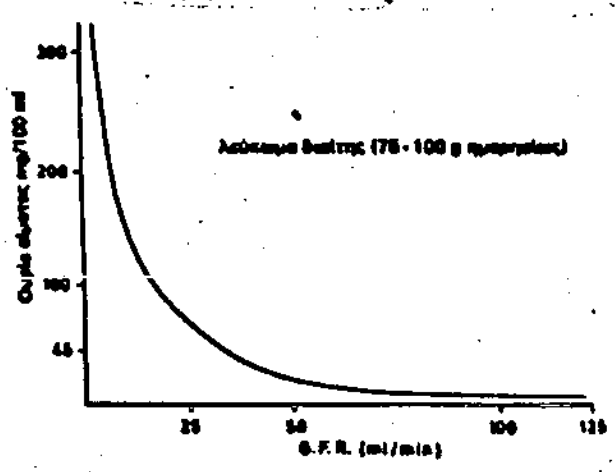
Η παρενέργεια αυτή σχετίζεται με την τοξική δράση των κυτταροστατικών πάνω στο ουροποιητικό σύστημα. Η ακεραιότητα του ουροποιητικού συστήματος, είναι ένας σημαντικός παράγοντας κατά την χημειοθεραπεία, και πρέπει να ελέγχεται πριν από την έναρξη της θεραπείας. Η τιμή της κάθαρσης της ενδογενούς κρεατινίνης (Creatinine clearance) είναι ένας σημαντικός δείκτης της νεφρικής λειτουργίας. Άλλος ένας σημαντικός δείκτης της νεφρικής λειτουργίας, είναι η συγκέντρωση ουρίας στο αίμα. Η συγκέντρωση ουρίας στο αίμα, είναι αντιστρόφως ανάλογη της κάθαρσης κρεατινίνης. Όσο χαμηλές τιμές κάθαρσης κρεατινίνης έχουμε, τόσο υψηλότερα επίπεδα ουρίας θα έχουμε στο αίμα. Η σχέση αυτή φαίνεται στον παρακάτω πίνακα της επόμενης σελίδας.

Επομένως, στον έλεγχο της νεφρικής λειτουργίας, θα πρέπει να περιλαμβάνεται και ο προσδιορισμός της ουρίας στο αίμα. Λόγω της αποβολής των περσοστέρων κυτταροστατικών από τους νεφρούς, είναι απαραίτητη η λειτουργία και των δύο. Αν δόσουμε κανονική δόση σε ασθενή με νεφρική ανεπάρκεια, τότε αυξάνονται τα τοξικά επίπεδα του κυτταροστατικού στο πλάσμα, πράγμα το οποίο μπορεί να αποβεί μοιραίο για την ζωή του ασθενή.

Πίνακας σχέσης πειραματικής διήθησης-καθάρσεως κρεατινίνης-ουγέντρωση ουρίας στο αίμα



Είκ.



Είκ.

νούς. Επομένως, σε νεφρική ανεπάρκεια, θα πρέπει να τροποποιείται η δοσολογία του κυτταροστατικού στο μισό ή στο τέταρτο της συνήθους δόσεως. Σημεία νεφροτοξικότητας των κυτταροστατικών, είναι η εμφάνιση ολιγουρίας, οιδήματος κλπ. Πριν από την χορήγηση νεφροτοξικού κυτταροστατικού, είναι απαραίτητη η προηγούμενη ενυδάτωση του αρρώστου, και η πρόκληση ταχείας και σε μεγάλης πυκνότητας διουρήσεως. Αυτό περιορίζει τις τοξικές παρενέργειες των κυτταροστατικών από τους νεφρούς. Αν κατά την διάρκεια της θεραπείας χρειαστεί περαιτέρω αύξηση της διουρήσεως, ιδιαίτερα αν ο άρρωστος δεν αποβάλλει ποσότητα ούρων ανάλογη της ενυδάτωσης, τότε χορηγείται ενδοφλεβίως μαννιτόλη ή φουροσεμίδη (Lasix). Ισχυρά νεφροτοξικά φάρμακα είναι η σισπλατίνη και η μεθοτρεξάτη. Εκτός από την βλάβη στους νεφρούς, μπορεί να εμφανιστούν βλάβες και σε άλλα σημεία του ουροποιητικού συστήματος. Η χορήγηση κυκλοφωσφάμιδης συνοδεύεται από βαριά αιμορραγική κυστίτιδα λόγω του ερεθισμού της ουροδόχου κύστεως από το φάρμακο. Ανάλογη δράση έχει και η ιφωσφαμίδη. Και σ' αυτή την περίπτωση επιβάλλεται ενυδάτωση του ασθενούς και η πρόκληση διουρήσεως, για την αραίωση του φαρμάκου στα ούρα. Επιπλέον, όταν χορηγούνται η κυκλοφωσφαμίδη και η ιφωσφαμίδη, δίνεται προφυλακτικά Uro-mitexan (Mesna) για την προστασία της ουροδόχου κύστεως. Ταυτόχρονα, παρατηρούνται τα ούρα του ασθενή για εμφάνιση αιματουρίας. Τέλος, ορισμένα φάρμακα όπως η αδριαμυκίνη και η νταουνορουμπικίνη, προκαλούν αλλαγή του χρώματος των ούρων σε κόκκινα. Σε χορήγηση αυτών των κυτταροστατικών, ενημερώνεται ο άρρωστος ότι το φαινόμενο αυτό είναι φυσιολογικό και να μην ανυποψιάσει αν δει τα ούρα του κόκκινα. Τέλος, ενημερώνεται ο άρρωστος για τα σημεία της νεφροτοξικότητας ή της τοξικότητας της ουροδόχου κύστεως ώστε να ειδοποιήσει τα κατάλληλα πρόσωπα για την πρόληψη αυτής της παρενέργειας.

Πνευμονική ίνωση.

Ορισμένα κυτταροστατικά προκαλούν βλάβη των κυψελίδων και του δι-άμεσου ιστού (πχ Bleomycin). Στις περιπτώσεις αυτές αναπτύσσεται βα-ριά πνευμονική ίνωση η οποία μπορεί να είναι θανατηφόρος για τη ζωή ασθενούς. Έτσι κατά την διάρκεια της θεραπείας με μπλεομυκίνη, παρακο-λουθείται ο ασθενής για συμπτώματα πνευμονικής βλάβης. Η βλάβη των κυ-ψελίδων εκδηλώνεται με δύσπνοια, βήχα, ταχυκαρδία και λεπτούς υγρούς ρόγχους. Η συχνότητα εμφάνισης πνευμονικής ίνωσης είναι αυξημένη σε ασθενείς με επιβαρυσμένη γενική κατάσταση (ύπαρξη πνευμονικής νόσου) και σε ασθενείς άνω των 70 ετών. Γι' αυτούς τους ασθενείς, η χορήγηση

μλεομυκίνης πρέπει να γίνεται με περίσκεψη. Ειδική αντιμετώπιση αυτής της παρενέργειας δεν υπάρχει. Έλεγχος της πνευμονικής λειτουργίας είναι αρκετός, και σε εμφάνιση βλάβης γίνεται διακοπή του φαρμάκου και αλλαγή του σχήματος. Για την πρόληψη αυτής της παρενέργειας, υπάρχει δόση ασφαλείας του συγκεκριμένου κυτταροστατικού (Bleomycin).

Καρδιοτοξικότητα.

Τοξική βλάβη πάνω στον καρδιακό μυ, έχει παρατηρηθεί μετά από χορήγηση χημειοθεραπείας. Τα κυτταροστατικά που προκαλούν καρδιοτοξικότητα είναι οι ανθρακυκλίνες (αδριαμυκίνη, νταουνομυκίνη). Η τοξικότητά τους είναι σοβαρή ιδιαίτερα όταν προϋπάρχει καρδιακή νόσος. Κατά την διάρκεια της θεραπείας με ανθρακυκλίνες ο ασθενής παρακολουθείται για την εμφάνιση καρδιοτοξικότητας. Η καρδιοτοξικότητα, εκδηλώνεται με την εμφάνιση αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας. Απαραίτητη είναι η ηλεκτροκαρδιογραφική παρακολούθηση του ασθενούς καθώς επίσης και η προσοχή για την εμφάνιση οιδημάτων, δυσπνοίας και κυάνωσης (συμπτώματα καρδιοτοξικότητας). Ειδική θεραπεία δεν υπάρχει. Και εδώ -όπως και στην περίπτωση της πνευμονικής ίνωσης- συνίσταται η περιορισμένη χορήγηση του φαρμάκου, και σε εμφάνιση καρδιοτοξικότητας, η διακοπή του και η αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος. Προφυλακτικά, γίνεται περιορισμός της λήψης υγρών από τον άρρωστο, καθώς επίσης και στέρση του χλωριούχου νατρίου από το διαιτολόγιο του (επειδή προκαλεί κατακράτηση ύδατος). Σε περίπτωση κατακράτησης ύδατος, γίνεται αποσυμφόρνηση της κυκλοφορίας με την πρόκληση διουρήσεως. Τέλος, ο ασθενής ενημερώνεται για τα συμπτώματα της καρδιοτοξικότητας, και συμβουλευεται να ειδοποιήσει τον γιατρό σε περίπτωση που αισθανθεί κάποια ενοχλήματα. Αν εμφανιστεί πνευμονικό οίδημα, αυτό αντιμετωπίζεται κατάλληλα (με οξυγονοθεραπεία, ενδοφλέβια χορήγηση μορφίνης, χορήγηση ισχυρών διουρητικών, δακτυλίτιδος κλπ).

Φωτοευαισθησία.

Μερικές φορές, κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας, μπορεί να εμφανιστεί φωτοευαισθησία. Στην περίπτωση αυτή, καλό είναι ο ασθενής να προστατεύεται από το δυνατό ηλιακό, και να κάνει χρήση γυαλιών ηλίου.

Παρενέργειες από το γεννητικό σύστημα.

Οι παρενέργειες αυτές έχουν σχέση με την τοξική δράση των κυτταροστατικών πάνω στους γεννητικούς αδένες. Οι παρενέργειες αυτές εξαρτώνται, εκτός από το είδος του φαρμάκου, και από την ηλικία του αρρώ-

στού και από τη γεννητική του κατάσταση. Τα κυτταροστατικά δεν επηρεάζουν γενικά την επιθυμία για σεξ. Η επιθυμία για σεξ επηρεάζεται από άλλους παράγοντες όπως το στρές κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας. Οι γυναίκες, κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας, μπορεί να παρουσιάσουν διαταραχές την εμμήνου ρύσεως. Οι κύκλοι μπορεί να είναι ανώμαλοι ή και να έχουμε τελείως αμηνόρροια. Μερικές φορές μπορεί να παρατηρηθεί στείρωση παροδική ή μόνιμη. Άλλες φορές μπορεί να παρουσιάζονται εξάψεις, ή κνησμός και ξηρότητα του κόλπου. Πρέπει να εξηγηθεί στην ασθενή ότι όλα αυτά τα συμπτώματα θα είναι παροδικά και ότι οποιεσδήποτε ανυσηχίες της είναι αβάσιμες. Ο κνησμός του κόλπου αντιμετωπίζεται με αντικνησμώδη φάρμακα. Πιθανή εγκυμοσύνη πρέπει να συζητείται με τον γυναικολόγο. Όπως έχουμε αναφερθεί στην αρχή, τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα αντενδείκνυται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης. Στους άνδρες, τα κυτταροστατικά μπορεί να μειώσουν την παραγωγή σπερματοζωαρίων από τους όρχεις, ή την κινητικότητά τους. Μπορεί ακόμη και να εμφανιστεί αζωοσπερμία. Η παρενέργεια αυτή μπορεί να είναι μόνιμη ή και παροδική. Πιο πιθανή πάντως, είναι η μόνιμη στείρωση. Πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας, ο άρρωστος θα πρέπει να ενημερωθεί για αυτή τη παρενέργεια. Θα πρέπει να ενημερωθεί επίσης για την αποταμίευση σπέρματος σε τράπεζες σπέρματος για να το χρησιμοποιήσει μελλοντικά. Η χρήση αντιουλληπτικών μέτρων είναι απαραίτητη για λόγους που ήδη έχουν αναφερθεί (τερατογένεση κλπ).

ΤΑ ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ (PARANEOPLASTIC SYNDROMES)

Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα (beyond tumor growth) μπορεί να παρουσιάσουν αλλόκοτα σημεία και συμπτώματα που μοιάζουν κυρίως με ενδοκρινικές, μεταβολικές, αιματολογικές ή νευρομυϊκές διαταραχές. Η σπουδαιότητα αυτών των συνδρόμων είναι ότι μπορεί να είναι η πρώτη εκδήλωση στην εμφάνιση όγκων, η πρώτη διάγνωση των οποίων μπορεί να επηρεάσει θετικά την πρόγνωση. Συχνά όμως, όλα τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα είναι εκδήλωση διάχυτης ή προχωρημένης νόσου. Η επιτυχής τους αντιμετώπιση όμως, μπορεί να παρέχει πιο πολλές ωφέλειες απ'ότι η μείωση της μάζας του όγκου μόνη της μπορεί να επιτύχει. Τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα αναφέρονται παρακάτω [πίνακας]. Τα κυριότερα από αυτά, θα εξεταστούν χωριστά.

Υπερασβεστιαϊμία

Η υπερασβεστιαϊμία είναι δυνατόν να παρατηρηθεί όταν υπάρχουν

εκτεταμένες οστικές μεταστάσεις, ή να προκληθεί από την παραγωγή ουσιών με δράση στο ασβέστιο του οργανισμού. Η υπερασβεστιαίμια συναντάται πιο συχνά στο μύελωμα, στον κάρκίνο του μαστού, του πνεύμονα, και περιστασιακά στον κάρκίνο του προστάτη, στα λεμφώματα και στην λευχαιμία. Τα συμπτώματα της υπερασβεστιαίμιας, περιλαμβάνουν σύγχυση, υπνηλία, ναυτία και έμετο, δυσκοιλιότητα, αφυδάτωση με πολυουρία και γενική κλινική επιδείνωση η οποία μπορεί εύκολα να μπερδευτεί με προϋούσα ασθένεια, ή νευρολογικές επίπλοκές του όγκου. Η πραγματική φύση αυτής της μεταβολικής επιπλοκής μπορεί να παραβλεφθεί, με αποτέλεσμα τον θάνατο από δευτεροπαθείς καρδιακές, νευρολογικές, και νεφρικές βλάβες. Η υπερασβεστιαίμια μπορεί να οφείλεται σε παραγωγή παραθυροειδοτρόπων παραγόντων, που μοιάζουν με παραθορμόνη, και προέρχονται από τον όγκο (κάρκινωμα πνεύμονα), σε οστεολυτικές στερόλες (κάρκινος μαστού), ή σε αυξημένη οστική απορρόφηση μετά από μετάσταση και νεοπλασματική καταστροφή του οστού (μύελωμα). Ο κύριος σκοπός της θεραπευτικής αγωγής για την ελάττωση του ασβεστίου, είναι η ενυδάτωση, με ισότονους ορούς για την προαγωγή της διούρησης σε 2-3 λίτρα/24ωρο σε συνδυασμό, με κατάλληλη αντινεοπλασματική αγωγή, με κινητοποίηση του ασθενούς, με καθορισμό μιας δίαιτας χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο και απηλλαγμένης γαλακτοκομικών προϊόντων, και με κατάλληλη θεραπεία των βακτηριδιακών λοιμώξεων. Αν ο ασθενής λαμβάνει ανδρογόνα ή οιστρογόνα για θεραπεία του μαστού, η θεραπεία αυτή πρέπει να σταματήσει. Παράγοντες σαν το κιτρικό νάτριο, αυξάνουν την νεφρική απέκκριση ασβεστίου, και τα ισχυρά διουρητικά όπως η φουροσεμίδη και το αιθακρινικό οξύ, αναστέλλουν επίσης την επαναρρόφηση ασβεστίου από τα νεφρικά σωληνάκια. Αυτά τα μέτρα όμως, δεν είναι κατάλληλα για ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία ή με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ή μπορεί να μην είναι επαρκή από μόνα τους. Θα πρέπει τότε να ληφθούν άλλα μέτρα όπως η χορήγηση γλυκοκορτικοειδών. Τα γλυκοκορτικοειδή φαίνεται να μειώνουν την απορρόφηση ασβεστίου από τα οστά. Χορήγηση φωσφόρου από το στόμα μπορεί να είναι αποτελεσματική, αλλά χορήγηση φωσφόρου ενδοαγγειακά είναι πολύ επικίνδυνη. Η Μιθραμυκίνη, ενδοφλεβίως, είναι άμεση και αποτελεσματική λύση για υπερασβεστιαίμια λόγω όγκου. Είναι φάρμακο εκλογής, σε περιπτώσεις όπου η έντονη ενυδάτωση δεν ενδείκνυται εξαιτίας της νεφρικής δυσλειτουργίας ή της υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας. Προυπάρχουσα πανκυτταροπενία, είναι μια συναφής αντένδειξη. Η καλσιτονίνη σολωμού, θα προκαλέσει επίσης μια γρήγορη πτώση της

συγκέντρωσης του ασβεστίου στο πλάσμα σε ταυτόχρονη χορήγηση με τα άλλα μέτρα που ειπώθηκαν παραπάνω. Σε γενικές γραμμές, η κινητοποίηση του αρρώστου ελλατώνει την οστική απορρόφηση, με αποτέλεσμα την πτώση του ασβεστίου του αίματος, ενώ η αποφυγή λήψεως γαλακτοκομικών προϊόντων, προλαμβάνει την αύξηση του ασβεστίου του αίματος, αφού όπως είναι γνωστό τα γαλακτοκομικά προϊόντα είναι πηγές πλούσιες σε ασβέστιο. Η χορήγηση φωσφόρου συνίσταται για τον απλό λόγο ότι η αύξηση του φωσφόρου του αίματος, προκαλεί την πτώση του επιπέδου του ασβεστίου στο αίμα. Τα παραπάνω προληπτικά και θεραπευτικά μέτρα όμως, δεν αποδίδουν αν δεν γίνει επιτυχημένη θεραπευτική αγωγή του υπευθυνού νεοπλάσματος.

Υπερφωσφαταιμία

Η υπερφωσφαταιμία μπορεί να παρατηρηθεί σαν μέρος του συνδρόμου της λύσης του όγκου. Η αύξηση του φωσφόρου του ορού, έχει σαν αποτέλεσμα την πτώση του ασβεστίου του αίματος με συνέπεια την εμφάνιση υπασβεστιαϊσμίας. Η υπασβεστιαϊσμία που προκαλείται, μπορεί να οδηγήσει σε νευρομυϊκή ευερεθιστότητα και τετανία. Γι' αυτό το λόγο γίνεται ευνόητο ότι η υπερφωσφαταιμία πρέπει να αντιμετωπίζεται κατάλληλα. Ο άρρωστος, σε εμφάνιση υπερφωσφαταιμίας, πρέπει να αποφεύγει τις τροφές που περιέχουν μεγάλες ποσότητες φωσφόρου. Τέτοιες τροφές είναι τα πουλερικά, το κρέας, τα δημητριακά, τα καρύδια, τα όσπρια, το γάλα και τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Τα φωσφορικά άλατα έχουν την τάση να καθιζάνουν στα νεφρικά σωληνάρια, όταν τα ούρα είναι αλκαλικά, με αποτέλεσμα την εμφάνιση λίθων φωσφορικών αλάτων. Σ' αυτή την περίπτωση αποφεύγεται χορήγηση ουσιών που αλκαλοποιούν τα ούρα. Ουσίες με ισχυρές αλκαλοποιητικές ιδιότητες, είναι το διττανθρακικό νάτριο και η ακεταζολαμίδη. Σε εμφάνιση υπερφωσφαταιμίας η χορήγηση τέτοιων ουσιών αντενδείκνυται. Επιπλέον, για να γίνεται αραίωση των φωσφορικών αλάτων στα ούρα, καλό είναι να συνιστάται στον άρρωστο η λήψη πολλών υγρών για την αύξηση της διούρησης. Ετσι αποφεύγεται η εμφάνιση λίθων στο ουροποιητικό σύστημα.

Υπερουρικαιμία

Η υπερουρικαιμία είναι δυνητικώς θανατηφόρο αποτέλεσμα της αύξησης του ουρικού οξέως, που έχει να κάνει με μερικούς καρκίνους, ιδιαίτερα μετά από αποτελεσματική θεραπεία με κυτταροτοξικά φάρμακα. Η υπερουρικαιμία είναι δυνατόν να επιταθεί από την καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων από τα κυτταροστατικά. Η υπερουρικαιμία που δεν διορθώνεται μπορεί να προκαλέσει ουρική νεφροπάθεια, και νεφρική ανεπά-

ρκεια. Η ουρική νεφροπάθεια σχετίζεται με καθίζηση του ουρικού οξέως στα άπω εσπειραμένα σωληνάρια, και στα αθροιστικά σωληνάρια, με προοδευτική απόφραξη τους και διακοπή της ροής των ούρων. Αυτή η διαδοχή των γεγονότων, μπορεί συχνά να αποφευχθεί με προφυλακτική ενυδάτωση του ασθενούς και αλκαλοποίηση των ούρων με τη χορήγηση διττανθρακικού νατρίου από το στόμα, ή ακεταζολαμίδης. Αν και η αλλοπουρινόλη δεν αντικαθιστά αυτά τα μέτρα, προφυλακτική της χορήγηση πρέπει να εφαρμόζεται σε ασθενείς με κάκοθη νεοπλάσματα που εμφανίζουν ανταπόκριση στην χημειοθεραπεία (ειδικότερα αν χαρακτηρίζονται από μεγάλη νεοπλασματική μάζα, με ζωηρή κυτταρική ανακύκλωση). Η χρήση αλλοπουρινόλης συνίσταται προφυλακτικά και σε αρρώστους με λευχαιμία, λεμφώματα, και μυελουπερπλαστικές διαταραχές. Αν δίνεται μερκαπτοπουρίνη, επειδή αυτή παρεμβάλεται στον μεταβολισμό των πουρινών και στον κύκλο του ουρικού οξέως, η δόση πρέπει να μειώνεται στο 1/4 με 1/3 της συνηθισμένης δόσεως, όταν αρχίζει η χορήγηση αλλοπουρινόλης. Περιτονιακή διάλυση ή αιμοδιάλυση ίσως χρειαστεί για να θεραπεύσει ήδη εγκατεστημένη ουρική νεφροπάθεια από κοινού με τα άλλα μέτρα. Για την πρόληψη της υπερουρικαιμίας απαιτείται τακτική παρακολούθηση του ουρικού οξέως του ορού του ασθενούς που λαμβάνει χημειοθεραπεία.

Ο πυρετός στον ασθενή με νεοπλασία

Ο πυρετός στον ασθενή με νεοπλασία, είναι συνηθισμένο φαινόμενο όταν παρουσιάζονται μεταστάσεις στο ήπαρ, και είναι συνηθισμένο σύμπτωμα του διάχυτου λεμφώματος. Ο πυρετός σ'αυτές τις περιπτώσεις μπορεί να έχει σχέση με την αύξηση των προσταγλαδινών, και μπορεί εύκολα να κατασταλεί με ινδομεθακίνη. Η ινδομεθακίνη είναι πιο αποτελεσματική από την ασπιρίνη ή την ακεταμινοφαίνη. Πριν υποτεθεί ότι ο πυρετός είναι αποτέλεσμα του νεοπλασματος, πρέπει να προηγηθεί μια λεπτομερής έρευνα για λοίμωξη. Ο χρυσός κανόνας, είναι ότι ο πυρετός που παρατηρείται, πρέπει να αποδίδεται σε λοίμωξη, μέχρι αποδείξεως του εναντίου. Στην διπλανή σελίδα παρατίθεται πίνακας με τα παρανεοπλασματικά σύνδρομα.

Αντιμετώπιση του πόνου

Οι κάκοθεις νόσοι μπορεί να προκαλέσουν πόνο λόγω αποφράξεως ενός κοίλου σπλάχνου, λόγω της καταστροφής της οστικής αρχιτεκτονικής ενός οστού που στηρίζει το βάρος του σώματος, λόγω διήθησης από τον όγκο μιας νευρικής ρίζας ή πλέγματος, ή λόγω διήθησης κάποιου ανατομικού χωρίσματος όπως του περιοστέου, κάποιας περιτονίας ή κάποιας σπλα-

χνικής κάψας. Μερικές φορές ο πόνος μπορεί να ελεγχθεί με μείωση της μάζας του όγκου, με ακτινοθεραπεία, χειρουργική επέμβαση ή χημειοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία είναι πιο αποτελεσματική σε οστικές μεταστάσεις. Η χειρουργική επέμβαση, μπορεί να παρακάμψει κάποια απόφραξη του εντέρου ή της χοληφόρου οδού. Η περιοχική, ενδοαρτηριακή χημειοθεραπεία, μπορεί να μειώσει τον πόνο σε ηπατικές μεταστάσεις στο 50 - 70% των ασθενών. Όμως πολύ συχνά, τα μέτρα αυτά είναι προσωρινά, και μερικώς αποτελεσματικά. Έτσι απαιτείται μη ειδική συμπτωματική αντιμετώπιση του πόνου. Η ασπιρίνη και η ακεταμινοφαίνη είναι τα πιο αποτελεσματικά φάρμακα που δεν ανήκουν στην κατηγορία των ναρκωτικών φαρμάκων

Πίνακας: The paraneoplastic syndromes

Syndrome	Usual Causes
Hypercalcemia	Breast, lung, renal, or prostatic carcinomas; multiple myeloma.
Cushing's syndrome	Lung, adrenal carcinomas.
Inappropriate ADH secretion	Lung carcinoma.
Hypoglycemia	Hepatoma, retroperitoneal sarcoma, insulinoma.
Hypertrophic osteoarthropathy	Bronchogenic carcinoma.
Erythrocytosis	Renal carcinoma.
Selective red cell aplasia of marrow	Thymoma.
Hyperthyroidism	Choriocarcinomas, teratocarcinomas.
Fever	Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma, hypernephroma, hepatoma.
Neuromyopathies	Lung, breast, thymus, and prostatic carcinomas.
Dermatomyositis	Lung, breast, and pancreatic carcinomas.
Coagulopathy and thrombophlebitis	Prostatic, pancreatic, and breast carcinomas.
Immunodeficiency	Myeloma, lymphoma, thymoma.
Nonmetastatic hepatic dysfunction	Renal carcinoma.

και σε συνδυασμό με την κωδεΐνη είναι χρήσιμα για περιπατητικούς ασθενείς. Τα ναρκωτικά αναλγητικά όπως μορφίνη και υδρομορφόνη, χρησιμοποιούνται κυρίως στα τελικά στάδια του καρκίνου, και ο φόβος ανάπτυξης

εθισμού σ'αυτά δεν αποτελεί αντένδειξη. Σε ασθενείς με επίμονο και επαναλαμβανόμενο πόνο, ένα κανονικό πρόγραμμα χορήγησης μικρών δόσεων τέτοιων φαρμάκων σε μεσοδιαστήματα 3 - 4 ώρων, μπορεί να επιτύχει καλύτερη ανακούφιση, απ'ότι μεγαλύτερες δόσεις σε αραιότερο χρονικό διάστημα. μεθαδόνη, έχει μια σχετικά μακρά διάρκεια δράσης (6 - 8 ώρες) και μια ισχυρότερη εντερική/παρεντερική αναλογία. Τα υδατικά σκευάσματα είναι μερικές φορές προτιμότερα, αν και δεν φαίνεται να έχουν πλεονεκτήματα έναντι του κοκταϊνλ Brompton ένα μίγμα πρωίνης, κοκαίνης, φαινοθειαζίνης και αιθυλικής αλκοόλης. Νευροχειρουργικές επεμβάσεις ενδύκνυνται σε ασθενείς που δεν απαντούν στα ανακουφιστικά μέτρα ή που έχουν νευροανατομικά εντοπισμένο πόνο, ο οποίος μπορεί να εκριζωθεί χωρίς την εμφάνιση νευρολογικής δυσλειτουργίας. Η εκτομή των οπισθίων ριζών του Νωτιαίου Μυελού είναι κατάλληλη για τμηματικό σωματικό πόνο της θωρακοκοιλιακής περιοχής, αλλά θα ήταν μη κατάλληλη εκλογή για πόνο που βρίσκεται σε έξαρση, εξαιτίας της απώλειας της αισθητικότητας που συνοδεύει την επέμβαση. Η διαδερμική χορδοτομή* είναι μια αποτελεσματική μέθοδος για ετερόπλευρο πόνο που εδράζεται σε τμήματα χαμηλότερα της άνω θωρακικής περιοχής. Η θαλαμοτομή (ως είναι χρήσιμη για τον έλεγχο του πόνου της κεφαλής και του προσώπου, όπως επίσης και η τομή κάποιας νευρικής οδού, όπως του τριδύμου, ή του νωτιαιοθαλαμικού δεματίου. Αποκλεισμός κάποιου σωματικού νεύρου ή νευρικού πλέγματος είναι χρήσιμος όταν ο ασθενής αρνείται κάποια αποτελεσματική νευροχειρουργική μέθοδο. Σε περίπτωση που ο ασθενής αποφασίσει κάποια νευροχειρουργική επέμβαση, πρέπει να υποστηρίζεται ψυχολογικά με κατάλληλο τρόπο. Σε χρήση οπιοϋχων αναλγητικών (μορφίνη), ίσως χρειαστεί η χορήγηση υπακτικών για αντιμετώπιση της δυσκοιλιότητας που προκαλούν η μορφίνη και τα παράγωγά της.

Γενικές αρχές χορήγησης κυτταροστατικών

Όλα τα φάρμακα πρέπει να διατηρούνται, να διαλύονται, και να χορηγούνται σύμφωνα με τις οδηγίες του κάθε σκευάσματος. Η διάλυση κάθε κυτταροστατικού, γίνεται μόνον στον διαλύτη που συνιστά η φαρμακευτική εταιρία. Τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα πρέπει να προετοιμάζονται προσεκτικά και να χορηγούνται μόνον από εξειδικευμένο προσωπικό. Όταν είναι δυνατόν, πρέπει να αποφεύγονται για έγχυση, φλέβες του αγκωνιαίου βό-

* Χορδοτομή Η χειρουργική αφαίρεση της προσθιοπλάγιας δέσμης του Νωτιαίου Μυελού για την ανακούφιση από τον πόνο του αντίθετου ημιμορίου.

θρου, του καρπού, της ράχης του χεριού και του βραχίονα ουστοίχα προς την πλευρά της μαστεκτομής.

Αντιμετώπιση της εξαγγείωσης των κυτταροστατικών

Η διήθηση του εξαγγειακού ιστού με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, μπορεί να προκαλέσει σοβαρή τοπική ιστική νέκρωση. Το μεγαλύτερο πρόβλημα συμβαίνει με την μεχλωραιθαμίνη, την βινκριστίνη, την βινβλαστίνη, την δακτινομυκίνη, την δοξορουβικίνη (αδριαμυκίνη), την νταουνομυκίνη, την μιθραμυκίνη, την μιτομυκίνη και την ντακαρμπαζίνη. Όταν υπάρχει υποψία διήθησης του εξαγγειακού ιστού από το κυτταροστατικό, η ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να διακόπτεται αμέσως, και πρέπει να γίνεται μια προσέγγιση του ποσού, της έντασης, και της έκτασης της εξαγγείωσης. Ταυτόχρονα, πρέπει να γίνεται αναρρόφηση 5 ml αίματος για να απομακρυνθεί ένα μέρος του φαρμάκου. Επιπλέον, γίνεται προσπάθεια απομάκρυνσης πρόσθετης ποσότητας φαρμάκου, με αναρρόφηση από τον υποδόριο ιστό. Στη συνέχεια γίνεται υποδόρια έγχυση 100 mg υδροκορτιζόνης και μετά επαλείφεται η περιοχή με κρέμα υδροκορτιζόνης 1%, και τοποθετείται άσπρη επίδεση. Κατ'άλλους, η χορήγηση αυτών των φαρμάκων δεν προτείνεται. Συμφωνα με άλλη θεωρία, ο ασθενής συμβουλεύεται να εφαρμόσει πάγο για 20 λεπτά, 4 φορές την μέρα, για 72 ώρες. Αυτό προκαλεί τοπική αγγειοσπασση, και μειώνει την απορρόφηση του φαρμάκου, στις πρώτες ώρες μετά την εξαγγείωση. Αν και η βλάβη αρχικά μπορεί να δείξει μόνον τοπική σκλήρυνση και μετά επιπόλαια δερματίτιδα, αυτό μπορεί να μας εξαπατήσει. Τα τελικά στάδια της εξαγγείωσης μπορεί να περιλαμβάνουν χρόνια εξέλκωση, σκλήρυνση με παρουσία πόνου και νέκρωση των μυών και των τενόντων, η οποία μπορεί να αποδιοργανώσει την λειτουργία του χεριού. Μετά από 72 ώρες, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθηθεί στενά από έναν πλαστικό χειρουργό. Με την παραπάνω προσέγγιση, μόνο 12 από τους 50 ασθενείς έχουν την απαιτούμενη επέμβαση. Αν παρουσιαστεί υπερβολικός πόνος ή ιστική νέκρωση, η χειρουργική εξαίρεση της διηθηθείσας περιοχής, ιδιαίτερα του υποδορίου ιστού, θα πρέπει να εκτελείται κανονικά. Για εγκατεστημένα έλκη με ιστική ίνωση, η απαιτούμενη αντιμετώπιση περιλαμβάνει μια ευρεία εξαίρεση του νεκρωτικού ιστού, με ένα μέρος υγιούς ιστού. Στην περιοχή του βραχίονα και της ράχης του χεριού, είναι απαραίτητη η κινητοποίηση των εκτατικών τενόντων, και η άμεση επικάλυψη με ένα συνθετικό μόσχευμα (Omiderm). Η χρήση δερματικού κρημού, αποφεύγεται όπου είναι δυνατόν. Σε κάθε περίπτωση εξαγγείωσης κυτταροστατικών, ανεξάρτητα της μεθόδου που θα χρησιμοποιηθεί για την

αντιμετώπιση της, θα πρέπει να εφαρμόζονται οι συστάσεις που αναφέρονται στις οδηγίες της συσκευασίας. Για ορισμένα κυτταροστατικά, υπάρχουν και τα αντίστοιχα αντίδοτα, σε περιπτώσεις εξαγγειώσεων. Αν υπάρχει ειδικό αντίδοτο για το φάρμακο που χρησιμοποιείται, αυτό πρέπει να υπάρχει στο τμήμα που γίνεται η χημειοθεραπεία, και να χορηγείται σε περίπτωση εξαγγειώσεως. Παρακάτω παρατίθεται πίνακας με ειδικά αντίδοτα διαφόρων κυτταροστατικών φαρμάκων.

Εξαγγεωθέντα φάρμακα	Αντίδοτα	Δόσεις
Dactinomycin	Θειικό άλας του νατρίου (Sodium thiosulfate) 10% (4 ml + 6 ml) με απεσταγμένο νερό (H ₂ O) ή Ascorbic acid ενέσιμο (50 mg/ml)	4 ml 1 ml
Daunorubicin	Διττανθρακικό νάτριο (Sodium bicarbonate) 8,4%	5 ml
Doxorubicin	(Διττανθρακικό νάτριο) Sodium bicarbonate 8,4%	5 ml
Methramycin	Dexamethasone (4 mg/ml)	1 ml
Mitomycin	EDTA (150 mg/ml) (sodium edatate)	1 ml
	Θειικό άλας του νατρίου (Sodium thiosulfate) 10% (4 ml + 6 ml) με απεσταγμένο νερό (H ₂ O) ή Ascorbic acid ενέσιμο (50 mg/ml)	4 ml 1 ml
Vinblastine	Διττανθρακικό νάτριο (Sodium bicarbonate) 8,4%	5 ml
Vincristine	ή Hyaluronidase (150 μ/ml)	1 ml
Carmustine	Normal saline Διττανθρακικό νάτριο (Sodium bicarbonate) 8,4%	5 ml

Πίνακας 17-1. Θεράματα που προτιμούν συχνά στην χημειοθεραπεία

Διαιτητική
Μεγιστοποιημένη
Μείωση
Μείωση C
Σταθεροποίηση

Απνοιακή-0
Ενβλαστική
Ενεργότητα
Δοσομετρική
Δοσομετρική

Συγχρονη τεχνολογία και χημειοθεραπεία

Η ανάπτυξη της τεχνολογίας, έχει βοηθήσει τον άρρωστο που κάνει χημειοθεραπεία, να την δέχεται εύκολα, άνετα, ανώδυνα και με ασφάλεια από διάφορες παρενέργειες. Τα σύγχρονα μέσα που παρέχονται σχετικά με την χημειοθεραπεία, περιλαμβάνουν από τα πιο απλά εξαρτήματα, ως τα πιο περίπλοκα. Έτσι, το προσωπικό που ασχολείται με αυτήν την δουλειά, έχει στην διάθεσή του όλα τα απαραίτητα αντικείμενα: Γάντια, ποδιές μιας χρήσεως, μάσκες, σύριγγες, βελόνες, υποκλειδίου καθετήρες, υποδορίου καθετήρες, αντλίες χορηγήσεως κυτταροστατικών, ρυθμιστές και ελεγκτές χορηγήσεως φαρμάκων κλπ. Το κεφάλαιο αφορά την χρήση διαφόρων τεχνολογικών συστημάτων για την πρόληψη των παρενεργειών της χημειοθε-

ραπείας, και κυρίως της εξαγγελίωσης. Με τις επανειλημμένες ενέσεις και φλεβοκεντήσεις, οι φλέβες μπορεί να γίνουν ευαίσθητες και να καταστραφούν ή να θρομβώσουν, οπότε σε χορήγηση συνεχούς χημειοθεραπείας να έχουμε εξαγγελίωση των φαρμάκων αυτών, και κατά συνέπεια την νέκρωση των γύρω ιστών. Για να αποφύγουμε την εξαγγελίωση, μια σωστή ενδοφλέβιος χορήγηση θα πρέπει να καθιερωθεί πριν την χορήγηση του φαρμάκου. Μια άνετη οδός ενδοφλέβιας χορήγησης κυτταροστατικών σε αρρώστους με καρκίνο, είναι ο Σιλαστικός καθετήρας (Silastic catheter), ο οποίος τοποθετείται χειρουργικά στην κεφαλική ή την σφαγίτιδα φλέβα, και προωθείται μέχρι την άνω κοίλη φλέβα, με το άνω άκρο του τοποθετημένο κάτω από το δέρμα, σ' ένα προσιτό σημείο εξόδου στο κατώτερο θωρακικό τοίχωμα. Το άνω άκρο του που αποτελείται από έναν θάλαμο από συνθετικό υλικό (Dacron), περιβάλλεται από συνδετικό ιστό, ο οποίος προστατεύει τον καθετήρα, και σχηματίζει φραγμό στην μόλυνση του αυλού. Φάρμακα, προϊόντα του αίματος, υγρά και σκευάσματα παρεντερικής διατροφής μπορούν να χορηγηθούν διαμέσου του καθετήρα. Από τον αυλό αυτού του καθετήρα, μπορεί να ληφθεί και αίμα. Έτσι αποφεύγεται ο πόνος και οι επιπλοκές των δύσκολων φλεβοκεντήσεων. Αυτοί οι καθετήρες μπορεί να παραμείνουν στην θέση τους για μακρό χρονικό διάστημα με χαμηλό ποσοστό μολύνσεων, έτσι ώστε το πρόβλημα της εξαγγελίωσης, της θρομβοφλεβίτιδας και των δύσκολων φλεβικών προσπελάσεων μπορεί να αποφευχθεί. Ένα άλλο συνολικά εμφυτευόμενο σύστημα ενδοφλέβιας χορήγησης έχει επίσης γίνει πρόσφατα διαθέσιμο (Porto-cath, Infusa-port). Αυτό είναι ένα άλλο σύστημα που χρησιμοποιείται προληπτικά σε μακροχρόνια θεραπεία, και έχει τις χρήσεις του σιλαστικού καθετήρα (αιμοληψίες, χορήγηση υγρών κλπ). Αυτοί τοποθετούνται και σε εξωτερικούς ασθενείς, και μπορεί να συνοδεύονται από μια μικρή ηλεκτρονική αντλία τσέπης, η οποία ελέγχει την χορήγηση του φαρμάκου. Άλλος υποκλείδιος καθετήρας, είναι ο καθετήρας Deltacath, ο οποίος έχει είτε τρεις αυλούς (tri-lumen), είτε δύο (bi-lumen). Από αυτούς τους καθετήρες είναι δυνατόν να γίνεται ταυτόχρονη χορήγηση 2 και 3 κυτταροστατικών ταυτόχρονα (πχ σε χημειοθεραπευτικά σχήματα), καθώς επίσης και ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων, υγρών, ή και ολικής παρεντερικής διατροφής. Άλλοι πιο απλοί υποκλείδιοι καθετήρες, είναι οι καθετήρες Secalon και Canafix οι οποίοι τοποθετούνται στην υποκλείδια ή στην σφαγίτιδα φλέβα, και προστατεύουν κι αυτοί από τις εξαγγελιώσεις των φαρμάκων και την συνεχή φλεβοκέντηση. Το μόνο μειονέκτημα αυτών των καθετήρων, είναι ότι έχουν

μόνο ένα αυλό, και έτσι δεν μπορεί να δοθούν από αυτούς ταυτόχρονα, φάρμακα που ίσως παρουσιάζουν μεταξύ τους κάποια αντίδραση, αν αναμιχθούν (ίζημα). Άπλοι στην καθημερινή τους χρήση είναι οι μικροί φλεβοκαθετήρες, οι οποίοι χρησιμοποιούνται συνήθως μόνο σε βραχύχρονα σχήματα (1 - 5 ημέρες) και έτσι η φλεβοκέντηση δεν είναι καθημερινή με αποτέλεσμα οι φλέβες να προφυλάσσονται, και ο άρρωστος να μην ταλαιπωρείται. Στο τέλος της κάθε θεραπείας, ο αυλός των καθετήρων θα πρέπει να ηπαρινίζεται με διάλυμα ηπαρίνης και φυσιολογικού ορού [1:10], ώστε να μην απόφρασσεται από πήγματα αίματος. Ένας άλλος τρόπος για την πρόληψη των εξαγγειώσεων των κυτταροστατικών, είναι η χρησιμοποίηση της ηλεκτρονικής αντλίας χορηγήσεως υγρών (Life care pump της Abbott). Αυτή ελέγχει το χρόνο ροής της έγχυσης του φαρμάκου και σε περίπτωση ύπαρξης κωλύματος, προειδοποιεί με χαρακτηριστικό προειδοποιητικό ηχητικό σήμα (alarm). Εκτός όμως αυτού του πλεονεκτήματος, η αντλία αυτή έχει και άλλα πλεονεκτήματα. Ρυθμίζει την ταχύτητα ροής του κυτταροστατικού με ακρίβεια, και έτσι γίνεται έγχυση της ακριβούς ποσότητας φαρμάκου, σε καθορισμένο χρονικό διάστημα. Έτσι αποφεύγεται η γρήγορη ή η καθυστερημένη χορήγηση κάποιου κυτταροστατικού, πράγμα το οποίο συμβαίνει πολλές, αν όχι όλες τις φορές, στα κοινά συστήματα ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών. Η αντλία επίσης, δεν επηρεάζεται από την ταυτόχρονη χορήγηση άλλων υγρών από τον ίδιο αυλό του καθετήρα, πράγμα το οποίο αποτελεί ένα ακόμη πλεονέκτημα. Ένας άλλος ρυθμιστής ροής φαρμάκων, είναι το σύστημα μικροσταγόνων dial-a-flow. Αυτό είναι πιο απλό στην χρήση, και ρυθμίζεται με το χέρι και όχι με ηλεκτρονικό σύστημα. Αποτελεί όμως καλό ρυθμιστή ροής, και χρησιμοποιείται όταν δεν υπάρχει αντλία. Άλλο σύστημα ελέγχου του όγκου του χορηγούμενου κυτταροστατικού, είναι το Veni-system. Αυτό αποτελείται από έναν θάλαμο συγκεκριμένης χωρητικότητας (ογκομετρικός θάλαμος) όπου τοποθετείται το κυτταροστατικό. Έτσι μετράμε καλύτερα το ποσό του κυτταροστατικού που πήρε ο άρρωστος. Μια και αναφέρουμε για την σύγχρονη τεχνολογία, θα άξιζε τον κόπο να αναφερθεί και αυτό. Η σύγχρονη τεχνολογία έχει κάνει έρευνες σχετικά με την ελεγχόμενη χορήγηση φαρμάκων στον ανθρώπινο οργανισμό. Έτσι, αντί να δίνεται μια ποσότητα φαρμάκου σε δόσεις με μεσοδιαστήματα κάποιων ωρών οπότε η συγκέντρωση του φαρμάκου θα παρουσίαζε μια φάση αιχμής και μια φάση πτώσης της συγκέντρωσης, έχει εφαρμόσει κάποιο άλλο σύστημα. Έτσι, η ποσότητα κάποιας φαρμακευτικής ουσίας έχει συμπυκνωθεί και έχει διοχετευθεί σε ένα περί-

βλημα από κάποιο συνθετικό υλικό (σιλικόνη, πολυμερές). Στη συνέχεια αυτή η "αντλία" εμφυτεύεται στον υποδόριο ή άλλο ιστό, και απελευθερώνει μια σταθερή ποσότητα φαρμάκου, επιτυγχάνοντας έτσι μια σταθερή συγκέντρωση κάποιου φαρμάκου στον οργανισμό. Αυτό το σύστημα ελεγχόμενης χορήγησης φαρμάκων έχει επεκταθεί και στην χημειοθεραπεία. Η πιο γνωστή μέθοδος, είναι η συσκευή που στηρίζει την λειτουργία της σε κάποια αντλία έγχυσης. Ένας τύπος των συσκευών αυτών, μεγέθους ενός δίσκου του χόκευ, εμφυτεύεται στην ηπατική αρτηρία και από εκεί εγχέει το κατάλληλο χημειοθεραπευτικό με σταθερό ρυθμό, και εμφανίζει καλύτερα αποτελέσματα. Αυτή η μέθοδος είναι κατάλληλη για ηπατικό καρκίνο είτε πρωτογενή είτε μεταστατικό. Ένα άλλο σύστημα με παρόμοιο μηχανισμό, είναι η εμφύτευση λεπτών μεμβρανών σκοπολαμίνης στο δέρμα της οπισθο-νωτιαίας περιοχής, οι οποίες ανακουφίζουν από τα συμπτώματα της ναυτίας που προκαλείται από την έντονη χημειοθεραπεία. Αυτά όμως τα συστήματα βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο. Αναφέρονται όμως εδώ, γιατί θα παίξουν ένα σημαντικό ρόλο στο μέλλον, όσον αφορά όχι μόνον την χημειοθεραπεία, αλλά και την χορήγηση των περισσότερων φαρμάκων.

Εκπαίδευση του αρρώστου

Το νοσηλευτικό προσωπικό κάθε αντικαρκινικού νοσοκομείου, εκτός από την διεκπεραίωση της νοσηλείας, πρέπει να ενημερώσει και να εκπαιδεύσει σωστά τον άρρωστο που λαμβάνει χημειοθεραπεία, ώστε να δεχθεί με καλή ψυχολογία την κατάσταση του. Πρέπει να δίνονται πληροφορίες και οδηγίες σχετικά με την χημειοθεραπεία, τον λόγο επιβολής της, τον τρόπο διεκπεραίωσής της και οι κίνδυνοι που περικλείονται από αυτήν. Ο άρρωστος ενημερώνεται για τις παρενέργειες, και διδάσκεται τα συμπτώματα της τοξικότητας της χημειοθεραπείας. Έτσι ο άρρωστος πρέπει να προσέχει διάφορα συμπτώματα όπως:

- α) Εμφάνιση αίματος στα ούρα, στα κόπρανα, στα ούλα και στα εμέσματα.
- β) Εξάνθημα και πετέχειες στο δέρμα
- γ) Υπερπυρεξία
- δ) Κόπωση, δύσπνοια
- ε) Στοματαλγία
- ς) Αιμωδία ή υπαισθησία δακτύλων
- ζ) Αλλαγή στην συνήθεια αφοδεύσεως

Σε εμφάνιση κάποιου από αυτά τα συμπτώματα, ο άρρωστος θα πρέπει αμέσως να αναφερθεί στο γιατρό ή στο νοσολεύτη. Ταυτόχρονα, συνίσταται η ενημέρωση κάποιου συγγενούς ή φίλου σχετικά με την χημειοθεραπεία,

ώστε να μπορεί να προσφέρει κάποια σημαντική ψυχολογική υποστήριξη στον ασθενή. Τέλος συνιστάται στον ασθενή να διατηρήσει κάποια επαφή με το νοσοκομείο μετά την διεκπεραίωση της θεραπείας του, ώστε να προληφθούν οι "απώτερες" παρενέργειες της χημειοθεραπείας.

Η θρέψη στον καρκίνο

Εντονη κατάσταση ανεπαρκούς θρέψεως, αυτή που λέγεται καχεξία της κακοήθους νόσου, είναι συχνά χαρακτηριστική της μεγάλης εξαντλήσεως που προκαλούν αυτές οι παθήσεις, καθώς επίσης και η χημειοθεραπεία. Η καχεξία αποδίδεται πολλές φορές στην ανορεξία και στην συνοδό απώλεια της γεύσεως ή στις ιδιαίτερες αποστροφές προς ειδικές γεύσεις και ιδιαίτερα το κρέας. Υπάρχουν άρρωστοι, στους οποίους η απώλεια βάρους, υπερβαίνει κατά πολύ την ποσότητα των θερμίδων που καταναλίσκονται. Η καλή διατροφή δίνει στον άρρωστο την ευκαιρία να παλαίψει για δύο πράγματα, για την αρρώστια του και για την θεραπεία της. Όσοι ασχολούνται με την διατροφή του αρρώστου που λαμβάνει χημειοθεραπεία, συμφωνούν πως η καλή διατροφή, βοηθά τους ασθενείς να ανταπεξέλθουν καλύτερα στις παρενέργειες της. Το καλύτερο είναι να διαλέξει ο άρρωστος μια διατροφή πλούσια σε θρεπτικά συστατικά και ανόργανα στοιχεία. Κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας, αλλά κυρίως λόγω του κακοήθους νοσήματος, υπάρχει απώλεια του λιπώδους ιστού και των πρωτεϊνικών αποθεμάτων από τον οργανισμό. Μια σωστή δίαιτα περιλαμβάνει δίαιτα με υψηλές θερμίδες, και δίαιτα με πολλές πρωτεΐνες για συμπλήρωση των πρωτεϊνικών αποθεμάτων που καταναλίσκονται. Οι πρωτεΐνες βοηθούν να αναπλαστεί το επιθήλιο του γαστρεντερικού συστήματος, τα μαλλιά, το δέρμα, ο αιμοποιητικός ιστός, καθώς και όλοι οι ιστοί που καταστρέφονται τόσο κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας όσο και λόγω της κακοήθους νόσου. Μερικοί πιστεύουν ότι κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας, ο οργανισμός πρέπει να παίρνει 50% περισσότερες πρωτεΐνες, και 20% περισσότερες θερμίδες. Μια σωστή δίαιτα περιλαμβάνει υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, λίπη, βιταμίνες, όπως και ανόργανα άλατα (ασβέστιο, φωσφόρο, σίδηρο, χαλκό, νάτριο, κάλιο, μαγνήσιο, ιώδιο, κοβάλτιο, κλπ). Μια σωστή δίαιτα, πρέπει να περιλαμβάνει και τις τέσσερις βασικές ομάδες τροφίμων στο καθημερινό σιτηρέσιο. Οι κατηγορίες αυτές είναι:

- α). Το γάλα και τα προϊόντα του. Βασικά συστατικά αυτής της κατηγορίας είναι το ασβέστιο οι πρωτεΐνες και η ριβοφλαβίνη (βιταμίνη Β₂).
- β). Κρέατα. Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει τα κρέατα τα πουλερικά τα ψάρια τα αυγά, και βασικά συστατικά αυτής της ομάδας είναι τα λευκώ-

ματα ο σίδηρος και θειαμίνη (βιτ. B_1). Στην ομάδα αυτή ανήκουν και τα όσπρια και οι ξηροί καρποί, με κύρια συστατικά τις φυτικές πρωτεΐνες και τις βιταμίνες νιασίνη και ριβοφλαβίνη (B_2), που αποτελούν εναλλακτική λύση για τα κρέατα, σε άτομα με μονόπλευρη διατροφή.

γ). Λαχανικά και φρούτα. Βασικά συστατικά αυτής της κατηγορίας, είναι οι βιταμίνες Α και C, και μικρές ποσότητες των άλλων βιταμινών και ανόργανων στοιχείων.

δ). Ψωμί και δημητριακά. Αυτά περιέχουν θειαμίνη (B_1), ριβοφλαβίνη (B_2), νιασίνη, σίδηρο, και φυτικά λευκώματα.

Λήψη υγρών

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κυτταροστατικά, η λήψη υγρών εκ μέρους του ασθενούς, θα πρέπει να είναι αυξημένη. Κι αυτό γιατί μερικά κυτταροστατικά επηρεάζουν την ουροδόχο κύστη και τους νεφρούς. Πριν από την χημειοθεραπεία, ο ασθενής θα πρέπει να ενθαρρύνεται να πίνει πολλά υγρά. Οι χυμοί, το τσάι, τα αναψυκτικά, οι σούπες, οι γρανίτες, το ζελέ, θεωρούνται υγρά. Τα οινοπνευματώδη ποτά θα πρέπει να εξετάζονται χωριστά λόγω της καταστολής που προκαλούν σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, και λόγω της συνεργικής τοξικής δράσης πάνω στο ήπαρ, που ασκούν με άλλα ηπατοτοξικά κυτταροστατικά. Η υπερθερμιδική διατροφή από το στόμα έχει άριστα αποτελέσματα εφόσον όμως είναι δυνατή. Οι περισσότεροι ασθενείς όμως, αρνούνται την λήψη της τροφής. Στην περίπτωση αυτή προτιμάται η παρεντερική διατροφή. Πέρα από την απώλεια λιπώδους ιστού και πρωτεϊνικών αποθεμάτων, οι άρρωστοι αυτοί παρουσιάζουν σημαντικό βαθμό αντιστάσεως στην ινσουλίνη, σε συνδυασμό με φυσιολογική ανοχή στην γλυκόζη. Σε χημειοθεραπεία, ή σε κακοήγη νεοπλάσματα, οι βιολογικές μεταβολές, μπορεί να συμβάλουν σε καθαρή απώλεια ενεργείας από τον φυσιολογικό ιστό. Η υπερθερμιδική θρέψη με ολική παρεντερική σίτιση (TPN), η οποία χρησιμοποιεί διαλύματα που βασίζονται κατά 50% σε γλυκόζη, σε μείγματα βασικών αμινοξέων, και βιταμινών, και η οποία παρέχει 3000 cal την ημέρα, χρησιμοποιείται για την αποκατάσταση των θρεπτικά εξασθενημένων αρρώστων, στους οποίους υπάρχει ελπίδα για έλεγχο του νεοπλάσματος με ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία, ή χειρουργική αφαίρεση. Η TPN δίνεται μέσω καθετήρα ο οποίος τοποθετείται στην άνω κοίλη φλέβα, και ενδείκνυται και σε ασθενείς με άλγος κατά την κατάποση, συρίγγια, και εντερική απόφραξη. Σε αρρώστους που έχουν χάσει 5 kg ή και περισσότερο του σωματικού τους βάρους, η TPN συνεπάγεται την αύξηση του βάρους τους κατά 5 kg, τις πρώτες 24 ώρες.

Πάντως η TPN δεν φαίνεται να ευνοεί την νεοπλασματική αύξηση.

Μέτρα ασφαλείας κατά την χρήση των κυτταροστατικών

Τα ασφαλή μέτρα για τον χειρισμό των κυτταροστατικών φαρμάκων μπορούμε να τα χωρίσουμε σε δύο φάσεις:

- A. Την φάση παραγωγής και
- B. Την φάση προετοιμασίας.

Φάση παραγωγής Η φάση αυτή αφορά τα μέτρα που παίρνονται από τις φαρμακευτικές εταιρίες κατά την παρασκευή των διαφόρων κυτταροστατικών. Κάθε παραγωγός εταιρία πρέπει να ξέρει - βάσει ερευνητικών στοιχείων - κατά πόσο τα κυτταροστατικά φάρμακα είναι ασφαλή, και ποιά μέτρα προφύλαξης πρέπει να παίρνει το προσωπικό που ασχολείται με την παραγωγή τους. Οι μολύνσεις που σχετίζονται με τα άτομα που ασχολούνται με την παραγωγή, γίνονται από δύο οδούς. Από το δέρμα, και από την αναπνευστική οδό. Από το δέρμα, η μόλυνση γίνεται με άμεση επαφή του κυτταροστατικού με το δέρμα, ενώ από την αναπνευστική οδό γίνεται με την εισπνοή διασκορπισμένων σωματιδίων φαρμάκων στον εισπνεόμενο αέρα. Κάθε εταιρία, πρέπει να περιορίσει τον αεροδιασκορπισμό των κυτταροστατικών κατά την παρασκευή τους. Στον χώρο εργασίας, πρέπει να υπάρχουν απαγωγές εστίες με ειδικά φίλτρα, τα οποία κατακρατούν τα σωματίδια των κυτταροστατικών, και δεν τα αφήνουν να διασκορπιστούν στο περιβάλλον. Επιπλέον, τα άτομα που απασχολούνται στην φάση παραγωγής, είναι εφοδιασμένα με ειδικές στολές, οι οποίες δεν επιτρέπουν την άμεση επαφή του κυτταροστατικού με το δέρμα. Επιπλέον, υπάρχει ενσωματωμένο ένα φίλτρο αέρα το οποίο φιλτράρει τον εισπνεόμενο αέρα, και έτσι δεν είναι δυνατή η μόλυνση από εισπνοή κυτταροστατικών.

Φάση προετοιμασίας

Αυτή η φάση περιλαμβάνει το στάδιο διάλυσης του φαρμάκου από το εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό των αντικαρκινικών μονάδων, μέχρι της χορήγησής του στον ασθενή. Βασική αρχή των προφυλάξεων κατά την φάση της προετοιμασίας, είναι η απαλλαγή του προσωπικού από τις καρκινογόνες και μεταλλαξιογόνες επιδράσεις, του κυτταροστατικού. Τα κυτταροστατικά θα πρέπει να ετοιμάζονται και να διαλύονται στον χώρο του φαρμακείου, σε ειδικό μέρος γι' αυτόν τον σκοπό. Επειδή όμως στα περισσότερα νοσοκομεία ο χώρος αυτός θεωρείται πολυτέλεια, τα κυτταροστατικά διαλύονται στους ορόφους ή στα εξωτερικά ιατρεία. Στις περιπτώσεις αυτές, θα πρέπει να υπάρχει ένα διαφανές διάφραγμα μεταξύ εργαζομένων

και χώρου προετοιμασίας των κυτταροστατικών. Ο χώρος αυτός - ο οποίος πρέπει να προορίζεται μόνον για την προετοιμασία των φαρμάκων αυτών -, πρέπει να είναι εφοδιασμένος με απαγωγό εστία (Laminar air flow), αν και καλό είναι ο χώρος αυτός να έχει καλό εξαερισμό. Η απαγωγός εστία πρόκειται για ένα είδος " απορροφητήρα " ο οποίος απορροφά τα σωματίδια του κυτταροστατικού, και τα φιλτράρει, εμποδίζοντας τα να διασκορπιστούν στον ατμοσφαιρικό αέρα. Κατά την διάλυση του κυτταροστατικού, πρέπει να λαμβάνονται μέτρα από το προσωπικό, ώστε να αποφεύγονται τα ατυχήματα σε βάρος τους, αλλά και σε βάρος των άλλων. Έτσι, κατά την διάλυση των κυτταροστατικών, απαιτείται μεγάλη προσοχή, για την ακριβή λήψη της δοσολογίας. Παραμικρό λάθος της δοσολογίας μπορεί να αποβεί μοιραίο για τον ασθενή, λόγω της τοξικότητας των φαρμάκων. Επιπλέον, το άτομο που ασχολείται με την διάλυση πρέπει να είναι πεπειραμένο, και να είναι εφοδιασμένο με ποδιά με μακρὰ μανίκια και γάντια, έτσι ώστε να αποφευχθεί τυχόν επαφή του φαρμάκου με το δέρμα του. Εκτός από αυτά, πρέπει να φοράει και μάσκα έτσι ώστε να μην αναπνέει τυχόν σωματίδια που διασκορπίζονται κατά την διάλυση. Σε μερικές περιπτώσεις, πρέπει να φοριούνται γυαλιά που εφαρμόζουν καλά, για την αποφυγή εκθέσεως των ματιών στα κυτταροστατικά. Προσθέτοντας διαλυτικό μέσα σε ένα φιαλίδιο, μπορεί να παρουσιαστεί δυσκολία και να εκτιναχθεί το φάρμακο εκτός φιαλιδίου. Γι' αυτό χρειάζεται μεγάλη προσοχή ώστε να δημιουργηθεί ίση πίεση μέσα στο φιαλίδιο και την σύριγγα, για να αποφύγουμε την εκτίναξη του φαρμάκου. Πριν την έναρξη της διάλυσης, ο πάγκος πρέπει να στρώνεται με απορροφητικό χαρτί, για να μην λερωθεί από τα κυτταροστατικά. Μετά την διαδικασία της διάλυσης, πρέπει να καθαρίζεται με οινόπνευμα 70% για να φύγουν τυχόν σταγονίδια που έχουν επικαθήσει πάνω του. Τα άχρηστα υλικά μαζεύονται με προσοχή, και πετιούνται σε ειδικό δοχείο με την ένδειξη " Προσοχή! Επικίνδυνα Υλικά ", το περιεχόμενο του οποίου αοτεφρώνεται σε κλιβάνους. Μετά την αφαίρεση των προστατευτικών γαντιών, τα χέρια πρέπει να πλένονται με άφθονο νερό και σαπούνι. Αν μολυνθεί οποιαδήποτε επιφάνεια του δέρματος, είναι απαραίτητο το πλύσιμο της μολυνθείσας περιοχής με νερό και σαπούνι. Αν μολυνθούν τα μάτια από κυτταροστατικό, είναι απαραίτητη η πλύση τους με άφθονο φυσιολογικό ορό και στη συνέχεια επίσκεψη σε οφθαλμίατρο. Προσοχή χρειάζεται η λήψη απεκκριμάτων του ασθενή, που μπορεί να περιέχουν αναλλοίωτα φάρμακα ή επικίνδυνους μεταβολίτες. Η απέκκριση των κυτταροστατικών από τα ούρα και τα κόπρανα πρέπει να είναι γνωστή, και

αυτά να απορρίπτονται κατάλληλα. Για την αποφυγή εξαγγειώσεως των φαρμάκων - για τον έλεγχο της βατότητας του καθετήρα - πρέπει πρώτα να γίνεται έγχυση φυσιολογικού ορού στην φλέβα, και μετά του ανάλογου κυτταροστατικού. Η χρήση κυτταροστατικού για τον έλεγχο της βατότητας του καθετήρα **ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ**. Τέλος, καλό είναι οι έγκυες γυναίκες, και ειδικότερα αυτές που βρίσκονται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης, να αποφεύγουν όλες τις φάσεις παραγωγής και προετοιμασίας για την αποφυγή μεταλλαξιογένεσεως και τερατογένεσεως. Τα παραπάνω μέτρα πρέπει να παίρνονται ανελλιπώς και από όλους, γιατί τα κυτταροστατικά, εκτός από την ωφέλεια που προκαλούν εναντίον των κακοήθων νόσων, είναι και ως ένα βαθμό καρκινογόνα.

Ψυχολογικές συνέπειες του καρκίνου στον ασθενή

Ακόμα και ο άρρωστος με θεραπεύσιμο καρκίνο αντιμετωπίζει σοβαρά ψυχολογικά προβλήματα. Το κύριο πρόβλημα είναι η επαναπροσαρμογή του στο οικείο περιβάλλον, η δυσκολία σεξουαλικής επαναπροσαρμογής ιδιαίτερα σε γυναίκες που υπέστησαν μαστεκτομή, καθώς και η δυσκολία στο να πεισθεί η κοινωνία ότι ο άρρωστος παραμένει χρήσιμο μέλος της. Μερικοί πάλι καρκινοπαθείς αποφεύγονται συστηματικά από τους άλλους συνανθρώπους τους, με τον φόβο ότι θα τους κολλήσουν καρκίνο. Η ψυχολογική επίπτωση είναι σοβαρότερη, αν δημιουργηθεί στον άρρωστο η ιδέα ότι έχει ανίατη κακοήθη νόσο. Αυτό είναι σοβαρότερο αν τα άτομα με κακοήθη νόσο, είναι νεαράς ή μέσης ηλικίας. Μια ωφέλεια της αντικαρκινικής θεραπείας (της χημειοθεραπείας), εκτός από τα ωφέλη που προκαλεί εναντίον των κακοήθων όγκων, είναι και η ελπίδα για βελτίωση που προσφέρει στον άρρωστο. Ακόμη και μια εικονική θεραπεία, μπορεί να τους κάνει να αισθάνονται ότι προσφέρουν στο κοινωνικό σύνολο και δεν έχουν απορριφθεί από αυτό. Οι αυτοκτονίες δεν είναι συχνές στους ανίατους καρκινοπαθείς, και απέναντι στον θάνατο με αυτοκτονία, προτιμάται η ελάχιστη προοπτική έστω της βραχυχρόνιας ζωής παρά του θανάτου. Με την εξέλιξη της νόσου, ο άρρωστος αποπίπτει σε διάφορα ψυχολογικά στάδια που περιλαμβάνουν την άρνηση, την εχθρικότητα, την απελπισία, και τελικά την αποδοχή του αναπόφευκτου. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να δίνει ελπίδα, κουράγιο, κατανόηση, συμπάθεια και υποστήριξη. Κατά την περίοδο αυτή, η σχέση με τον ασθενή και την οικογένειά του, βασίζεται σε μια ειλικρινή και τίμια επικοινωνία, και η γεμάτη ανθρωπιά φροντίδα και σκέψη, θα συμπεριλαμβάνονται ανάμεσα στις μείζονες ανακουφιστικές προσπάθειες που προσφέρονται από τον νοσηλευτή, αλλά και από τους οι-

κείους του. Μια τέτοια σχέση μπορεί να αναπτρώσει τις ελπίδες του ασθενούς παρά τα φτωχά αποτελέσματα της χημειοθεραπείας, οι οποίες ελπίδες είναι μειωμένες, λόγω του άγχους. Οι φόβοι οτου ασθενούς για εγκατάλειψη, εξάρτηση από τους άλλους, πόνο και απώλεια της ατομικότητάς ή της αξιοπρέπειας του, είναι πιο συχνοί παρά από το φόβο να δεχθεί το θάνατο. Η συνεργασία του νοσηλευτικού προσωπικού με το ιατρικό και το παραιατρικό προσωπικό, καθώς επίσης και με ιερείς και κοινωνικούς λειτουργούς, θα βοηθήσει τον ασθενή να αναλάβει σωματικά και ψυχικά. Οι περισσότεροι άρρωστοι με προχωρημένη κακοήγη νόσο, γνωρίζουν ότι θα πεθάνουν, και οι προσπάθειες αποκρύψεως της αλήθειας γίνονται αντιληπτές από τον άρρωστο, και του δημιουργούν αισθήματα δυσπιστίας και εχθρότητας εναντίον των οικείων του, εναντίον των ατόμων που έχει πιο πολύ ανάγκη τις τελευταίες στιγμές της ζωής του. Η ειλικρίνεια θα πρέπει να αποτελεί τον κανόνα. Πολλοί ασθενείς εκπλήσσουν το νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό καθώς και τις οικογένειές τους, εκφράζοντας ανακούφιση στην προθυμία κάποιου να συζητήσει μαζί τους το κυριότερο πρόβλημα τους, τον επικείμενο θανατό τους. Τέλος, όπου δεν υπάρχουν ελπίδες για θεραπεία, το νοσηλευτικό προσωπικό καθώς επίσης και οι κοινωνικοί λειτουργοί και οι ιερείς, τονίζουν στον άρρωστο ότι ο θανατός τους δεν συνεπάγεται το τέλος τους, αλλά την αρχή μιας άλλης ζωής, όπου ο καρκίνος δεν έχει καμμία θέση.

Φροντίδα ασθενούς με προχωρημένο καρκίνο στο σπίτι

Μερικοί ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, και οι οικογένειές τους, ίσως αποφανθούν ότι η τελική φάση της αρρώστιας τους να περάσει στο σπίτι τους, με τις ανέσεις του και την συμπαράσταση των συγγενών και φίλων τους. Πριν από την έξοδο του αρρώστου από το νοσοκομείο, πρέπει να εξεταστούν οι φυσικές και συναισθηματικές ανάγκες του. Είναι σημαντικό να εξασφαλιστεί μια ομαλή μετάβαση στο σπίτι, με το να προμηθευθεί από πριν, όλες τις απαραίτητες συσκευές και τα βοηθητικά μέσα υποστήριξης του. Η φροντίδα στο σπίτι δεν είναι κατάλληλη για όλους τους ασθενείς, αλλά πρέπει να καθορίζεται για κάθε ασθενή χωριστά. Η νοσηλεία στο σπίτι, περιλαμβάνει την ύπαρξη μιας ομάδας, από πρόσωπα που είναι υπεύθυνα για την υποστήριξη του ασθενούς (ψυχολογική, οργανική). Τα πρόσωπα που συμπεριλαμβάνονται είναι οι γιατροί, οι νοσηλευτές, οι διαιτολόγοι, οι επισκέπτες υγείας, καθώς επίσης και οι κοινωνικοί λειτουργοί και οι ιερείς. Ο συντονιστής αυτής της ομάδας, θα είναι το πρόσωπο που έχει απολάβει της πλήρης εμπιστοσύνης του ασθενούς.

νοῦς, είτε γιὰτρός είναι αυτός, είτε νοσηλευτής, είτε κοινωνικός λει-
 τουργός είτε οτιδήποτε άλλος. Η ομάδα αυτή δίνει πληροφορίες στον ασ-
 θενή για την ασθένειά του, του παρέχει όλα τα υποστηρικτικά μέσα που
 χρειάζεται σωματικά και ψυχολογικά, και του παρέχει την δυνατότητα να
 δεχθεί με όσο το δυνατόν ομαλό τρόπο, την ασθένεια και την κατάληξη
 της. Σε μερικές περιπτώσεις, η καθοδήγηση που παρέχεται με αυτόν τον
 τρόπο, είναι πιο σημαντική και πιο ωφέλιμη από τις ειδικές αντικαρκι-
 νικές θεραπείες που έχουν αναφερθεί. Η ποιότητα της φροντίδος, είναι
 καλύτερη όταν στηρίζεται στην αρχή ότι : πολλά μπορούν να γίνουν ακό-
 μη για τον ασθενή, εκεί όπου ελάχιστα μπορούν να γίνουν εναντίον του
 νεοπλάσματος.

Table - 2. Checklist of supplies and potential equipment
 needs for home care.

Bedroom

1. Adjustable electric bed with egg-crate mattress or sheepskin pad.
2. Beds-de commode, bedpan, urinal, and catheter equip-
 ment.
3. Oxygen tank, valve, humidifier, and mask.
4. Oral suction equipment.
5. Rubber doughnut or foam pillow.

Bathroom

1. Shower stool or bath bench and grab bars.
2. Elevated toilet seat.
3. Ostomy care supplies and disposable enemas.

Mobility aids

1. Wheelchair (collapsible).
2. Four-point walker or cane.

Medications

1. Analgesics
 - a. Oral tablets or liquids (eg, morphine sulfate solution, Brompton's mixture, Schlessinger's solution).
 - b. Parenteral premeasured narcotics in disposable sy-
 ringes with needles and alcohol sponges (eg, Tubex).
 - c. Suppositories (eg, hydromorphone [Dilaudid], 3 mg).
2. Antiemetics (eg, oral, parenteral, or suppository forms of
 phenothiazines).
3. Mouth care supplies (eg, hydrogen peroxide, viscous
 lidocaine, glycerin swabs, nystatin suspension or
 lozenges for candidiasis).
4. Nutritional liquid dietary supplements.

Γ. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ

ΙΣΤΟΡΙΚΟ Ι

Όνομα ασθενούς : Α. Σταυρ.

Ημερομηνία εισαγωγής : 2 - 5 - 1991.

Αιτία εισαγωγής : Εισαγωγή λόγω τοξικότητας από χημειοθεραπεία.

Παρούσα κατάσταση : Η ασθενής με διεγνωσμένο non - Hodgkin's λέμφωμα εντέρου, από τον Δεκέμβριο του '90 είχε υποβληθεί σε γαστρεκτομή και γαστρεντεροαναστόμωση κατά Billroth II. Βρίσκεται στην 8η εβδομάδα της χημειοθεραπείας με BACOP. Από την προηγούμενη της εισαγωγής, εμφανίζει πυρετό μέχρι 38° C. 18 ώρες προ της εισαγωγής εμφάνισε ναυτία και τάση για έμετο μετά από λήψη τροφής. Όλη τη διάρκεια της νύχτας είχε έντονο επιγαστρικό άλγος και τάση για έμετο, χωρίς αέρια. Από το πρωί άρχισε τους εμέτους και πήγε στο Νοσοκομείο Αμαλιάδας όπου ετέθη Levin και παραπέμφθηκε στο Π.Π.Γ.Ν.Π.

Γενική κατάσταση/Φυσική εξέταση : Εμφανίζει αδυναμία, καταβολή, και εύκολη κόπωση. Ξηρότητα του δέρματος και των επιπεφυκότων απ' την αντικειμενική εξέταση, ενώ ήπαρ, σπλήνας και λεμφαδένες είναι απηλάφητοι. Κοιλιά μαλακή και ευπίεστη και ευαίσθητα στο επιγαστρικό με αντανάκλαση στην οσφυϊκή χώρα και περιομφαλικά, χωρίς αναπηδύσα ευαίσθητα. Εντερικοί ήχοι, μειωμένοι στο αριστερό ημιμόριο της κοιλιάς. Εγινε Ro θώρακος και κοιλιάς. Η επίσχεση αερίων/κοπράνων, αποδίδεται από τους αιματολόγους σε παραλυτικό ειλεό λόγω της νευροτοξικότητας του Oncovin (Vincristine). Η ασθενής εισήχθη με Ht 30.7%.

Εργαστηριακά ευρήματα :	Ht 31.5%	Ουρία αιμ. 15mg/ml
	PLT 214.000/mm ³	ουρικό οξύ 5.7mg/ml
LDH 250mg/ml	WBC 640/mm ³	creatinine 0.8mg/ml
	ROLY 0%	κάλιο αιμ. 3.65mg/ml
	MONO 4%	γGT 15mg/ml
	TKE 112	Ca αιματος 9.95mg/ml

Ανάγκες του ασθενούς	Σκοπός της νοσηλευτικής φροντίδας	Προγραμματισμός της νοσηλευτικής φροντίδας	Εφαρμογή προγραμματισμού	Ελεγχος αποτελεσμάτων
Ναυτία - έμετος	Ελλότωση του αισθήματος της ναυτίας και του εμέτου, για ανακούφιση της ασθενούς	Χορήγηση αντιεμετικών-πρεμιστικών φαρμάκων από του στόματος, ή ενδοφλεβίως για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου	Χορήγηση μετοκλοπραμίδης ενδοφλεβίως. Primpelan.	Ελεγχος αποτελεσμάτων Λήξη της ναυτίας και του εμέτου.
Λευκοπενία	Προφύλαξη της άρρωστης από τις πιθανές πηγές λοίμωξης, και ταυτόχρονη έναρξη προφυλακτικής αντιμικροβιακής θεραπείας.	Αποφυγή εκθέσεως της σε λοιμογόνους παράγοντες (λοιμογόνο περιβάλλον)	Απομόνωση της άρρωστης σε μονόκλινο δωμάτιο, και απαγόρευση εισόδου στο δωμάτιο ατόμων που δεν φέρουν προφυλακτική χρήση μάσκας, ρόμπας και γαντιών.	Προφύλαξη της από λοιμώξεις.

<p>Χαμηλός Ητ-αναιμία Εύκολη κόπωση</p>	<p>Ανακούφιση από τα συμπτώματα της αναιμίας και ανάληψη του Ηε</p>	<p>Αποφυγή εκτέλεσης μυϊκής άσκησης για την αποφυγή αυξημένων αναγκών της περιφέρειας σε οξυγόνο. Διόρθωση του Ηε με παράγωγα αίματος</p>	<p>Ξεκούραση σε ήυχο θάλαμο και αποφυγή εγέρσεως από την κλίνη.</p>	<p>Ανοδος του Ηε</p>
<p>Δυσκοιλιότητα-Επίσχεση κοπράνων</p>	<p>λύση ειλεού, για αποκατάσταση της λειτουργίας του εντέρου.</p>	<p>Χορήγηση φαρμάκων που αποκαθιστούν τη λειτουργία του εντέρου.</p>	<p>Μεταγγίσεις πλυμένων ερυθρών. Χορήγηση γαστρογραφίνης - ελαφρών υπακτικών πχ λακτουλόζης. (Duphalac)</p>	<p>λύση ειλεού-Κένωση του εντέρου.</p>
<p>Επιγαστραλγία Πυρετός</p>	<p>Ανακούφιση από τον πόνο. Πτώση του πυρετού</p>	<p>Χορήγηση αναλγητικών Χορήγηση αντιπυρετικών φαρμάκων.</p>	<p>Χορήγηση μεφαιναμικού οξέως [Ronstan]. Χορήγηση Efigalm</p>	<p>Αναλγησία Πτώση του πυρετού.</p>

ΙΣΤΟΡΙΚΟ II

Όνομα ασθενούς : Τ. Ανδρέας

Αιτία εισαγωγής : Εισαγωγή λόγω τοξικότητας από χημειοθεραπεία.

Διάγνωση : Οξεία μυελογενής λευχαιμία.

Παρούσα κατάσταση : Ταλαιπωρημένος ασθενής με πυρετό από τριημέρου μέχρι 39° C, με ρίγος και κίτρινη απόχρωση.

Φυσική εξέταση : Ικτερική χροιά. Ηπαρ 45cm. Σπλήνας απηλάφητος. Τριζόντες ήχοι στις βάσεις του πνεύμονα άμφω και ρεγχάζοντες άμφω.

Ο άρρωτος παίρνει σχήμα Novantrone-Vepecid-Lyosten στις ακόλουθες δόσεις :

Amp Novantron 17 mg X 1

Amp Vepecid 50 mg X 1

Amp Lyosten 1 X 1 (προ κάθε χημειοθεραπείας)

Ο ασθενής παρουσιάζει από μέρες υπέρχρωση ούρων, αποχρωματισμό κοπράνων και ικτερική χροιά δέρματος και επιπεφυκώτων. Αργότερα, στο σχήμα Novantron-Vepecid προστέθηκε ARA-C μετά την χορήγηση του οποίου εμφανίστηκε άλγος στην περιπρωκτική περιοχή και την στοματική κοιλότητα.

Εργαστηριακές εξετάσεις:

WBC	1.1 X 10 ³ /ml
RBC	2.17 x 10 ⁶ /ml
HGB	8.0 g/dl
HCT	24.2 %
MCV	111.5
MCH	36.9
MCHC	31.1 g/dl
PLT	19 X 10 ³ /ml
ΠΟΛΥ	0 %
ΛΕΜΦΟ	0 %

Ανάγκες του ασθενούς	φροντίδας	σπλευτικής φροντίδας	τιομού	Ελεγχος αποτελεσμάτων
Πυρετός	Πτώση του πυρετού του αρρώστου.	Χορήγηση αντιπυρετικών φαρμάκων.	Χορήγηση Παρακεταμόλης ενδοφλεβίως. Aprotel.	Πτώση του πυρετού.
Χαμηλός αιματοκρίτης	Αύξηση του αιματοκρίτη του αρρώστου	Θεραπεία με υποκατάστατα αίματος για άνοδο του αιματοκρίτη.	Μετάγγιση ολικού αίματος.	Ανοδος του Ht.
Πνευμονία	Θεραπεία της πνευμονίας.	Λήψη πτυέλων για καλλιέργεια. Έναρξη αντιμικροβιακής αγωγής.	Χορήγηση θεραπευτικού αντιμικροβιακού σχήματος, που περιλαμβάνει: Briklin 1 x 2 Ftaizidime 2 x 3 και Mycostatin.	Δεν έγιναν γνωστά τα αποτελέσματα
Βήχας - απόχρεμψη	Ανακούφιση του ασθενούς από τον βήχα και την απόχρεμψη.	Χορήγηση αντιβηχικών καθώς επίσης και βλεννολυτικών-αποχρεμπτικών ουσιών.	Χορήγηση Sine Cod, Bisolvon, καθώς επίσης και έναρξη αναπνευστικής γυμναστικής για παροχέτευση των εκκρίσεων.	Ανακούφιση από τον βήχα, και αύξηση της αποχρέμψης.

<p>Ίκτερος</p>	<p>Μείωση χολερυθρίνης. Αποκατάσταση ηπατικής λειτουργίας.</p>	<p>Συντηρητική θεραπεία</p>	<p>Διαμόρφωση διαιτολογίου ππατοπαθούς.</p>	<p>Δεν έγιναν γνωστά τα αποτελέσματα.</p>
<p>θρομβοπενία</p>	<p>Αποφυγή αιμορραγιών. Αποκατάσταση των αιμοπεταλίων σε φυσιολογικό επίπεδο.</p>	<p>Χορήγηση παραγώνων αίματος.</p>	<p>Μεττάγγιση αιμοπεταλίων και παραγόντων πήξεως του αίματος.</p>	<p>Αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων.</p>
<p>Ναυτία - έμετος</p>	<p>Ελλάτωση του αισθήματος της ναυτίας και του εμέτου, για ανακούφιση του ασθενούς.</p>	<p>Χορήγηση αντιεμετικών-πρεμιστικών φαρμάκων από του στόματος, ή ενδοφλεβίως για την αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου.</p>	<p>Χορήγηση Lyosten 1x1 προ κάθε χημειοθεραπείας.</p>	<p>Λήξη της ναυτίας και του εμέτου.</p>
<p>Άλλος στόματος και περιπρωκτικής χώρας</p>	<p>Μείωση του άλγους των περιοχών αυτών.</p>	<p>Χορήγηση αναλγητικών</p>	<p>Χορήγηση Medamol των 30 mg.</p>	<p>Επίτευξη αναλγησίας.</p>

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	1
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	2
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	4
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ	5
ΜΙΤΩΣΗ - ΚΥΚΛΟΣ ΤΟΥ ΚΥΤΤΑΡΟΥ	6
ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΙΣΤΑΣΕΩΣ ΣΤΗΝ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	7
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΩΝ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΟ ΚΥΚΛΟ	9
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΩΝ	10
ΑΛΚΥΛΙΩΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ	12
ΥΔΡΟΧΛΩΡΙΚΗ ΜΕΧΛΩΡΑΙΘΑΜΙΝΗ	13
ΚΥΚΛΟΦΩΣΦΑΜΙΔΗ	15
ΧΛΩΡΑΜΒΟΥΚΙΔΗ	17
ΜΕΛΦΑΛΑΝΗ	19
ΜΠΟΥΣΟΥΛΦΑΝΗ	19
ΤΡΙΑΙΘΥΛΕΝΟΘΕΙΟΦΩΣΦΟΡΑΜΙΔΗ	20
ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛΙΤΕΣ	21
ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ	21
5-ΦΘΟΡΙΟΟΥΡΑΚΙΔΗ	24
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΠΟΥΡΙΝΗΣ	25
6-ΜΕΡΚΑΠΤΟΠΟΥΡΙΝΗ	26
6-ΘΕΙΟΓΟΥΑΝΙΝΗ	26
ΚΥΤΤΑΡΑΒΙΝΗ	27
5-ΑΖΑΚΥΤΙΔΙΝΗ	28
ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ ΦΥΤΩΝ	29
ΑΛΚΑΛΟΕΙΔΗ ΤΗΣ VINCA	29
ΒΙΝΒΛΑΣΤΙΝΗ	29
ΒΙΝΚΡΙΣΤΙΝΗ	30
ΒΙΝΤΕΣΙΝΗ	32
ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΗΣ ΠΟΔΟΦΥΛΛΟΤΟΞΙΝΗΣ	33
ΑΝΤΙΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΑ	34
ΑΚΤΙΝΟΜΥΚΙΝΗ-D	35
ΜΙΤΟΜΥΚΙΝΗ1-C	36
ΜΙΘΡΑΜΥΚΙΝΗ	37
ΜΠΛΕΟΜΥΚΙΝΗ	38
ΑΝΘΡΑΚΥΚΛΙΝΕΣ	40

ΑΔΡΙΑΜΥΚΙΝΗ	40
ΝΤΑΟΥΝΟΜΥΚΙΝΗ	42
ΑΚΛΑΡΟΥΒΙΚΙΝΗ	43
ΕΠΙΡΟΥΜΠΙΚΙΝΗ	43
ΡΟΥΒΙΔΑΖΟΝΗ	43
ΝΙΤΡΟΖΟΥΡΙΕΣ	44
ΛΟΜΟΥΣΤΙΝΗ	44
ΚΑΡΜΟΥΣΤΙΝΗ	45
ΣΕΜΟΥΣΤΙΝΗ	46
ΣΤΡΕΠΤΟΖΟΤΟΚΙΝΗ	46
ΕΝΖΥΜΑ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΑ ΑΛΛΑ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΑ	47
ΝΤΑΚΑΡΜΠΑΣΙΝΗ	47
ΙΦΟΣΦΑΜΙΔΗ	49
ΕΞΑΜΕΘΥΛΟΜΕΛΑΜΙΝΗ	50
ΔΙΒΡΩΜΟΜΑΝΝΙΤΟΛΗ	51
ΠΛΑΤΙΝΟΛΗ	51
L-ΑΣΠΑΡΑΓΙΝΑΣΗ	54
ΥΔΡΟΞΥΟΥΡΙΑ	55
ΠΡΟΚΑΡΒΑΖΙΝΗ	57
ΜΙΤΟΤΑΝΗ	58
ΡΑΖΟΞΑΝΗ	59
ΔΙΒΡΩΜΟΝΤΑΛΣΙΤΟΛΗ	59
ΣΥΤΕΜΠΙΝΑ	59
ΜΙΤΟΞΑΝΘΡΟΝΗ	60
ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	60
ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	63
ΑΝΟΣΘΕΡΑΠΕΙΑ	64
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	65
ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΣΤΟΥΣ ΙΣΤΟΥΣ	68
ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΩΝ	68
ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΩΝ	68
ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ	69
ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΩΝ	70
ΑΓΩΓΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗΣ	71
ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟ	71
ΝΑΥΤΙΑ-ΕΜΕΤΟΣ	71
ΔΙΑΡΡΟΙΑ	73

ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ	74
ΣΤΟΜΑΤΙΤΙΔΑ	74
ΑΝΟΡΕΞΙΑ	75
ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟ	76
ΑΝΑΙΜΙΑ	76
ΛΕΥΚΟΠΕΝΙΑ	78
ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ	81
ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ	82
ΑΛΩΠΕΚΙΑ	83
ΝΕΥΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ	84
ΩΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ	85
ΗΠΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ	85
ΝΕΦΡΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ	86
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΙΝΩΣΗ	88
ΚΑΡΔΙΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ	89
ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ	89
ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ ΤΟ ΓΕΝΝΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	89
ΤΑ ΠΑΡΑΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ	90
ΥΠΕΡΑΣΒΕΣΤΙΑΙΜΙΑ	90
ΥΠΕΡΦΩΣΦΑΤΑΙΜΙΑ	92
ΥΠΕΡΟΥΡΙΚΑΙΜΙΑ	92
Ο ΠΥΡΕΤΟΣ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΜΕ ΝΕΟΠΛΑΣΙΑ	93
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ	93
ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΩΝ	95
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΞΑΓΓΕΙΩΣΗΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΩΝ	96
ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	97
ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΤΟΥ ΑΡΡΩΣΤΟΥ	100
Η ΘΡΕΨΗ ΣΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ	101
ΛΗΨΗ ΥΓΡΩΝ	102
ΜΕΤΡΑ ΑΣΦΑΛΕΙΑΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΩΝ	103
ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΝΕΠΕΙΕΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΣΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ	105
ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΤΟΥ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟ ΚΑΡΚΙΝΟ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ	106
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ	108
ΙΣΤΟΡΙΚΟ I	109
ΙΣΤΟΡΙΚΟ II	112
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	115
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	118

- ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ -

- BERLYNE GEOFFREY Παθήσεις των νεφρών. Μετάφραση Α. Αβραμίδης - Α. Αντωνιάδης. Έκδοση E University Studio Press Θεσσαλονίκη 1980.
- ΓΑΡΔΙΚΑΣ Κ. Αιματολογία. Έκδοση 4η Επιστημονικές Εκδόσεις Γρηγ. Παρισιάνος Αθήνα 1981.
- CADMAN EDWIN, SPIVACK SAMUEL, HOHN DAVID, RAYNER ANTONY
" CURRENT " Oncology & Cancer Therapy. Edition 8th Edited by Lawrence W. Way APPLETON & LANGE San Francisco U.S.A. January 1988.
- CAMPELL WILLIAM, FRISSE MARK Manual Θεραπευτικής. Μετάφραση Μαυρικού. Έκδοση 24η Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας Αθήνα 1986.
- GOTH ANDRES Ιατρική Φαρμακολογία. Μετάφραση Μ. Μαρσέλου. Έκδοση 10η Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας Αθήνα 1982.
- HARRISSON Εσωτερική Παθολογία. Μετάφραση Α. Βαγιωνάκης-Δ. Βαρώνας. Τόμος Α Επιστημονικές Εκδόσεις Γρηγ. Παρισιάνος Αθήνα 1986
- JUNQUEIRA LUIS, CARNEIRO JOSE, LONG JOHN Βασική Ιστολογία Μετάφραση Π. Οικονομόπουλος. Τόμος Α Έκδοση 5η Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη Αθήνα 1988.
- ΚΟΣΜΙΔΗΣ ΠΑΡΙΣ Επείγουσα Θεραπευτική Ογκολογία Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας Αθήνα 1984.
- ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ ΤΑΝΙΑ Περιοδικό " Περισκόπιο της Επιστήμης " Η Τεχνολογία ελεγχόμενης χορήγησης φαρμάκων. Τεύχος 76 Εκδόσεις Σταύρος Πανέλης Μάιος 1985.
- ΜΑΛΓΑΡΙΝΟΥ Μ. Α. - ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΟΥ Σ. Φ. Νοσηλευτική Παθολογική Χειρουργική. Τόμος Β Μέρος 2ο Έκδοση 9η Εκδόσεις "Η ΤΑΒΙΘΑ" Αθήνα 1987.
- ΜΑΡΓΑΡΙΤΗΣ ΛΟΥΚΑΣ Κυτταρική Βιολογία. Έκδοση Β Εκδοτική παραγωγή " Επτάλοφος Α.Β.Ε.Ε." Αθήνα 1985.
- ΜΙΧΑΗΛ ΣΩΤ. Ιστολογία Έκδοση Β Θεσσαλονίκη 1986
- ΜΠΑΡΜΠΟΥΝΑΚΗ - ΚΩΝΣΤΑΝΤΑΚΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ Χημειοθεραπεία. Έκδοση Β Εκδόσεις " ΒΗΤΑ Medical Arts " Αθήνα 1989.

- ΜΠΑΡΜΠΟΥΝΑΚΗ - ΚΩΝΣΤΑΝΤΑΚΟΥ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ Περιοδικό Νοσηλευτική "Χημει-
οθεραπεία Τεύχος 5ο Εκδόσεις " Υγείας Θεράπεια " Σεπτέμ-
βριος - Οκτώβριος 1987.
- ΝΤΟΖΗ - ΒΑΣΙΛΕΙΑΔΟΥ Ι. Φαρμακολογία. Εκδόσεις Αφων Κυριακίδη Θεσ-
σαλονίκη 1985.
- ΠΛΕΣΣΑΣ ΣΤΑΥΡΟΣ Διαιτητική του ανθρώπου. Εκδόσεις Φάρμακον-Τύπος
Αθήνα 1988.
- ΣΑΧΙΝΗ - ΚΑΡΔΑΣΗ ANNA . ΠΑΝΟΥ ΜΑΡΙΑ Παθολογική και Χειρουργική Νο-
σηλευτική. Νοσηλευτικές Διαδικασίες. Τόμος 1ος Εκδόσεις
" ΒΗΤΑ Medical Arts " Αθήνα 1984.
- ΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Τα κυτταροστατικά στην θεραπεία του καρκίνου.
Επιστημονικές Εκδόσεις Γρηγ. Παρισιάνος Αθήνα 1984.

