

Pacjent onkologiczny w gabinecie lekarz  
POZ-działania niepożądane  
chemioterapii

Joanna Streb

# Działania niepożądane chemioterapii

- Powikłania skórne
- Wyłyśnienie
- Wynaczynienia
- Zapalenie śluzówek
- Nudności i wymioty
- Pneumotoksyczność
- Niedokrwistość
- Neutropenia
- Gorączka neutropeniczna
- Kardiotoksyczność
- Nefrotoksyczność
- Neurotoksyczność



# Powikłania dermatologiczne

# Powikłania dermatologiczne

- Wypadanie włosów (większość cytostatyków)
- Nadwrażliwość na światło (np. 5-fluorouracyl, dakarbazyna, metotreksat)
- Rumień, przebarwienia i odbarwienia, pokrzywka
- Owrzodzenia skóry
- Reakcje twardzinopodobne i liszajopodobne
- Martwica skóry i tkanek głębiej leżących po wynacznieniu leku



Wyłysienie po chemioterapii

## Drugs that May Cause Chemotherapy-Induced Alopecia

Drug Class	Drug and Incidence of Hair Loss		
Antimicrotubules	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabazitaxel (10%)</li> <li>• Docetaxel (56%-76%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eribulin (45%)</li> <li>• Ixabepilone (48%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paclitaxel (87%)</li> </ul>
Anthracyclines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Doxorubicin (not defined)</li> <li>• Epirubicin (70%-96%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Idarubicin (25%-30%)</li> <li>• Daunorubicin (&gt;10%)</li> </ul>	
Alkylating Agents	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cisplatin &lt;1%</li> <li>• Bendamustine &lt;1%</li> <li>• Busulfan (17%)</li> <li>• Carboplatin (2%-3%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ifosfamide (83%-90%)</li> <li>• Melphalan (not defined)</li> <li>• Oxaliplatin (3%)</li> <li>• Temozolomide (55%)</li> </ul>	Frequency not defined: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cyclophosphamide</li> <li>• Lomustine</li> <li>• Procarbazine</li> <li>• Methchloroethamine</li> <li>• Dacarbazine</li> </ul>
Antimetabolites	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fluorouracil (dependent on rate/duration of therapy)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gemcitabine (15%-16%)</li> <li>• Floxuridine (1%-10%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Capecitabine (6%)</li> </ul>

Source: Lacy, et al. Drug Information Handbook, 19th ed. 2010-2011.



Wyłysienie po chemioterapii



Hyperpigmentacije





**Hyperpigmentacije**

# Wynacznienia cytostatyków

# Wynaczynienie cytostatyku

- niezamierzone przedostanie się leku poza naczynie żyłne do tkanek otaczających
- mogą prowadzić do:
  - miejscowych stanów zapalnych
  - owrzodzeń
  - martwicy



# Mechanizm uszkodzenia tkanek

## Leki uszkodzające

- Doksorubicyna
- Epirubicyna
- Docetaksel
- Paklitaksel
- Winorelbina
- Winblastyna
- Winkrystyna
- Cisplatyna w dużych stężeniach

## Leki drażniące

- Bleomycyna
- Karboplatyna
- Etopozyd
- Ifosfamid
- Irinotekan

# Objawy wynaczynienia

- Obrzęk i zaczerwienienie (w ciągu kilku godzin)
- Wzrost ucieplenia
- Podskórny naciek, któremu zazwyczaj towarzyszy intensywny ból
- Martwica i owrzodzenie – 25 % wszystkich wynaczynień (1-4 tygodni)



**Wynaczynienie cytostatyku**

# Postępowanie w wynaczynieniach

- Natychmiastowe przerwanie podawania kroplówki
- Przed usunięciem igły próba aspiracji płynu pozostałego w naczyniu
- Zimne okłady lub lód (wyjątek leki z grupy alkaloidów *Vinca*- ciepłe okłady) przez 15-20 min 4x w ciągu doby przez 24-48h
- W każdym przypadku- unieruchomienie i elewacja kończyny przez co najmniej 2 doby
- Interwencja chirurgiczna w razie potrzeby

# Zespół „ręka-stopa”





# Zespół „ręka stopa” – *palmar-plantar erythrodysesthesia*

- Dermatoza wywoływana przez toksyczne działanie niektórych chemioterapeutyków i leków biologicznych
- Pojawia się zazwyczaj 2-12 dni po rozpoczęciu leczenia
- Przykładowe leki: Xeloda (kapecytabina) , Caelyx (doksorubicyn liposomalna), Nexavar (sorafenib), Sutent (sunitinib)

# Zespół „ręka-stopa”



## Stopień 1

Dreńwienie, zaburzenia czucia, parestezja, mrowienie, bezbolesny obrzęk lub rumień



## Stopień 2

Bolesny rumień i obrzęk stóp i/lub dłoni upośledzający codzienną aktywność



## Stopień 3

Wilgotne łuszczenie, owrzodzenia, pęcherze lub silny ból lub ciężki dyskomfort uniemożliwiający pracę i codzienną aktywność

# Zespół „ręka-stopa”



©ELSEVIER, INC. - ELSEVIERIMAGES.COM



# Zapobieganie zespołowi „ręka-stopa”

- Chłodzenie dłoni i stóp w trakcie wlewu chemioterapii
- Profilaktyka przy użyciu pirydoksyny 50 mg p.o. 3x dziennie
- Unikanie ekspozycji na ciepło (sauna, słońce)
- Ograniczenie narażenia rąk i stóp na gorącą wodę podczas mycia naczyń lub kąpieli
- Chłodne prysznice, osuszanie ciała poprzez dotykanie a nie pocieranie ręcznikiem
- Unikanie kontaktu z detergentami, środkami czyszczącymi
- Noszenie luźnej i przewiewnej odzieży

# Zapobieganie zespołowi „ręka-stopa”

- Wygodne obuwie na miękkiej podszwie, unikanie chodzenia boso
- Bawełniane skarpetki i rękawiczki
- Elewacja dłoni i stóp podczas siedzenia i leżenia
- Nawilżanie skóry (preparaty zmiękczone skórę, kremy z 40% mocznikiem, gliceryną, kwasem salicylowym 6%)
- Unikanie pracy i ćwiczeń mogących zwiększać ucisk na skórę dłoni i stóp (bieganie, długie spacerowanie, aerobik, squash)

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

# Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

- Dotyczy:
  - 40-60% chorych leczonych systemowo chemioterapią
  - 50-60% chorych leczony radioterapią
  - ponad 80% chorych leczonych metodami skojarzonymi



# Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

- Wywoływane jest przez wiele leków stosowanych w chemioterapii m.in. :
  - 5-fluorouracyl
  - Metotreksat
  - Doksorubicyna
  - Etoposyd
  - Cyklofosfamid





# Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

- Czynniki ryzyka
  - Choroby jamy ustnej
  - Niewystarczająca higiena jamy ustnej
  - Palenie tytoniu
  - Nadużywanie alkoholu
  - Cukrzyca
- Objawy po 5-8 dniach od rozpoczęcia chemioterapii, utrzymują się przez 7-14 dni, po czym rozpoczyna się proces zdrowienia
- Ryzyko wystąpienia zapalenia jest wyższe w każdym kolejnym cyklu chemioterapii, a objawy są często bardziej nasilone

# Ocena stopnia nasilenia wg WHO

- Stopień 0 – brak zmian
- Stopień 1 – ból, zmiany rumieniowe
- Stopień 2 – rumień, nadżerki, możliwe przyjmowanie pokarmów stałych
- Stopień 3 – owrzodzenia, wymagana dieta płynna
- Stopień 4 – niemożliwe przyjmowanie pokarmów płynnych (żywienie pozajelitowe)

# Następstwa zapalenia jamy ustnej

1. wzrost ryzyka infekcji
2. dolegliwości bólowe
3. zaburzenia wchłaniania
4. spadek jakości życia
5. wyniszczenie nowotworowe
6. ryzyko wtórnych zakażeń

# Postępowanie w zapaleniu jamy ustnej

## Zapobieganie (ograniczona skuteczność)

- mieszanki alkalizujące
- NLPZ

## Leczenie

- uzupełnienie niedoboru płynów (!), korekta zaburzeń elektrolitowych
- zapewnienie właściwej alimentacji
- leki p/grzybicze systemowo +/- miejscowo
- leki przeciwbólowe

## Zapobieganie powikłaniom

- wczesne leczenie p/grzybicze
- antybiotykoterapia systemowa i kortykosteroidy w przypadku nasilonych odczynów

## Ogólne zalecenia

- unikanie alkoholu i palenia tytoniu
- unikanie potraw gorących, ostrych
- płukanie jamy ustnej po każdym posiłku: 0,9% NaCl /roztworem dwuwęglanu /roztworem chlorheksydyny (UWAGA: bolesność)/ Caphosol, nystatyna w zawiesinie
- preparaty nawilżające (sztuczna ślina)

# Nudności i wymioty

# Nudności i wymioty

- Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas leczenia przeciwnowotworowego
- Negatywnie wpływają na jakość życia chorych
- Mogą prowadzić do zaburzeń metabolicznych i jadłowstrętu
- Istotny problem kliniczny (przedłużenie czasu hospitalizacji, zwiększenie kosztów terapii)
- Przyczyna redukcji dawek cytostatyków

# Patomechanizm nudności i wymiotów

1. stymulacja bezpośrednia - drażnienie przez cytostatyki receptorów w OUN (ośrodek wymiotny w rdzeniu przedłużonym, obszar wyzwalający wymioty w pniu mózgu) przez krew lub płyn mózgowo-rdzeniowy
2. stymulacja pośrednia – drażnienie nerwu błędnego, receptorów błon śluzowych przewody pokarmowego i gardła
3. mediatory biorące udział w stymulacji: dopamina, serotonina, neurokinina, histamina, gastryna, norepinefryna, angiotensyna II.

# Podział nudności i wymiotów

- W zależności od czasu trwania: ostre, przetrwałe, przewlekłe
- Od czasu wystąpienia: wczesne, opóźnione, późne, poprzedzające
- Od reakcji na leczenie: przebijające, odporne
- Od czynnika wywołującego: po chth, po rth, po leczeniu wspomagającym
- Od stanu klinicznego pacjenta: w zaawansowanej chorobie nowotworowej, po zabiegu operacyjnym, w przebiegu chorób towarzyszących
- Od intensywności: 5 stopniu wg NCI lub WHO



# Intensywność nudności wg skali WHO lub NCI

Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5
Brak apetytu bez zaburzeń przyzwyczajień	Zaburzenia alimentacji bez utraty m.c., odwodnienia, niedożywienia. Podaż płynów drogą dożylną zalecana <24h	Zaburzone doustne przyjmowanie płynów lub kalorii. Dożylne płyny, odżywianie parenteralne zalecane >24h.	Nieemożność jedzenia, bardzo nasilone nudności.	Śmierć

# Intensywność wymiotów wg skali WHO lub NCI

Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5
1 epizod w ciągu 24h.	2-5 epizodów w ciągu 24h. Dożylne płyny zalecane <24h.	> 6 epizodów w ciągu 24h. Dożylne płyny lub żywienie pozajelitowe zalecane > 24h.	Ponad 10 epizodów w ciągu 24h. Konieczne całkowite żywienie pozajelitowe.	Śmierć

# Nudności i wymioty

- Czas wystąpienia, trwania oraz intensywności zależą od wielu czynników:
  - Indywidualnych predyspozycji chorego (młody wiek, płeć żeńska, niski status socjalno-ekonomiczny, niski stan sprawności, spożywanie posiłków przed chemioterapią, wywiad choroby lokomocyjnej, wymioty w ciąży, niski poziom motywacji)
  - Potencjału emetogennego stosowanego leczenia, dawek stosowanych leków, schematu i drogi podania

# Emetogenność cytostatyków

1. Leki o **wysokim** potencjale emetogennym (> 90%) - cisplatyna i cyklofosfamid w większych dawkach, dakarbazyna
2. Leki o **średnim** potencjale emetogennym (30-90%) - antracykliny, cisplatyna i cyklofosfamid w małych dawkach, prokarbazyna, metotreksat
3. Leki o **niskim** potencjale emetogennym (10-30%) - taksany, 5-Fu, mitomycyna, topotekan, etopozyd
4. Leki o **minimalnym** potencjale emetogennym (< 10%) - bleomycyna, winblastyna, busulfan, przeciwciała monoklonalne

# Emetogenność radioterapii

Zależy od napromienianego obszaru:

- 1. wysoka:** radioterapia całego ciała
- 2. średnia:** radioterapia jamy brzusznej, czaszki, rdzenia kręgowego, miednicy
- 3. niska:** radioterapia klatki piersiowej
- 4. minimalna:** radioterapia piersi, kończyn, głowy i szyi

# Główne założenia leczenia p/wymiotnego

- Włączenie profilaktyki p/wymiotnej przed rozpoczęciem chemioterapii
- Skuteczność profilaktyki jest niezależna od drogi jej podania , o ile alimentacja chorego nie jest zaburzona
- Zaleca się stosowanie jak najmniejszych, skutecznych dawek leków p/wymiotnych
- Wybór leku p/wymiotnego powinien być uzależniony od emetogenności podawanego leku
- Pamiętać o działaniach ubocznych leczenia p/wymiotnego oraz o innych możliwych przyczynach wystąpienia nudności i wymiotów (zaburzenia elektrolitowe m.in. hiperkalcemia, zaburzenia metaboliczne np. kwasica ketonowa w przebiegu niewyrównanej cukrzycy, czy niewydolność kory nadnerczy; zakażenia; postęp choroby; przerzuty do OUN i inne)
- Niektóre leki stosowane w onkologii **nie** wymagają profilaktyki p/wymiotnej np. trastuzumab

# Wymioty ostre

- Pojawiają się po upływie kilku minut do kilku godzin po chemioterapii i zwykle ustępują po 24h
- Najbardziej nasilone ok. 5-6 h po podaniu chemioterapii
- Zależne od płci i wieku, choroby lokomocyjnej, epizodów nudności i wymiotów przy poprzednich kursach chemioterapii, spożycia alkoholu w wywiadzie (<40g/dobę),
- Mechanizm obwodowy:
  - drażnienie nerwu błędnego, receptorów błon śluzowych przewody pokarmowego i gardła
  - zależny od dróg serotoninerpicznych
- **Wysoka skuteczność antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> (setrony)**

# Wymioty ostre

- Pojawiają się po upływie kilku minut do kilku godzin po chemioterapii i zwykle ustępują po 24h
- Najbardziej nasilone ok. 5-6 h po podaniu chemioterapii
- Zależne od płci i wieku, choroby lokomocyjnej, epizodów nudności i wymiotów przy poprzednich kursach chemioterapii, spożycia alkoholu w wywiadzie (<40g/dobę),
- Mechanizm obwodowy:
  - drażnienie nerwu błędnego, receptorów błon śluzowych przewody pokarmowego i gardła
  - zależny od dróg serotoninerpicznych
- **Wysoka skuteczność antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> (setrony)**



# Antagoniści receptora 5-HT<sub>3</sub>-selektywni

- Ondansetron (Atossa, Setronon, Zofran)
- Wskazania w onkologii : zapobieganie i hamowanie nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią lub radioterapią nowotworów
- Działania niepożądane: bóle głowy, zaparcia
- Dawkowanie: **1-2 h przed chemioterapią 8 mg, następnie 8 mg po 12 h**, leczenie można kontynuować do 5 dni w przypadku utrzymywania się dolegliwości:
  - ale NNT=12, działanie porównywalne do deksametazonu

# Antagoniści receptora 5-HT<sub>3</sub>- nieselektywni

- **Olanzapina:**
  - Refundowana w schizofrenii
  - Podobne powinowactwo do receptora 5-HT<sub>3</sub> jak selektywne
  - Dodatkowo wiąże się z receptorami D<sub>2</sub>, H<sub>1</sub>, muskarynowymi
  - Działanie poprawiające nastrój
  - Skuteczna w zapobieganiu i leczeniu nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią
  - Skuteczna w terapii nudności i wymiotów przebijających
  - **Dawka 10 mg/dobę przez 3-4 dni** (w badaniach lepsza niż metoklopramid):
    - np. Anzorin tabl. 10 mg – 28 sztuk- ok. 76zł

# Wymioty opóźnione/późne

- Występują po 24 h od podania chemioterapii
- Najczęściej po schematach zawierających: cisplatynę, karboplatynę, cyklofosfamid, doksorubicynę
- Mechanizm centralny:
  - Niezależne od dróg serotoninerpicznych
  - Zwiększone wytwarzanie noradrenaliny, istotna rola neuropeptydowego czynnika P
- **Nieskuteczne** leki z grupy antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>

# Aprepitant (prep.Emend)

- Mechanizm działania - wybiórczy antagonistą receptorów neurokininowych (NK1) substancji P
- Lek doustny, stosowany w leczeniu skojarzonym z kortykosteroidem i antagonistą receptora 5-HT<sub>3</sub>
- **Zalecana dawka to 125mg**, raz na dobę, podana na godzinę przed rozpoczęciem chemioterapii **w 1. dobie** oraz **dawka 80mg**, raz na dobę podana **w 2. i 3. dobie**

# Inne leki przeciwymiotne

- ***Antagoniści dopaminy***- pochodne fenotiazyny, neuroleptyki (haloperidol, prochlorperazyna, droperidol)
- ***Leki antyhistaminowe***- difenhydramina, hydroksyzyna
- ***Leki antycholinergiczne*** – skopolamina
- ***Leki prokinetyczne*** – metoklopramid
- ***Leki cytoprotekcyjne i antacida*** – IPP, antagoniści receptora H<sub>2</sub>, mizoprostol
- ***Glikokortykosteroidy***- deksametazon
- ***Inne***- kanabinoidy, benzodiazepiny

# Wymioty wyprzedzające (antycypacyjne)

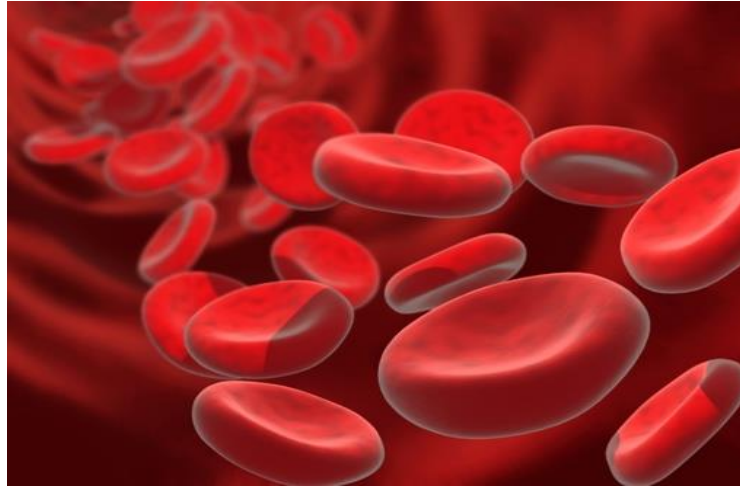
- *Prewencja* → optymalne leczenie p/wymiotne w trakcie każdego cyklu leczenia
- *Terapia behawioralna* → metody relaksacyjne, hipnoza, muzykoterapia
- *Akupunktura/ akupresura*
- *Leki p/lękowe* → **alprazolam lub lorazepam w dawce 0,5 – 2 mg p.o.** zaczynając od dawki wieczornej w dniu poprzedzającym chemioterapię (ostrożnie u chorych w podeszłym wieku, zaburzeniach czynności wątroby)

# Powikłania hematologiczne

Niedokrwistość



# Niedokrwistość - definicja



- Zmniejszenie stężenia hemoglobiny (Hb), hematokrytu (Ht) i liczby krwinek czerwonych we krwi poniżej dolnego zakresu normy lub spadek o 2 g/dL od wartości wyjściowych

# Stopnie niedokrwistości wg CTC v4.0

Blood and lymphatic system disorders					
Adverse Event	Grade				
	1	2	3	4	5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 - 6.5 g/dL; <4.9 - 4.0 mmol/L; <80 - 65 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by an reduction in the amount of hemoglobin in 100 ml of blood. Signs and symptoms of anemia may include pallor of the skin and mucous membranes, shortness of breath, palpitations of the heart, soft systolic murmurs, lethargy, and fatigability.					
Bone marrow hypocellular	Mildly hypocellular or <=25% reduction from normal cellularity for age	Moderately hypocellular or >25 - <50% reduction from normal cellularity for age	Severely hypocellular or >50 - <=75% reduction cellularity from normal for age	Aplastic persistent for longer than 2 weeks	Death
Definition: A disorder characterized by the inability of the bone marrow to produce hematopoietic elements.					
Disseminated intravascular coagulation	-	Laboratory findings with no bleeding	Laboratory findings and bleeding	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by systemic pathological activation of blood clotting mechanisms which results in clot formation throughout the body. There is an increase in the risk of hemorrhage as the body is depleted of platelets and coagulation factors.					
Febrile neutropenia	-	-	Present	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Definition: A disorder characterized by a decrease in neutrophils associated with fever.					
Hemolysis	Laboratory evidence of hemolysis only (e.g., direct antiglobulin test; DAT; Coombs'; schistocytes; decreased haptoglobin)	Evidence of hemolysis and >=2 gm decrease in hemoglobin, no transfusion	Transfusion or medical intervention indicated (e.g., steroids)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

# Niedokrwistość w onkologii

- Negatywny wpływ na jakość życia
- Negatywny czynnik prognostyczny dla przeżycia całkowitego w większości nowotworów
- Narasta z czasem trwania terapii

# Niedokrwistość

- **30-90% chorych** na nowotwory (częściej w nowotworach hematologicznych)
- niedokrwistość w guzach litych :
  - rak płuca (71% chorych)
  - nowotwory ginekologiczne (65% chorych)

# Niedokrwistość- przyczyny

- 1. Zależne od pacjenta:** wrodzone choroby krwi (hemoglobinopatie, talasemia), zły stan odżywienia, niedobory składników pokarmowych, zaburzenia wchłaniania, choroby współistniejące
- 2. Zależne od choroby:** naciek szpiku przez nowotwór, włóknienie szpiku, krwawienia, hipersplenizm, hemoliza, niedokrwistość chorób przewlekłych
- 3. Zależne od stosowanego leczenia:** radioterapia obejmująca duże obszary ciała, toksyczne działanie chemioterapii na szpik i nerki, hemoliza polekowa

# Objawy niedokrwistości

- ogólne - osłabienie, zmęczenie, bladość powłok
- z OUN - ból, zawroty głowy, trudności w koncentracji
- z układu krążenia - tachykardia, bóle wieńcowe
- z układu oddechowego- duszność
- z układu moczowego - białkomocz, retencja wody
- z układu pokarmowego - niestrawność, upośledzenie wchłaniania

# Czynniki ryzyka **objawowej** niedokrwistości

- Konieczność przetoczenia KKCz w ciągu ostatnich 6 miesięcy
- Stężenie Hb poniżej dolnego zakresu normy
- Podeszły wiek
- Współistnienie chorób serca
- Przebyte leczenie melosupresyjne
- Radioterapia obejmująca powyżej 20% objętości szpiku

# Leczenie niedokrwistości

## - ogólne zasady

- Przyczyna, stopień, czas trwania
- Rodzaj nowotworu, stosowane leczenie, rokowanie
- Wiek chorego, wcześniejsze leczenie, choroby współistniejące, nawyki żywieniowe
- Uzupełnianie niedoborów (Fe, witaminy B12, kwasu foliowego)



# Przetoczenie KKCz

## Wskazania w onkologii:

- Objawowa niedokrwistość
- Stężenie Hb poniżej 9 g/dL oraz wyczerpanie fizjologicznych mechanizmów wyrównawczych



# Stosowanie białek pobudzających erytropoezę

- Cel- uniknięcie przetaczania KKCz za pomocą **najmniejszej skutecznej dawki** (zminimalizowanie ryzyka: incydentów zakrzepowo- zatorowych, sercowo-naczyniowych, skrócenia przeżycia i/lub progresji choroby)



# Preparaty erytropoetyny

Erytropoetyna  $\beta$  (np. NeoRecormon):

- Początkowe dawkowanie – 30 tys. IU s.c. co tydzień
- Możliwe zwiększenie dawki w przypadku braku odpowiedzi na leczenie do – 60 tys. IU s.c. co tydzień



Darbepoetyna (Aranesp):

- Dawka 2,25  $\mu\text{g}/\text{kg}$  co tydzień lub 500  $\mu\text{g}$  s.c. co 3 tygodnie
- Zwiększanie dawki nie rekomendowane

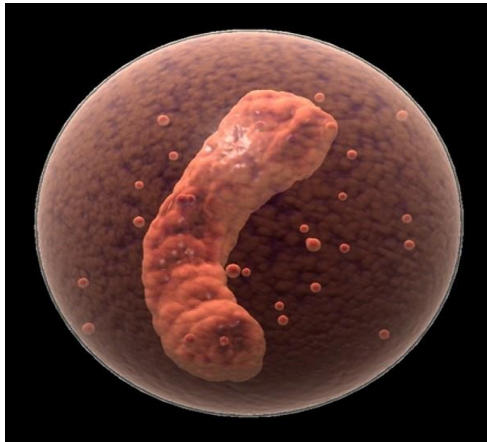


# Wskazania do leczenia erytropoetyną w onkologii

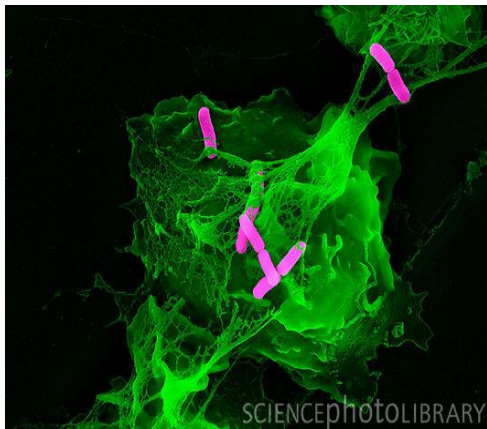
- Objawowa niedokrwistość spowodowana leczeniem chemioterapią u chorych dorosłych
- U chorych leczonych radykalnie stosować z dużą ostrożnością!
- Nie przekraczać poziomu Hb  $>12\text{g/dL}$
- Nie kontynuować powyżej 6-8 tygodni w przypadku braku odpowiedzi na leczenie (wzrost Hb o mniej niż 1-2 g/dL)
- **Nie** stosować u chorych **nie** leczonych chemioterapią
- Suplementacja preparatami Fe (lepiej i.v. ) w przypadku niedoboru

# Neutropenia i gorączka neutropeniczna

# Neutropenia



- Obniżenie wartości bezwzględnej liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilów) we krwi obwodowej poniżej 1600/μL



- Agranulocytoza – poniżej 500/μL

# Gorączka neutropeniczna - definicja

- ↓ NEUT < 500/ $\mu$ l lub <1000/ $\mu$ l z przewidywanym spadkiem poniżej 500/ $\mu$ l w ciągu najbliższych 48h
- gorączka  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  utrzymująca się powyżej 1 godziny lub kliniczne objawy posocznicy



# Neutropenia

- Bezobjawowa neutropenia - występuje niemal u wszystkich chorych leczonych chemioterapią
- Czas trwania i nasilenie neutropenii zależą od :
  - rodzaj stosowanego leku:
    - uszkadzający komórki proliferujące (cyklofosfamid, doksorubicyna, cisplatyna, taksany, dakarbazyna)- nadir po **7-14** dniach
    - uszkadzający komórki macierzyste (busulfan, melfalan, BCNU, CCNU) – nadir po **25-40** dniach
  - dawki leku, czasu wlewu, odstępu pomiędzy wlewami



# Dlaczego należy zapobiegać neutropenii?

- Najważniejszy czynnik predysponujący do zakażeń (również zagrażających życiu)
- Ryzyko zgonu związanego z gorączką neutropeniczną u chorych z litymi guzami wynosi 6,8%
- Incydenty neutropenii często prowadzą do:
  - opóźnień w leczeniu
  - zmniejszenia dawek cytostatyków
  - zmniejszenia skuteczności leczenia

# Zakażenia w przebiegu neutropenii

- Tylko u około 30% chorych możliwa jest mikrobiologiczna identyfikacja czynnika patogenego
- U około 25% chorych zakażenie rozpoznaje się tylko na podstawie objawów klinicznych
- Aż u 40% chorych występuje tzw. gorączka nieznanego pochodzenia

# Zakażenia w przebiegu neutropenii

- Najczęściej flora endogenna (przewodu pokarmowego)
- Często jest to oporna na antybiotyki szpitalna flora Gram(-) - *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*
- W ostatnich latach wzrasta odsetek zakażeń ziarniniakami Gram(+) – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus viridans*, *Enterococcus faecium*, koagulazoujemne szczepy *Staphylococcus*
- Patogeny odporne – MRS (*methicillin-resistant staphylococci*), VRE (*vancomycin-resistant enterococci*), pneumokoki odporne na penicyliny i/lub cefalosporyny III generacji
- Bakterie beztlenowe – jedynie 5% zakażeń
- Rzadziej zakażenia wirusowe i grzybicze

# Postępowanie w zakażeniach i/lub gorączce u chorych z neutropenią

- Wywiad :
  - wcześniejsza antybiotykoterapia
  - infekcje w otoczeniu
  - pozainfekcyjne przyczyny gorączki
  - przebyte epizody gorączki neutropenicznej
  - aktualne leczenie przeciwnowotworowe
  - związek czasowy z leczeniem onkologicznym
- Ocena stanu ogólnego i stopnia sprawności
- Badanie przedmiotowe:
  - szczególna uwaga na okolice i narządy stanowiące często miejsce lub wrota zakażeń (skóra, okolica odbytu, płuca, układ pokarmowy, zatoki, uszy, nos, okolice wkłuć i cewników naczyniowych)

# Postępowanie w zakażeniach i/lub gorączce u chorych z neutropenią

- Morfologia krwi z rozmazem (bezwzględna liczba granulocytów)
- CRP
- Ocena czynności nerek, wątroby
- Badanie moczu
- Posiewy krwi, moczu, wymazów z okolic , w których podejrzewa się zakażenie
- Rtg klatki piersiowej w przypadku podejrzenia zapalenia płuc

# Grupy ryzyka chorych z gorączką neutropeniczną

## Małe ryzyko

Wszystkie z wymienionych:

- Leczenie przeciwnowotworowe w warunkach ambulatoryjnych
- Stabilny stan kliniczny
- Dobry stopień sprawności
- Prawidłowe parametry wątrobowe i nerkowe
- Nieablacyjny charakter chemioterapii
- Przewidywany krótki czas trwania neutropenii

## Duże ryzyko

Co najmniej 1 z czynników:

- Początek gorączki/ zakażenia w warunkach szpitalnych
- Poważne choroby współistniejące
- Nowotwór w okresie progresji
- Rozpoznanie zapalenia płuc
- Inne istotne klinicznie zapalenie (np. zapalenie błon śluzowych w 3 i 4 st.)
- Niestabilny stan kliniczny
- Wysokodawkowa chemioterapia
- Nieprawidłowe parametry nerkowe i /lub wątrobowe
- Przewidywany stan głębokiej i długotrwałej neutropenii

# Warunki higieniczne

## Leczenie chorych z niewielką neutropenią (neutrofile > 1,0 G/l)

- Można prowadzić ambulatoryjnie pod warunkiem przestrzegania zasad higieny
- W przypadku wystąpienia gorączki i zakażenia antybiotyk p.o. - monoterapia
- W razie potrzeby leki p/grzybicze

## Leczenie chorych z agranulocytozą

- Hospitalizacja (pokój jednoosobowy z toaletą)
- Ograniczenie kontaktów z innymi osobami
- Eliminacja z diety świeżych warzyw i owoców
- Dieta zapewniająca regularne wypróżnienia
- Rygorystyczne przestrzeganie zasad higieny przez chorego i personel szpitala

# Leczenie gorączki neutropenicznej

- Antybiotyki o szerokim spektrum oraz dodatkowo w przypadku:
  - zapalenia płuc – dodać **makrolid** – aktywny wobec *Mycoplasma*, przy podejrzeniu zakażenia *Pneumocystis* – **kotrimoksazol**
  - biegunki – **metronidazol** + badanie kału w kierunku *Clostridium difficile*
  - bakteriemii związanej z cewnikiem żylnym – do rozważenia **glikopeptyd (wankomycyna)**
  - zakażenia w obrębie jamy brzusznej – **metronidazol**
  - zakażenia skóry – do rozważenia **glikopeptyd (wankomycyna)**
  - podejrzenia zakażenia wirusowego – **acyklowir**
  - podejrzenia zakażenia grzybiczego - **flukonazol**



# Zapobieganie gorączce neutropenicznej

# Profilaktyka wtórna

- W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej lub ciężkiej neutropenii po chemioterapii można od następnego cyklu rozważyć zastosowanie G-CSF (**chorzy leczeni radykalnie**)
- Alternatywnie u chorych leczonych paliatywnie:
  - redukcja dawek cytostatyków
  - zmiana schematu leczenia na mniej mielotoksyczny

# Profilaktyka pierwotna

- Stosowanie G-CSF od pierwszego cyklu leczenia
- Wskazania:
  - u chorych leczonych radykalnie
  - u chorych leczonych paliatywnie z intencją przedłużenia przeżycia oraz poprawy jakości życia

# Ocena ryzyka gorączki neutropenicznej

Ocena ryzyka FN  
wywołanej  
chemioterapią

Choroba, rodzaj  
chemioterapii,  
czynniki zależne od  
pacjenta, intencja  
leczenia

Grupa ryzyka:  
wysokie,  
pośrednie, niskie

# Profilaktyka pierwotna - wskazania

- **Ryzyko >20% np.** rak piersi (AT, TAC), niedrobnokomórkowy rak płuca (PE), raki zarodkowe jądra (BEP), rak żołądka (DCF)
- **Ryzyko 10-20% np.** rak piersi (AC→P, FEC) , rak płuca (PN), chłoniaki (R-CHOP), rak jajnika (CBDCA+DXL) + **dodatkowe czynniki ryzyka :**
  - Wiek > 65 r.ż.
  - Gorączka neutropeniczna w wywiadzie
  - Neutropenia w czasie rozpoczynania chemioterapii lub zajęcie szpiku przez nowotwór
  - Zły stan ogólny
  - Nieprawidłowa funkcja nerek i wątroby
  - Niedożywienie, niedokrwistość

# G-CSF przykładowe preparaty

- **Filgrastim** (preparaty Neupogen, Zarzio, Tevagrastim)
  - Dawka dobową  $5\mu\text{g}/\text{kg}$  (zaokrąglając do pełnej ampułki)
  - W praktyce :
    - chorzy z masą ciała  $< 60\text{ kg}$  dawka 30 mln j./dobę
    - chorzy z masą ciała  $> 60\text{ kg}$  dawka 48 mln j. /dobę
  - Początek podawania - 24-72 h po chemioterapii
  - Leczenie do momentu normalizacji neutrofilów (zazwyczaj 5-7 dni)
- **Lenograstim** (preparat Granocyte 34)
  - Dawka dobową  $5\mu\text{g}/\text{kg}$
  - Początek podawania - 24-72 h po chemioterapii
  - Leczenie do momentu normalizacji neutrofilów (zazwyczaj 5-7 dni)
  - Nie stosować u chorych z powierzchnią ciała powyżej  $1,8\text{ m}^2$

# G-CSF przykładowe preparaty

- **Pegfilgrastim** (preparat Neulasta)
  - Pojedyncza dawka 6 mg na cykl (niezależnie od masy ciała)
  - Podanie 24-72h po chemioterapii
  - Zazwyczaj 1 raz na trzy tygodnie, minimalnie co 2 tygodnie, brak danych na temat stosowania co tydzień

## Dotyczy wszystkich preparatów:

- **nie** zalecane stosowanie z jednoczesną chemioradioterapią
- **nie** zalecana jest rutynowa profilaktyka antybiotykowa

# Grupy ryzyka chorych z gorączką neutropeniczną

## Małe ryzyko

Wszystkie z wymienionych:

- Leczenie przeciwnowotworowe w warunkach ambulatoryjnych
- Stabilny stan kliniczny
- Dobry stopień sprawności
- Prawidłowe parametry wątrobowe i nerkowe
- Nieablacyjny charakter chemioterapii
- Przewidywany krótki czas trwania neutropenii

## Duże ryzyko

Co najmniej 1 z czynników:

- Początek gorączki/ zakażenia w warunkach szpitalnych
- Poważne choroby współistniejące
- Nowotwór w okresie progresji
- Rozpoznanie zapalenia płuc
- Niestabilny stan kliniczny
- Wysokodawkowa chemioterapia
- Nieprawidłowe parametry nerkowe i /lub wątrobowe
- Przewidywany stan głębokiej i długotrwałej neutropenii



# Kardiotoksyczność

# Kardiotoksyczność

- Leki powodujące trwałą utratę mięśnia sercowego
- Leki wywołujące zaburzenia rytmu i przewodzenia
- Leki o działaniu kardiodepresyjnym
- Leki powodujące nadciśnienie tętnicze
- Leki powodujące niedokrwienie mięśnia sercowego
- Leki sprzyjające incydentom zakrzepowozatorowym

# Dysfunkcja mięśnia sercowego spowodowana chemioterapią

- CRCDD, *chemotherapy related cardiac dysfunction*
- Bezobjawowy spadek frakcji wyrzutowej lewej komory serca
- Klasyczne objawy niewydolności krążenia
- Po raz pierwszy rozpoznano w latach 70-tych jako powikłanie leczenia antracyklinami
- Dwa typy kardiotoksyczności: CRCDD I i CRCDD II

# Klasyfikacja CRCRD wg Ewera i Lippmana

	Typ I (uszkodzenie miokardium)	Typ II (dysfunkcja miokardium)
Lek	doksorubicyna	trastuzumab
Przebieg kliniczny	Długa faza bezobjawowa Uszkodzenie serca trwałe, nieodwracalne Objawowa niewydolność serca po latach obserwacji	Wysokie prawdopodobieństwo powrotu prawidłowej funkcji serca w ciągu 2-4 m-cy po przerwaniu leczenia
Znaczenie dawki	Zależne od dawki, dawka kumulacyjna	Nie ma zależności
Mechanizm	Powstawanie wolnych rodników, stres oksydacyjny	Blokowanie szlaku ErbB2
Zmiany ultraskrukuralne	Zwiększona ilość wakuoli, nieład i zanik włókien mięśniowych	Nie stwierdzono

# Klasyfikacja CRCD wg Ewera i Lippmana-cd

	Typ I (uszkodzenie miokardium)	Typ II (dysfunkcja miokardium)
Wyniki badań obrazowych serca	Obniżona LVEF, globalna hipokineza	Obniżona LVEF, globalna hipokineza
Możliwość ponownego włączenia leku	Wysokie prawdopodobieństwo nawrotu niewydolności serca, postępujący charakter, może prowadzić do ciężkiej niewydolności serca i zgonu sercowego	Istnieją dane o możliwości kontynuowania terapii
Prawdopodobieństwo późnych powikłań	Wysokie	Niskie

# Kardiotoksyczność antracyklin

- **Trzy typy kardiotoksyczności:**
  - Ostre zapalenie osierdza i mięśnia sercowego
  - Wczesna niewydolność serca
  - Późna kardiotoksyczność (kilka lat)
- **Czynniki ryzyka:**
  - Dawka kumulacyjna
  - Sposób podawania wlewu
  - Wcześniejsza radioterapia śródpiersia
  - Starszy wiek
  - Współistniejące choroby serca i naczyń
  - Płeć żeńska
  - Stosowanie innych leków kardiotoksycznych

# Kardiotoksyczność antracyklin- zapobieganie i leczenie

- Dawka kumulacyjna dla dokorubicyny **550 mg/m<sup>2</sup>** (450 mg/m<sup>2</sup> u chorych napromieniowanych na obszar klatki piersiowej)- ryzyko kardiomiopatii 7-10%
- Nie stosowanie z innymi lekami nasilającymi kardiotoksyczność (np. trastuzumab)
- Stosowanie leków mniej kardiotoksycznych (np. epirubicyna, doksorubicyna liposomalna)
- Profilaktyka dekstrazosanem?
- Racjonalny dobór chorych do leczenia, monitorowanie leczenia

# Kardiotoksyczność trastuzumabu

- Stosowany u ok. 20% chorych na raka piersi (u chorych HER-2+)
- Wysoki odsetek kardiotoksyczności – kardiomiopatia z obniżeniem LVEF i klinicznymi objawami zastoinowej niewydolności serca
- Mechanizm **niewyjaśniony**
- Objawy kardiotoksyczności **odwracalne** i dobrze poddają się typowemu leczeniu



# Zapobieganie kardiotoksyczności w trakcie leczenia trastuzumabem

- Ocena ryzyka sercowo-naczyniowego przy kwalifikacji do leczenia
- Modyfikacja stylu życia (zaprzestanie palenia, wysiłek fizyczny)
- Kontrola RR, gospodarki lipidowej i węglowodanowej
- Rozważenie leczenia kardioprotekcyjnego u wszystkich chorych (inhibitory konwertazy)
- Monitorowanie serca (ECHO przed i w trakcie leczenia)
- W przypadku bezobjawowego spadku LVEF – celowe oznaczenie stężeń N-końcowego pro-BNP i troponiny- w razie potrzeby dołączenie beta-blokerów

# Kardiotoksyczność innych leków stosowanych w onkologii

- Taksany – bradykardia, komorowe zaburzenia rytmu, bloki przedsionkowo-komorowe
- Cyklofosfamid – bezobjawowe zapalenie mięśnia sercowego, zapalenie osierdzia, niewydolność serca
- Cisplatyna – arytmie, ból w klatce piersiowej ze wzrostem troponin, epizody naczyniowe OUN
- 5-fluorouracyl – skurcz naczyń wieńcowych, uszkodzenie mięśnia sercowego, ostre zapalenie mięśnia sercowego
- Kapecytabina – skurcz naczyń wieńcowych
- Etopozyd - skurcz naczyń wieńcowych, niedokrwienie, zawał mięśnia sercowego
- Bleomycyna – zapalenie osierdzia

Powikłania zakrzepowo-zatorowe

# Zaburzenia zakrzepowo-zatorowe

- Stanowią częstą przyczynę zgonów
- Występują w ok. 10-15% nowotworów
- Najczęściej w: raku trzustki, płuca, jajnika, ostrych białaczkach, szpiczaku mnogim, gruczolakorakach przewodu pokarmowego
- Najczęściej spotykane postacie zakrzepic związanych z nowotworami:
  - zakrzepica żył kończyn dolnych i/lub górnych
  - zatorowość płucna
  - wędrujące zapalenie żył
  - powierzchownych (zespół Trousseau)
  - zespół wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC)

# Czynniki ↑ ryzyka zakrzepowego

- Związane z chorym:
  - wiek > 40 r.ż. , otyłość (BMI > 30kg/m<sup>2</sup>)
  - ŻCHZZ w wywiadzie
  - wrodzona lub nabyta trombofilia
  - unieruchomienie
  - poważne choroby współistniejące
  - żylaki kończyn dolnych
- Związane z leczeniem:
  - chemioterapia - ↑ ryzyka 6x
  - hormonoterapia tamoksyfenem w raku piersi - ↑ ryzyka 2-5x
  - stosowanie czynników stymulujących erytropoezę - ↑ ryzyka o 67%
  - obecność centralnego cewnika - 2-4% chorych

# Profilaktyka

- Nie zalecana u chorych leczonych radykalnie
- Chorzy leczeni paliatywnie - rutynowa profilaktyka u chorych leczonych ambulatoryjnie- nie jest wskazana
- Może być stosowana okresowo → dodatkowe czynniki ryzyka (unieruchomienie, ostra choroba internistyczna)
- Stosowanie HDCz w dawce profilaktycznej w leczeniu paliatywnym – poprawa jakości życia u wybranych chorych:
  - badania kliniczne- dalteparyna u chorych na raka trzustki leczonych gemcytabiną
- Profilaktyka wtórna po incydencie ŻCHZZ- raczej z użyciem HDCz niż antagonistów wit. K (mało skuteczne, trudne w prowadzeniu, konieczność wykonywania innych zabiegów, małopłytkowość po chemioterapii)

# Nefrotoksyczność

# Nefrotoksyczność leków onkologicznych

- Związki alkilujące (cisplatyna i analogi, ifosfamid)
- Pochodne nitrozomocznika
- Antybiotyki przeciwnowotworowe (mitomycyna C)
- Antymetabolity (azacytydyna, metotreksat w dużych dawkach)
- Immunoterapia – interferon i interleukina-2



# Nefrotoksyczność cisplatyny

- Uszkodzenie kanalików bliższych, rzadziej dalszych (nigdy kłębków)- uszkodzenie DNA komórek kanalików
- Objawy:
  - azotemia
  - podwyższone stężenie kreatyniny
  - skąpomocz
  - zaburzenia elektrolitowe (hipokalemia, hipomagnezemia, hipokalcemia)
  - zaburzenia rytmu serca, kurcze mięśni, drgawki
- Konieczne : intensywne nawadnianie (3l/dobę), diureza osmotyczna, substytucja Mg na 12h przed i 24h po chemioterapii

# Krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego

- Wysokie dawki cyklofosfamidu i ifosfamid
- Aktywny metabolit (akroleina)- wydalana z moczem
- Zapobieganie:
  - odpowiednia podaż płynów (3l/24h)
  - Mesna- reaguje z akroleiną tworząc nieaktywny metabolit ; 60% dawki cyklofosfamidu i ifosfamid w 3 dawkach podzielonych podawanych przed, w trakcie i po chemioterapii

# Neurotoksyczność

# Neurotoksyczność

- Jedno z najczęstszych powikłań chemioterapii
- Stanowi też jedną z głównych toksyczności limitujących dawki cytostatyków
- Zazwyczaj neurotoksyczność zależy od rodzaju użytego leku i podanej dawki kumulacyjnej
- Grupy ryzyka: chorzy z rozpoznaną cukrzycą, z obciążonym wywiadem alkoholowym i dziedziczną neuropatią

# Leki przeciwnowotworowe o potwierdzonej neurotoksyczności

- inhibitory mikrotubul (paklitaksel, nab-paklitaksel, ixabepilon)
- leki uszkadzające DNA (oksaliplatyna, temozolomid)
- analogi nukleozydów (liposomalna cytarabina)
- inhibitory proteasomów (bortezomib)
- leki immunomodulujące (talidomid i lenalidomid)
- inhibitory angiogenezy (bewacizumab, sorafenib, sunitinib)

# Objawy polineuropatii polekowej

- Symetryczne, dotyczą dystalnych części kończyn, mają zależne od długości „rękawiczek i skarpetek” rozmieszczenie
- W przeważającej części czuciowe, rzadziej ruchowe
- Zależne od rodzaju podanej chemioterapii, czasu jej trwania, dawki
- Nagłe lub narastające

# Obwodowa polineuropatia po leczeniu oksaliplatyną

- Postać ostra:
  - ostry zespół indukowany zimnem objawiający się w postaci parestezji w obrębie dłoni, stóp i okolicy ust
  - pojawiają się w ciągu kilku godzin od infuzji i może trwać kilka dni
  - dyzestezja krtaniowo-gardłowa (1-2%)
- Przewlekła postać :
  - w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia
  - zależna od dawki kumulacyjnej oksaliplatyny (częstość neuropatii w 3 stopniu u chorych przekraczających dawkę 800 mg/m<sup>2</sup> – 15%, 1200 mg/m<sup>2</sup> – 50%)
  - u większości chorych średni czas trwania 12 tygodni
  - u 40-82% chorych ustępuje całkowicie w ciągu 6-8 miesięcy

# Zapobieganie neuropatii

- Grube skarpetki i wygodne sportowe obuwie
- Unikać ekstremalnych zmian temperatury
- Ubierać się ciepło zimą, chronić ręce i stopy przed zimnem (rękawiczki)
- Sprawdzać wodę, czy nie jest za gorąca podczas zmywania naczyń i kąpieli
- Używać rękawic ochronnych i podstawek w kuchni
- Używać rękawiczek przy pracach domowych i ogrodowych
- Unikać skaleczeń, otarć naskórka, oparzeń szczególnie ramion, nóg, palców rąk i stóp



# Metody farmakologiczne

- Brak jest standardu postępowania w tym powikłaniu
- Substancje o działaniu neuroprotekcijnym (wit. E, glutamina, chlorek magnezu, glukonian wapnia, glutation, amifostyna)- nie potwierdzono skuteczności
- Leczenie bólu neuropatycznego (analgetyki, TLP, leki przeciwdrgawkowe)

# Duszność

- “subiektywne odczucie dyskomfortu związanego z oddychaniem, na które składają się różne jakościowo odczucia o różnej intensywności”
- Dotyczy **10-70%** chorych na nowotwory
- 80% chorych na raka płuca w schyłkowym stadium

# Duszność - przyczyny

- **Obecność guza nowotworowego** (obturacyja, ZŻGG, płyn w jamie opłucnowej, lymphangiosis carcinomatosa)
- **Powikłanie leczenia p/nowotworowego** (popromienne zapalenie płuc, resekcja płuca, zwłóknienie popromienne, powikłania CTH)
- **Wyniszczenie związane z chorobą nowotworową**
- **Choroby współistniejące** (POChP, pylica)
- **Lęk**

# Duszność – postępowanie objawowe

- Postępowanie nefarmakologiczne:
- “zarządzanie” ograniczonymi zasobami
- Sprzęt rehabilitacyjny
- Ćwiczenia oddechowe
- Zmniejszenie lęku (ćwiczenia relaksacyjne, wsparcie psychologiczne)
- wietrzenie

# Duszność- leczenie objawowe

- Postępowanie objawowe farmakologiczne:

## 1. Opioidy (morfina doustnie i parenteralnie)

### Działanie centralne:

- zmniejszenie odpowiedzi wentylacyjnej na hiperkapnię, hipoksję i wysiłek fizyczny
- zmiana percepcji duszności (zmniejszenie tzw. *air hunger*)
- zmniejszenie lęku związanego z dusznością

### Działanie obwodowe:

- wpływ na PNEC (płucne komórki neuroendokrynne)
- wpływ na makrofagi , komórki nowotworowe

# Duszność- leczenie objawowe

- 2. Benzodiazepiny:
  - przerywanie napadu paniki oddechowej
- 3. Tlenoterapia
- 4. Inne leki:
  - leki przeciwdepresyjne
  - kanabinoidy
  - furosemid