

А.П. Викторов, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической фармакологии с лабораторией функциональной диагностики ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, консультант Управления пострегистрационного мониторинга лекарственных средств;
Е.В. Матвеева, Государственный фармакологический центр МЗ Украины, г. Киев



А.П. Викторов

Современные антинеопластические лекарственные средства: проблемы безопасности

В настоящее время при лечении онкологических больных наряду с хирургическими вмешательствами и лучевой терапией активно используется огромный арсенал специфических химиотерапевтических и различных фармакологических лекарственных средств (ЛС) других групп.

В соответствии с принятой в Украине с 1999 г. международной классификацией лекарственных препаратов АСТ (В.Н. Коваленко, А.П. Викторов, 2009) антинеопластические ЛС (АЛС) подразделяют на несколько типов.

Классификация АЛС (АТС, 2009) (L01)

Алкилирующие соединения (L01A):
– аналоги азотистого иприта (циклофосфамид, хлорамбуцил, мелфалан, ифосфамид);
– алкилсульфонаты (бусульфан, трео-сульфан);

– производные нитрозомочевины (кармустин, фотемустин, ломустин);
– прочие алкилирующие соединения (темозоломид, дакарбазин).
Антиметаболиты (L01B):

– структурные аналоги фолиевой кислоты (метотрексат, пеметрексед);
– структурные аналоги пурина (меркаптопуридин, тиогуанин, кладрибин, флударабин);
– структурные аналоги пиримидина (цитарабин, фторурацил, тегафур, гемцитабин, капецитабин, децитабин).

Алкалоиды и прочие препараты природного происхождения (L01C):
– алкалоиды барвинка и их аналоги (винбластин, винкристин, винорельбин);
– производные подофиллотоксина (этопозид);
– таксаны (паклитаксел, доцетаксел);

– прочие алкалоиды и препараты природного происхождения.

Цитотоксические антибиотики и родственные препараты (L01D):
– актиномицины (дактиномицин);
– антрациклины и родственные соединения (доксорубин, даунорубин, эпирубин, идарубин, митоксантрон);
– прочие цитотоксические антибиотики (блеомицин).

Прочие АЛС (L01X):
– соединения платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин, полиплатин);
– метилгидразины (прокарбазин);
– моноклональные антитела (ритуксимаб, трастузумаб, цетуксимаб, алемтузумаб, бевацизумаб, нимотузумаб);
– сенсibiliзирующие средства, применявшиеся для фотодинамической/лучевой терапии (темопорфин);
– ингибиторы протеинкиназ (иматиниб, gefitinib, эрлотиниб, сунитиниб, сорафениб, дасатиниб, нилотиниб);

– прочие АЛС (аспарагиназа, гидроксимочевина, эстрамустин, третиноин, топотекан, бортезомиб, мексифон);
– комбинированные АЛС.

Средства, применяемые для гормональной терапии (L02)

• Гормоны и родственные вещества:
– эстрогены (полиэстрадиол фосфат);
– гестагены (мегестрол, медроксипрогестерон);
– аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона (бусерелин, лейпрорелин, гозерелин, трипторелин).

• Антагонисты гормонов и аналогичные средства:
– антиэстрогеновые средства (тамоксифен, торемифен, фулвестрант);
– антиандрогенные средства (флутамид, бикалутамид);
– ингибиторы ферментов (анастрозол, летрозол, экземестан).

В Государственном формуляре лекарственных средств Украины (издание 2-е, 2010) классификация указанных препаратов представлена в несколько расширенном виде (В.Т. Чумак и соавт., 2010).

Лекарственные средства для лечения злокачественных новообразований (В.Т. Чумак и соавт., 2010)

I. АЛС.
1. Алкилирующие средства.
2. Антиметаболиты.
3. Препараты растительного происхождения, в том числе полусинтетические.
4. Цитотоксические антибиотики.
5. Моноклональные антитела.
6. Другие АЛС.

II. Ферментные препараты.
III. ЛС, используемые для гормональной терапии злокачественных заболеваний.
1. Гормоны и их аналоги.
2. Антагонисты гормонов и подобные им ЛС.

IV. Иммунологические ЛС.
V. Ингибиторы ангиогенеза.
VI. ЛС сопровождения, используемые в онкологии.
VII. Вакцины, используемые для лечения злокачественных новообразований.

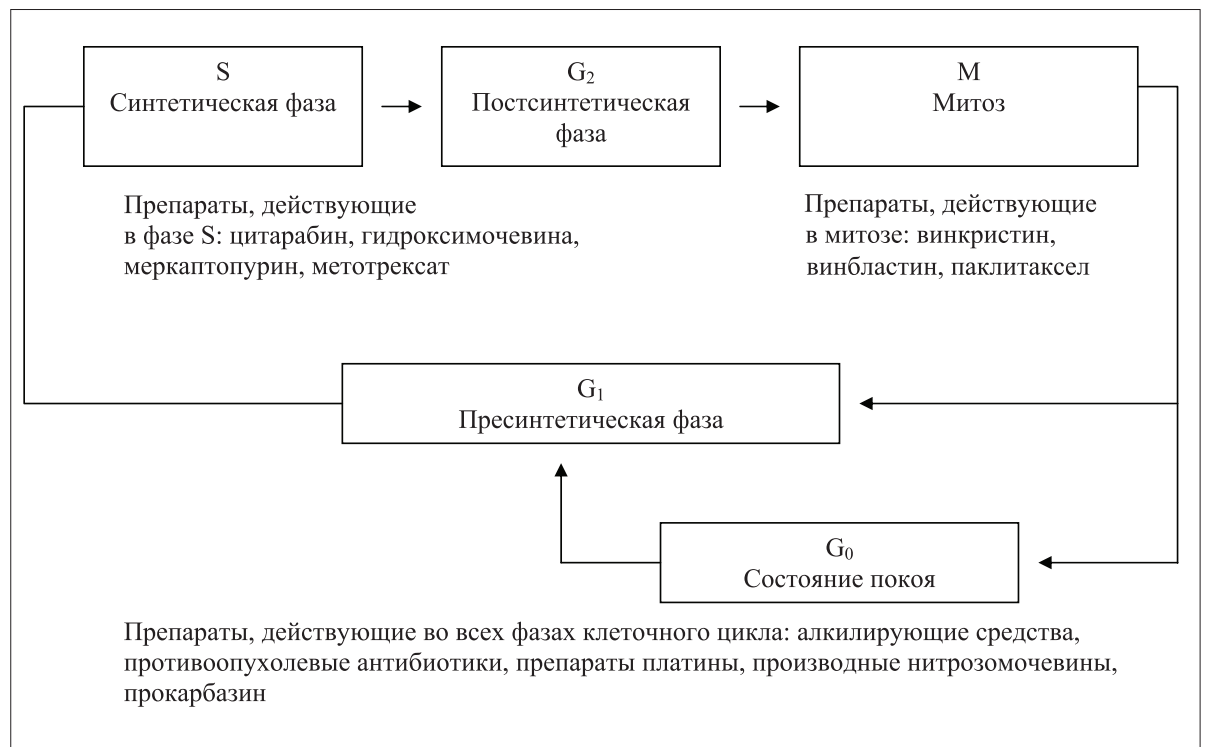


Рис. 1. Клеточный цикл и активность АЛС в разных его фазах

Необходимо подчеркнуть, что вместе с препаратами сопровождения по номенклатуре указанная группа ЛС включает более 1000 наименований различных средств, поэтому в настоящей публикации будут рассмотрены вопросы безопасности представителей только одной из групп ЛС – АЛС.

Главные задачи АЛС – максимальное уничтожение опухолевых клеток или прекращение дальнейшего роста опухоли, предупреждение развития резистентности к химиотерапии, достижение ремиссии или излечения, создание условий для уменьшения объема хирургических вмешательств,

Таблица 1. Основные неблагоприятные ПР при медицинском применении некоторых АЛС (Б.Г. Катцунг, 1998; Д.Р. Лоуренс и др., 2009; А.Г. Гилман, 2006)

АЛС	Неблагоприятные ПР
Пликамицин (митрамицин)	Пликамицин обладает некоторой эффективностью при лечении тестикулярных раков, невосприимчивых к стандартному лечению, но он чаще используется для устранения тяжелой гиперкальциемии, обусловленной злокачественным заболеванием. Токсические эффекты пликамицина включают тошноту и рвоту, тромбоцитопению, лейкопению, гипокальциемию, кровотечения и токсическое повреждение печени. В настоящее время применяется не только для лечения гиперкальциемии, но и по некоторым другим показаниям
Актиномицины	Подавление функции костного мозга (основной дозозависимый токсический эффект актиномицинов) обычно выявляется в течение 7-10 дней. Все форменные элементы крови чувствительны, особенно тромбоциты и лимфоциты, вследствие чего в ряде случаев возникает тяжелая тромбоцитопения. Отмечают тошноту и рвоту, диарею, язвы в полости рта и кожные высыпания. Оказывают иммуносупрессорное действие, поэтому пациентам, принимающим, например, дактиномицин, не следует назначать вакцины живых вирусов. Иногда наблюдаются облысение и различные кожные нарушения. Дактиномицин, как и антрациклины, при проведении повторной лучевой терапии способствует рецидивированию поражений кожи, наблюдавшихся в местах предыдущего облучения
Антрациклины и родственные соединения	Как и многие другие цитотоксические средства, антрациклины подавляют функции костного мозга, но кратковременно и с быстрым восстановлением. Токсические эффекты более выражены у доксорубина и даунорубина, а также у других средств, включая потенциально необратимую кумулятивную дозозависимую кардиотоксичность, связанную с чрезмерной дозозависимой продукцией свободных радикалов в миокарде. Другим выраженным токсическим эффектом доксорубина и даунорубина является существенное или полное облысение при применении в стандартных дозах практически у всех больных
Митомоцины	Митомоцин вызывает тяжелую миелосупрессию с относительно поздним токсическим действием на все три ростковых элемента костного мозга. Значительно выраженные токсические эффекты развиваются после приема повторных доз; поздняя форма токсических эффектов проявляется в поражении стволовых клеток гемопоэза. Тошноту, рвоту и анорексию обычно отмечают через короткий промежуток времени после инъекции; иногда выявляют поражение почек и интерстициальную пневмонию
Блеомицин	ПР включают летальные анафилактические реакции и высокую частоту возникновения лихорадки с ознобом или без, особенно у больных лимфомой. Лихорадка может привести к дегидратации и гипотензии у чувствительных пациентов, поэтому обычно применяют пробные низкие дозы препарата для предупреждения этого потенциально тяжелого токсического эффекта. Более распространенные ПР включают анорексию, дерматит и гиперкератоз. Легочный фиброз, приводящий к летальному исходу, развивается редко, как правило, у пожилых пациентов. Препарат не оказывает значимого миелосупрессивного эффекта, поэтому он может быть включен в некоторые схемы комбинированной химиотерапии

Проявления ПР	Причины возникновения	Основные меры лечения и профилактики
Тошнота, рвота	Одна из основных причин плохой переносимости химиотерапии и отказа больного от лечения. Устранение этих ПР имеет первостепенное значение. Наиболее часто встречаются при применении высоких доз ЛС, особенно при пульс-терапии. Хуже переносятся препараты старых генераций (цисплатин, доксорубин)	Применяют антагонисты дофаминовых D ₂ -рецепторов домперидон, метоклопрамид. Более эффективен антагонист серотониновых 5-HT ₃ -рецепторов ондансетрон. Сочетают на ночь со снотворными, седативными и транквилизирующими ЛС (чаще с диазепамом). Применение комбинаций препаратов, например бензодиназепина с дексаметазоном и блокаторами 5-HT ₃ и D ₂ -рецепторов (ондансетроном или метоклопрамидом), более эффективно, чем использование только одного препарата
Угнетение костного мозга	Это проявление ПР относится к единственному наиболее важному фактору, лимитирующему дозу АЛС. При интенсивной комбинированной химиотерапии угнетение костного мозга может сопровождаться подавлением продукции одного или всех форменных элементов с развитием анемии, лейкопении (нейтропении, лимфопении), тромбоцитопении. Нейтропения и лимфопения повышают риск развития различных инфекций (бактериальных, вирусных, грибковых); тромбоцитопения усиливает риск геморрагий; анемия является проявлением основного заболевания и отягощает его течение	Снижение доз; исключение наличия метастазов в костном мозге. Эффективными средствами при нейтропении являются факторы роста клеток (например, филграстим)
Стоматиты, язвенные поражения слизистой оболочки рта, суперинфекция (кандидозный стоматит), язвенные поражения кишечника, диарея с примесью слизи, осложненные кишечные инфекции	Возникающая септицемия связана с оппортунистическими инфекциями, вызываемыми грамотрицательными бактериями собственной микрофлоры кишечника в результате повреждающего действия препаратов. Нередки инфекции, вызываемые вирусами, грибами и простейшими	При внезапном и стойком повышении температуры у больного раком в процессе химиотерапии необходимо провести микробиологическое исследование и назначить адекватное лечение
Ответные иммунологические реакции	Возникают при проведении интенсивной и длительной химиотерапии, могут сохраняться в течение 3 лет после прекращения лечения	Десенсибилизирующая терапия
Алопеция	Развивается вследствие поражения волосных фолликулов. При назначении антрациклинов (доксорубин, даунорубин и др.) отмечается существенное облысение; хлорамбуцил и другие аналоги азотистого иприта незначительно влияют на состояние роста волос	После прекращения курса лечения волосная покров восстанавливается у большинства больных
Влияние на половую функцию	Возможно временное развитие стерильности, однако после окончания химиотерапии репродуктивная функция у женщин и мужчин восстанавливается. У женщин нарушается менструальный цикл, появляется аменорея; может развиваться бесплодие, особенно после 35 лет. У мужчин чаще всего отмечается нарушение сперматогенеза. Чаще всего подобные ПР характерны для алкилирующих ЛС. Большая часть цитотоксических препаратов обладает тератогенностью, поэтому при беременности их не назначают	
Гиперурикемия	Отмечается при интенсивной, эффективной химиотерапии. Вследствие распада клеток опухоли образуется большое количество пуринов, метаболизирующихся до мочевой кислоты, избыток которых приводит к подагре и поражению почек	Назначение аллопуринола за 1-2 дня до применения цитотоксического ЛС. При этом необходимо учитывать неблагоприятные последствия взаимодействия аллопуринола с рядом АЛС, что приводит к повышению токсичности последних
Мутагенез и канцерогенез	Мутации в клетках вызывают некоторые антиметаболиты (меркаптопурин), алкилирующие препараты, противоопухолевые антибиотики и алкалоиды барвинка. Оценка возможности возникновения этого осложнения проводится через 6 мес после завершения курса лечения. Существует риск развития других злокачественных опухолей при химиотерапии любыми цитотоксическими ЛС. Развитие вторичного индуцированного рака возможно через 5-20 лет после проведенной химиотерапии	В период беременности эти ЛС назначать не следует. Медицинские сотрудники, работающие с данными препаратами, должны быть осведомлены о правилах индивидуальной защиты от воздействия указанных средств
Легочный фиброз	Относится к отсроченным ПР, которые чаще вызывают блеомицин, бусульфан, метотрексат	
Пигментация кожи	Характерна для блеомицина, фторурацила	
Нефротоксичность	Вызывают чаще цисплатин и метотрексат	Терапия проводится под контролем почечного клиренса
Гепатотоксичность	Часто отмечается при назначении метотрексата	При заболеваниях печени дозировка снижается (это особенно важно при назначении антрациклинов и алкалоидов барвинка)
Кардиоваскулярные осложнения (аритмии, кардиомиопатия)	Доксорубин вызывает специфические повреждения функции миокарда	
Ототоксичность	Цисплатин редко приводит к повреждению функции слухового аппарата	
Периферическая нейропатия	Цисплатин	
Воспаление слизистых оболочек, гемморрагии (геморрагический цистит)	Возникают в связи с образованием токсического метаболита акролеина. Характерны при назначении фторурацила, циклофосфана, ифосфамида	Инактивируют введением препарата месна, который связывает акролеин в мочевыводящих путях благодаря наличию сульфгидрильных групп (в дозе, эквивалентной 20% от дозы цитотоксического ЛС)
Несоответствующая секреция антидиуретического гормона	Циклофосфан	

продления и улучшения качества жизни пациентов.

Старение раковых клеток приводит к снижению (уменьшению) их чувствительности к ЛС. Причинами этого являются (Д.Р. Лоуренс и соавт., 2002):

- увеличение времени клеточного цикла (деления);
- уменьшение количества активно делящихся клеток с переходом все большего их числа в состояние покоя (снижение «фракции роста»);
- ускорение гибели клеток опухоли по мере ее старения;
- чрезмерное скопление клеток, что ведет к нарушению их питания (вследствие неадекватного снабжения сосудами) и доступа к ним препаратов.

АЛС представляют одну из ведущих химиотерапевтических групп, наиболее

широко применяемых в лечении различных опухолей. Все представители указанных ЛС более активны в отношении интенсивно делящихся и здоровых клеток и менее активны в отношении клеток, находящихся в состоянии покоя (рис. 1).

Основной проблемой, ограничивающей медицинское применение АЛС, является частое развитие побочных реакций (ПР). Этому как ранее, так и в последние годы способствовало сужение терапевтического диапазона АЛС. Многие из ПР характерны для подавляющего большинства представителей различных подгрупп указанных ЛС.

Основные проявления ПР препаратов группы АЛС:

- тошнота и рвота;
- нарушение функции костного мозга

и лимфатической системы – панцитопения, иммунодепрессия (подавление образования антител и клеточного иммунитета, что способствует развитию оппортунистической инфекции);

- поражение эпителия кишечника и других слизистых оболочек;
 - поражение волосных фолликулов;
 - замедление заживления ран;
 - локальное проявление токсичности, если происходит выпот жидкости из сосудов и ткани;
 - повреждение различных органов;
 - повреждение половых клеток и нарушение репродуктивной функции – бесплодие, тератогенез, мутагенез;
 - образование вторичных опухолей.
- Нарушения, указанные в первых 6 пунктах, развиваются непосредственно или спустя короткое время после

Таблица 3. Основные дистантные (отсроченные) ПР при медицинском применении АЛС (Д.Р. Лоуренс и соавт., 2002)

ПР	ЛС
Угнетение ЦНС	Митотан
Периферическая нейропатия	Винкристин
Угнетение функции костного мозга	Винбластин, гексаметилмеланин, аминоглутетимид, карбоплатин, хлорамбуцил, кладрибин, аспрагиназа, циклофосфамид, цитарабин, дактиномицин, даунорубин, доксорубин, этопозид, фторурацил, гидроксимочевина, идарубин, ифосфамид, мелфалан, митомицин, митоксантрон, паклитаксел, пентостатин, прокарбазин, тенипозид, тиогуанин, тиофосфамид, триметрексат
Пневмония и фиброз легких	Блеомицин, бусульфан
Замедленная лейкопения и тромбоцитопения	Кармустин
Нефротоксичность	Цисплатин
Стоматит, изъязвление слизистой оболочки ротовой полости	Дактиномицин, финастерид, флоксурин, фторурацил, метотрексат
Кардиотоксичность	Даунорубин, доксорубин

Таблица 4. Распределение частоты случаев ПР при медицинском применении АЛС по странам-производителям (группам стран) в Украине в 1996-2009 гг.

Страна	Частота ПР (%)
Страны Евросоюза	44,23
Украина	31,2
Индия	11,6
США	4,38
Израиль	3,16
Российская Федерация	2,38
Япония	2,0
Мексика	1,05

назначения ЛС и могут быть причиной ухудшения качества жизни пациентов при любом интенсивном режиме лечения (табл. 1).

ПР при химиотерапии АЛС различаются в зависимости от причин, механизмов возникновения и развития. Проявления, причины возникновения, основные меры лечения и профилактики ПР, возникающих при медицинском применении АЛС, представлены в таблице 2.

Наряду с краткосрочно возникающими проявлениями ПР для АЛС характерны отсроченные во времени осложнения фармакотерапии (табл. 3). Указанные свойства являются одними из наиболее опасных для жизни пациентов ПР и требуют особого внимания и контроля со стороны врачей, медицинского персонала и родственников больных.

В Украине по состоянию на 01.01.10 г. ПР при медицинском применении АЛС составляли около 1,5% в общей структуре неблагоприятных осложнений фармакотерапии. Из них к несерьезным ожидаемым ПР относились 85,2%, к серьезным ожидаемым – 14,8%. Среди ЛС, вызывающих эти эффекты, преобладали препараты зарубежного производства (68,8%). Сравнительный анализ количества зарегистрированных ПР при медицинском применении АЛС в Украине (1996-2010) свидетельствует о преобладании осложнений химиотерапии при назначении преимущественно представителей цитотоксических, антиметаболических ЛС и прочих АЛС (согласно классификации АТС; В.М. Коваленко, А.П. Виктор, 2009) –

Продолжение на стр. 28.

А.П. Виктор, д.м.н., профессор, заведующий отделом клинической фармакологии с лабораторией функциональной диагностики ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» НАМН Украины, консультант Управления пострегистрационного мониторинга лекарственных средств; Е.В. Матвеева, Государственный фармакологический центр МЗ Украины, г. Киев

Современные антинеопластические лекарственные средства: проблемы безопасности

Продолжение. Начало на стр. 26.

соответственно 25,9; 25,3 и 21,2% (рис. 2).

Как свидетельствуют представленные данные (табл. 4), наибольшее количество ПР отмечалось при назначении АЛС, поступающих на фармацевтический

рынок Украины из государств ЕС, США, Российской Федерации, а также препаратов отечественного производства.

Проведенный анализ (рис. 2) показал, что при химиотерапии цитотоксическими антибиотиками (L01D) доминировали ПР, связанные с введением препаратов доксорубина (69,8%, 117 случаев) и блеомицина (24,01%, 41 случай). В группе других АЛС (L01X) наибольшее количество случаев ПР было зарегистрировано при медицинском применении исплатина (53,4%, 74 случая) и аспарагиназы (25,9%, 36 случаев). Введение больших препаратов алкилирующих соединений (L01A) выявило в этой группе ЛС наибольшее количество зарегистрированных ПР при назначении только одного препарата – циклофосфида (76,2%, 74 случая). Среди антиметаболитов (L01B) по частоте ПР при медицинском применении доминировали метотрексат (32,7%, 65 случаев); фторурацил (30,3%, 52 случая) и цитарабин (19,9%, 33 случая). При химиотерапии алкалоидами и другими ЛС природного происхождения (L01C) наибольшее количество зарегистрированных ПР наблюдалось в случае применения этопозида (48,8%, 39 случаев) и винкристина (24,8%, 19 случаев).

Можно предположить, что пока мы сталкиваемся лишь с надводной частью айсберга, поскольку, с одной стороны, метод спонтанных сообщений, который

Системные поражения	Количество (%)
Изменения со стороны ЖКТ	24,5
Изменения белой крови	23,4
Аллергические реакции	15,4
Изменения кожи и ее производных	12,8
Лихорадка, гипертермический синдром	6,4
Фармакотерапевтические осложнения	3,15
Общие нарушения в организме	2,1
Сердечно-сосудистые нарушения	1,9
Нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы	1,8
Нарушение органов дыхания	1,5
Изменения в месте введения	1,2
Гематологические нарушения	0,8
Нарушение гемостаза	0,6
Изменения мио-, пери-, эндокарда	0,4
Нарушение со стороны мочевыделительной системы	0,4
Нарушение ритма сердца	0,3
Нарушение со стороны печени и желчевыводящих путей	0,3
Изменения красной крови	0,15
Метаболические изменения и нарушения питания	0,15
Нарушение зрения	0,15
Нарушение мышечного аппарата	0,15

ЛС	Количество ПР (%)	ПР
Аспарагиназа	52,7	Аллергические реакции
Блеомицин	57,1	Лихорадка, гипертермия
Бусульфан	50	Изменения количества тромбоцитов, в системе гемостаза, кожи и ее производных
Капецитабин	100	Аллергические реакции
Карбоплатин	27,6	Аллергические реакции
Хлорамбуцил	75,0	Изменения кожи и ее придатков
Цисплатин	45,9	Нарушения со стороны ЖКТ
Циклофосфамид	31,09	Нарушения со стороны ЖКТ и изменения белой крови
Цитарабин	38,9	Нарушения со стороны ЖКТ
Дакарбазин	42,8	Изменения белой крови
Доцетаксел	40	Изменения белой крови
Доксорубин	39,3	Изменения белой крови
Эпирубицин	33,3	Сердечно-сосудистые нарушения, изменения кожи и ее производных, нарушения со стороны ЖКТ
Эстрамустин	100	Аллергические реакции
Этопозид	44,4	Аллергические реакции
Фторурацил	34,6	Изменения белой крови
Гемцитабин	35,7	Изменения кожи и ее придатков
Гидроксимочевина	100	Нарушения со стороны ЖКТ
Идарубин	100	Нарушения со стороны ЖКТ
Ифосфамид	40	Нарушения со стороны ЖКТ
Иматиниб	100	Аллергические реакции
Иринотекан	100	Нарушения со стороны ЖКТ
Ломустин	100	Нарушения со стороны ЖКТ
Мелфалан	66,6	Нарушения со стороны ЖКТ
Меркаптопурин	100	Изменения белой крови
Метотрексат	29,2	Нарушения со стороны ЖКТ
Митомицин	50	Изменения белой крови
Оксалиплатин	50	Аллергические реакции
Паклитаксел	60	Аллергические реакции
Прокарбазин	66,6	Нарушения со стороны ЖКТ
Винбластин	25	Нарушения центральной и периферической нервной системы, ЖКТ, общие нарушения состояния организма, изменения кожи и ее придатков
Винкристин	47,3	Изменения белой крови
Винорельбин	60	Общие нарушения состояния организма

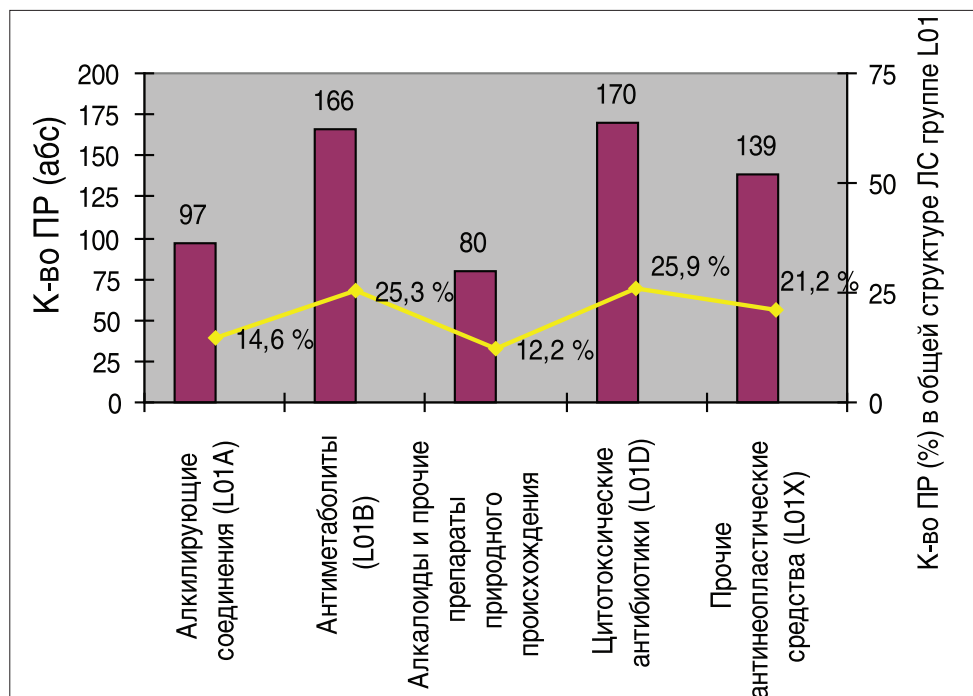


Рис. 2. Количество случаев зарегистрированных ПР (абс., %) основных АЛС, применяемых в Украине (1996-2010)

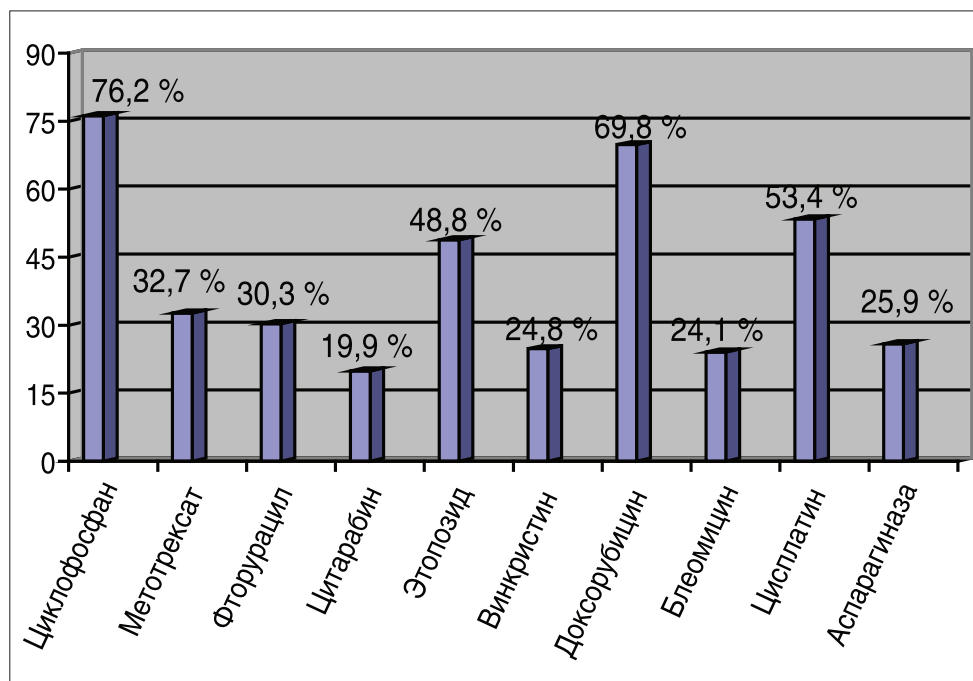


Рис. 3. Частота (%) зарегистрированных ПР при медицинском применении представителей отдельных подгрупп АЛС в Украине (1996-2010)

используется при сборе данной информации, не может претендовать на максимально объективное освещение проблемы ПР; с другой – низкая активность врачей-онкологов, а также представителей других специальностей, занимающихся лечением онкологических больных, не позволяет формировать полную базу ПР в Украине.

Анализ данных о ПР, зарегистрированных в Украине в 1996-2010 гг. Управлением пострегистрационного надзора за безопасностью ЛС ГП ГФЦ МЗ Украины, свидетельствует о том, что ПР при медицинском применении отдельных представителей разных подгрупп АЛС проявляется определенная специфика (рис. 3).

Системные нарушения, проявляющиеся при химиотерапии, являются важным компонентом, характеризующим профиль безопасности любого ЛС. Проведенный нами анализ свидетельствует о том, что преобладающее количество зарегистрированных системных нарушений при медицинском применении АЛС в Украине связано с нарушениями со стороны ЖКТ, белой крови, с аллергическими реакциями,

изменениями со стороны кожи и ее производных (табл. 5).

Однако для отдельных представителей АЛС среди целого ряда клинических проявлений ПР выделяются лишь системные проявления или синдромные формы осложнений фармакотерапии (табл. 6).

Реальный анализ ПР, сопровождающих химиотерапию у онкологических пациентов в лечебных учреждениях Украины, до настоящего времени не проводился. Этой публикацией мы не претендуем на исчерпывающую информацию о всех проблемах, связанных с безопасностью химиотерапии в нашей стране, однако хотим привлечь внимание всех наших коллег, которые работают в области клинической онкологии. Необходимость активного участия в контроле за ПР АЛС не вызывает сомнения: оно будет способствовать своевременному предупреждению ПР и облегчению тяжести их течения.

Список литературы находится в редакции.