

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ EGFR

Цитирование: Снеговой А. В., Болотина Л. В., Горбунова В. А., Кононенко И. Б., Манзюк Л. В., Моисеенко В. М. и соавт. Практические рекомендации по коррекции дерматологических реакций у пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 379–385.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-379-385

Ключевые слова: поддерживающая терапия, сыпь, зуд, сухость кожи, трещины, паронихий.

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ EGFR

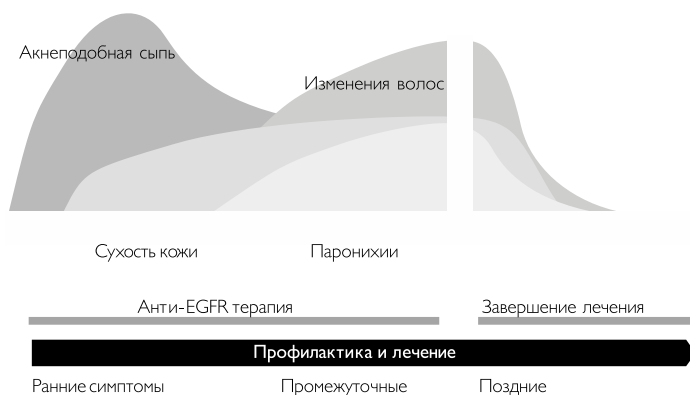
Ингибиторы EGFR показаны для лечения колоректального рака (панитумумаб, цетуксимаб), немелкоклеточного рака легкого (гефетиниб, эрлотиниб), плоскоклеточного рака головы и шеи (цетуксимаб), рака поджелудочной железы (эрлотиниб). Клинические исследования данной группы препаратов при других нозологиях продолжаются. В отличие от цитотоксической химиотерапии, лечение ингибиторами EGFR сопровождается минимальными неспецифическими и гематологическими побочными эффектами.

Чаще всего нежелательные явления, связанные с ингибиторами EGFR, развиваются в результате сопутствующего ингибирования физиологических сигналов EGFR в коже. В настоящее время признано, что это классовый эффект всех ингибиторов EGFR. Практически во всех клинических исследованиях ингибиторов EGFR показана достоверная взаимосвязь между развитием кожной сыпи, степенью ее выраженности и эффективностью терапии. При использовании моноклональных антител частота возникновения кожной сыпи выше, чем при использовании малых молекул – ингибиторов тирозинкиназы (около 60%), и достигает 90%. У большинства пациентов симптомы варьируют от слабо выраженных до умеренных, однако, возникающий на этом фоне физический и психологический дискомфорт может быть значительным. Недостаточный врачебный контроль данных побочных эффектов может приводить к неоправданным задержкам в терапии и перерывам в лечении. Дерматологические реакции у пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR, могут быть значительно уменьшены при своевременной профилактике и адекватном симптоматическом лечении.

Наиболее частыми дерматологическими реакциями, связанными с ингибированием EGFR, являются:

- **со стороны кожи:**
 - акнеподобная сыпь (папуло-пустулезная);
 - сухость кожи;
 - кожный зуд;
- **со стороны ногтей:**
 - паронихии;
- **со стороны волос:**
 - трихомегалия;
 - гипертрихоз.

СРОКИ ПОЯВЛЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ EGFR



Первым симптомом, появляющимся в первые 2-3 недели терапии, является акнеподобная папуло-пустулезная сыпь, часто сопровождающаяся зудом. Далее (после 2-4 месяцев терапии) интенсивность сыпи обычно уменьшается и ведущими симптомами становятся паронихии, сухость кожи и связанный с ней кожный зуд.

В соответствии с официальными рекомендациями, в случае выраженной (3-4 степени) кожной токсичности терапию моноклональными антителами (панитумумаб, цетуксимаб) следует приостановить, пока степень выраженности не уменьшится до 1-2. Однако данный алгоритм может приводить к необоснованно высокой частоте отмены препарата. Согласно классификации, к III степени относится сыпь, поражающая свыше трети поверхности тела, даже если она не сопровождается значимыми симптомами. Отмена анти-EGFR-терапии в такой

ситуации необоснованна. Перерыв в терапии показан, если на фоне адекватного лечения кожных реакций сохраняются выраженные клинически значимые симптомы.

В настоящее время для лечения дерматологических реакций, вызванных ингибиторами EGFR, нет рекомендаций, основывающихся на рандомизированных сравнительных клинических исследованиях. Данные рекомендации в значительной степени составлены на основе заключений экспертов, обзора литературы (статей, докладов по небольшим когортным исследованиям и ограниченных данных о небольших проспективных рандомизированных клинических исследованиях), а также экспертных руководств дерматологов.

ОБЩИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПАЦИЕНТАМ, ПОЛУЧАЮЩИМ ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ EGFR

- Всем пациентам, получающим терапию ингибиторами EGFR, рекомендуется использовать солнцезащитные средства и головные уборы, ограничить пребывание на солнце, поскольку солнечный свет может усилить любые возможные кожные реакции.
- Пациентам следует каждое утро наносить увлажняющие и солнцезащитные (с солнцезащитным фильтром > 15 УФА и УВФ) средства на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь.
- Во время лечения необходимо избегать травм, контакта с агрессивными реагентами (мыло, моющие и чистящие средства и т.п.).
- По возможности исключить макияж и обрезной маникюр.
- Бритье не противопоказано, электробритвы не рекомендуются.
- Рекомендуется носить свободную и удобную обувь, использовать хлопчатобумажное белье.
- Рекомендуется ограничить водные процедуры.
- При 3–4 степени токсичности необходима консультация ассоциированного дерматолога с последующим динамическим наблюдением.

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА

- Профилактическое лечение снижает степень выраженности всех проявлений кожной токсичности.
- Профилактическая медикаментозная терапия начинается накануне или в день введения/приема препарата.

Категория средств	Название	Инструкции
Увлажняющие крема	Липобейз (крем), Локобейз Рипеа, Толикрем, крем после бритья с витамином F и т.п.	Питательное увлажняющее, смягчающее действие. Наносить на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь каждое утро.
Гормональные средства*	Гидрокортизоновая мазь 1%*	Наносить перед сном на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь.
Солнцезащитные крема	Средства с солнцезащитным фильтром > 15 УФА и UVB	Наносить перед выходом на улицу на открытые участки тела в период весна-осень.
Системные антибиотики*	Доксициклин 100 мг*	Принимать 1 раз в сутки внутрь длительно.

* После обсуждения с пациентом и информировании его о возможных нежелательных явлениях.

ЛЕЧЕНИЕ КОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

АКНЕПОДОБНАЯ СЫПЬ (ПАПУЛО-ПУСТУЛЕЗНАЯ)

Для определения степени тяжести папуло-пустулезной сыпи предложено несколько классификаций, наиболее распространенной является классификация NCI-CTC.

Классификация NCI-CTCAE v.4.03

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Папулы и/или пустулы, поражение тела < 10%; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью	Папулы и/или пустулы; поражение тела 10-30%; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью; отрицательное психологическое воздействие; ограничение активности	Папулы и/или пустулы; поражение тела > 30%; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью; ограничение самообслуживания; возможна локальная суперинфекция	Папулы и/или пустулы; площадь поражения тела любая; ассоциируется с распространенной суперинфекцией, требующей назначения в/в антибиотикотерапии; жизнеугрожающие последствия

Лечение акнеподобной сыпи

Категория средств	Название	Инструкции
Увлажняющие крема	Липобейз (крем) Толикрем	Питательное, увлажняющее, смягчающее действие. Наносить на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь каждое утро.
	Элидел (пимекролимус) Протопик (такролимус)	Мазь, антагонист кальциневрина, производное макролактама аскомицина. Использовать при выраженном отеке и зуде кожи лица 2 раза в день.

Категория средств	Название	Инструкции
Местные антисептические средства при кожной сыпи I-II степени	Розамет (крем) (метронидазол) Пимафукурт	Противомикробный крем для наружного применения 1%. 1 г крема содержит 10 мг метронидазола. Наносится на кожу тонким слоем и слегка втирается 1-2 раза в день.
	Далацин-Т (гель)	Гель для наружного применения. 1 г геля содержит клиндамицин (в виде клиндамицина фосфата) – 10 мг. Наносят тонким слоем и втирают 1-2 раза в сутки.
	Зинерит (лосьон)	Порошок для приготовления раствора для наружного применения в комплекте с растворителем. Раствор Зинерита наносят тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в сутки.
	Базирон (гель)	Гель для наружного применения 5%, 10%. 1 г геля содержит бензоила пероксида 50 и 100 мг соответственно. Тонкий слой 5%-ного геля наносят на пораженные участки кожи 1 раз в сутки в течение 2-3 нед.; затем переходят на 10%-ный гель, который применяют вплоть до исчезновения кожных проявлений.
Антибактериальные средства при кожной сыпи ≥ II степени*	II степень –эритромициновая мазь III степень – Банеоцин (лосьон, присыпка, мазь), Супироцин	Согласно инструкции.
Системные антибиотики при кожной сыпи ≥ II степени*	Доксициклин 100 мг	2 раза в сутки внутрь.

* Обязательна консультация дерматолога.

- Местный крем с антибиотиками (Розамет (крем), Далацин (гель), Базирон (гель) или Зинерит (лосьон)) может быть использован при наличии легкой степени поражения.
- В случае умеренной и тяжелой степени, после консультации дерматолога, дополнительно внутрь назначается доксициклин с учетом его противовоспалительного эффекта.
- В отельных случаях при выраженном отеке и зуде кожи лица назначается пимекролимус/такролимус 2 раза в день.
- Бритье не противопоказано, электробритвы не рекомендуются.

Лечение фурункулов и карбункулов

- использование системной антибиотикотерапии.
- Местно:
 - мази с антибиотиками (Супироцин, Супироцин-В, Банеоцин),
 - солевые компрессы для эвакуации гноя и местного противовоспалительного действия. Приготовление солевых компрессов: 100 г каменной или морской

соли на 1 л воды комнатной температуры или температуры тела. Продолжительность 15 минут, 2-3 компресса 3 раза в день, несколько дней. Нельзя накрывать целлофаном, пакетом или низкопропускной тканью. После каждого компресса повторно наносить любой из кремов с антибиотиками.

- При регрессе высыпаний – переход на местные увлажняющие средства.
- При возникновении суперинфекции показана системная терапия антибиотиками по результатам бактериологического исследования.

Лечение кожного зуда при любых проявлениях кожных реакций

- Антигистаминные препараты (кларитин, зиртек, фенистил и т.п.).
- Местные кортикостероиды (гидрокортизоновая мазь – I степень, Фторокорт, Синафлан, Элоком, Локоид – II-III степень) применяются кратковременно, для лечения обострений, противозудного эффекта.
- Увлажняющие кремы и мази (Липобейз, Топикрем и др.).
- При выраженном кожном зуде целесообразно проводить коррекцию после консультации дерматолога.

Лечение сухости кожи, экземы

- Смягчающие средства: Липобейз используется при сухости кожи кистей и стоп, Топикрем на кожу туловища.
- Для лечения инфицированных трещин применяют Левомеколь в качестве местного антисептика и репаранта тканей.
- Салициловая кислота, 50%-ный пропиленгликоль (при трещинах).
- Визин (глазные капли, применять согласно инструкции) при сухости роговицы.
- Дипроспан 1-2 мл в/м при выраженном зуде (III-IV степени) на 2-и – 3-и сутки после введения моноклонального антитела.

Лечение паронихий

- Антисептики, хлоргексидин.
- Эритромициновая мазь.
- Системные антибиотики тетрациклинового, эритромицинового ряда – доксициклин, азитромицин.

Рекомендуется:

- Раннее назначение местных антисептических растворов (хлоргексидин) или местных кремов с антибиотиками (например, эритромициновой мази) для ежедневного использования.
- Гидрокортизоновая мазь 1% при осложнениях
- Нитрат серебра – в случае нагноения.

-
- Пероральные тетрациклины (доксциклин) могут уменьшить степень выраженности паронихий.
 - Нестероидные противовоспалительные препараты могут быть использованы в качестве симптоматической терапии.
 - В случае суперинфекции – системные антибиотики по результатам бактериологического исследования.

Лечение изменений со стороны волос

- Тримминг для коррекции усиленного роста волос (трихомегалия).
- Крем для удаления волос на лице (эфлорнитин гидрохлорид) или лазерная эпиляция.