

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

Коллектив авторов: Снеговой А. В., Болотина Л. В., Горбунова В. А., Кононенко И. Б., Манзюк Л. В., Моисеенко В. М., Орлова Е. В., Поддубная И. В., Птушкин В. В., Строяковский Д. Л., Трякин А. А.

DOI: 10.18027/2224-5057-2016-4s2-428-433

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 тирозинкиназ (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,

Цитирование: Снеговой А. В., Болотина Л. В., Горбунова В. А., Кононенко И. Б., Манзюк Л. В., Моисеенко В. М., Орлова Е. В., Поддубная И. В., Птушкин В. В., Строяковский Д. Л., Трякин А. А. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОРРЕКЦИИ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ТЕРАПИЮ ИНГИБИТОРАМИ EGFR // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 428–433

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.

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	–	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 УВФ	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	–	Питательное, увлажняющее, смягчающее действие. Наносить на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь каждое утро.
	пимекролимус такролимус	Мазь, антагонист кальциневрина, производное макролактама аскомицина. Использовать при выраженном отеке и зуде кожи лица 2 раза в день.
Местные антисептические средства при кожной сыпи I-II степени	метронидазол	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.
	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.
	лосьон	Порошок для приготовления раствора для наружного применения в комплексе с растворителем. Раствор Зинерита наносят тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в сутки.
	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.

Категория средств	Название	Инструкции
Антибактериальные средства при кожной сыпи \geq II степени*	II степень – эритромициновая мазь III степень – Банеоцин (лосьон, присыпка, мазь), Супироцин	Согласно инструкции.
Системные антибиотики при кожной сыпи \geq II степени*	Доксициклин 100 мг	2 раза в сутки внутрь.

* Обязательна консультация дерматолога.

- Местный крем с антибиотиками 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,
 - 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.
- Местные кортикостероиды (гидрокортизоновая мазь – I степень, пимекролимус – II-III степень) применяются кратковременно, для лечения обострений, противозудного эффекта.

- Увлажняющие кремы и мази.
- При выраженном кожном зуде целесообразно проводить коррекцию после консультации дерматолога.

ЛЕЧЕНИЕ СУХОСТИ КОЖИ, ЭКЗЕМЫ

- Смягчающие средства используются при сухости кожи кистей и стоп, на кожу туловища.
- Для лечения инфицированных трещин применяют мази с антибиотиком в качестве местного антисептика и репаранта тканей.
- Салициловая кислота, 50%-ный пропиленгликоль (при трещинах).
- Глазные капли, применять согласно инструкции при сухости роговицы.
- Бетаметазон 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 (доксициклин) 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.