

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

Ингибиторы EGFR показаны для лечения колоректального рака (панитумумаб, цетуксимаб), немелкоклеточного рака легкого (гефитиниб, 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 ее выше по сравнению с малыми молекулами – ингибиторами 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, 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

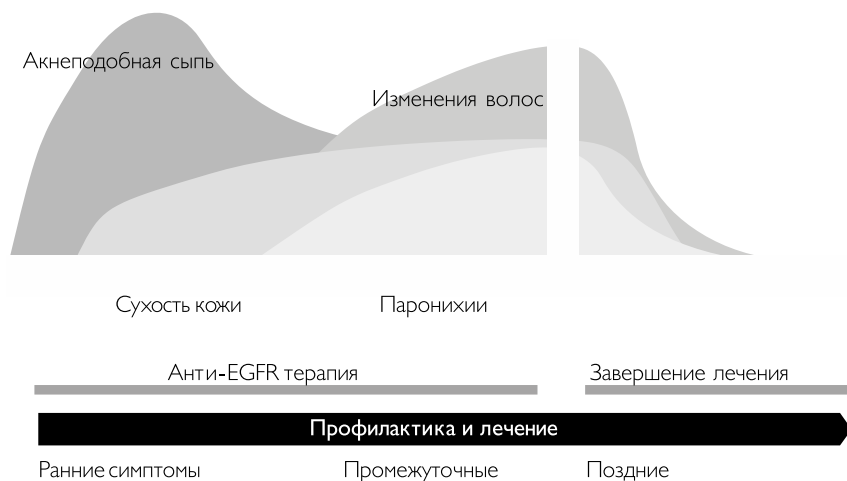
Со стороны ногтей:

- 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 3 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.)
- Исключить, по возможности, макияж и обрезной маникюр
- Бритье не противопоказано, не рекомендуются электробритвы
- Рекомендуется носить свободную и удобную обувь, использовать хлопчатобумажное белье
- Рекомендуется ограничить водные процедуры
- При 3-4 степени токсичности – консультация ассоциированного дерматолога с последующим динамическим наблюдением.

I. МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ

- 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 кремы	Липобейз крем, Локобейз, Рипеа Топикрем, 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 кремы	Средства с солнцезащитным фильтром > 15 УФА и УВФ	Перед выходом на улицу на открытые участки тела в период весна-осень
Системные антибиотики*	ДОКСИЦИКЛИН 100 мг*	1 раз в сутки внутрь длительно

* после обсуждения с пациентом и информировании его о возможных нежелательных явлениях

2. ЛЕЧЕНИЕ КОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ

2.1. 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; поражения тела > 30%; сопровождается\не сопровождается кожным зудом или болезненностью; ограничение самообслуживания; возможна локальная суперинфекция	Папулы и/или пустулы; площадь поражения тела любая; ассоциируется с распространённой суперинфекцией, требующей назначения в/в антибиотикотерапии; жизнеугрожающие последствия

Лечение акнеподобной сыпи

Категория средств	Название	Инструкции
Увлажняющие кремы	Липобейз крем Топикрем	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. При выраженном отеке и зуде кожи лица 2 раза в день
Местные антисептические средства при кожной сыпи 1-2 степени	Розамет крем (метронидазол) Пимафуорт	Противомикробный крем для наружного применения 1%. 1 г крема содержит метронидазол – 10 мг. Наносится на кожу тонким слоем и слегка втирается 1-2 раза в день
	Далацин-Т гель	<i>Гель для наружного применения.</i> 1 г геля содержит клиндамицин (в виде клиндамицина фосфата) – 10 мг. Тонким слоем втирают 1-2 раза в сутки
	Зинерит 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.
	Базирон гель	<i>Гель для наружного применения 5%, 10%.</i> 1 г геля содержит бензоила пероксида 50 и 100 мг соответственно. Тонкий слой 5% геля наносит на пораженные участки кожи 1 раз в сутки в течение 2-3 нед; затем переходят на 10% гель, который применяют вплоть до исчезновения кожных проявлений
Антибактериальные средства при кожной сыпи ≥ 2 степени*	2 степень - Эритромициновая мазь 3 степень – Банеоцин (лосьон, присыпка, мазь), Супироцин	Согласно инструкции
Системные антибиотики при кожной сыпи ≥ 2 степени*	ДОКСИЦИКЛИН 100мг	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, при консультации дерматолога, дополнительно внутрь назначается доксициклин, учитывая его противовоспалительный эффект
- В отечных 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 (Супирацин, Супирацин-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

2.2. Лечение кожного зуда при любых проявлениях кожных реакций

- Антигистаминные препараты (кларитин, зиртек, фенистил и т.п.)
- Местные кортикостероиды (гидрокортизоновая мазь – I степень, фторокорт, синаflan, элоком, локоид, – 2-3 ст) применяются кратковременно, для лечения обострений, противозудного эффекта
- Увлажняющие кремы и мази (липобейз, топикрем и др)
- При выраженном кожном зуде целесообразно проводить коррекцию при консультации дерматолога

2.3. 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% пропиленгликоль (при трещинах)
- Визин (глазные капли, применять согласно инструкции) при сухости роговицы
- Дипроспан 1-2 мл в/м при выраженном зуде (3-4 ст.) на 2-3 сутки после введения моноклонального антитела

2.4. Лечение паронихий

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

Рекомендации по лечению паронихий:

- Раннее назначение местных антисептических растворов (хлоргексидин) или местных кремов с антибиотиками (например, эритромициновая мазь) 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

2.5. Лечение изменений со стороны волос

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