

Кожные реакции при лечении
ингибиторами РЭФР: накопленный
опыт и варианты лечения

Мерк Онкология | *борьба с раком для продления жизни*



Угревидная сыпь

Степень	1 (легкая)	2 (средняя)	3 (тяжелая)	
Оценка кожной реакции по критериям NTC-СТС (сыпь/десквамация)	Пятнистая (макулярная) или папулярная сыпь либо эритема без сопутствующих симптомов	Пятнистая или папулярная сыпь или эритема с зудом или другими сопутствующими симптомами либо локализованная десквамация, а также другие кожные изменения, занимающие <50% площади поверхности тела пациента	Симптомная генерализованная эритродермия, или пятнистая либо везикулярная сыпь, или десквамация, затрагивающая ≥ 50% поверхности тела пациента	При появлении зуда используйте пероральные антигистаминные препараты Не используйте пероральные или местные кортикостероидные препараты, поскольку они могут провоцировать появление т. н. стероидных угрей
Отсрочить лечение препаратом Erbitux	Нет	Нет	Да*	
Топическое (местное) лечение	Возможно	Да	Да	
Системное лечение	Возможно	Да	Да	
Советы по терапии: способы местного лечения вульгарных угрей и доступность препаратов могут отличаться**				
Местная	<p>Местные препараты от угрей или рожи; Например лицо:</p> <ul style="list-style-type: none"> Бензоилпероксидный гель или крем Эритромициновый гель или крем Метронидазоловый гель или крем (Местные ретиноиды: например адапалиновый гель/крем)*** <p>Например грудь/спина:</p> <ul style="list-style-type: none"> Салициловая кислота в спиртовой примочке 	Аналогично как для 1 степени	Аналогично как для 1 степени и компрессы с физиологическим раствором в тяжелых случаях	Местное лечение может оказывать подсушивающий эффект на кожу; необходимы мероприятия по устранению ксероза (сухости кожи), особенно если угревидная сыпь затухает или появляется шелушение. В таком случае переходите на использование увлажняющих кремов вместо примочек или гелей на спиртовой основе
Системная	<p>Пероральные тетрациклины, например:</p> <ul style="list-style-type: none"> Доксциклин 100 мг раз в день (Окси)тетрациклин 250 мг раз в день Миноциклин 100 мг раз в день Лимециклин 300 мг раз в день 	Пероральные тетрациклины (как и при 1 степени)	Рассмотрите целесообразность повышения дозы тетрациклинов на короткий период времени	Тетрациклины: используйте на протяжении длительного периода времени (> 3 месяцев), применяя средства с противовоспалительными свойствами вместо антибиотиков. Советуйте пациентам соблюдать соответствующие меры предосторожности при воздействии солнечных лучей

Обратите внимание, что методы лечения, приведенные в данном буклете, не являются обязательными. Возможны и другие варианты терапии помимо перечисленных в данном буклете. Этот материал не может обеспечить индивидуальный подход к диагностике и специфические советы для конкретного пациента. Все решения, касающиеся лечения пациента, должны учитывать индивидуальные особенности больного.

* Отсрочка до ослабления тяжести сыпи до 2 степени и ниже.

** Следует проконсультироваться у специалистов по предложенному лечению.

*** Целесообразность использования местных ретиноидов при данном состоянии может быть спорной.

Варианты лечения основаны на информации из документа «Встреча экспертов по лечению кожных реакций при использовании ингибиторов РЭФР» (Брюссель, сентябрь 2004 г.).

Сухость кожи (ксероз)

Общие мероприятия при сухости кожи	<ul style="list-style-type: none">• При появлении угревидной сыпи в области лица, груди и спины прекратите использование примочек или геля на спиртовой основе. Перейдите на увлажняющие средства, например кремы• Используйте смягчающие средства или мази (кожа конечностей)
Дополнительные меры в случае развития экземы	<ul style="list-style-type: none">• При экземе используйте местные кремы со слабым кортикостероидным эффектом на протяжении короткого периода времени (1-2 недели)• Возьмите мазок на бактерии (или вирусы) в случаях, когда экзема становится влажной, и лечите с использованием (местных) антибиотиков (или противовирусных препаратов)
Трещины	<ul style="list-style-type: none">• Лечите с использованием водного раствора пропиленгликоля, мазью с салициловой кислотой или гидроколлоидными повязками

Изменения ногтей (паронихия)

Общие мероприятия	<ul style="list-style-type: none">• Посоветуйте пациентам носить не слишком тесную обувь
Дополнительные методы	<ul style="list-style-type: none">• Во избежание инфицирования пользуйтесь антисептическими примочками или примочками с антибиотиком, а также мазью• В области поражения можно использовать подсушивающие пасты с антисептиком и/или противогрибковым препаратом• В тяжелых случаях к вышеперечисленным мероприятиям можно добавить местные кортикостероиды• При пиогенной гранулеме используется нитрат серебра

Общие мероприятия

- Пользуйтесь маслами для ванны/душа вместо геля для душа или мыла
- Мойте пораженные участки кожи в воде комнатной температуры
- Пользуйтесь смягчающими кремами (особенно это относится к коже конечностей) для профилактики ксероза
- Пользуйтесь солнцезащитными средствами для предотвращения гиперпигментации и защиты кожи
- В случае необходимости направляйте пациентов к дерматологу

Итоговая диаграмма накопленного опыта

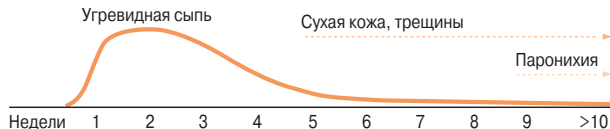
Известно, что при использовании ингибиторов РЭФР возможны различные реакции со стороны кожи. Как правило, они легкие или средней тяжести, а тяжелые реакции (3 степени по критериям NCT-CTC) развиваются достаточно редко. Чаще всего развивается угревидная сыпь, представляющая собой стерильную сыпь, состоящую из фолликулярных папул и пустул с такой же локализацией, как и угри.

Обратите внимание, что методы лечения, перечисленные в данном буклете, основаны на современном клиническом опыте и направлены только на облегчение симптомов; они не устраняют основную причину развития сыпи. Для разработки стратегии лечения необходимо проконсультироваться с дерматологом.

Также обратите внимание, что методы лечения, приведенные в данном буклете, не являются обязательными. Возможны также и другие подходы, не упомянутые здесь. Этот материал не может обеспечить индивидуальный подход к диагностике и специфические советы для конкретного пациента. Все решения, касающиеся лечения пациента, должны учитывать индивидуальные особенности больного.

Кожные реакции при использовании ингибиторов РЭФР – резюме¹

Типичное течение возможных кожных реакций



Советы по лечению

Местное	Кремы против угрей	Увлажняющие кремы* ± местные антибиотики	Местные антисептики
Системное	± тетрациклины Антигистаминные препараты при появлении зуда	* Местные кортикостероиды в случае необходимости	

Схема коррекции лечения препаратом Erbitux (цетуксимаб)

- Если у пациента развилась тяжелая кожная реакция (угревидная сыпь 3 степени по критериям NTC-СТС), следует сделать перерыв в лечении препаратом Erbitux. Терапию можно возобновить, только если тяжесть кожной реакции уменьшится до 2 степени. Если тяжелая кожная реакция развилась впервые, лечение можно возобновить без каких-либо изменений в дозах препарата.
- При повторном (второй и третий случаи) появлении тяжелых кожных реакций лечение препаратом Erbitux следует приостановить повторно. Лечение можно возобновить только при условии снижения дозы (200 мг/м² площади поверхности тела пациента после второго случая и 150 мг/м² после третьего случая), если тяжесть кожной реакции уменьшится до 2 степени.
- Если тяжелая кожная реакция развилась в четвертый раз или тяжесть её не уменьшается до 2 степени во время перерыва в приеме препарата, следует отменить лечение препаратом Erbitux.



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эрбитукс (цетуксимаб)

(информация для специалистов)

Форма выпуска: раствор для инфузий по 100 мг/50 мл во флаконах.

Фармакологические свойства: Эрбитукс представляет собой химерное моноклональное антитело IgG_q, направленное против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), экспрессия которых наблюдается во многих солидных опухолях. Блокируя связывание эндогенных лигандов EGFR, Эрбитукс приводит к ингибированию функций рецепторов, подавляя их активацию и последующие пути передачи сигналов, что ингибирует пролиферацию, индуцирует апоптоз опухолевых клеток, уменьшает их инвазию в здоровые ткани и их распространение в организме. Препарат также угнетает способность опухолевых клеток восстанавливать повреждения, вызванные воздействием химиотерапевтических агентов и облучения, и сенсибилизирует цитотоксические иммунные эффекторные клетки в отношении опухолевых клеток, экспрессирующих EEPH. Эрбитукс ингибирует продукцию ангиогенных факторов в опухолевых клетках и снижает активность ангиогенеза и метастазирования опухолей. Фармакокинетические характеристики Эрбитукса не зависят от расы, пола, возраста, функции почек и печени.

Показания к применению: Эрбитукс показан для лечения:
– метастатического колоректального рака в комбинации с иринотеканом или в виде монотерапии в случае неэффективности предшествующей химиотерапии с включением иринотекана;

– местно-распространенного плоскоклеточного рака головы и шеи в комбинации с лучевой терапией;

– рецидивирующего или метастатического плоскоклеточного рака головы и шеи в случае неэффективности предшествующей химиотерапии на основе препаратов платины.

Противопоказания: выраженная гиперчувствительность к цетуксимабу, беременность и период кормления грудью, детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

Способ применения и дозы: Эрбитукс вводится внутривенно через внутренний линейный фильтр с использованием инфузионного насоса, гравитационной капельной системы или шприцевого насоса, со скоростью не более чем 10 мг/мин (5 мл/мин).

Перед инфузией необходимо проведение премедикации антигистаминными препаратами.

При всех показаниях препарат вводится один раз в неделю в начальной дозе 400 мг/м² поверхности тела (первая инфузия) в виде 120-минутной инфузии и далее в дозе 250 мг/м² поверхности тела в виде 60-минутной инфузии. Эрбитукс нельзя смешивать с другими лекарственными средствами.

Колоректальный рак

При комбинированной терапии иринотекан обычно назначается в той же дозе, которая применялась при последнем курсе предшествующей иринотекансодержащей химиотерапии. Однако следует придерживаться рекомендаций по модификации доз иринотекана, изложенных в информации о данном лекарственном препарате. Иринотекан вводится не ранее чем через 1 час после окончания инфузий Эрбитукса. Терапию Эрбитуксом рекомендуется продолжать до появления признаков прогрессирования заболевания.

Плоскоклеточный рак головы и шеи

При применении Эрбитукса в сочетании с лучевой терапией лечение Эрбитуксом рекомендуется начинать за 7 дней до начала лучевого лечения и продолжать еженедельные введения препарата до окончания лучевой терапии.

Рекомендации по корректировке дозового режима.

При развитии кожных реакций 3 степени токсичности согласно классификации National Cancer Institute (NCI-CTC) применение Эрбитукса необходимо прервать.

Возобновление терапии допускается только в случае

разрешения реакции до 2 степени. Если тяжелые кожные реакции возникают впервые, лечение можно возобновить без изменения уровня дозы. При вторичном или третичном развитии тяжелых кожных реакций применение Эрбитукса снова необходимо прервать. Терапию можно возобновить на более низком дозовом уровне (200 мг/м² поверхности тела после второго возникновения реакции и 150 мг/м² – после третьего), если реакция разрешилась до 2 степени. Если тяжелые кожные реакции развиваются в четвертый раз или не разрешаются до 2 степени выраженности во время отмены препарата, терапию Эрбитуксом следует прекратить.

Побочные действия

Инфузионные реакции: очень часто – слабо или умеренно выраженные лихорадка, озноб, тошнота, рвота, головная боль, головокружение, одышка; часто – выраженные инфузионные реакции, такие как обструкция дыхательных путей (бронхоспазм, стридор, охриплость, затруднение речи), крапивница, снижение артериального давления, потеря сознания, стенокардия. Возможно, некоторые из них могут носить анафилактоидный/анафилактический характер.

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто – акнеподобная сыпь и/или кожный зуд, сухость кожи, шелушение, гипертрихоз, нарушение ногтей (например паронихия). В 15% случаев кожные реакции носят выраженный характер, в единичных случаях развивается некроз кожи. Большинство кожных реакций развиваются в первые 3 недели лечения и обычно проходят без последствий после прерывания лечения, при соблюдении рекомендаций по корректировке дозового режима.

Нарушение целостности кожного покрова в отдельных случаях может привести к развитию суперинфекций, приводящих к развитию воспаления подкожной жировой клетчатки, рожистому воспалению или к потенциально смертельно опасным осложнениям, таким как стафилококковый эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) или сепсис.

Со стороны дыхательной системы: очень часто – одышка.

Со стороны органов зрения: часто – конъюнктивит.

Со стороны печеночно-билиарной системы: очень часто – незначительное или умеренное повышение активности печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, щелочной фосфатазы).

Прочие: гипомагниемия; при комбинации с иринотеканом развиваются характерные для иринотекана побочные реакции (профиль безопасности иринотекана и Эрбитукса при их совместном применении не меняется); в комбинации с лучевой терапией дополнительно отмечаются нежелательные эффекты, связанные с лучевой терапией, при этом мукозиты и лучевые дерматиты развиваются несколько чаще, чем при проведении одной лучевой терапии.

Условия хранения: хранить при температуре 2-8°C, в местах, недоступных для детей. Не замораживать.

Срок годности: 2 года. Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек: по рецепту.

Производитель:

Мерк КГаА 64293 Дармштадт Франкфуртерштрассе 250, Германия.

Представительство в Украине:

ФАРМОНИКС ЛИМИТЕД

01054 Киев, ул. Тургеневская, 15

Тел. +380444927616

Факс +380444927617

Литература:

1. Merck KGaA, data on file
2. Folprecht G, Lutz M, Seufferlein T, et al. J Clin Oncol 2005; 23(16S): Abstract 3640
3. Diaz-Rubio E, Tabernero J, Van Cutsem E, et al. J Clin Oncol 2005; 23(16S): Abstract 3535
4. Van Cutsem et al. ASCO 2007
5. Chan AT, Hsu MM, Goh BC, et al. J Clin Oncol 2005; 23:3568-76
6. Bonner JA, Giralt J, Harari PM, et al. J Clin Oncol 2004; 22(14S): Abstract 5507
7. Vermorken, ASCO 2007

MERCK
SERONO