

Клиническая оценка эффективности лечения ладонно-подошвенного синдрома – токсической кожной реакции на проведение противоопухолевой таргетной терапии мультикиназными ингибиторами

© *Е.А. Шатохина*^{1, 2*}, *Л.С. Круглова*¹, *О.А. Шухов*²

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

² ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, Москва, Россия

Обоснование. Эффективное лечение ладонно-подошвенного синдрома (ЛПС) является необходимой составляющей комплексного лечения пациентов, получающих противоопухолевую терапию мультикиназными ингибиторами.

Цель. Оценка эффективности нового метода лечения ЛПС у пациентов, получающих мультикиназные ингибиторы.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 27 пациентов, получавших противоопухолевое лечение мультикиназными ингибиторами и имевших клинические проявления ЛПС. В основной группе (14 пациентов) для лечения ЛПС была назначена комбинация препарата альфа-липоевой кислоты в дозе 600 мг в сутки и мази, содержащей 0,005% кальципотриол и 0,05% бетаметазона дипропионат, 2 раза в день. В группе контроля (13 пациентов) проводилось лечение комбинацией наружных препаратов – крема, содержащего 10% мочевины, и мази, содержащей 0,05% бетаметазона дипропионат.

Результаты. Через неделю лечения регресс кожного процесса наблюдался в обеих группах, но в основной более значительный: достоверные отличия зарегистрированы при оценке эритемы, парестезий, боли и жжения, дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ) отличался уже на этом этапе терапии ($p < 0,05$). Через 2 нед терапии: в основной группе более выраженная положительная динамика по показателям эритемы, парестезий и жжения, но наиболее показательны отличия ДИКЖ – 17,4 в основной группе и 22,8 в контрольной ($p < 0,0001$). В конце третьей недели терапии: отличия с преимуществом в основной группе демонстрируют показатели эритемы, шелушения, парестезии ($p < 0,0008$), боли ($p < 0,0001$), ДИКЖ ($p < 0,0001$). В конечной точке исследования (через 4 нед терапии) выявлены преимущественные отличия по уменьшению симптоматики и основного параметра оценки эффективности терапии ДИКЖ у пациентов основной группы с достоверностью $p < 0,0001$. Наблюдается высокая теснота корреляционной связи ДИКЖ с эритемой, болью, жжением, парестезиями и шелушением.

Выводы. Пациентам, получающим таргетную терапию мультикиназными ингибиторами, для лечения ЛПС рекомендуется проведение комбинированной схемы с использованием препарата альфа-липоевой кислоты внутрь и топической терапии в виде мази, содержащей кальципотриол и бетаметазона дипропионат.

Ключевые слова: таргетная терапия, мультикиназные ингибиторы, ладонно-подошвенный синдром, пальмарно-плантарная эритродизестезия, альфа-липоевая (тиоктовая) кислота, кальципотриол, бетаметазон.

Clinical evaluation of the effectiveness of treatment of the hand-foot syndrome – skin toxicity of antitumor target therapy with multi-kinase inhibitors

© *Evgeniya A. Shatokhina*^{1, 2*}, *Larisa S. Kruglova*¹, *Oleg A. Shukhov*²

¹ Central State Medical Academy, Moscow, Russia

² National Research Center for Hematology, Moscow, Russia

Background. The effective treatment of the hand-foot syndrome is a necessary component of the complex treatment of patients receiving antitumor therapy with multikinase inhibitors.

Aims. The assessment of a new effective method for the treatment of palm-plantar syndrome in patients receiving multi-kinase inhibitors.

Materials and methods. There are 27 patients received antitumor treatment with multi-kinase inhibitors and had clinical manifestations of the hand-foot syndrome (HFS) for observation. The main group (14 patients) used a combination of an alpha-lipoic acid at a dose of 600 mg per day per os and an ointment

containing 0.005% calcipotriol and 0.05% betamethasone dipropionate 2 times a day. The control group, included 13 patients, used a combination with a cream containing 10% urea and ointment containing 0.05% betamethasone dipropionate.

Results. After a week of treatment, the regression of the skin process was observed in both groups, but it was more evident in the main group: significant differences in severity of erythema, paresthesia, pain and burning sensation, the Dermatological Life Quality Index (DLQI) were observed at this stage of therapy ($p < 0.05$). After 2 weeks of therapy: a more positive trend in the main group in terms of erythema, paresthesia and burning, but the most significant difference is DLQI – 17.4 in the main group and 22.8 in the control group ($p < 0.0001$). At the end of the 3rd week of therapy: differences with the main characteristics of erythema, desquamation, paresthesia ($p < 0.0008$), pain ($p < 0.0001$), DLQI ($p < 0.0001$). At the end point of the study (after 4 weeks of therapy), significant differences were found in reducing the symptoms and the main parameters for evaluating the effectiveness of DLQI in patients of the main group with a reliability of $p < 0.0001$. The high correlation of DLQI was found with erythema, pain, burning, paresthesia and desquamation.

Conclusions. The treatment of the hand-foot plantar syndrome combined using alpha-lipoic acid inside and topical therapy in the form of an ointment containing calcipotriol and betamethasone dipropionate, can be recommended for patients receiving targeted therapy with multi-kinase inhibitors.

Key words: target therapy, multi-kinase inhibitors, skin toxicity, hand-foot syndrome, palmar-plantar erythrodysesthesia, alpha-lipoic (tioctic) acid, calcipotriol, betamethasone.

Обоснование

Поражение кожных покровов при использовании препаратов таргетной терапии в лечении онкологических заболеваний становится одним из ведущих нежелательных явлений и достаточно часто ведет к снижению дозы препарата и даже полной отмене. Лечение таргетными препаратами часто сопровождается дерматологическими нежелательными реакциями в виде сухости кожных покровов, пятнисто-папулезной сыпи, акнеподобных высыпаний различной степени выраженности, но поводом для отмены препарата чаще всего является пальмарно-плантарная эритродизестезия, или ладонно-подошвенный синдром (ЛПС, hand-foot syndrome, HFS, hand-foot skin reaction, HFSR). Для определения нежелательного воздействия на кожу ладоней и подошв таргетных препаратов в последнее время чаще используют термин “ладонно-подошвенная реакция” (hand-foot skin reaction, HFSR), так как в отличие от ладонно-подошвенного синдрома, возникающего при лечении традиционными химиотерапевтическими препаратами, реакция на таргетную терапию имеет клинические отличия, связанные с механизмом действия препаратов. В последней классификации нежелательных явлений, определяющей вид и тяжесть побочных эффектов противоопухолевой терапии, предложенной Национальным институтом рака США (СТСАЕ NCI v.5.0), используется термин “пальмарно-плантарная эритродизе-

стезия” (palmar-plantar erythrodysesthesia), объединяющий любые кожные токсические явления, локализованные в области ладоней и подошв, и отражающий нарушения чувствительности в указанных зонах. Однако в литературе и среди онкологов термин ЛПС распространен и употребляется вне зависимости от провоцирующего его развитие препарата, поэтому использован и в данном исследовании. Ладонно-подошвенный синдром начинается с сухости кожи, появления дизестезий ладоней и стоп, шелушения, трещин, а при тяжелых, быстро развивающихся формах возникают пузыри и эрозии. Частота появления синдрома достигает 50%, а при сочетании с другими противоопухолевыми препаратами – 80% [1], что может приводить сначала к ограничению повседневной активности, а при дальнейшем развитии и отсутствии дерматологической помощи – к ограничению самообслуживания. Расширение показаний для использования новых препаратов таргетной терапии и успешность их применения при колоректальном раке, немелкоклеточном раке легкого, раке молочной железы, гепатоцеллюлярном раке, почечно-клеточном раке и раке щитовидной железы определяют актуальность лечения ЛПС и методов его профилактики [2–5].

Ингибиторы тирозинкиназ являются препаратами таргетной терапии, их механизм действия связан с блокирующим воздействием на рецепторные тирозинкиназы, так как именно рецепторы на поверхности различ-



Рис. 1. Ладонно-подошвенный синдром, поражение ладоней I степени.



Рис. 2. Ладонно-подошвенный синдром, поражение стоп II степени.

ных клеток играют ведущую роль в реализации ответа на повышение концентрации факторов роста. Рецепторы представляют собой трансмембранные рецепторные тирозинкиназы, которые фосфорилируются после связывания с лигандом [6].

Мультикиназные ингибиторы, мишенью которых являются сразу несколько рецепторов: VEGFR (рецептор вазоэндотелиального фактора роста), PDGFR (рецептор тромбоцитарного фактора роста), bFGFR (рецептор фактора роста фибробластов), киназы RET и Flt-3 и других, участвующих в ангиогенезе опухоли, наиболее часто вызывают тяжелые формы ЛПС [1–5]. Патогенетические механизмы ЛПС, а также других проявлений дер-

матологических нежелательных явлений в настоящее время активно изучаются. Очевидна связь с подавлением активности факторов роста (VEGF, TGF- β 1, EGF, PDGF, FGF2), ингибирующим влиянием на рост и дифференцировку фибробластов кожи, что соответственно ведет к снижению продукции коллагена, фибронектина и других компонентов межклеточного матрикса, нарушает процессы дифференцировки, пролиферации клеток и репарации кожи [7].

Токсический эффект лекарственных препаратов определяется механизмом действия, метаболизмом лекарственного средства, дозой и длительностью его применения. ЛПС при таргетной терапии проявляется на участках кожи в местах повышенного трения или давления, чаще это проекции выступающих костных структур (пяточной кости, области проекций головок плюсневых костей и зоны давления обувью и одеждой). Симптомы возникают в первый месяц лечения, появляются жалобы на парестезии, онемение, зуд, боль; клинически наблюдаются ограниченные, эритематозные, отечные очаги, при прогрессировании развиваются буллезные элементы, формируются глубокие болезненные трещины. Согласно классификации STCAE NCI v.5.0 (как и в предыдущей версии – STCAE NCI v.4.03) выделяются три степени тяжести ЛПС:

- I степень – минимальные безболезненные изменения кожи: эритема, отек, гиперкератоз (рис. 1);
- II степень – болезненные поражения кожи (шелушение, пузыри, эритема, отек, гиперкератоз, кровоизлияния), ограничивающие повседневную активность (рис. 2);
- III степень – болезненные поражения кожи (шелушение, пузыри, эритема, отек, гиперкератоз, кровоизлияния), ограничивающие самообслуживание [7–9].

Мультикиназные ингибиторы имеют разную частоту появления вариантов кожной токсичности, но можно отметить, что ладонно-подошвенный синдром – наиболее частый побочный эффект, по разным источникам, частота его появления достигает при использовании сунитиниба – 20%, акситиниба – 26%, ленватиниба – 32%, кабозантиниба – 42%, сорафениба – 76% [9, 10].

Профилактические мероприятия, рекомендуемые пациентам, принимающим таргетную терапию, направлены на предотвращение сухости и раздражения кожи: использование теплой воды, комфортной одежды, масла для душа, увлажняющих кремов, отказ от жестких мочалок, ношение удобной обуви с силиконовыми мягкими стельками. Но, к сожалению, даже при активном проведении таких профилактических мер достаточно часто наблюдается развитие ЛПС. Необходимо отметить, что в то же время развитие кожных токсических реакций является благоприятным прогностическим признаком ответа организма на противоопухолевую терапию. В связи с этим разработка методов лечения и профилактики ладонно-подошвенного синдрома является актуальным междисциплинарным направлением дерматологии и онкологии.

Цель

Оценка эффективности нового метода лечения ладонно-подошвенного синдрома у пациентов, получающих мультикиназные ингибиторы.

Методы

Дизайн исследования

Проведено экспериментальное многоцентровое открытое проспективное контролируемое рандомизированное клиническое исследование с участием больных с ладонно-подошвенным синдромом.

Критерии соответствия

Критерии включения: ладонно-подошвенный синдром I–II степени тяжести (СТСАЕ NCI v.4.03) на фоне таргетной терапии мультикиназными ингибиторами; возраст от 20 до 75 лет; информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии невключения: наличие декомпенсированной хронической патологии; алкоголизм; наркомания; пациенты с любыми серьезными или неконтролируемыми физическими или психическими заболеваниями, которые, по мнению исследователя, могут повлиять на результаты исследования или препятствовать пациенту в выполнении всех требований исследования; указания в анам-

незе на нежелательные реакции на препараты и компоненты, входящие в состав назначаемых препаратов.

Критерии исключения из исследования: ошибочное включение; серьезное нежелательное явление; появление у пациента критериев исключения во время проведения исследования; отказ пациента участвовать в исследовании.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, в отделении противоопухолевой лекарственной терапии и консультативно-диагностическом центре поликлиники ФГБУ ДПО «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, также пациенты направлялись из ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ.

Продолжительность исследования

Набор пациентов и формирование групп осуществлялись с января 2017 г. по август 2018 г. Исследование проводилось в течение месяца после скрининга и определения в группу. Осмотры, определение индексов и анкетирование проводились через каждые 7 дней, 4 контрольные точки. Как до начала дерматологического лечения, так и при каждом визите исследователем определялись индекс IGA (Investigator's Global Assessment), пациентом определялся балл выраженности симптомов по визуальной аналоговой шкале (Visual Analogue Scale, VAS) и дерматологический индекс качества жизни (ДИКЖ, Dermatology Life Quality Index, DLQI). Фиксировались нежелательные явления проводимой дерматологической терапии.

Описание медицинского вмешательства

Основную группу составили 14 пациентов, которые принимали одновременно с ингибитором тирозинкиназ (сорафенибом или ленватинибом) препарат альфа-липое-

вой (тиоктовой) кислоты 600 мг в сутки внутрь в течение 4 нед и использовали топическое средство – мазь, содержащую 0,005% синтетический аналог метаболита витамина D – кальцитриол и 0,05% глюкокортикостероид – бетаметазона дипропионат, 2 раза в день в течение 4 нед. Мазь назначалась 2 раза в сутки на кожу в области ладоней и подошвенных поверхностей стоп.

Контрольная группа включала 13 пациентов, использовавших крем, содержащий 10% мочевины, 2 раза в день, и мазь, содержащую 0,05% бетаметазона дипропионат, для наружного применения 2 раза в день. Данная комбинация наружных средств соответствует практическим рекомендациям по лекарственному лечению дерматологических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии в отношении медикаментозной терапии ладонно-подошвенного синдрома [13].

Основной исход исследования

Основным показателем эффективности терапии в сравниваемых группах являлся дерматологический индекс качества жизни через 4 нед лечения.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительными исходами исследования были оценка влияния проводимой терапии на клинические критерии выраженности патологического кожного процесса – эритему, шелушение, пузыри и трещины, изменяющиеся под влиянием терапии;

а также интенсивность парестезий, боли и жжения.

Анализ в подгруппах

Пациенты путем рандомизации были распределены на две группы в зависимости от схемы лечения. Применение метода рандомизации позволило обеспечить равномерное распределение больных по возрасту, полу и тяжести заболевания (табл. 1). Для проведения рандомизации была использована таблица случайных чисел.

Методы регистрации исходов

Результаты оценивались по динамике:

- объективных симптомов заболевания, определяемых исследователем по индексу IGA, симптомы (эритема, шелушение, пузыри, трещины) оценивались от 0 до 5 баллов по степени выраженности, где 0 – нет проявлений, 1 – минимальные, 2 – легкие, 3 – умеренные, 4 – выраженные, 5 – крайне выраженные проявления ладонно-подошвенной реакции на противоопухолевую таргетную терапию;

- субъективных симптомов, определяемых пациентами, которые оценивали свои ощущения (парестезии, жжение, боль) по VAS – визуальной аналоговой 5-балльной шкале симптомов;

- изменений в оценке качества жизни на основании анкетирования по универсальной форме русифицированного стандартного опросника, определяющего ДИКЖ.

Также регистрировались нежелательные эффекты лечения по данным клинического наблюдения и анкетирования.

Таблица 1. Характеристика групп

Параметр	Основная группа (n = 14)	Контрольная группа (n = 13)	p
Пол (муж.)	29%	23%	0,72
Возраст*, лет	54 (31–63)	55 (32–62)	0,46
Рак щитовидной железы, n больных (%)	10 (71%)	10 (77%)	0,72
Рак паращитовидных желез, n больных (%)	2 (14,5%)	2 (15,5%)	0,94
Светлоклеточный рак почки, n больных (%)	2 (14,5%)	1 (7,5%)	0,56
Терапия сорафенибом, n больных (%)	12 (85,5%)	12 (92,5%)	0,56
Терапия ленватинибом, n больных (%)	2 (14,5%)	1 (7,5%)	0,56
I степень ЛПС, n больных (%)	5 (36%)	6 (46%)	0,59
II степень ЛПС, n больных (%)	9 (64%)	7 (54%)	0,59

Примечание: * – медиана (min–max).

Этическая экспертиза

Проведение исследования было одобрено локальным научным этическим комитетом ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (протокол заседания локального этического комитета №2 от 12 января 2017 г.).

Каждый пациент получал подробную информацию о проводимом исследовании и давал информированное согласие на участие.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Включены все пациенты, соответствующие критериям включения и подписавшие информированное согласие в период набора в исследование. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием программного обеспечения XLSTAT (версия 2014.5.03, Addinsoft, США). При проведении статистической обработки данных использовали методы описательной, а также непараметрической статистики: достоверность различий средних значений определялась с помощью критерия Манна–Уитни, для определения корреляционных связей применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена (значимыми считались различия групп при $p < 0,05$).

Результаты

Объекты (участники) исследования

Всего под наблюдением находилось 27 пациентов с ладонно-подошвенным синдромом I–II степени тяжести (15 женщин и 12 мужчин в возрасте от 31 года до 63 лет). К конечной точке исследования (4 нед терапии) все участники в той или иной степени достигли купирования проявлений ладонно-подошвенного синдрома.

Более быстрый регресс с ранним купированием основных симптомов, влияющих на качество жизни, был достигнут в основной группе при проведении комплексного лечения с препаратом альфа-липоевой кислоты и местным использованием комбинированного препарата, содержащего кальципотриол и бетаметазон.

Основные результаты исследования

На начальном этапе (нулевая точка) группы были однородны по клинической картине, что демонстрируют показатели индексов (табл. 2). Через неделю лечения регресс кожного процесса наблюдался в обеих группах, но в основной – более значительный, хотя и не по всем показателям: достоверные отличия получены при оценке эритемы, парестезий ($p < 0,0003$), боли и жжения, ДИКЖ также достоверно отличался уже на этом этапе терапии ($p < 0,05$); шелушение в большей степени уменьшилось в группе контроля ($p < 0,0004$), что можно связать с использованием крема с содержанием мочевины, обладающего кератолитическим свойством. Через 2 нед терапии положительная динамика сохранялась в обеих группах, но в основной группе более выраженная: достоверно отличались показатели эритемы, парестезий и жжения, но наиболее показательное отличие ДИКЖ – 17,4 в основной группе и 22,8 в контрольной ($p < 0,0001$). Следующая контрольная точка – 3 нед терапии, на этом этапе достоверные отличия с преимуществом в основной группе демонстрируют показатели эритемы, шелушения и более выраженные отличия индексов парестезии ($p < 0,0008$) и боли ($p < 0,0001$); ДИКЖ сохраняет достоверное преимущество в основной группе ($p < 0,0001$). В конечной точке исследования (через 4 нед терапии) выявлены преимущественные отличия в купировании эритемы, парестезий, боли и основного параметра оценки эффективности терапии ДИКЖ у пациентов основной исследуемой группы с достоверностью $p < 0,0001$ (табл. 3).

Выявлена прямая корреляционная связь между дерматологическим индексом качества жизни и клиническими проявлениями ЛПС. Наблюдается высокая теснота связи ДИКЖ с эритемой, болью, жжением, парестезиями и шелушением (табл. 4).

Нежелательные явления

В ходе проведения исследования не зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с использованием комбинированных схем дерматологической терапии.

Таблица 2. Интерпретация значений дерматологического индекса качества жизни

Значение индекса	Интерпретация
0–1	Кожное заболевание не влияет на жизнь пациента
2–5	Заболевание оказывает незначительное влияние на жизнь пациента
6–10	Заболевание оказывает умеренное влияние на жизнь пациента
11–20	Заболевание оказывает очень сильное влияние на жизнь пациента
21–30	Заболевание оказывает чрезвычайно сильное влияние на жизнь пациента

Таблица 3. Сравнительный анализ динамики клинических проявлений ЛПС в группах

Точка исследования	0			1			2		
	Основная группа*	Группа контроля*	<i>p</i>	Основная группа*	Группа контроля*	<i>p</i>	Основная группа*	Группа контроля*	<i>p</i>
Эритема	4	3,85	0,8169	2,71	3,23	0,0107	1,71	2,46	0,0033
Шелушение	4,29	4,08	0,3446	3,43	2,38	0,0004	2,21	2	0,5956
Пузыри	2	2	0,9109	1,07	1,31	0,5334	0,71	0,92	0,5597
Трещины	3	2,77	0,8642	1,64	1,85	0,5018	0,86	0,69	0,9527
Парестезии	3,14	3,15	0,6674	1,36	2,46	0,0003	1	1,69	0,0147
Жжение	5	5	0,9800	2,21	2,69	0,0120	0,71	1,46	0,0017
Боль	4	4	0,5917	1,71	2,62	0,0432	1	1,15	0,7558
Дерматологический индекс качества жизни (DLQI, 0–30)		26,21	26,08	0,54	22,43	24,08	0,0434	17,43	22,85

Точка исследования	3			4		
	Основная группа*	Группа контроля*	<i>p</i>	Основная группа*	Группа контроля*	<i>p</i>
Эритема	1	1,38	0,0291	0	0,46	0,0047
Шелушение	0,93	0,38	0,0087	0	0,15	0,1482
Пузыри	0,5	0,54	0,8496	0,23	0,31	0,9196
Трещины	0,71	0,46	0,6063	0,15	0,15	0,9659
Парестезии	0,5	1,46	0,0008	0	0,92	<0,0001
Жжение	0,5	0,46	0,8752	0,15	0,38	0,1622
Боль	0	1	<0,0001	0	0,85	<0,0001
Дерматологический индекс качества жизни (DLQI, 0–30)	11,79	21,69	<0,0001	3,23	11,62	<0,0001

Примечание: * – среднее значение баллов. Полужирным выделены значения *p*, подтверждающие статистическую значимость отличий сравниваемых групп.

Таблица 4. Корреляционная связь дерматологического индекса качества жизни и клинических проявлений ЛПС

	Эритема	Боль	Жжение	Парестезии	Шелушение	Трещины	Пузыри
Дерматологический индекс качества жизни (DLQI, 0–30) (коэффициент ранговой корреляции Спирмена)	0,8741	0,8576	0,8392	0,8258	0,7935	0,5969	0,4323
<i>p</i>	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001	<0,0001

Обсуждение

В целом пациенты основной группы продемонстрировали лучшую эффективность проводимой дерматологической терапии и быстрое улучшение качества жизни, что, вероятно, связано с купированием таких симптомов, как боль, жжение, и отражено в корреляционной связи ДИКЖ и клинических проявлений, хотя наиболее тесная связь наблюдается с эритемой, которая отражает остроту кожного процесса (см. табл. 3). Практически нет отличий в группах при оценке динамики пузырей и трещин, что закономерно связано со сроками эпителизации глубоких повреждений кожи, однако необходимо отметить, что трещины были в стадии активного заживления. Обращает на себя внимание быстрое исчезновение парестезий на второй неделе терапии у пациентов основной исследуемой группы, что, по всей видимости, связано с приемом препарата липоевой кислоты внутрь.

В основной группе, где пациенты кроме липоевой кислоты применяли мазь с кальципотриолом и бетаметазоном, полностью исчезли клинические проявления в виде эритемы, инфильтрации и десквамации, наиболее быстрый регресс наблюдался в первую неделю. Анализируя оценку субъективных ощущений пациентами, также можно отметить, что значительное улучшение приходится на первую неделю лечения.

В контрольной группе, где лечение проводилось по стандартным рекомендациям, ЛПС регрессировал более медленно, ко второй-третьей неделе терапии, но в этой группе быстро уменьшилась десквамация – в течение первой недели на 53% (в основной группе – на 33%), что можно связать с использованием крема, содержащего 10% мочевины. Регресс эритемы и трещин за первую неделю составил 43 и 39% соответственно (в 1-й группе – 53 и 54% соответственно).

Резюме основного результата исследования

Предложенный метод лечения ладонно-подошвенного синдрома, включающий липоевую кислоту 600 мг в сутки внутрь и мазь, содержащую кальципотриол и бетаметазон пропионат, наружно, используемый у па-

циентов, получающих мультикиназные ингибиторы для противоопухолевого лечения, быстро и эффективно снимает симптомы ЛПС. Это находит отражение в достоверном улучшении дерматологического индекса качества жизни уже на второй неделе терапии и дальнейшем его снижении в отличие от показателя ДИКЖ контрольной группы ($p < 0,0001$).

Обсуждение основного результата исследования

Лечение ладонно-подошвенного синдрома, или пальмарно-плантарной эритродизестезии, проявляющейся симптомами поражения кожи и дизестезии, что отражено в определении этого нежелательного дерматологического явления, должно включать препараты, направленные на купирование симптомов развивающейся токсической невропатии. В данном исследовании использовалась альфа-липоевая (тиоктовая) кислота – естественный липофильный антиоксидант. Включение его в схему терапии патогенетически оправдано, так как препарат доказал свою эффективность при терапии различных полинейропатий [14], что и выразилось в быстром уменьшении симптоматики дизестезий и боли и соответственно улучшении качества жизни пациентов.

Средство для наружной терапии – мазь, содержащая кальципотриол и бетаметазон, показала свою эффективность в данной комбинированной схеме терапии. Бетаметазон как топический глюкокортикостероид оказывает противовоспалительное, вазоконстрикторное, иммуносупрессивное действие; местные глюкокортикоиды традиционно входят в рекомендации по коррекции дерматологических нежелательных явлений в отличие от кальципотриола – аналога витамина D. Он стимулирует морфологическую дифференциацию кератиноцитов и вызывает дозозависимое торможение их пролиферации, является сильным ингибитором активации Т-лимфоцитов, индуцированной интерлейкином-1, практически не влияя на кальциевый обмен. Препарат активно используется для лечения различных форм псориаза, в том числе ладонно-подошвенного, клиническая картина которого имеет

некоторые общие характеристики с ЛПС (сухость, шелушение, отечность, эритема). Учитывая механизм действия данного соединения и доказанную эффективность при дискератотических кожных процессах, включение мази с кальципотриолом в схему терапии обосновано. По данным многочисленных исследований, терапевтический эффект кальципотриола развивается в течение 2 нед, что подтверждают и результаты нашего исследования – шелушение, эритема и трещины активно регрессировали к концу второй недели, что выразилось в достоверном отличии ДИКЖ в основной группе от показателя контрольной.

Выбранная комбинированная терапия препарата системного действия и местного оптимальна и воздействует на все составляющие данной токсической реакции мультикиназных ингибиторов.

Ограничения исследования

К ограничениям исследования можно отнести следующие факты: таргетную терапию получает не так много пациентов ввиду высокой стоимости лечения; отсутствует ориентация онкологов на коррекцию дерматологических нежелательных явлений на начальных стадиях их возникновения и направление к дерматовенерологам для своевременного лечения. В связи с вышеперечисленным набранные группы немногочисленны.

Заключение

Таким образом, включение в терапевтический комплекс препаратов с антиоксидантной активностью (альфа-липоевая кислота) и топическое воздействие комбинированного препарата с кальципотриолом и бетаметазоном у пациентов, получающих лечение мультикиназными ингибиторами и имеющих симптомы ладонно-подошвенного синдрома, способствует быстрому и эффективному облегчению состояния пациентов, уменьшению жалоб, связанных с нежелательными явлениями противоопухолевой терапии в виде ЛПС, и разрешению его клинических проявлений.

Кроме того, пациенты, получавшие дополнительное дерматологическое лечение

в основной группе, отмечали значительное улучшение активности в повседневной жизни, общего самочувствия, настроения, что, несомненно, повышало качество жизни. Надо отметить, что ни одному из наблюдаемых пациентов из обеих групп не потребовалось снижения дозы мультикиназного ингибитора и прерывания курса противоопухолевого лечения.

Дальнейшее изучение дерматологических нежелательных явлений таргетной противоопухолевой терапии поможет разработать эффективные схемы коррекции и профилактики, что обеспечит оптимальное использование противоопухолевых препаратов для достижения жизненно важного терапевтического эффекта.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Исследование проведено на личные средства авторского коллектива.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов: Шатохина Е.А. – концепция и дизайн, сбор данных, динамическое наблюдение за больными, написание статьи; Круглова Л.С. – участие в написании статьи; Шухов О.А. – статистический анализ данных. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Список литературы (References)

1. Chu D, Lacouture ME, Fillos T, Wu S. Risk of hand-foot skin reaction with sorafenib: a systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2008;47(2):176-186. doi: <https://doi.org/10.1080/02841860701765675>.
2. Johnston JB, Navaratnam S, Pitz MW, et al. Targeting the EGFR pathway for cancer therapy. *Curr Med Chem.* 2006; 13(29):3483-3492. doi: <https://doi.org/10.2174/092986706779026174>.
3. Schlumberger M, Brose M, Elisei R, et al. Definition and management of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(5):356-358. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70215-8](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70215-8).
4. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2): 125-134. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060655>.
5. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356(2):115-124. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa065044>.

6. Гусев Н.Б. Протеинкиназы: строение, классификация, свойства и биологическая роль. // Соросовский образовательный журнал. – 2000. – Т. 6. – №12. – С. 4-12. [Gusev N.B. Proteinkinazy: stroenie, klassifikatsiya, svoystva i biologicheskaya rol'. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal*. 2000;6(12):4-12. (In Russ.)]
7. Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Иммунопатогенетические механизмы кожных токсических реакций противоопухолевой терапии мультикиназными ингибиторами ангиогенеза (обзор). // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2017. – Т. 13. – №3. – С. 605-611. [Shatokhina EA, Kruglova LS. Immunopathogenetic mechanisms of skin toxic response in antitumor therapy with multikinase of angiogenesis inhibitors (review). *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2017;13(3):605-611. (In Russ.)]
8. US Department of Health and Human Services. *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0*. Rockville: National Cancer Institute; 2009.
9. Румянцев П.О., Волкова М.И., Подвязников С.О., и др. Управление токсичностью ингибиторов ангиогенеза: резолюция совета экспертов. // Эндокринная хирургия. – 2017. – Т. 11. – №3. – С. 157-163. [Rumyantsev PO, Volkova MI, Podvyaznikov SO, et al. Toxicity management of angiogenesis inhibitors: resolution of expert panel. *Endocrine surgery*. 2017;11(3):157-163. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/serg20173157-163>.
10. Шатохина Е.А., Круглова Л.С. Профилактика ладонно-подошвенного синдрома – кожной токсической реакции таргетной терапии больных онкологического профиля. // Кремлевская медицина. – 2018. – №1. – С. 79-83. [Shatokhina EA, Kruglova LS. The prophylaxis of palmar-plantar syndrome – skin toxic reaction of target therapy of oncological patients. *Kremlin Medicine Journal*. 2018;(1):79-83. (In Russ.)]
11. Воробьева О.В. Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – спектр клинического применения. // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – №10. – С. 86-90. [Vorob'eva OV. Thioctic (alpha-lipoic) acid-spectrum of clinical use. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2011;111(10):86-90. (In Russ.)]
12. Шавловская О.А. Тиоктовая кислота: антиоксидантная терапия неврологических заболеваний. // ПМЖ. – 2014. – Т. 22. – №13. – С. 960-965. [Shavlovskaya OA. Tioktovaya kislota: antioksidantnaya terapiya neurologicheskikh zabolovaniy. *Russian Medical Journal*. 2014;22(13):960-965. (In Russ.)]
13. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических осложнений противоопухолевой лекарственной терапии. // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. – 2017. – Т. 7. – №3S2. – С. 514-523. [Koroleva IA, Bolotina LV, Gladkov OA, et al. Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu dermatologicheskikh oslozhneniy protivopukhlevoy lekarstvennoy terapii. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO*. 2017;7(3S2):514-523. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-514-523>.
14. Тиоктовая (α-липоевая) кислота. Краткая информация из основных исследований и статей. Доказательная база. – М., 2014. – 15 с. [Tioktovaya (α-lipoevaya) kislota. Kratkaya informatsiya iz osnovnyh issledovaniy i statej. Dokazatel'naya baza. Moscow; 2014: 15. (In Russ.)]

Информация об авторах (Authors info)

*Шатохина Евгения Афанасьевна, к.м.н. [Evgeniya A. Shatokhina, MD, PhD]; адрес: Россия, 121359, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А [address: build. 1A, 19 Marshala Timoshenko street, 121359, Moscow, Russia]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0238-6563>; eLibrary SPIN: 3827-0100; e-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н. [Larisa S. Kruglova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5044-5265>; eLibrary SPIN: 1107-4372; e-mail: kruglovals@mail.ru.

Шухов Олег Александрович, к.м.н. [Oleg A. Shukhov, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5393-0816>; eLibrary SPIN: 3168-5320; e-mail: shuhov@list.ru

Как цитировать

Шатохина Е.А., Круглова Л.С., Шухов О.А. Клиническая оценка эффективности лечения ладонно-подошвенного синдрома – токсической кожной реакции на проведение противоопухолевой таргетной терапии мультикиназными ингибиторами. // Эндокринная хирургия. – 2018. – Т.12. – №3. – С. 140-149. doi: <https://doi.org/10.14341/serg9704>

To cite this article

Shatokhina EA, Kruglova LS, Shukhov OA. Clinical evaluation of the effectiveness of treatment of the hand-foot syndrome – skin toxicity of antitumor target therapy with multi-kinase inhibitors. *Endocrine Surgery*. 2018;12(3):140-149. doi: <https://doi.org/10.14341/serg9704>

Рукопись получена: 08.06.2018.

Received: 08.06.2018.

Рукопись одобрена: 10.12.2018.

Accepted: 10.12.2018.