

Таргетная терапия распространенного рака почки Сутентом®: побочные эффекты и их коррекция

Б.Я. Алексеев, А.С. Калпинский

МНИОИ им. П.А. Герцена

В последние годы глубокое изучение и понимание молекулярно-биологических механизмов опухолевого роста и прогрессии у больных раком почки (РП) послужило импульсом для развития нового лечебного направления в онкоурологии — таргетной терапии. Опыт применения таргетных препаратов продемонстрировал уникальные результаты: увеличение безрецидивной и общей выживаемости больных метастатическим РП при умеренно выраженной токсичности, что позволяет проводить лечение в амбулаторном режиме.

Сутент® (сунитиниб) — мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ (ИТК), показавший высокую эффективность у больных метастатическим почечно-клеточным раком и зарегистрированный в Российской Федерации для лечения больных РП в 2007 г. Основными мишенями Сутента® являются рецепторы сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) 1-го и 2-го типов, KIT, α - и β -рецепторы тромбоцитарного фактора роста (PDGFR). В исследованиях II фазы отмечена высокая эффективность сунитиниба при использовании его в качестве терапии как 1-й, так и 2-й линии (при рефрактерности к цитокиновым препаратам) у больных метастатическим РП [1]. В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы продемонстрировано выраженное преимущество Сутента® по сравнению с интерфероном- α в отношении частоты развития объективного ответа на терапию (31% против 6% соответственно) и медиане времени до прогрессирования процесса (11 мес против 5 мес) [2].

Однако высокой эффективности таргетных препаратов сопутствует проявление умеренной токсичности с относительно невысокой частотой развития побочных реакций и осложнений III и IV степени тяжести. В отличие от рутинной химиотерапии цитостатическими препаратами, которая проводится в определенные отрезки времени, лечение Сутентом® и другими ИТК — непрерывное и длительное, в некоторых случаях продолжающееся несколько лет. Длительный перерыв в лечении или его отмена в связи с развитием токсических проявлений терапии Сутентом® может привести к бурному прогрессированию заболевания. Следовательно, своевременная и эффективная терапия токсических проявлений, а также их профилактика (так называемое управление токсичностью) являются важным звеном в достижении максимального эффекта терапии. Оптимальное управление побочными эффектами помогает избегать не-

нужных сокращений доз препарата, прерывания или даже раннего завершения лечения, а также уменьшает дискомфорт, связанный с лечением. Знание побочных эффектов наряду с правильной их оценкой и последующим лечением, позволяет извлечь максимальную выгоду от применения препарата.

Общие рекомендации по проведению терапии Сутентом®. Характеристика побочных эффектов

Пациенты, получающие терапию Сутентом®, должны находиться под контролем квалифицированного врача-онколога, имеющего опыт использования противоопухолевых препаратов. Больные, начинающие лечение Сутентом®, должны быть информированы о возможности возникновения побочных эффектов и осведомлены о том, как их идентифицировать. Необходимо ориентировать пациентов на постоянный контроль за состоянием здоровья и обращение внимания на возможные проявления токсических симптомов терапии. При возникновении любых побочных эффектов больной должен безотлагательно сообщить об их проявлении своему лечащему врачу.

Гематологические и негематологические побочные эффекты Сутента® и их распространенность, выявленные в клинических исследованиях II и III фазы у больных метастатическим РП, представлены в табл. 1 и 2. Следует отметить, что общая частота зарегистрированных побочных эффектов III и IV степени тяжести относительно низкая и составляет не более 10%.

Модификации дозы Сутента®

Большинство побочных эффектов являются обратимыми и регрессируют после прекращения приема Сутента®. При необходимости нежелательные явления могут быть купированы посредством подбора дозы или временной отмены препарата. Сутент® обладает важным преимуществом по сравнению с другими ИТК: препарат выпускается в 3 различных дозировках (50, 25, 12,5 мг), что предоставляет врачу возможность регулировать дозу в зависимости от выраженности токсических проявлений.

Согласно инструкции по применению препарата рекомендуется стандартное снижение его дозы с шагом в 12,5 мг на основании индивидуальной переносимости.

- *Режим 1:* 50 мг в течение 4 нед, перерыв 2 нед.
- *Режим 2:* 37,5 мг в течение 4 нед, перерыв 2 нед.
- *Режим 3:* 25,0 мг в течение 4 нед, перерыв 2 нед.

Таблица 1. Неблагоприятные негематологические и нелабораторные побочные эффекты, наблюдавшиеся у больных, получавших терапию Сутентом® [1–3]

Побочные эффекты	Число больных, %			
	2-я линия терапии		1-я линия терапии	
	все степени	III или IV степень	все степени	III или IV степень
Желудочно-кишечные				
Запор	20,1	0	—	—
Диарея	49,1	3	53	5
Расстройство желудка	40,8	0,6	—	—
Тошнота	49,7	1,2	44	3
Стоматит	41,4	3,6	25	1
Рвота	30,8	1,2	24	4
Общие симптомы				
Утомляемость	60,4	10,7	51	7
Воспаление слизистой оболочки	17,8	0,6	20	2
Инфекции	12,4	2,4	—	—
Сердечные				
Уменьшение фракции выброса	14,2	2,4	10	2
Обмен				
Анорексия	27,8	0,6	—	—
Скелетно-мышечные				
Боли в конечностях	12,4	0,6	11	1
Неврологические				
Извращение вкуса	42	0	—	— ^a
Головная боль	14,8	0,6	11	1
Кожные				
Сухость кожи	13	0	15	1
Эритема	11,8	0	—	—
Изменение цвета волос	14,2	0	14	0
Ладонно-подошвенный синдром	12,4	3,6	20	5
Сыпь	26	0,6	19	2
Депигментация кожи	32	0	16	0
Сосудистые				
Гипертония	16,6	4,1	24	8

По показаниям возможно использование и других режимов приема Сутента®, однако следует подчеркнуть, что эти схемы не являются стандартными, не были проверены в больших клинических исследованиях и основываются исключительно на клиническом опыте авторов [4].

- **Режим 1:** 50 мг в течение 4 нед, перерыв 2 нед. Если нежелательные явления не выражены и приемлемы, возможно сокращение периода отдыха до 1 нед.
- **Режим 2:** 50 мг в течение 2 нед, перерыв 1 нед.
- **Режим 3:** 37,5 мг в течение 4 нед, перерыв 2 нед. Если нежелательные явления не выражены и приемлемы, возможно сокращение периода отдыха до 1 нед или даже непрерывный прием препарата.
- **Режим 4:** 25 мг в течение 4 нед, перерыв 2 нед. Если нежелательные явления не выражены и приемлемы, возможно сокращение периода отдыха до 1 нед или даже непрерывный прием препарата.

При необходимости сокращения дозы больше чем в 2 раза (более чем на 25 мг) предпочтительно приостановить прием Сутента® или провести пробный прием препарата после купирования побочных эффектов. Восстановление приемлемого для продолжения лечения уровня токсичности должно произойти в пределах 4 нед до того, как будет продолжена терапия Сутентом®. Начало следующего цикла приема препарата может быть отсрочено до 2 нед, в случае если требуется дополнительное время для купирования токсических проявлений, связанных с лечением. Возвращение к предыдущей дозе препарата допустимо при отсутствии гематологической токсичности III или более степени или в отсутствие негематологической токсичности II или более степени, связанной с лечением в предыдущем цикле.

Рекомендации по лечению побочных эффектов Сутента®. Желудочно-кишечные побочные эффекты
Анорексия

Анорексия наблюдается приблизительно у 10–20% пациентов, принимающих Сутент®, и редко

Таблица 2. Неблагоприятные гематологические побочные эффекты и отклонения лабораторных показателей, наблюдавшиеся у больных, получавших терапию Сутентом® [1–3]

Побочные эффекты и лабораторные показатели	Число больных, %			
	2-я линия терапии		1-я линия терапии	
	все степени	III или IV степень	все степени	III или IV степень
Гематологическая токсичность				
Анемия	74	7,1	71	4
Нейтропения	68,6	13	72	12
Лимфопения	58,6	19,5	60	12
Тромбоцитопения	58,6	3	65	8
Желудочно-кишечные				
Альбумин (гипоальбуминемия)	27,8	0	—	—
Щелочная фосфатаза	55	1,8	42	2
Амилаза	27,8	4,7	32	5
АСТ/АЛТ	57,4	3,6	52	2
Липаза	49,7	16,6	52	13
Общий билирубин	11,8	0,5	19	1
Почечные/метаболические				
Кальций				
гиперкальциемия	11,2	0,6	—	—
гипокальциемия	42,6	0,6	—	—
Креатининкиназа	38,5	1,2	66	1
Глюкоза				
гипергликемия	17,8	3,6	—	—
гипогликемия	20,1	0	—	—
Фосфаты (гипофосфатемия)	21,9	8,9	36	5
Калий (гиперкалиемия)	13,6	4,1	—	—
Натрий				
гипернатриемия	13	0,6	—	—
гипонатриемия	10,1	3,6	—	—
Мочевая кислота	49,1	14,8	41	12

превышает II степень токсичности. Анорексия практически не требует модификаций дозы, при ее развитии следует исключить наличие других желудочно-кишечных токсических реакций (например, изменение вкуса, диарею, стоматит или тошноту). При выраженной анорексии рекомендуется консультация гастроэнтеролога.

Диарея

Диарея развивается приблизительно у 53% больных, получающих Сутент®, но токсичность III или IV степени наблюдается редко (не более чем в 3—5% случаев). В отличие от непрерывной диареи, вызванной химиотерапией, при приеме Сутента® диарея, как правило, нерегулярна. Необходимость сокращения дозы возникает редко, в основном при диарее II степени. Купируют диарею I и II степени изменением режима приема жидкости и, если необходимо, пероральными противодиарейными средствами, например лоперамидом. Лечение должно быть прервано при развитии диареи III или IV степени токсичности до возвращения к I степени токсичности или полной регрессии симптоматики. Обычно диарея прекращается быстро в течение 2-недельного перерыва между циклами. Согласно инструкции по применению препарата, при наличии диареи III или IV степени доза Сутента® в последующих циклах должна быть уменьшена на 1 уровень (12,5 мг).

Также при развитии диареи больным рекомендуют:

- временную отмену слабительных препаратов и некоторых пищевых добавок, содержащих волокна;
- прием достаточного количества жидкости (дробно, небольшими порциями), а также ограничение потребления жидкости одновременно с приемом пищи и в течение 1 ч после него;
- воздержание от употребления пряной, жирной пищи и кофеина;
- ограничение приема пищи с высоким содержанием клетчатки.

Патогенез диареи, вызванной приемом Сутента®, не известен. Описаны случаи изменения слизистой оболочки кишки по типу ишемического колита на фоне лечения ингибиторами ангиогенеза, подавляющими VEGF, в частности бевацизумабом [5].

Тошнота и рвота

Сутент® обладает низким эметогенным потенциалом. Рвота III или IV степени токсичности встречается менее чем в 5% случаев, а I или II степени — только в 10—20%. Тошнота наблюдается часто, но крайне редко — в тяжелой степени. Для уменьшения тошноты и рвоты используют обычные противорвотные средства. Если тошнота или рвота ожида-

емы, противорвотные препараты могут применяться профилактически перед приемом Сутента®.

С особой осторожностью должен использоваться Сутент® в комбинации с антидопаминергическими препаратами типа домперидона или 5НТ₃-антагонистами типа гранисетрона, ондансетрона и доласетрона, так как совместное их применение может приводить к удлинению интервала QT/QTc или синдрому пируэта (см. Сердечная токсичность).

Изменения в ротовой полости, стоматит, мукозит и изжога

Множество изменений в ротовой полости, в том числе повышенная чувствительность, нарушения вкуса, сухость полости рта и стоматит или мукозит, отмечаются с переменной частотой в 10—30% случаев. Изменения дозы или прерывания в приеме препарата необходимы крайне редко. Симптомы обычно быстро разрешаются в пределах 2-недельного перерыва между циклами лечения, но имеют тенденцию к возвращению в последующие циклы. Степень изменений в ротовой полости может коррелировать со степенью ее санации.

Лечение побочных эффектов в ротовой полости включает использование неспиртовых растворов для полоскания рта, вязкого лидокаина, зубной пасты без пероксида и помады для губ или бальзама при хейлите. Пациент должен полоскать рот несколько раз в день раствором без содержания спирта с половиной чайной ложки пищевой соды или соли на 1 стакан теплой воды. Кроме того, будут полезны рекомендации по диете: отказ от пряных и кислых пищевых продуктов, очень горячих или холодных блюд и алкогольных напитков. Для лечения изжоги показано применение H₂-блокаторов.

Пациентам рекомендуется:

- бережно чистить зубы после еды и перед сном очень мягкой зубной щеткой;
- при кровоточивости десен использовать марлю вместо щетки, а также пищевую соду вместо зубной пасты;
- использовать трубочку для потребления жидкости.

Гипотиреоз

Уже спустя 1—2 нед после начала лечения у больных, получающих Сутент®, могут развиваться явления гипотиреоза. До 85% больных РП по результатам одного или более тестирования функции щитовидной железы имеют отклонение от нормы лабораторных показателей: повышение уровней тиреоидстимулирующего гормона (ТСГ), снижение сывороточного уровня Т₃ и реже — уменьшение уровня Т₄, или свободного тироксина. У 84% пациентов с отклоняющимися от нормы результатами исследований функции щитовидной железы развивались симптомы, сопоставимые с гипотиреозом, такие как утомляемость, анорексия, отеки, задержка жидкости и непереносимость холода. Применение замести-

тельной терапии гормонами щитовидной железы улучшало состояние приблизительно у 50% больных.

Доля гипотиреоза на фоне продолжающейся терапии Сутентом® прогрессивно увеличивается. Хотя механизм этого осложнения неизвестен, наблюдение предыдущей супрессии ТСГ и последующее отсутствие визуализируемой ткани щитовидной железы у некоторых больных предполагает, что Сутент® может вызывать деструктивный тиреоидит, опосредованный через апоптоз фолликулярных клеток.

Для пациентов, получающих Сутент®, необходимо постоянное наблюдение за функцией щитовидной железы. Больные должны быть обследованы на наличие гипотиреоза с измерением уровня ТСГ на момент начала лечения препаратом и затем — с интервалами 2—3 мес. Низкая концентрация ТСГ в сыворотке крови и умеренные признаки тиреоидита, вызванного тиреотоксикозом, могут предшествовать началу гипотиреоза, который способен быстро прогрессировать от умеренной до тяжелой степени. При развитии явного и субклинического гипотиреоза больным назначают заместительную терапию гормонами щитовидной железы. Применение стандартных доз левотироксина нормализует концентрацию ТСГ и способствует разрешению симптомов.

Гематологическая токсичность

Сутент® вызывает нейтропению и тромбоцитопению приблизительно у 20% пациентов, вероятнее всего через ингибирование с-КПТ. Только у 5—8% больных развивается нейтропения или тромбоцитопения III или IV степени токсичности, при этом о случаях нейтропенической лихорадки до сих пор не сообщалось. Анализы крови обычно проводят с 2-недельным перерывом между циклами лечения. Расширенные анализы крови должны быть выполнены в начале каждого цикла терапии Сутентом®. Если нейтропения III или IV степени токсичности возникает повторно или если тромбоцитопения сохраняется в течение 5 дней, необходимо уменьшить дозу Сутента® в следующем цикле. Рекомендованные сокращения доз приведены в табл. 3. Больные с диагностированной нейтропенической лихорадкой или инфекцией должны немедленно начать лечение согласно соответствующим назначениям врача.

Лимфопения и анемия III или IV степени токсичности обычно не требуют изменений дозы, на усмотрение врача могут использоваться препараты группы эритропоэтинов или переливание крови.

Повышение артериального давления

Повышение артериального давления (АД) — побочный эффект, характерный для группы ингибиторов ангиогенеза. Было показано, что бевацизумаб, сорафениб и сунитиниб увеличивают кровяное давление. Пациенты, получающие Сутент®, должны быть обследованы на предмет артериальной гипер-

тензии и при необходимости получать стандартную антигипертензивную терапию, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ингибиторы рецепторов ангиотензина II, блокаторы кальциевых каналов, β-блокаторы и мочегонные средства. Антигипертензивная терапия, как правило, требуется только во время приема препарата и может быть отменена в его отсутствие. Антигипертензивные препараты могут взаимодействовать с цитохромом P450 и Сутентом®. До тех пор пока не доступны клинические данные о взаимодействии Сутента® и недигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, использование препаратов дилтиазем и верапамил необходимо ограничить, поскольку они являются ингибиторами CYP3A4. Цель антигипертензивной терапии — нормализация АД (норма для периода отдыха <140/90 мм рт. ст.). Временное приостановление приема Сутента® рекомендовано для больных с гипертонией тяжелой степени (систолическое АД > 200 мм рт. ст. или диастолическое АД >110 мм рт. ст.). Прием Сутента® возобновляется, как только гипертензия становится управляемой. Пациентам с неуправляемой гипертонией прием Сутента® противопоказан. С осторожностью должен использоваться он и в комбинации с препаратами группы блокаторов кальциевых каналов и β-блокаторов, увеличивающих интервал PR. Использование дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов способствует снижению риска развития периферических отеков. Существовавшая ранее гипертония может потребовать корректировки антигипертензивной терапии при лечении Сутентом®. Необходимой рекомендацией для больных должен стать ежедневный контроль АД в домашних условиях. В проведенных клинических исследованиях ни один больной не прекратил терапию Сутентом® из-за артериальной гипертензии, а сокращение дозы препарата требовалось крайне редко.

Кровотечение

Кровотечение и опухолевые кровоизлияния отмечают у 26% пациентов, получающих Сутент® при метастатическом РП. Наиболее часто встречающимся геморагическим побочным эффектом было носовое кровотечение, реже наблюдались ректальные, десневые и раневые кровотечения, а также кровотечения из верхнего отдела желудочно-кишечного и мочеолового тракта. Кровоизлияния в опухоли, связанные с приемом Сутента®, наблюдались у 2% больных. При наличии легочных метастазов кровотечение проявляется в виде кровохарканья или легочного кровотечения и может быть опасным для жизни. Оценка

кровохарканья должна включать последовательные анализы крови, физикальное обследование и, если необходимо, инструментальные методы диагностики. До выяснения причины кровотечения рекомендуется временная отмена или перерыв в приеме Сутента®. Отмена препарата при носовом кровотечении легкой и умеренной степени необязательна и необходима в случае, если стандартные меры (например, тампонада) не приносят успеха.

Сердечная токсичность

Дисфункция левого желудочка (ЛЖ) — главный побочный эффект со стороны сердечно-сосудистой системы, тогда как аритмии, включая брадикардию, удлинение интервалов PR и QT наблюдаются редко (<1%). С осторожностью должен использоваться Сутент® в комбинации с препаратами, увеличивающими интервалы QT/QTc или PR (см. также Лекарственное взаимодействие).

Дисфункция ЛЖ, проявляющаяся уменьшением фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), встречается у 12% больных метастатическим РП, принимающих Сутент®, в то время как симптоматическая желудочковая дисфункция (III или IV степень тяжести) отмечена только в 1—2% случаев. Больные с сопутствующей сердечной патологией (например, перенесенный инфаркт миокарда, коронарное шунтирование, инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, кардиосклероз) должны быть обследованы на предмет наличия клинических признаков и симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН) с оценкой ФВЛЖ до начала и в процессе терапии Сутентом®. Больным с ФВЛЖ менее 50% или при снижении более чем на 20% от начала лечения терапия Сутентом® должна быть отменена или скорректирована по дозе независимо от клинической симптоматики ХСН (табл. 4). При наличии клинических проявлений ХСН рекомендуется прекращение приема Сутента®. У больных с сопутствующей сердечной патологией АД необходимо измерять более часто, потому что его увеличение может усугублять клинические симптомы ХСН. Больным без сердечной патологии перед началом лечения также необходимо оценить ФВЛЖ.

Таблица 3. *Рекомендованные изменения дозировки Сутента® при возникновении гематологической токсичности, согласно клиническим исследованиям*

Степень	Гематологическая токсичность
I	Продолжение в той же дозировке
II	Продолжение в той же дозировке
III	Отмена препарата до снижения токсичности до II степени или до исходного уровня; затем продолжение в той же дозировке
IV	Отмена препарата до снижения токсичности до II степени; затем снижение дозировки на 1 уровень и продолжение в той же дозировке

Таблица 4. Рекомендации для модификаций дозы при сердечной токсичности

Степень	Сердечная токсичность
I	Продолжение в той же дозировке
II	Продолжение в той же дозировке за исключением случаев бессимптомного уменьшения ФВЛЖ на 20% и ниже нижней границы нормы, несрочной желудочковой пароксизмальной аритмии, не требующих вмешательств. Отмена препарата до возврата к I степени токсичности, затем уменьшение дозировки на 1 уровень и продолжение лечения
III	Отмена препарата до возврата к I степени токсичности или исходному уровню; снижение дозировки на 1 уровень и продолжение лечения
IV	Отмена препарата

Утомляемость

Утомляемость — один из наиболее распространенных побочных эффектов Сутента®. Около 50—70% пациентов жалуются на утомляемость и только 7—11% отмечают выраженную утомляемость, препятствующую повседневной жизни (III степень тяжести). Утомляемость может быть вызвана или усилена обезвоживанием, именно поэтому должно быть обеспечено адекватное потребление жидкости и пищи. Следует провести лабораторные и клинические исследования для устранения других возможных причин усталости, таких как гипотиреоз, анемия или депрессия. Больным с подозрением на гипотиреоз проводят постоянный лабораторный контроль функции щитовидной железы, как до назначения лечения сунитинибом, так и в течение лечения, каждые 2 мес, и при необходимости назначают лечение согласно стандартам медицинской практики (см. Гипотиреоз). Анемия также может быть причиной утомляемости и диагностируется при контроле анализов крови. На усмотрение врача для коррекции анемии используют препараты класса эритропоэтинов или переливание крови. Депрессия может оказывать влияние на тяжесть усталости. У некоторых больных, получающих в клинических исследованиях антидепрессанты, утомляемость уменьшилась.

Кожная токсичность

Кожная токсичность обычно развивается после 3—4 нед лечения. Наблюдаются различные изменения кожи, такие как ладонно-подошвенный синдром, сыпь, сухость кожи, депигментация кожи, акральная эритема и осколочные подногтевые кровоизлияния, изменения цвета волос.

Ладонно-подошвенный синдром, или акральная эритема

Ладонно-подошвенный синдром характеризуется болезненными симметрическими эритематозными и отечными областями на ладонях и подошвах и обычно сопровождается парестезиями, покалываниями или нечувствительностью кожи. В тяжелых случаях возможно слущивание эпидермиса. Характерным

признаком является также наличие болезненных гиперкератозидных областей на точках давления, окруженных кольцами эритемного и отечного характера с буллезными изменениями и растрескиванием кожи. Ранее существующий гиперкератоз подошв предрасполагает к появлению ладонно-подошвенного синдрома и функциональных последствий. Хотя этот синдром имеет клиническое сходство с классическим ладонно-подошвенным синдромом, или ладонно-подошвенной эритродизестезией,

вызванной проведением химиотерапии на фоне приема 5-фторурацила, цитарабина, капецитабина или доксирубицина, большинство больных с ладонно-подошвенным синдромом, возникшим в связи с приемом Сутента®, имеют более ограниченные гиперкератозидные повреждения. Патогенез этого типа ладонно-подошвенного синдрома неизвестен.

Терапия ладонно-подошвенного синдрома включает выполнение профилактического маникюра и педикюра перед началом лечения, а также симптоматическое лечение с применением увлажняющих кремов, изделий для ухода за кожей ног и рук (например, гелевых стелек, хлопковых перчаток и крема на основе клобетасола пропионата), а также препаратов для лечения боли. Пациенты должны уменьшать давление на пораженные области, длительное стояние на ногах и по возможности остерегаться натирания ладоней или давления на руки.

Пациентам рекомендуется:

- избегать использования плотной обуви, вызвавшего давление на ладони и подошвы;
- воздерживаться от ношения на руках ювелирных изделий;
- носить свободную одежду, желательно из хлопка;
- мыть руки и ноги теплой водой (избегать использования горячей воды) и вытирать их мягким полотенцем;
- применять солнцезащитный крем со степенью защиты 30;
- использовать в период лечения кремы, содержащие ланолин или мочевины, для кожи рук и ног.

Кожная сыпь

При лечении Сутентом® возможно появление обширной эритемы, макулопапулярной сыпи или себорейного дерматита, в подавляющем большинстве случаев I—II степени тяжести. Кожная сыпь, ассоциированная с приемом Сутента®, редко требует сокращения дозы препарата и обычно имеет тенденцию

к уменьшению. Больным показано применение лосьонов для увлажнения кожи, особенно после душа или перед сном. Для очень сухой кожи полезно использовать лосьоны с содержанием мочевины. При зуде или дискомфорте кожи головы больные могут применять средства против зуда и шампуни против перхоти. В недавних исследованиях выявлена эффективность использования коллоидного лосьона овсянки при лечении сыпи кожи, возникшей из-за приема ИТК [6]. Больные должны избегать пользования горячим душем, применять защиту от солнца и носить просторную хлопковую одежду. В тяжелых случаях для местного лечения назначают стероидный крем.

Изменения цвета кожи или волос

Желтушность кожи и окрашивание мочи в желтый цвет вызваны желтым цветом препарата и выведением лекарственного средства и его метаболитов с мочой и через кожу. Этот побочный эффект наблюдается у 30% пациентов и обратим при прекращении приема препарата.

Депигментация волос встречается после 5—6-й недели лечения (2—3-й недели у мужчин с волосами на лице), но этот побочный эффект обратим уже на 2—3-й неделе после прекращения лечения. Последовательности депигментированных и пигментированных волос могут коррелировать с периодами назначения и отмены лечения.

Депигментация волос, ассоциированная с приемом Сутента® может быть вызвана блокадой с-КПТ и других рецепторов передачи сигналов. Передача сигналов жизненно важна как для пролиферации и дифференцировки меланоцита, так и для производства характерного пигмента. Сутент® не влияет на миграцию и выживаемость меланоцитов, что было подтверждено постоянным присутствием меланоцитов, связанных с фолликулами волос в биопсийном материале.

Лабораторные отклонения

Большинство лабораторных отклонений описано в табл. 2. Подобно другим ИТК, в 30—50% случаев Сутент® может вызывать незначимое повышение показателей амилазы и липазы всех степеней токсичности, но случаев сунитинибиндуцированного панкреатита не наблюдалось. Электролитные нарушения обычно корректируются назначением пероральных препаратов.

Лекарственное взаимодействие

СУР3А4-взаимодействующие препараты

Потенциальные лекарственные взаимодействия могут наблюдаться с препаратами, являющимися ингибиторами или индукторами ферментной системы СУР3А4, поскольку Сутент® метаболизируется прежде всего этой системой. Сутент® не должен назначаться одновременно с препаратами, имеющими ограниченное терапевтическое окно и являющимися субстратами СУР3А4-системы. При назначе-

нии Сутента® с СУР3А4-ингибиторами плазменная концентрация Сутента® увеличивается, поэтому сопутствующего назначения Сутента® с СУР3А4-ингибиторами лучше избегать. В случае необходимости совместного приема Сутента® с мощным СУР450-ингибитором доза Сутента® может быть уменьшена, а клинический ответ и токсичность должны тщательно контролироваться. При совместном приеме Сутента® с мощным СУР450-ингибитором кетоконазолом у группы здоровых добровольцев наблюдалось 49% увеличение максимальной концентрации Сутента® и его активного метаболита.

Напротив, при совместном приеме с индукторами отмечено снижение плазменной концентрации препарата. При необходимости совместного приема Сутента® с мощным СУР450-индуктором доза Сутента® может быть увеличена. При приеме Сутента® в комбинации с мощным СУР450-индуктором рифампицином у группы здоровых добровольцев наблюдалось 23% уменьшение максимальной концентрации Сутента® и его активного метаболита.

Препараты, увеличивающие интервал QT/QTc или PR

Сопутствующее применение Сутента® в сочетании с препаратами, увеличивающими интервалы QT/QTc или PR, увеличивает риск сердечных побочных эффектов. При необходимости совместного приема должен проводиться тщательный контроль. Некоторые препараты, увеличивающие интервалы QT/QTc или PR:

- антиаритмики, классы IA (прокаинамид, дизопирамид), III (амиодарон, соталол) и IC (флекаинамид);
- антипсихотики (галоперидол, дроперидол);
- антидепрессанты (амитриптилин, флуоксетин);
- снотворные (метадон);
- антибиотики группы макролидов (эритромицин, кларитромицин);
- антибиотики группы фторхинолонов (ципрофлоксацин, моксифлоксацин);
- 5HT₃-антагонисты (ондансетрон, гранисетрон);
- домперидон.

С осторожностью должен использоваться Сутент® также с другими препаратами, увеличивающими интервал PR, такими как β-блокаторы, некоторые блокаторы кальциевых каналов, дигиталис и ингибиторы HIV протеаз.

Не рекомендуется применение антикоагулянтов, производных кумарина, таких как варфарин, несмотря на то, что доза до 2 мг ежедневно — приемлемая профилактика тромбозов. Больные, принимающие антикоагулянты, должны находиться под обязательным строгим контролем с возможной заменой терапии производными кумарина на терапию низкомолекулярными гепаринами.

Грейпфрутовый сок также имеет свойства ингибитора СУР3А4. Прием в пищу грейпфрута или грейпфрутового сока в период лечения Сутентом® может привести к уменьшению метаболизма препарата и увеличению его плазменной концентрации. Сопутствующего приема Сутента® и грейпфрутового сока лучше избегать.

Заключение

Сутент® продемонстрировал в клинических исследованиях высокую эффективность в терапии I-й линии у больных метастатическим РП. Утомляемость, диарея, анорексия, изменения ротовой поло-

сти, кожная токсичность и гипертония являлись наиболее клинически значимыми побочными эффектами, регистрировавшимися в процессе лечения препаратом. Нейтропения и тромбоцитопения обычно не требовали вмешательства, так как до настоящего времени эпизодов нейтропенической лихорадки не отмечено. Знание побочных эффектов Сутента®, способов их профилактики и лечения, возможностей изменения дозы и режима назначения препарата позволяет врачу оптимизировать терапию и добиваться наибольшего лечебного эффекта у больных метастатическим РП.

Литература

<p>1. Motzer R.J., Rini B.I., Bukowski R.M. et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. JAMA 2006;295: 2516—24.</p> <p>2. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2007;356:115—24.</p> <p>3. Motzer R.J., Michaelson M.D., Redman B.G. et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:16—24.</p> <p>4. Kollmannsberger C., Soulieres D., Wong R. et al. Sunitinib therapy for metastatic renal cell carcinoma: recommendations for management of side effects. Can Urol Assoc J 2007;1(2 Suppl):41—54.</p> <p>5. Lordick F., Geinitz H., Theisen J. et al.</p>	<p>Increased risk of ischemic bowel complications during treatment with bevacizumab after pelvic irradiation: report of three cases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;64:1295—8.</p> <p>6. Alexandrescu D.T., Vaillant J.G., Dasanu C.A. Effect of treatment with a colloidal oatmeal lotion on the acneform eruption induced by epidermal growth factor receptor and multiple tyrosine-kinase inhibitors. Clin Exp Dermatol 2007;32:71—4.</p>
---	---

Уважаемые члены Российского общества онкоурологов!

Напоминаем вам, что на основании Устава организации и решения правления от 30 марта 2007 г. необходимо оплатить членские взносы за 2007 и 2008 гг. в размере 400,00 (четыреста) рублей. В случае неуплаты член РООУ может быть исключен из организации по решению правления.

Реквизиты для безналичной оплаты:

Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов»:
 ИНН 7724295792 КПП 772401001
 р/счет № 40702810700002422001
 в ООО КБ «Нэклис-Банк»
 к/счет № 30101810700000000679
 БИК 044583679

Назначение платежа: «Оплата членского взноса за 2007 г. НДС не облагается»

Внимание! При оплате членского взноса по безналичному расчету в назначении платежа обязательно указывайте полное наименование организации: Общероссийская общественная организация "Российское общество онкоурологов", фамилию, имя, отчество плательщика, а также какой именно взнос вы оплачиваете.

Для оплаты наличными:

Оплата производится непосредственно в кассу организации наличными денежными средствами по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23/2, отделение урологии, каб. 1503, Общероссийская общественная организация «Российское общество онкоурологов».

Если вы не являетесь членом Российского общества онкоурологов, на сайте www.roou.ru вы можете ознакомиться с информацией о вступлении в общество.

По вопросам оплаты членских и вступительных взносов обращайтесь по тел./факсу: +7 (495) 645-21-98/+7 (495) 645-21-99

Лейкина Наталья — заместитель исполнительного директора Российского общества онкоурологов.
Юсакова Ирина — главный бухгалтер Российского общества онкоурологов.