

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 пользу 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 все степени	III или IV степень	1-я линия терапии 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 все степени	III или IV степень	1-я линия терапии 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-KIT. 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 дигидропиридиновых 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 гипертензией 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 гипертензией 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 гипертензия 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 мочеполового 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 отеками 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 отекающего 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 доксорубицина, 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 давления 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-KIT 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

СYP3A4-взаимодействующие препараты

Потенциальные лекарственные взаимодействия могут наблюдаться с препаратами, являющимися ингибиторами или индукторами ферментной системы СYP3A4, поскольку Сутент® метаболизируется прежде всего этой системой. Сутент® не должен назначаться одновременно с препаратами, имеющими ограниченное терапевтическое окно и являющимися субстратами СYP3A4-системы. При назначе-

нии Сутента® с СYP3A4-ингибиторами плазменная концентрация Сутента® увеличивается, поэтому сопутствующего назначения Сутента® с СYP3A4-ингибиторами лучше избегать. В случае необходимости совместного приема Сутента® с мощным СYP450-ингибитором доза Сутента® может быть уменьшена, а клинический ответ и токсичность должны тщательно контролироваться. При совместном приеме Сутента® с мощным СYP450-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 СYP450-индуктором доза Сутента® может быть увеличена. При приеме Сутента® в комбинации с мощным СYP450-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, диэтилпиридин), 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

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.
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.
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.
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.
5. Lordick F., Geinitz H., Theisen J. et al. 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.
6. Alexandrescu D.T., Vaillant J.G., Dasanu C.A. Effect of treatment with a colloidal oatmeal lotion on the acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor and multiple tyrosine-kinase inhibitors. Clin Exp Dermatol 2007;32:71—4.

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.