

Практические рекомендации по предотвращению и коррекции побочных эффектов сунитиниба

С.Л. Гуторов, Е.И. Борисова
ГУРОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва

Контакты: Сергей Львович Гуторов slgutorov@gmail.com

В настоящее время сунитиниб является опцией эффективного лечения метастатического рака почки. В ряде случаев осложнения на фоне приема препарата приводят к необоснованной его отмене, что потенциально отражается на результатах терапии. В статье предложены практические рекомендации по предотвращению, своевременному выявлению и выбору методов коррекции побочных эффектов сунитиниба, позволяющие проводить лечение безопасно и в адекватных дозах.

Ключевые слова: сунитиниб, метастатический рак почки, осложнения, методы коррекции

Practical recommendations for the prevention and correction of adverse reactions of sunitinib

S.L. Gutorov, E.I. Borisova
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

At present Sunitinib is the drug of choice in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. In some cases complications due to the use of the drug make it to be unreasonably discontinued, which potentially affects the results of therapy. The paper proposes practical recommendations for the prevention, timely detection, and correction of the adverse reactions of Sunitinib, which enables the treatment to be performed safely and in adequate doses.

Key words: sunitinib, metastatic renal cell carcinoma, complications, correction methods

В настоящее время наиболее эффективным вариантом первой линии лечения метастатического светлоклеточного рака почки (РП) признаны самостоятельное применение сунитиниба [1, 2] и использование комбинации интерферона- α с бевацизумабом [3].

Прямого сравнения эффективности этих режимов в доступной литературе нами не найдено, однако результаты лечения сопоставимы. Назначение сунитиниба внутрь более удобно по сравнению с внутривенным либо подкожным введением препарата.

В исследованиях *in vitro* было показано, что противоопухолевые эффекты сунитиниба реализуются при концентрации его в плазме ≥ 50 нг/мл. Данный уровень достигается при приеме препарата в дозе 37,5 и 50 мг/сут. На этом основании для клинической практики рекомендован прием сунитиниба в дозе 50 мг/сут ежедневно в течение 4 нед с последующим 2-недельным перерывом. При непрерывном назначении сунитиниба в этом дозовом режиме (в I фазе исследований) после 4 нед его приема резко возрастали частота развития и степень побочных эффектов. Снижение токсичности после отмены препарата обусловило необходимость соблюдения 2-недельного интервала между курсами лечения. Последнее противоречит теории максимально эффективного применения антиангиогенных лекарств, где

на примере бевацизумаба было показано резкое усиление неоангиогенеза, связанное с отменой терапии. Другими словами, постоянный прием сунитиниба теоретически должен быть более эффективным. Это привело к разработке нового непрерывного режима приема сунитиниба в суточной дозе 37,5 мг [4]. К настоящему времени этот вариант изучается, результаты сравнения эффективности и переносимости прерывистого и постоянного режимов лечения сунитинибом пока не опубликованы.

Развитие серьезных побочных эффектов негативно влияет на результат лечения. Редукция дозы сунитиниба теоретически может привести к снижению его активности вследствие снижения терапевтической концентрации препарата. Ситуация усугубляется при вынужденной (временной или постоянной) отмене терапии. Неконтролируемое развитие побочных эффектов может существенно ухудшить качество жизни больного.

Чрезвычайно актуальными являются предупреждение и коррекция побочных эффектов при проведении терапии сунитинибом. Профилактика и своевременное вмешательство позволяют снизить частоту и выраженность серьезных нежелательных явлений, что обеспечивает адекватность и эффективность лечения.

Побочные эффекты сунитиниба подробно описаны в литературе [5], однако в настоящее время пока еще недостаточно изучены механизмы их возникновения и не разработаны четкие меры профилактики и лечения.

Цель работы — попытка представить оптимальные рекомендации по коррекции побочных эффектов сунитиниба.

К наиболее значимым осложнениям, возникшим при лечении метастатического светлоклеточного РП сунитинибом, относят гастроинтестинальные нарушения, стоматит, слабость, повышение артериального давления (АД), сердечную недостаточность, кожную и гематологическую токсичность (см. таблицу).

*Побочные эффекты сунитиниба при светлоклеточном РП
[«Pfizer Inc.» SUTENT® (sunitinib) Summary of Product Characteristics,
February 2009]*

Осложнение	Число больных (%)		
	III степень	IV степень	все степени
Слабость/астения	95 (17,5)	1 (0,2)	397 (73)
Диарея	38 (7)	0 (0)	326 (59,9)
Тошнота	19 (3,5)	0 (0)	290 (53,3)
Нарушение вкуса	1 (0,2)	0 (0)	250 (46)
Снижение аппетита	9 (1,7)	0 (0)	205 (37,7)
Диспепсия	8 (1,5)	0 (0)	189 (34,7)
Стоматит	13 (2,4)	0 (0)	185 (34)
Рвота	17 (3,1)	0 (0)	178 (32,7)
Депигментация кожи	1 (0,2)	0 (0)	144 (26,5)
ЛПС	46 (8,5)	0 (0)	144 (26,5)
Гипертония	55 (10,1)	0 (0)	143 (26,3)
Мукозит	8 (1,5)	0 (0)	127 (23,3)
Кожная сыпь	2 (0,4)	1 (0,2)	121 (22,2)
Сухость кожи	1 (0,2)	0 (0)	108 (19,9)
Боль в животе	10 (1,8)	0 (0)	106 (19,5)
Изменение цвета волос	0 (0)	0 (0)	103 (18,9)
Отеки	5 (0,9)	0 (0)	99 (18,2)
Боль в конечностях	6 (1,1)	0 (0)	96 (17,6)
Нейтропения	46 (8,5)	5 (0,9)	89 (16,4)
Тромбоцитопения	37 (6,8)	5 (0,9)	86 (15,8)
Носовое кровотечение	3 (0,6)	0 (0)	86 (15,8)
Снижение ФВЛЖ	16 (2,9)	0 (0)	84 (15,4)
Запор	1 (0,2)	0 (0)	83 (15,3)
Головная боль	3 (0,6)	0 (0)	82 (15,1)

Примечание. ЛПС — ладонно-подошвенный синдром, ФВЛЖ — фракция выброса левого желудочка.

С учетом данных о частоте и характере побочных эффектов до начала лечения следует определить факторы риска развития осложнений.

При необходимости проводят коррекцию сопутствующей патологии, оценивают потенциальное вли-

яние планируемого сопроводительного лечения на риск усиления побочных эффектов сунитиниба (лекарственное взаимодействие). Важным моментом является информирование больного о методе лечения и возможных нежелательных явлениях, что обеспечивает своевременное обращение пациента к врачу при возникновении первых проявлений токсичности. В период лечения осуществление мониторинга состояния больного способствует раннему назначению ему адекватной сопроводительной терапии.

При необходимости проведения модификации режима важно оценить влияние снижения дозы на потенциальную эффективность лечения и в целом целесообразность его продолжения.

Ниже приведены общие рекомендации по модификации дозы сунитиниба в случае развития негематологической токсичности.

При появлении осложнений I и II степени выраженности лечение продолжают в прежнем режиме.

В случае возникновения осложнений III степени терапию прерывают до снижения проявлений до $\leq$ I степени, а затем возобновляют прием сунитиниба в прежней дозе. Временное прекращение приема препарата в связи с развитием токсичности целесообразно делать минимум на 1 нед, максимум — на 4. Если в течение 4 нед не наблюдается регрессии побочных эффектов в достаточной степени, лечение следует прекратить.

При повторном появлении токсичности III степени доза препарата может быть снижена на 1 дозовый уровень (шаг 12,5 мг [4]: с 50 до 37,5 или с 37,5 до 25 мг), при необходимости дальнейшей редукции дозы лечение прекращают.

Как правило, в случае если требуется снижение дозы сунитиниба более чем на 25 мг, лечение рекомендуется прекратить совсем. Вопрос о возможности возобновления терапии в таких случаях должен рассматриваться после купирования побочных эффектов [6]. Важным моментом при этом является тот факт, что восстановление до приемлемого уровня токсичности должно произойти на протяжении 4 нед до начала проведения последующего курса терапии сунитинибом [7].

При развитии осложнений IV степени лечение прекращают. При уменьшении токсичности до $<$ I степени прием сунитиниба возобновляют в сниженной дозе, если перерыв в терапии не превышает 4 нед.

Исключением является возникновение тошноты/рвоты, гипофосфатемии, а также гиперамилаземии и гиперлипаземии без клинических проявлений.

Повышение уровней амилазы и липазы в крови в большинстве случаев клинически незначимо, развитие панкреатита отмечено только у 1% больных РП, получавших сунитиниб. При повышении содержания указанных ферментов до III степени ток-

сичности без клинических проявлений отмены препарата и модификации дозы не требуется. В случае увеличения уровня ферментов до IV степени прием может быть временно прекращен до снижения степени токсичности до $\leq$ III. При появлении признаков острого панкреатита лечение следует прекратить.

При высоком риске развития токсичности у больного целесообразно применение альтернативных методов лечения.

После снижения дозы препарата при отсутствии выраженной токсичности в течение 2 курсов (или 9 нед лечения при постоянном приеме) может быть рассмотрена возможность реэскалации дозы сунитиниба.

Ниже подробно описаны наиболее значимые, на наш взгляд, побочные эффекты, возникающие при проведении лечения сунитинибом в дозе 50 мг/сут (4 нед приема, затем интервал 2 нед).

Слабость (утомляемость). В развитии осложнения необходимо учитывать роль опухолевого процесса. В целом на слабость той или иной степени выраженности предъявляют жалобы 70–90% онкологических больных [8]. При лечении сунитинибом слабость всех степеней отмечали 73% пациентов, из них III–IV степени выраженности – 18% [9].

До начала лечения необходимо оценить факторы риска возникновения осложнения. К ним относят депрессию, анемию, эмоциональную лабильность, нарушение сна, болевой синдром, гипотиреоз, сопутствующие инфекционные осложнения. При их выявлении проводят соответствующую коррекцию согласно принятым стандартам.

При возникновении или увеличении степени выраженности слабости в период лечения по мере необходимости проводится симптоматическая терапия. В период первых 3 курсов самоконтроль и мониторинг врача позволяют оценить слабость и ее влияние на качество жизни. Каждые 2–3 курса оценивают роль провоцирующих факторов и при необходимости проводят соответствующую коррекцию. Особое влияние уделяют оценке изменений дневной активности.

В случаях развития выраженной слабости и/или при неэффективности профилактических мероприятий лечение приостанавливают или снижают дозу сунитиниба на I уровень (12,5 мг).

Гипотиреоз всех степеней выраженности осложняет лечение примерно у 12% больных, при этом симптоматические проявления III–IV степени наблюдались только в 1% случаев [9]. С учетом относительно редкой встречаемости осложнения у больных группы риска (анамнестические данные, операции на щитовидной железе, аутоиммунный тиреоидит и др.) до начала лечения рекомендуется исследование функции щитовидной железы. При выявлении признаков гипотиреоза необходимо назначение соответствующей

щей заместительной терапии. Контрольное исследование функции щитовидной железы рекомендуется проводить после каждых 2 курсов терапии сунитинибом. Как правило, данные нарушения хорошо поддаются коррекции при назначении соответствующего лечения [10].

Повышение АД, свойственное антиангиогенным препаратам, осложнило лечение сунитинибом у 26% больных, из них III–IV степени выраженности возникли в 10% случаев [9]. До начала терапии необходимо исключить наличие гипертонической болезни. В случае ее установления важно оценить степень риска и возможную пользу лечения сунитинибом. При повышении АД на фоне приема препарата обязательным является назначение антигипертензивной терапии. С последним может быть связан ряд сложностей, так как точный механизм и оптимальный выбор препаратов неизвестны. Необходим индивидуальный подбор терапевтических средств. Рассматриваются препараты из группы дигидропиридиновых блокаторов кальциевых каналов, ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента, рецепторов ангиотензина II, диуретики. При назначении гипотензивных препаратов следует учитывать, что многие из них потенциально могут взаимодействовать с цитохромом P450, а верапамил и дилтиазем, являющиеся ингибиторами CYP3F4, могут значительно повышать концентрацию сунитиниба в плазме. В случае необходимости назначения ингибитора CYP3F4 должен быть рассмотрен вопрос о снижении дозы сунитиниба либо выбран альтернативный метод лечения. К препаратам выбора, достоверно не влияющим на концентрацию сунитиниба, относят ингибиторы ангиотензинконвертирующего фермента – лизиноприл, квинаприл, ингибиторы рецепторов ангиотензина II – телмисартан, валсартан, селективный β -блокатор – атенолол [7].

В период лечения необходимы регулярное осуществление мониторинга АД и своевременная коррекция его изменений. При редукции дозы или отмене сунитиниба важен тщательный контроль АД, позволяющий оценить влияние сунитиниба на степень его повышения. Чаще всего после отмены сунитиниба гипотензивная терапия может быть прекращена. При развитии неконтролируемой или тяжелой гипертонии (систолическое АД > 200 мм рт. ст. или диастолическое > 110 мм рт. ст.) прием сунитиниба должен быть прекращен до нормализации АД. В случае если адекватного медикаментозного контроля достигнуть не удастся, лечение сунитинибом прекращают [6].

Кардиотоксичность – встречается достаточно редко и проявляется, как правило, снижением ФВЛЖ у 15% больных (все степени), из них клинически значимой она является в 3% случаев [9].

Для предотвращения развития осложнений до начала лечения следует оценить функцию сердца, для этого выполняют электро- (ЭКГ) и эхо- (эхоКГ) кардиографию. Кроме того, необходимо тщательно взвесить возможность безопасного лечения сунитинибом при наличии сопутствующей кардиальной патологии, принимая во внимание отсутствие данных о влиянии предшествующей патологии сердца на развитие кардиотоксичности при использовании препарата.

В период лечения необходимо периодическое осуществление мониторинга ФВЛЖ, особенно при наличии хронических болезней сердца в анамнезе (контроль состояния проводится через каждые 2 курса). При развитии хронической сердечной недостаточности необходимо рассмотреть возможность применения альтернативных методов лечения.

Рекомендации по модификации дозы в зависимости от степени кардиотоксичности следующие:

- I степень — продолжение лечения в прежней дозе;
- II степень — продолжение терапии в прежней дозе, за исключением бессимптомного снижения ФВЛЖ на 20% по сравнению с исходным уровнем или ниже верхней границы нормы и развития желудочковой аритмии. В этих случаях рекомендуется приостановить лечение. При регрессии проявлений до $\leq$ I степени лечение следует возобновить в дозе, сниженной на 12,5 мг;
- III степень — приостановка лечения. При регрессии токсичности до $\leq$ I степени возможно возобновление терапии в дозе, сниженной на 12,5 мг;
- IV степень — прекращение лечения.

ЛПС и кожная токсичность осложняют лечение сунитинибом у 27% больных (все степени), из них III–IV степени — у 9%.

В профилактике ЛПС важную роль играет информирование больного о возможном развитии осложнения. Повышение настороженности пациента способствует своевременному распознаванию первых признаков ЛПС и осуществлению их коррекции. На рис. 1–2 представлены собственные наблюдения больных с ЛПС II–III степени и кожной токсичностью III степени.

До начала лечения необходимо провести осмотр всего тела и установить зоны гиперкератоза.

Меры предупреждения включают профилактическое выполнение маникюра/педикюра, получение консультации ортопеда до начала лечения, ношение удобной обуви, исключение механического, температурного и химического воздействия на кожу стоп и ладоней.

Действия, предпринимаемые при развитии ЛПС:

- I степень — изменения кожи без боли и наруше-

ния активности — проведение лечения продолжают в прежней дозе с применением указанных выше профилактических мер. При ухудшении ситуации в течение 2 нед возможно временное снижение дозы сунитиниба на 50%;

- II степень — приостановка использования сунитиниба и возобновление его только при достижении 0–I степени ЛПС. Прием сунитиниба возобновляется в прежней дозе, при повторном появлении ЛПС рекомендуется снижение дозы на I уровень;
- III степень — приостановка терапии до достижения < 1 степени, при возобновлении лечения — снижение дозы сунитиниба на 12,5 мг.

Возможные симптоматические меры включают назначение смягчающих кремов, кремов с 12,5% мочевиной, использование гидроколлоидных пластырей, обезболивающих препаратов местно или внутрь (лидокаин, кодеин, прегабалин). Роль других методов (пиридоксин в высоких дозах внутрь, кортикостероиды местно и внутрь, токоферол) пока не выяснена.

При свободе выбора приостановка лечения предпочтительнее, чем редукция дозы [11].

Диарея осложняет лечение сунитинибом у 60% больных (все степени), из них III–IV степени — у 7% [9]. Неконтролируемое ее развитие может привести к возникновению тяжелых осложнений, таких как электролитные нарушения, гиповолемия. Своевременная коррекция при выявлении первых признаков диареи позволяет в подавляющем большинстве случаев продолжить лечение сунитинибом без серьезных последствий.

До начала лечения необходимо подробно информировать больного о вероятности развития осложнения, возможных мерах профилактики (диета) и коррекции.

В период лечения при диарее I степени рекомендовано применение каллоформирующих средств, изменение диеты, назначение ферментов, при $\geq$ II степени — использование лоперамида в стандартном режиме.

В случае если прием лоперамида не дал должного эффекта, необходимо исключить наличие инфекционных осложнений, при их отсутствии может быть назначен октреотид (100 мкг 3 раза в день подкожно).

Лечение сунитинибом необходимо приостановить при развитии диареи III–IV степени и возобновить при снижении ее до $\leq$ I степени или начального уровня. Прием сунитиниба возобновляют в дозе, сниженной на 12,5 мг [7].

При **тошноте** и **рвоте** прекращение приема или снижение дозы сунитиниба рассматривают только в том случае, если не удастся достигнуть контроля при назначении стандартных противорвотных препаратов.

При необходимости назначения 5НТЗ-



Рис. 1. ЛПС III степени

Рис. 2. Кожная токсичность III степени.
Сливная папулезная сыпь

антагонистов следует учитывать возможное их взаимодействие с сунитинибом, приводящее к повышению риска развития кардиальных осложнений. При использовании таких комбинаций необходимо регулярное осуществление ЭКГ-контроля.

Стоматит на фоне приема сунитиниба развивается у 34% больных (все степени), из них III–IV степени – у 2% (рис. 3). Неконтролируемое развитие осложнения существенно ухудшает качество жизни пациентов, приводит к снижению у них массы тела. В тяжелых случаях требуется назначение парентерального питания и проведение коррекции электролитных нарушений.

Профилактические меры включают информирование больного о возможности развития осложнения, коррекцию диеты, исключение острой и раз-

дражающей пищи, алкоголя и содержащих спирт ополаскивателей полости рта. Необходимо минимизировать факторы механического повреждения слизистой оболочки ротовой полости посредством использования детской зубной пасты, мягких зубных щеток.

При возникновении симптомов стоматита применяют содовые полоскания, травяные настои (ромашка, шалфей, арника), цинк, гидрохлорид бензидамина (тантум верде), витамины А и Е, с целью обезболивания – гели и полоскания с местными анестетиками, при отсутствии эффекта нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) – наркотические анальгетики. Явления стоматита обычно обратимы и не требуют отмены препарата. Модификация дозы сунитиниба проводится по стандартной схеме. При повторном развитии стоматита $\geq$ III степени выраженности лечение отменяют.

Гематологическая токсичность наблюдается редко. Развитие нейтропении отмечено у 16% больных (все степени), из них III–IV степени – у 9%; тромбоцитопении – также у 16% пациентов (все степени), из них III–IV степени – в 8% случаев. К мерам предупреждения относят разъяснение важности соблюдения личной гигиены и адекватного питания, обучение больного минимизации риска возникновения инфекции, оценку влияния сопутствующей терапии (аспирин, НПВС) и содержания форменных элементов крови до начала лечения.



Рис. 3. Гиперемия, отек и изъязвление слизистой оболочки полости рта (афтозный стоматит), осложнившиеся грибковым поражением слизистых оболочек III степени выраженности

Модификация дозы сунитиниба:

- I–II степень – продолжение терапии в прежней дозе;
- III степень – приостановка лечения, при регрессии токсичности до < II степени – возобновление его в прежней дозе;
- IV степень – приостановка терапии, при регрессии токсичности до < II степени – возобновление лечения в сниженной на 1 уровень дозе.

Лимфопения III–IV степени не приводит к развитию инфекционных осложнений и не является основанием для отмены сунитиниба или снижения его дозы.

При развитии фебрильной нейтропении может быть рассмотрено применение колониестимулирующих факторов в стандартных режимах.

При наличии выраженной анемии отмена лечения и снижение дозы препарата также нецелесообразны, для коррекции нарушений проводят гемотрансфузии или назначают эритропоэтины в соответствии с клинической практикой учреждения.

Таким образом, осложнения, связанные с приемом сунитиниба, можно условно разделить на 2 группы:

- обычно не требующие постоянной редукции дозы или прекращения лечения (повышение АД, диарея, слабость и гипотиреоз) [1, 2, 4, 5, 8];
- при которых необходима редукция дозы (временная или постоянная) или отмена лечения (стоматит, тромбоцитопения, ЛПС и сердечная недостаточность) [1, 2, 4, 7, 10, 12, 13].

В заключение следует отметить, что спектр наблюдающихся побочных эффектов позволяет применять сунитиниб безопасно у большинства больных, а серьезные осложнения при этом возникают достаточно редко. В свою очередь осуществление тщательного мониторинга и своевременная коррекция побочных эффектов дают возможность проводить лечение в адекватных дозах. Крайне важным является информированность пациентов о потенциальных нежелательных явлениях и способах их коррекции. Такой подход позволяет реализовать максимальный эффект проводимой терапии.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. 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.
2. Figlin R.A., Hutson T.E., Tomczak P. et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2008;26:5024.
3. NCCN Clinical practice guidelines in oncology™: kidney cancer, 2010. V. 2.
4. Barrios C.H., Hernandez-Barajas D., Brown M.P. et al. Phase II trial of continuous once-daily dosing of sunitinib as first-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC): preliminary results. *Eur J Cancer Suppl* 2009; 7(2):429; abstr 7122.
5. Алексеев Б.Я., Калпинский А.С. Таргетная терапия распространенного рака почки Сутентом: побочные эффекты и их коррекция. *Онкоурология* 2008;(3):1–8.
6. Thomas E., Hutson T.E., Figlin R.A. et al. Targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: An overview of toxicity and dosing strategies. *Oncologist* 2008;13:1084–96.
7. 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.
8. NCCN guidelines: cancer-related fatigue, 2008. V. 1.
9. Pfizer Inc. SUTENT® (sunitinib) summary of product characteristics, February 2009.
10. Wolter P., Stefan C., Decallonne B. et al. The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer* 2008;99(3):448–54.
11. Ravaud A., Sire M. Arterial hypertension and clinical benefit of sunitinib, sorafenib and bevacizumab in first and second-line treatment of metastatic renal cell cancer. *Ann Oncol* 2009;20(5):966–7; author reply 967.
12. Lacouture M.E., Wu S., Robert C. et al. Evolving strategies for the management of hand-foot skin reaction associated with the multitargeted kinase inhibitors sorafenib and sunitinib. *Oncologist* 2008;13(9):1001–11.
13. Porta C., Szczylik C., Bracarda S. et al. Short- and long-term safety with sunitinib in an expanded access trial in metastatic renal cell carcinoma. *ASCO* 2008; abstr 5114.