

ЛИТЕРАТУРА (пп. 2–13 см. в REFERENCES)

1. Потекаев Н.Н., Круглова Л.С. *Псориазная болезнь*. М.: МДВ. 2014.

REFERENCES

1. Potekaev N.N., Kruglova L.S. *Psoriatic Disease*. Moscow: MDV; 2014. (on Russian)
2. Nast A., Kopp I., Augustin M. et al. German evidence-based guidelines for the treatment of psoriasis vulgaris (short version). *Arch. Dermatol. Res.* 2007; 299(3): 111–38.
3. Conway, Pete-Currie, Craig J. Descriptive epidemiology of hospitalisation for psoriasis. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 12: ProQuest Centralpg. 3487.
4. Sabat R., Philipp S., Höflich C. et al. Immunopathogenesis of psoriasis. *Exp. Dermatol.* 2007; 16(10): 779–98.
5. Cauza E., Cauza K., Hanusch-Enserer U., Etemad M., Dunky A., Kostner K. Intravenous anti TNF-alpha antibody therapy leads to elevated triglyceride and reduced HDL-cholesterol levels in patients with rheumatoid and psoriatic arthritis. *Wien. Klin. Wschr.* 2002; 114: 1004–7.

6. Zhu T.Y., Li E.K., Tam L.S. Cardiovascular risk in patients with psoriatic arthritis. *Int. J. Rheumatol.* 2012; 714321.
7. Raychaudhuri S.P. Comorbidities of psoriatic arthritis – metabolic syndrome and prevention: a report from the GRAPPA 2010 annual meeting. *J. Rheumatol.* 2012; 39: 437–40.
8. Ma C., Harskamp C.T., Armstrong E.J. et al. The association between psoriasis and dyslipidaemia: a systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2013; 168: 468–95.
9. Cohen A.D., Dreier J., Shapiro Y. et al. Psoriasis and diabetes: a population based cross-sectional study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2008; 22: 585–9.
10. Gelfand J.M., Neimann A.L., Shin D.B. et al. Risk of myocardial infarction in patients with psoriasis. *J.A.M.A.* 2006; 296: 1735–41.
11. Xu T., Zhang Y.H. Association of psoriasis with stroke and myocardial infarction: a metaanalysis of cohort studies. *Br. J. Dermatol.* 2012; 167: 1345–50.
12. Cohen A.D., Weitzman D. Psoriasis and hypertension: a case-control study. *Acta Derm. Venereol.* 2010; 90: 23–6.
13. Neimann A.L., Shin D.B., Wang X. et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in patients with psoriasis. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006; 55: 829–35.

Поступила 08 июня 2016

Принята в печать 20 сентября 2016

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.844.6.015.2:615.261.03:616.5-02:615.277.3

Круглова Л.С.², Шатохина Е.А.^{1,2}, Котенко К.В.¹

ЛАДОННО-ПОДОШВЕННЫЙ СИНДРОМ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ, ПРИНИМАЮЩИХ МУЛЬТИКИНАЗНЫЕ ИНГИБИТОРЫ, И СПОСОБ ЕГО КОРРЕКЦИИ

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, г. Москва;

²ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» ДЗ г. Москвы, 107564, г. Москва

Введение. Современные противоопухолевые препараты группы мультикиназных ингибиторов высокоэффективны. Курсовая терапия такими лекарственными средствами является необходимой и жизненно важной, но, к сожалению, развитие токсической реакции в виде ладонно-подошвенного синдрома не всегда дает возможность провести полноценный курс. Определение адекватной коррекции состояния кожи является необходимой составляющей комплексного лечения данной категории пациентов.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 9 пациентов, получавших различные препараты из группы мультикиназных ингибиторов. У всех пациентов наблюдалась токсическая реакция кожи в виде ладонно-подошвенного синдрома II–III степени тяжести. Для его коррекции использовали комбинацию препарата тиоктовой кислоты в дозе 600 мг/сут в течение 14 дней и фармафореза с кремом, содержащим 0,1% бетаметазона валерат.

Результаты. У всех пациентов после проведения терапии отмечено снижение степени тяжести клинических симптомов ладонно-подошвенного синдрома (эритема, инфильтрация, десквамация, трещины), наблюдалось купирование субъективных ощущений у пациентов (зуда, боли, парестезии), что значительно облегчало состояние пациентов и обеспечило проведение полного курса противоопухолевой терапии.

Выводы. Пациентам с ладонно-подошвенным синдромом на фоне приема мультикиназных ингибиторов рекомендуется комбинированная схема коррекции этого синдрома, включающей пероральный препарат тиоктовой кислоты и локальный фармафорез кортикостероидного крема, содержащего бетаметазона валерат.

Ключевые слова: терапия опухолей; мультикиназные ингибиторы; побочные эффекты; ладонно-подошвенный синдром; методы коррекции; тиоктовая кислота, фармафорез.

Для цитирования: Круглова Л.С., Шатохина Е.А., Котенко К.В. Ладонно-подошвенный синдром у онкологических больных, принимающих мультикиназные ингибиторы, и способ его коррекции. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация*. 2016; 15(6): 314–317. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2016-15-6-314-317>

Для корреспонденции: Шатохина Евгения Афанасьевна, канд. мед. наук, доц. ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, 121359, Москва. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Kruglova L.S.², Shatokhina E.A.^{1,2}, Kotenko K.V.¹

PALMAR-PLANTAR ERYTHRODYSESTHESIA IN THE PATIENTS WITH ONCOLOGICAL PATHOLOGY TREATED WITH MULTIKINASE INHIBITORS AND THE METHOD FOR ITS CORRECTION

¹Federal state budgetary institution of additional professional education “Central State Medical Academy”, Presidential Administration of the President of Russian Federation, 121359, Moscow, Russian Federation;

²State budgetary healthcare institution of Moscow “Moscow scientific-practical center of dermatovenerology and cosmetology”, Moscow Healthcare Department, 123104, Moscow, Russian Federation

Introduction. The modern anti-tumour preparations from the group of multikinase inhibitors exhibit the high clinical effectiveness. Courses of therapy with such medications are indispensable and vitally important for the treatment of the patients presenting with oncological pathology but, unfortunately, happen to give rise to

the development of a toxic reaction in the form of palmar-plantar erythrodysesthesia which not infrequently prevents the completion of the full-scale treatment. The determination of the adequate skin condition is an indispensable component of the combined treatment of the oncological patients.

Materials and methods. The present study included 9 patients treated with various preparations from the group of multikinase inhibitors. All of them developed toxic cutaneous reactions in the form of grade II-III palmar-plantar erythrodysesthesia which was corrected with the use of thioctic acid-based preparation at a daily dose of 600 mg given during 14 days in the combination with pharmacophoresis of the cream containing 0.1% of betamethasone valerate.

Results. The use of the proposed therapeutic modality resulted in the reduction of the severity of the clinical manifestations of palmar-plantar erythrodysesthesia, such as erythema, infiltration, desquamation, fissures, etc. Simultaneously, the treatment eliminated certain subjective symptoms including pruritus, pain, and paresthesia. Taken together, these effects significantly improved the patients' condition and allowed the course of anti-tumour therapy to be totally completed.

Conclusion. The patients presenting with palmar-plantar erythrodysesthesia should be managed with the use of multikinase inhibitors in the combination with the oral administration of a thioctic acid-based preparation and local pharmacophoresis of the cream containing 0.1% of betamethasone valerate.

Key words: *therapy of tumors; multikinase inhibitors; side-effects; palmar-plantar syndrome; methods of correction; thioctic acid, pharmacophoresis.*

For citation: Kruglova L.S., Shatokhina E.A., Kotenko K.V. Palmar-plantar erythrodysesthesia in the patients with oncological pathology treated with multikinase inhibitors and the method for its correction. *Fizioterapiya, Bal'neologiya i Reabilitatsiya (Russian Journal of the Physical Therapy, Balneotherapy and Rehabilitation)*. 2016; 15(6): 314-317. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2016-15-6-314-317>

For correspondence: Shatokhina Evgeniya Afanas'evna, candidate med. sci., associated professor for the Federal state budgetary institution of additional professional education "Central State Medical Academy", Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, 121359, Russian Federation. E-mail: e.a.shatokhina@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received 13 May 2016
Accepted 20 September 2016

Введение

За последние несколько лет мультикиназные ингибиторы успешно приняты в арсенал противоопухолевых препаратов. Расширяются показания к их назначению – колоректальный рак, рак головы и шеи, немелкоклеточный рак легкого, рак молочной железы, гепатоцеллюлярный рак и рак щитовидной железы [1]. Наиболее часто используются такие мультикиназные ингибиторы, как сорафениб, сунитиниб, иматиниб. Сорафениб представляет собой низкомолекулярный ингибитор VEGFR (рецептор вазоэпителиального фактора роста) и PDGFR (рецептор тромбоцитарного фактора роста), преимущественно назначается при гепатоцеллюлярном и почечно-клеточном раке. Сунитиниб, подавляя VEGFR, PDGFR, киназы RET и Flt-3, используется для лечения опухолей желудочно-кишечного тракта и почечно-клеточного рака. Иматиниб, блокируя PDGFR и BCR-ABL, применяется для лечения гематологических заболеваний (хронический миелолейкоз, гиперэозинофильный синдром), желудочно-кишечных стромальных опухолей и дерматофибросарком [2].

Мишени мультикиназных ингибиторов не обладают специфичностью и определяются в нормальных клетках и тканях организма, обеспечивая их физиологические функции, таким образом возникает токсический эффект терапии, который определяется механизмом действия, метаболизмом лекарственного средства, дозой и длительностью его применения [3]. Наиболее часто встречаются кожные токсические реакции, так как в кератиноцитах кожи и ее придатках широко представлен рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Он экспрессируется в клетках фолликулярного эпителия, потовых и сальных железах, капиллярах дермы и обуславливает развитие нежелательных побочных реакций. Клинически ингибирование EGFR проявляется папулезно-пустулезными высыпаниями, ксерозом, кожным зудом, алопецией, ониходистрофией, ладонно-подошвенным синдромом (ЛПС). Эффект ингибирования EGFR включает ослабленный рост и миграцию кератиноцитов и экспрессию воспалительных цитокинов этими клетками [4, 5]. К самым серьезным кожным проявлениям

токсичности можно отнести ЛПС (hand-foot syndrome, hand-foot skin reaction, HFSR).

Сорафениб (в 48% случаев) и сунитиниб (в 19%) приводят к ЛПС, который при лечении мультикиназными ингибиторами отличается от ЛПС при классической химиотерапии (5-фторурацил, антрациклины, таксаны) [6, 7] (табл. 1).

Hand-foot skin reaction (HFSR) зависит от дозы и очень характерно локализуется на участках кожи в местах трения или давления (пятки, плюсневых головы, зоны трения, вызванные обувью). Клинические проявления возникают в первые 2–3 нед лечения как резко ограниченные, эритематозные, отечные очаги, появляются жалобы на зуд, онемение, парестезии, боль. При прогрессировании формируются

Таблица 1

Частота встречаемости ЛПС при проведении противоопухолевой терапии различными препаратами [8]

Препарат	Частота развития ЛПС, %	Доза препарата
Капецитабин	50–60	2 · 1250 мг
Доксорубицин	22–26	30 мг/м ² в день, 1–4, каждые 2 нед
Капецитабин+ доксорубицин	89	20–30 мг/м ² , каждые 2 нед 1400 мг/м ² , каждую нед
ПЭГ-липосомы на основе доксорубицина	40–50	40–50 мг/м ² , каждые 3–4 нед
Доцетаксел	6–37	100 мг/м ² , каждые 3 нед
Капецитабин + доцетаксел	56–63	
5-ФУ	35	Непрерывно
Сорафениб	48	2 · 400 мг
Сорафениб + бевацизумаб	79	2 · 200–400 мг
Сунитиниб	19	37,5–50 мг

Степени тяжести ЛПС

Степень тяжести	Классификация NCI CTCAE v 4.0	Классификация ВОЗ
I	Минимальные безболезненные изменения кожи (эритема, отек, гиперкератоз)	Дизестезии, парестезии, покалывание в руках и ногах
II	Изменения кожи, причиняющие боль: десквамация, эритема, отек, гиперкератоз, кровоизлияния. Ограничение повседневной активности	Дискомфорт при удержании предметов и ходьбе, безболезненные очаги эритемы и отека
III	Серьезные изменения кожи, причиняющие боль: десквамация, пузыри, эритема, отек, гиперкератоз, кровоизлияния. Ограничение самообслуживания	Болезненная эритема ладоней и подошв, отечность, в том числе околоногтевых зон
IV	–	Шелушение, изъязвления, пузыри с сильной болью

ся болезненные трещины, развиваются буллезные элементы (табл. 2) [6, 7, 9].

Бессимптомные подногтевые геморрагии наблюдаются у 40–70% пациентов, принимающих сорафениб или сунитиниб. Чувствительность капилляров к микротравме вследствие ингибирования VEGFR и, как следствие, нарушение ангиогенеза могут участвовать в патогенезе ЛПС [7]. Также одновременно с ЛПС у пациентов, получающих сорафениб/сунитиниб, часто появляются сухость кожи и/или слизистых оболочек (стоматит, зуд половых органов), шелушение и эритема кожи головы и лица без поражения периорбитальной области, напоминающие себорейный дерматит [10]. У некоторых пациентов при приеме сунитиниба и иматиниба может развиваться отек лица, особенно периорбитальный [11].

Общие профилактические меры, рекомендуемые пациентам, принимающим мультикиназные ингибиторы,

направлены на предотвращение сухости кожи (использование теплой воды, масла для душа, кремов) и ее трения (ношение удобной одежды и обуви с силиконовыми мягкими подошвами). К сожалению, даже при проведении профилактических мероприятий достаточно часто развитие ЛПС неизбежно. Для лечения назначают смягчающие кремы, анальгетирующие, улучшающие репарацию, а также топические и в случаях неэффективности местной терапии – системные стероидные препараты [10].

Материал и методы

Под нашим наблюдением находились 9 пациентов (5 женщин и 4 мужчины в возрасте от 31 до 53 лет), получающих противоопухолевую терапию мультикиназными ингибиторами. У всех пациентов отмечены клинические признаки ЛПС II–III степени (по классификации ВОЗ). Все пациенты принимали препарат тиоктовой кислоты внутрь и проходили курс фармафореза с топическим средством, содержащим бетаметазон.

Тиоктовая (альфа-липоевая) кислота – эндогенный антиоксидант, в организме образуется при окислительном декарбоксилировании α -кетокислот, что дает возможность применения тиоктовой кислоты в терапии заболеваний и патологических состояний, в основе которых лежит дисбаланс окислительно-антиоксидантного гомеостаза. Механизм действия основан на нормализации клеточного метаболизма в результате непосредственной инактивации свободных радикалов за счет их связывания SH-группами препарата. Использование тиоктовой кислоты в медицинской практике в большей степени связано с развитием представлений об «окислительном стрессе» и перекисном окислении липидов как о достаточно универсальном патогенетическом механизме повреждения клеток и тканей. У тиоктовой кислоты отмечены также свойства, потенцирующие противовоспалительное действие глюкокортикоидов [12]. Препарат тиоктовой кислоты назначали в дозе 600 мг 1 раз в сутки 14 дней.

Пациентам проводили фармафорез с кремом, содержащим 0,1% бетаметазон авалерата, от аппарата для трансдермального введения лекарственных веществ Farma T.E. В. – Trans Epidermal Barrier Physio («Farma T.E. В. Medica», Россия, регистрационное удостоверение № ФСЗ2012/12945 от 25.09.2012). В аппарате используется переменное электрическое поле, модулированное по частоте и амплитуде, и/или их комбинация, которая повышает проницаемость рогового слоя, способствует открытию ионных каналов клеток ткани и позволяет препаратам проникать глубоко в ткани. Длительность воздействия 5 мин, курс – 10 процедур, проводимых через день.

Результаты

У пациентов отмечено частичное или полное купирование эритемы, отека, трещин, десквамации (рис. 1).

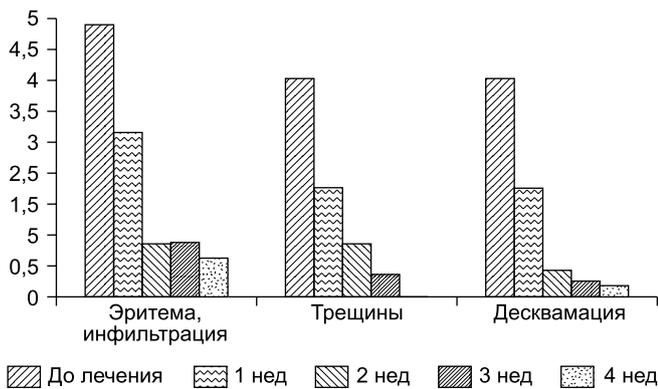


Рис. 1. Эффективность препарата тиоктовой кислоты и фармафореза крема с 0,1% содержанием бетаметазона валерата у пациентов с ЛПС, получающих мультикиназные ингибиторы (в баллах).

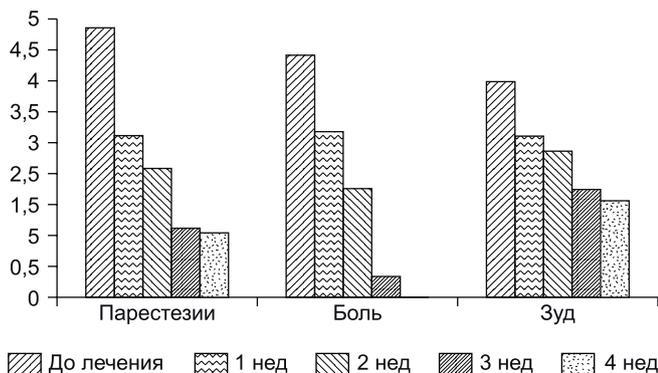


Рис. 2. Субъективные ощущения пациентов с ЛПС, получающих препарат тиоктовой кислоты и фармафорез крема с 0,1% содержанием бетаметазона валерата (в баллах).

На фоне купирования клинических симптомов пациенты с ЛПС меньше жаловались на парестезии, зуд, боль (рис. 2).

При применении данной вспомогательной комбинированной терапии все наблюдаемые пациенты получили полный курс противоопухолевых препаратов без снижения дозировки, а также отмечали значительное увеличение активности в повседневной жизни, улучшение общего самочувствия и настроения.

Выводы

1. Комбинированное применение препарата триоктовой кислоты и фармафореза крема с 0,1% содержанием бетаметазона валерата приводит к исчезновению или выраженному регрессу симптомов ЛПС, а также значительно уменьшает парестезии, боль и зуд кожи, сопровождающие прием препаратов группы мультикиназных ингибиторов. Это дает возможность получить запланированные курсы жизненно-важной противоопухолевой терапии без редукции доз или перерывов в лечении.

2. Для максимальной эффективности и широкого использования мультикиназных ингибиторов в онкологии при различных видах рака огромное значение имеет поддержка и адекватное лечение пациентов, испытывающих кожные токсические реакции в виде ЛПС, в связи с этим понимание клинической картины кожной токсичности имеет решающее значение для оптимального лечения пациентов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Johnston J.B., Navaratnam S., Pitz M.W. et al. Targeting the EGFR pathway for cancer therapy. *Curr. Med. Chem.* 2006; 13: 3483–92.
2. Heidary N., Naik H., Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: an update. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2008; 58: 545–70.
3. Chen H.X., Cleck J.N. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2009; 6(8): 465–77.
4. Chu D., Fillos T., Wu S. Risk of handfoot skin reaction with sorafenib: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncol.* 2008; 47: 176–86.
5. Kimby E. Tolerability and safety of rituximab (MabThera). *Cancer Treat. Rev.* 2005; 31(6): 456–73.
6. Lacouture M.E., Reilly L.M., Gerami P., Guitart J. Hand-foot skin reaction in cancer patients treated with the multikinase inhibitor sorafenib and sunitinib. *Ann. Oncol.* 2008; 19: 1955–61.
7. Robert C., Mateus C., Spatz A., Wechsler J., Escudier B. Dermatologic symptoms associated with the multikinaseinhibitor sorafenib. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009; 60: 299–305.
8. Degen A., Alter M., Schenck F., Satzger I., Völker R., Kapp A., Gutzmer A. Hand-Foot Syndrome in cancer patients: concepts, assessment and management of symptoms. *JDDG.* 2010; 8: 652–61.
9. Jayastu S., Anup J.D., Abhijeet G., Leni G., Auro V. Sorafenib induced hand foot skin rash in FLT3 ITD mutated acute myeloid leukemia-A. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2014; 6(1): e2014016.
10. 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: 1001–11.
11. Robert C., Soria J.C., Spatz A. et al. Cutaneous side-effects of kinase inhibitors and blocking antibodies. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 491–500.
12. Gurer H., Ozgunes H., Oztezcan S. et al. Antioxidant role of alpha-lipoic acid in lead toxicity. *Free Radic. Biol. Med.* 1999; 27(1–2): 75–81.

Поступила 13 июня 2016

Принята в печать 20 сентября 2016

ОБЗОРЫ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2016

УДК 615.825.7.03:616.11.2

Бадалов Н.Г., Барашков Г.Н., Персиянова-Дуброва А.Л.

ТЕРРЕНКУРЫ И ФИЗИЧЕСКАЯ ТРЕНИРОВКА ХОДЬБОЙ

ФГБУ «Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии» Минздрава России, 121099, г. Москва

В обзорной статье обсуждаются вопросы применения терренкура в лечебно-профилактических целях, положительные эффекты регулярной физической нагрузки, в частности ходьбы, правила использования терренкура, различные способы выбора интенсивности ходьбы, расчета тренировочного пульса, принципы увеличения нагрузки, а также некоторые особенности применения терренкура у пациентов с сердечно-сосудистыми и легочными заболеваниями.

Ключевые слова: терренкур; ходьба; физическая активность.

Для цитирования: Бадалов Н.Г., Барашков Г.Н., Персиянова-Дуброва А.Л. Терренкуры и физическая тренировка ходьбой. *Физиотерапия, бальнеология и реабилитация.* 2016; 15(6): 317–322.
DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1681-3456-2016-15-6-317-322>

Для корреспонденции: Персиянова-Дуброва Анна Леонидовна, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. природных лечебных факторов отделения природных и преформированных физических факторов ФГБУ РНЦ медицинской реабилитации и курортологии, 121099, Москва. E-mail: AnnaPersianova@gmail.com

Badalov N.G., Barashkov G.N., Persyanova-Dubova A.L.

TERRENKURS AND PHYSICAL TRAINING BY WALKING

Federal state budgetary institution “Russian Research Centre of Medical Rehabilitation and Balneology”, Russian Ministry of Healthcare, 121099, Moscow, Russian Federation

The present review article was designed to discuss the problems associated with the use of terrenkur training for the achievement of therapeutic and prophylactic effects and beneficial results of regular physical load in the form of walking, with special reference to the methods for the choice of walking intensity, calculation of the