

DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-55-58

НЕКОМПЛАЕНТНОСТЬ ПАЦИЕНТА КАК ПРИЧИНА КОЖНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПРИ ТЕРАПИИ КАПЕЦИТАБИНОМ

Л.М. Когония^{1,2}, К.Е. Борисов², К.И. Ершова²

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»;
Россия, 129110 Москва, ул. Щепкина, 61/2;

²АО «Клиника К+31»; Россия, 119415 Москва, ул. Лобачевского, 42, стр. 4

Контакты: Лали Михайловна Когония Lali51@yandex.ru

Общезвестны такие проявления токсичности при применении капецитабина, как ладонно-подошвенная дизестезия, покраснение, чрезмерная чувствительность и шелушение кожи ладоней и стоп. Однако в доступной нам научной литературе мы не нашли описания ни одного случая кожной токсичности при применении капецитабина, в отличие от таргетной терапии, для которой весьма характерны кожные проявления. Описанная в настоящей работе кожная токсичность развилась в результате некомплаентности пациента, который принимал препарат ежедневно в течение 1,5 мес в нарушение рекомендаций врача. Побочные явления снизили приверженность терапии: были отложены очередные курсы химиотерапии.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, побочные явления, колоректальный рак, химиотерапия, таргетная терапия, капецитабин, кожная токсичность, некомплаентность больного

Для цитирования: Когония Л.М., Борисов К.Е., Ершова К.И. Некомплаентность пациента как причина кожной токсичности при терапии капецитабином. MD-Onco 2022;2(3):55–8. DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-55-58

PATIENT NONCOMPLIANCE AS THE CAUSE OF SKIN TOXICITY IN CAPECITABINE THERAPY

L.M. Kogoniya^{1,2}, K.E. Borisov², K.I. Ershova²

¹M.F. Vladimirovsky Moscow Region Scientific Research Clinical Institute; 61/2 Shchepkina St., Moscow 129110, Russia;

²“Clinic K+31” JSC; Bld. 4, 42 Lobachevskogo St., Moscow 119415, Russia

Contacts: Lali Mikhailovna Kogoniya Lali51@yandex.ru

When using capecitabine, manifestations of toxicity in the form of palmar-plantar dysesthesia, redness, excessive sensitivity and peeling of the skin of the palms and feet are well known. However, in the scientific literature available to us, we did not find a single case of skin toxicity with capecitabine, in contrast to targeted therapy, for which skin manifestations are very characteristic. The dermal toxicity described in this paper developed as a result of patient noncompliance. These side effects reduced the adherence to therapy: the next courses of chemotherapy were postponed.

Keywords: malignant tumors, side effects, colorectal cancer, chemotherapy, targeted therapy, capecitabine, skin toxicity, patient noncompliance

For citation: Kogoniya L.M., Borisov K.E., Ershova K.I. Patient noncompliance as the cause of skin toxicity in capecitabine therapy. MD-Onco 2022;2(3):55–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2782-3202-2022-2-3-55-58

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в практику врача-онколога входят новые противоопухолевые препараты, апробируются новые терапевтические схемы и режимы. Все это расширяет возможности и повышает эффективность лечения онкологических больных [1–4].

Однако эффективность химиотерапии неразрывно связана с понятием токсичности противоопухолевых препаратов. Среди часто описываемых нежелательных

явлений особое внимание уделяется воздействию химиопрепаратов на клетки кроветворных и иммунокомпетентных органов. Кроме того, противоопухолевые агенты способны повреждать с равной частотой практически все нормальные структуры [1, 4].

Спектр токсических проявлений широко и часто используемых препаратов, в частности капецитабина, хорошо изучен и многократно обсуждался в научной литературе. Согласно информации о препарате,

капецитабин – производное фторпиримидина карбамата – активируется в ткани опухоли и оказывает на нее селективное цитотоксическое действие. Капецитабин, применяемый в дозе 2500 мг/м²/сут в течение 14 дней, быстро всасывается, трансформируется в печени в 5-фтор-5-дезоксифуридин и 5-фтор-5-дезоксидиурин; максимальная концентрация его метаболитов в крови достигается через 2 ч после приема. При приеме капецитабина одновременно с пищей отмечается эффект защиты препарата от разрушения в желудочно-кишечном тракте, что ведет к более высокой концентрации активных метаболитов в плазме крови. 5-фтор-5-дезоксидиурин, первичный активный предшественник 5-фторурацила, выводится из плазмы крови в течение 1 ч ($t_{1/2} = 1$ ч). Фторпиримидины обладают выраженной острой токсичностью по отношению к желудочно-кишечному тракту (стоматит, диарея, тошнота, рвота, боли в животе) и костному мозгу (гематологическая токсичность). В литературе также часто описываются такие нежелательные явления, как слабость, астения, головная боль, бессонница, парестезии. Не существует прямых доказательств того, что лейковорин увеличивает активность капецитабина. Клиренс 5-фтор-5-дезоксидиурин замедлен у пациентов с нарушениями функции почек, поэтому существуют рекомендации, что капецитабин не следует принимать в случае тяжелой почечной недостаточности. Пациенты с умеренно нарушенной функцией почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин) должны получать 75 % дозы.

При применении капецитабина существуют дополнительные проявления токсичности препарата в виде ладонно-подошвенной дизестезии, покраснения, чрезмерной чувствительности и шелушения кожи ладоней и стоп. Однако в доступной нам научной литературе не описаны случаи кожной токсичности капецитабина [5–7], в отличие от таргетной терапии, для которой весьма характерны кожные проявления [3, 5]. Эти побочные явления могут снижать приверженность терапии: пациенты могут откладывать начало цикла химиотерапии, обдумывают возможность отказа от дальнейшего лечения из-за страха повторного возникновения токсичности.

Учитывая вышеописанный спектр побочных явлений, при назначении капецитабина лечащий врач в каждом конкретном случае тщательно разъясняет пациенту схему приема препарата, интервалы между курсами терапии, предупреждает о возможных побочных явлениях.

Вопросам комплаентности пациентов все еще уделяется недостаточное внимание. В научной литературе представлено довольно широкое определение комплаентности как совокупности 3 составляющих: тип поведения, степень комплаентности и степень целеустремленности пациента. При этом тип поведения

включает прием препарата, регулярность визитов в клинику и правильное выполнение других врачебных рекомендаций. Наш собственный опыт, которым мы делимся в настоящей работе, свидетельствует о том, что даже при высоком интеллектуальном развитии, наличии высшего образования и хороших коммуникативных навыков пациент не всегда может быть комплаентным к терапии.

В данной работе мы представляем клинический случай развития кожной токсичности при длительном, не соответствующем рекомендациям врача, применении капецитабина.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ (СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ)

Пациент Ю.В.Д., 1949 г. р. Из анамнеза известно, что пациент наблюдался по поводу «аппендикулярного инфильтрата» в поликлинике по месту жительства с 2020 г. Неоднократно выполнялась колоноскопия с биопсией, но данных, указывающих на наличие злокачественного новообразования, не было получено. В ноябре 2021 г. пациент вновь обратился в поликлинику по месту жительства с жалобами на появление свищевого хода на переднюю брюшную стенку в правой подвздошной области. Была проведена компьютерная томография (КТ) брюшной полости, по данным которой наблюдалась КТ-картина инфильтрата в области купола слепой кишки с признаками абсцедирования и формирования свищевого хода на брюшную стенку (в заключении отмечено: необходимо дифференцировать между опухолью купола слепой кишки с вовлечением петель подвздошной кишки, передней брюшной стенки и парааппендикулярным инфильтратом, первое более вероятно). При колоноскопии выявлено поражение слепой кишки, которое в большей степени соответствовало новообразованию толстой кишки, в меньшей – хроническим воспалительным изменениям. Выполнена биопсия для гистоморфологической верификации: биологические образцы были взяты из опухоли слепой кишки и из края свищевого хода. Данных, указывающих на наличие атипичных клеток, не было получено. После проведенного противовоспалительного лечения была отмечена положительная динамика (по данным повторной КТ от февраля 2022 г.).

Учитывая длительный анамнез заболевания, жалобы больного и подозрение на наличие опухоли слепой кишки, в феврале 2022 г. больному была выполнена правосторонняя гемиколэктомия с резекцией передней брюшной стенки.

Гистоморфологический диагноз: аденокарцинома low grade слепой кишки pT4bpN0(0/25)pM1 L1 V1 Pn0 R0 с инвазией в тонкую кишку, мягкие ткани передней брюшной стенки, формированием толстокишечных свищей, единичным метастазом в кожу у верхнего свища (удален единым блоком с опухолью).



Проявления кожной токсичности на фоне приема капецитабина
Skin toxicity in capecitabine therapy

Далее по решению онкологического консилиума рекомендовано проведение адъювантной полихимиотерапии по схеме СареОХ: оксалиплатин 130 мг/м² внутривенно в 1-й день лечения, далее 1 раз в 3 нед + капецитабин 2000 мг/м² per os с 1-го по 14-й дни с последующим 7-дневным перерывом. Пациенту на руки были выданы рекомендации, 15 марта и 5 апреля 2022 г. проведены 2 цикла химиотерапии по указанной схеме в стандартных дозах с удовлетворительной переносимостью. Однако в конце апреля пациент отметил появление зудящей сыпи на коже туловища. При очередном визите, 26.04.2022, в ходе контрольного опроса в отделении онкологии клиники «К+31» пациент предъявил жалобы на наличие кожной сыпи в области передней грудной стенки и спины.

В момент осмотра: состояние больного относительно удовлетворительное, статус по шкале ECOG – 0; органы и системы – без патологических изменений; на коже передней грудной стенки и спины папулезно-пустулезные высыпания со следами расчесов (см. рисунок); кожа местами истончена, сухая, покрыта чешуйками, местами имеют место уплотненные, огрубевшие гиперпигментированные участки.

В ходе контрольного обследования были выявлены изменения в клиническом анализе крови: нейтропения III степени (уровень нейтрофилов $0,97 \times 10^9/\text{л}$). Других соматических и лабораторных изменений обнаружено не было.

При тщательном опросе пациента выяснилось, что в нарушение врачебных рекомендаций он принимал капецитабин ежедневно в назначенной дозе без перерыва в течение 1,5 мес. После уточнения причины дерматологической токсичности лечение капецитабином было отменено с 26.04.2022. Очередное введение оксалиплатина также было отложено. Проведена длительная беседа с пациентом о необходимости соблюдения рекомендаций врача.

В качестве дезинтоксикационной терапии пациенту проведено лечение: кортикостероиды парентерально и местно, антигистаминные препараты, энтеросорбенты.

При контрольном осмотре 12.05.2022 отмечено почти полное разрешение явлений кожной и гематологической токсичности, что позволило возобновить химиотерапию (СареОХ) без коррекции дозы по прежней схеме с 12.05.2022. В настоящее время пациент получил 3-й курс адъювантного лечения без побочных явлений.

Выводы

Роль врача в проведении комплаенс-терапии при онкологических заболеваниях является сложной темой. Во время беседы с пациентом он должен выступать как бы в двух ипостасях. С одной стороны, как носитель медицинских биологически ориентированных знаний об этиологии, патогенезе и клинической

картине заболевания и его терапии, с другой стороны – как «потребитель», т. е. вести беседу и аргументировать необходимость проведения длительного лечения, основываясь на представлениях конкретного пациента о своей болезни, причинах ее возникновения и характеристиках, о рисках и пользе медикаментозного воздействия. В соответствии с естественным нежеланием большинства людей считать себя больными по достижении стабильного улучшения состояния отказ от терапии субъективно расценивается как один из этапов психологического восстановления.

Однако необходимо понимать влияние комплаентности на результаты проводимой специальной терапии.

Учитывая наш опыт, мы рекомендуем при работе с пациентами уделять особое внимание фактору комплаентности. При этом следует иметь в виду и более узкое понятие отсутствия комплаентности [8], которое можно сформулировать следующим образом: пациент принимает неправильную дозу препарата (слишком маленькую или слишком большую), не соблюдает кратность и продолжительность приема препарата или применяет другие препараты (не рекомендованные врачом).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Хобейш М.М., Монахов К.Н. Дайвобет – новый высокоэффективный препарат для наружного лечения ладонно-подошвенного псориаза. Клиническая дерматология и венерология 2008;6(1):41–5. Доступно по: <https://medi.ru/info/5518>. Khobeysh M.M., Monakhov K.N. Daivobet – a newer highly effective preparation for external treatment of psoriasis of the palms and the soles. Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian journal of clinical dermatology and venerology 2008;6(1):41–5. Available at: <https://medi.ru/info/5518>.
2. Lacouture M.E. Mechanisms of cutaneous toxicities to EGFR inhibitors. Nat Rev Cancer 2006;6(10):803–12. DOI: 10.1038/nrc1970
3. Pomerantz G., Mirvish E.D., Geskin L.J. Cutaneous reactions to epidermal growth factor inhibitors. J Drugs Dermatol 2010;9(10):1229–34.
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events. Version 4.03. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, NCI, Bethesda, MD, 2010. Available at: <http://evs.nci.nih.gov/ftpl/CTCAE.4.03.2010-06-14>.
5. Dy G.K., Adjei A.A. Understanding, recognizing and managing toxicities of targeted anticancer therapies. CA Cancer J Clin 2013;63(4):249–79. DOI: 10.3322/caac.21184
6. Когония Л.М., Мазурин В.С., Ильницкая О.В. и др. Ладонно-подошвенная эритродизестезия – серьезное осложнение при применении капецитабина (собственный опыт). Альманах клинической медицины 2013;28:37–40. Kogoniya L.M., Mazurin V.S., Ilitskaya O.V. et al. Palmar-and-plantar erythrodysesthesia is a series complications after capecitabin: our own experience. Almanah klinicheskoy meditsiny = Almanac of Clinical Medicine 2013;28:37–40.
7. Nagore E., Insa A., Sanmartín O. Antineoplastic therapy-induced palmar plantar erythrodysesthesia ('hand-foot') syndrome. Incidence, recognition and management. Am J Clin Dermatol 2000;1(4):225–34.
8. Дикая Л.А. Коммуникативная компетентность клинического психолога. Учебное пособие. Ростов-на-Дону: Издательство Южного федерального университета, 2016. 108 с. Доступно по: <https://znanium.com/catalog/product/991896>. Dikaya L.A. Communicative competence of clinical psychologist. A study guide. Rostov-on-Don: Izdatelstvo Yuzhnogo federalnogo universiteta, 2016. 108 p. Available at: <https://znanium.com/catalog/product/991896>.

Вклад авторов

Л.М. Когония: идея статьи, наблюдение за пациентом, анализ истории болезни, консультирование, написание текста статьи;
К.Е. Борисов: ведение истории болезни, непосредственное наблюдение за пациентом, анализ данных истории болезни;
К.И. Ершова: консультирование, наблюдение за пациентом, анализ истории болезни.

Authors' contribution

L.M. Kogoniya: the idea of the article, observation of the patient, analysis of the medical history, consulting, article writing;
K.E. Borisov: maintaining a medical history, direct observation of the patient, analysis of medical history data;
K.I. Ershova: consulting, observation of the patient, analysis of medical history.

ORCID авторов / ORCID of authors

Л.М. Когония / L.M. Kogoniya: <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>
К.Е. Борисов / K.E. Borisov: <https://orcid.org/0000-0002-8003-9401>
К.И. Ершова / K.I. Ershova: <https://orcid.org/0000-0002-4289-0748>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов. Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights. The patient gave written informed consent to the publication of his data.

Статья поступила: 14.07.2022. Принята к публикации: 01.08.2022.

Article submitted: 14.07.2022. Accepted for publication: 01.08.2022.