



Алгоритм коррекции кожной токсичности (дерматологических нежелательных явлений)



у пациентов с меланомой кожи на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK на примере вемурафениба и кобиметиниба

Проявление со стороны кожи I степени (переносимое)

- Продолжить лечение вемурафенибом и кобиметинибом

Макуло-папулезная / пятнисто-папулезная / неугревидная / неакнеформная сыпь:

- Начать поддерживающее / симптоматическое лечение (антигистаминные препараты при наличии зуда + наружные глюкокортикостероидные препараты (ГКС) I степени активности (Табл. 2) + наружные смягчающие средства)

Папуло-пустулезная / угревидная / акнеформная сыпь:

- Наружно противовоспалительные и антибактериальные средства (гель с метронидазолом 1% 2 раза в день / мазь с такролимусом 0,1% 2 раза в день / комбинированный крем с гидрокортизоном ацетатом 1% и фузидовой кислотой 2% 2 раза в день / крем алклометазона 0,05% 2–3 раза в день) + фотозащитные средства SPF 50+, эмоленты

Проявление со стороны кожи II степени (переносимое)

- Продолжать лечение вемурафенибом и кобиметинибом с еженедельным контролем состояния пациента

Макуло-папулезная сыпь:

- Начать максимальное поддерживающее / симптоматическое лечение (наружные смягчающие средства + антигистаминные препараты + наружные ГКС II и III степени активности (Табл. 2) + наружные смягчающие средства)

Папуло-пустулезная сыпь:

- Наружные средства, применяемые при I степени тяжести, должны быть дополнены приемом пероральных антибиотиков (например, миноциклина в дозе 100–200 мг в день или доксициклина по 100 мг 2 раза в день в течение не менее 4 недель) + наружные ГКС II и III степени активности. При подозрении на вторичную инфекцию следует провести микробиологическое исследование (посев)

Если высыпания не уменьшаются, лечение ингибиторами BRAF и MEK следует прервать до снижения степени тяжести до первой: при макуло-папулезной сыпи прервать вемурафениб, при папуло-пустулезной сыпи – кобиметиниб

Проявление со стороны кожи III степени или II степени (непереносимое)

Макуло-папулезная сыпь, первый и второй эпизод проявления токсичности:

- Приостановить лечение вемурафенибом. Продолжить лечение кобиметинибом
- Начать поддерживающее / симптоматическое лечение (пероральные антигистаминные препараты + наружные ГКС III степени активности (Табл. 2), можно рассмотреть вопрос о проведении терапии системными ГКС в дозе 0,5–1 мг/кг в зависимости от тяжести симптомов + эмоленты)
- Если явление разрешается до 0–I степени, возобновить лечение вемурафенибом в дозе, сниженной на 240 мг два раза в сутки. Если нет, полностью отменить вемурафениб

Макуло-папулезная сыпь, третий эпизод проявления токсичности:

- Полностью отменить вемурафениб

Папуло-пустулезная сыпь, первое и второе проявление токсичности:

- Приостановить лечение кобиметинибом. Продолжить лечение вемурафенибом
- Наружно ГКС II–III степени активности. Для уменьшения зуда – пимекролимус или такролимус
- При необходимости использовать системные ГКС короткими курсами
- Продолжить или начать прием системного антибиотика (например, миноциклина в дозе 100–200 мг в день или доксициклина по 100 мг 2 раза в день в течение не менее 4 недель), и назначить терапию наружными противовоспалительными и антибактериальными средствами
- Если явление разрешается до 0–I степени, возобновить лечение кобиметинибом в дозе, сниженной на 20 мг. Если нет, полностью отменить кобиметиниб
- При возобновлении терапии кобиметинибом после купирования 3 степени токсичности следует рассмотреть вопрос о профилактическом лечении местными кортикостероидами и пероральными антибиотиками

Папуло-пустулезная сыпь, третье проявление токсичности:

- Рассмотреть полностью прекращение приема кобиметиниба

Проявление со стороны кожи IV степени

- В редких случаях развития тяжелой кожной токсичности противоопухолевую терапию следует прервать, а пациентов необходимо немедленно госпитализировать в дерматологический стационар.
- Лечение может включать внутривенное введение метилпреднизолона или преднизолона в дозе 1–2 мг/кг с постепенным снижением дозы после регресса высыпаний.

Оценка степени тяжести проявлений дерматологической токсичности ингибиторов BRAF и MEK (Таблица 1)

| Вид дерматологической токсичности | I степень | II степень | III степень | IV степень |
|---|--|--|--|--|
| Макуло (пятнисто)-папулезная сыпь | Пятна / папулы, поражающие менее 10% поверхности кожи с симптомами или без (зуд, жжение, стянутость) | Пятна / папулы, поражающие 10–30% поверхности кожи с симптомами или без (зуд, жжение, стянутость), ограничение активности повседневной жизни; сыпь > 30% поверхности кожи с легкими симптомами или без них | Эритема занимает > 30% поверхности кожи с средними или тяжелыми симптомами; ограничение самообслуживания | Распространенная пятнисто-папулезная (или пятнистая) сыпь возникает в рамках другого угрожающего жизни состояния (например, синдрома высвобождения цитокинов, сывороточной болезни, синдрома Стивенса–Джонсона либо токсического эпидермального некролиза) |
| Папуло-пустулезная / угревидная / акнеформная сыпь | Папулы и / или пустулы, < 10% поверхности тела, нет зуда / болезненности | Папулы и / или пустулы, 10–30% поверхности тела, нет / есть зуд / болезненность, «-» психологическое воздействие, ограничение активности | Папулы и/или пустулы, > 30% поверхности тела, нет / есть зуд / болезненность, ограничение самообслуживания, возможна локальная суперинфекция | Папулы и / или пустулы, любая площадь поверхности тела, распространенная суперинфекция, требующая в/в антибиотикотерапии, жизнеугрожающие последствия |

Также для оценки площади сыпи можно применять «правило ладони»: площадь ладони пациента с пальцами равна 1% площади поверхности его тела. Также для оценки площади высыпаний можно использовать «правило девяток»: поверхность головы и шеи составляет 9%, руки – 9%, передней поверхности туловища – 18%, задней поверхности туловища – 18%, ноги – 18%, промежности и наружных половых органов – 1% всей поверхности тела. Важно помнить, что следует учитывать только площадь поражённой кожи, а интактные участки, чередующиеся с сыпью, в подсчет общей площади высыпаний входить не должны.

Топические ГКС, используемые для профилактики и терапии дерматологической токсичности, по классам биологической активности (Таблица 2)

| Класс (степень активности) | Название препарата |
|----------------------------|---|
| IV (очень сильные) | Клобетозола пропионат 0,05% |
| III (сильные) | Флутиказона пропионат 0,005% Бетаметазона валерат 0,1% Мометазона фуруат 0,1% Метилпреднизона ацепонат 0,1% Гидрокортизона бутират 0,1% мазь, крем, лосьон Триамцинолона ацетонид 0,1% |
| II (средней силы) | Алклометазона дипропионат 0,05% Флутиказона пропионат 0,05% |
| I (слабые) | Гидрокартизона гидрохлорид 1% Преднизолон 0,5% |



Атлас дерматологической токсичности

Перейдите по QR-коду и вы сможете оценить степень токсичности, опираясь на фотографии реальных пациентов.



Чтобы ознакомиться с общей характеристикой лекарственного препарата Зелбораф® (вемурафениб), отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке: <https://www.roche.ru/fresheniya/katalog/zelboraf>



Чтобы ознакомиться с общей характеристикой лекарственного препарата Котеллик® (кобиметиниб), отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке: <https://www.roche.ru/fresheniya/katalog/cotellik>

Если вам требуются распечатанные общие характеристики лекарственных препаратов, свяжитесь с нами по телефону: +7 (495) 229-29-99.

Вы можете помочь в осуществлении мониторинга безопасности препаратов компании Рош, передав сообщение о нежелательном явлении (побочном действии), ассоциированном с применением препарата, в компанию АО «Рош-Москва» по телефону 8(495) 229-29-99 (офис), электронной почте moscow.ds@roche.ru или через форму обратной связи на сайте www.roche.ru

АО «Рош-Москва»
107031, Россия, г. Москва, Трубная площадь, дом 2
Помещение I, этаж 1, комната 42. МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99 www.roche.ru

1. Общая характеристика лекарственного препарата Зелбораф® (вемурафениб).
2. Общая характеристика лекарственного препарата Котеллик® (кобиметиниб).
3. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А. и соавт. Дерматологические реакции. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):122–162.
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 Published: November 27, 2017. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES.
5. Жукова Н.В. Алгоритм коррекции кожной токсичности у пациентов с меланомой на фоне терапии ингибиторами BRAF и MEK: практические рекомендации в помощь онкологу. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (15): 28–33.