

Антибиотики в профилактике кожных токсических реакций ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (обзор литературы)

А. С. Круглова¹, И. А. Королева²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

²Кафедра клинической медицины последипломного образования ЧУ ООБВ «Медицинский университет „РЕАВИЗ“», г. Самара

РЕЗЮМЕ

Статья носит обзорный характер и содержит актуальную информацию по применению антибиотиков тетрациклинового ряда в профилактике акнеподобной сыпи у пациентов, получающих терапию ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста. По данным исследований, профилактика кожной токсичности необходима для сохранения эффективности противоопухолевого эффекта ингибиторов EGFR и минимизации негативного влияния нежелательных явлений со стороны кожных покровов на качество жизни пациентов. Использование антибиотиков тетрациклинового ряда в комплексе с топической терапией и фотозащитой для профилактики акнеподобной сыпи на фоне применения ингибиторов EGFR является весьма безопасным методом при длительном применении. Из антибактериальных препаратов для профилактики акнеподобной сыпи наиболее целесообразно назначение доксициклина в дозе 100 мг в сутки с первого дня приема ингибиторов EGFR.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: злокачественные новообразования, ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста, кожные токсические реакции, акнеподобная сыпь, профилактика, антибиотики тетрациклинового ряда.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Antibiotics in prevention of skin toxic reactions of epidermal growth factor receptor inhibitors (literature review)

L. S. Kruglova¹, I. A. Koroleva²

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

²Samara Medical University 'REAVIZ', Samara, Russia

SUMMARY

The article is an overview and contains up-to-date information on the use of tetracycline antibiotics in the prevention of acne-like rash in patients receiving therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. According to studies, prevention of skin toxicity is necessary to maintain the effectiveness of the antitumor effect of EGFR inhibitors and to minimize the negative effect of adverse effects from the skin on the quality of life of patients. The use of tetracycline antibiotics in combination with topical therapy and photoprotection for the prevention of acne-like rash against the background of the use of EGFR inhibitors is a fairly safe method for long-term use. Of the antibacterial drugs for the prevention of acne-like rash, the most advisable is the appointment of doxycycline at a dose of 100 mg per day from the first day of taking EGFR inhibitors.

KEY WORDS: malignant neoplasms, epidermal growth factor receptor inhibitors, skin toxic reactions, acne-like rash, prophylaxis, tetracycline antibiotics.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

По данным ВОЗ, в 2018 году у 18 миллионов человек во всем мире были диагностированы злокачественные новообразования, при этом смертность от данных заболеваний составила около 9,5 миллиона случаев [1]. В Российской Федерации в 2018 году выявлено 624 709 случаев злокачественных новообразований. Показатель заболеваемости на 100 тысяч человек в России составил 425,5 случая, а прирост за 10-летний период – 23,7%, при этом показатель смертности населения в России от злокачественных новообразований в 2018 году составил 200,0 на 100 тысяч человек, за 10-летний период данный показатель уменьшился на 2,1 % [2]. На протяжении XX века отмечался постоянный рост уровня смертности, в последнее десятилетие наблюдается снижение смертности [3]. Такая позитивная динамика достигнута благодаря улучшению диагностики, способствующей раннему выявлению злокачественных новообразований, и разработке новых высокоэффективных таргетных методов лечения, которые позволяют контролировать многие онкологические заболевания [1, 2, 4].

Изначально считалось, что таргетные лекарственные средства обладают точными механизмами воздействия исключительно на раковые клетки и вызывают меньше побочных эффектов, чем традиционная химиотерапия. Однако в исследованиях и дальнейшей клинической практикой подтверждено, что данные препараты вызывают специфические побочные эффекты, некоторые из которых имеют высокую частоту встречаемости [5, 6]. Эти нежелательные явления (НЯ) значительно ухудшают общее состояние пациентов, снижают качество их жизни, становятся причиной отмены (снижения дозы) противоопухолевого препарата и значительно увеличивают финансовые затраты на лечение [7].

С таргетными препаратами связаны целый ряд дерматологических нежелательных явлений. Наиболее высокая частота кожных реакций наблюдается при лечении ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), используемых для лечения колоректального рака (цетуксимаб и панитумумаб), рака легких (гефитиниб,

Таблица 1
Виды дерматологических реакций [11]

Дерматологическая реакция	Группа препаратов, препарат	Сроки развития дерматологической реакции после начала терапии	Профилактика и лечение
Акнеподобная сыпь	Ингибиторы EGFR	2–3 недели	Да
Ксероз, трещины кожи	Ингибиторы EGFR	5 и более недель	Да
Изменения ногтей: паронихия	Ингибиторы EGFR	5 и более недель	Да
Изменение ногтей: онихолизис	Химиопрепараты: доцетаксел	6 и более недель	Нет
Изменения волос: трихомегалия, гипертрихоз	Ингибиторы EGFR	5 и более недель	Тримминг, химическая или лазерная эпиляция
Алопеция	Химиопрепараты	2–4 недели	Нет
Ладонно-подошвенный синдром	Ингибиторы EGFR		Да
	Химиопрепараты: капецитабин Липосомальный доксорубин и др.		Да

эрлотиниб и афатиниб), поджелудочной железы (эрлотиниб), молочной железы (лапатиниб), опухолей головы и шеи (цетуксимаб). Важно отметить, что доказана прямая корреляционная связь между степенью выраженности дерматологических побочных эффектов ингибиторов EGFR и их терапевтическим эффектом, а кожные реакции служат своеобразным маркером эффективности [8, 9, 10].

Наиболее часто дерматологические нежелательные явления возникают при использовании ингибиторов EGFR (у 50–90 % пациентов), в связи с этим имеется много описаний кожных реакций и исследований по кожной токсичности этой группы препаратов [12–15].

Данные исследований демонстрируют выраженное отрицательное влияние акнеподобной сыпи на качество жизни пациентов, особенно при островоспалительных и распространенных формах, поражающих лицо [16, 17].

В последние годы в большинстве клинических рекомендаций по ведению пациентов с нежелательными явлениями противоопухолевой терапии подчеркивается важность профилактических мероприятий, в том числе прием антибиотиков тетрациклинового ряда (тетрациклин, доксициклин, миноциклин) одновременно с началом основной терапии на протяжении длительного времени (как правило, более 6 месяцев). Данная тактика позволяет уменьшить количество пациентов с тяжелыми (III–IV степень тяжести) формами кожной токсической реакции. В то же время терапия развившейся акнеподобной сыпи подразумевает назначение антибиотиков, преимущественно доксициклина, длительными курсами для возможности управления нежелательными явлениями.

Данные международных исследований свидетельствуют о пользе медикаментозного профилактического лечения, которое снижает степень выраженности всех проявлений кожной токсичности у пациентов, получающих терапию ингибиторами EGFR по различным показаниям. Профилактика НЯ включает информирование пациентов о сроках развития и формах кожной токсичности, применение топического кортикостероида (преимущественно гидрокортизона), увлажнение и фотозащиту [18]. Вместе с тем исследования демонстрируют, что назначение антибиотиков тетрациклинового ряда уменьшает тяжесть акнеподобной сыпи, что определяет целесообразность их включения в профилактический комплекс.

Самый крупномасштабный метаанализ целесообразности применения антибиотиков тетрациклинового ряда с профилактической целью, в котором было проанализировано 13 исследований, был опубликован в 2016 году [19]. В большинстве проанализированных исследований была показана целесообразность профилактического применения антибиотиков тетрациклинового ряда в комплексе с топической терапией для профилактики акнеподобной сыпи.

Обобщенные данные показали, что в группах с профилактическим приемом антибиотиков риск развития кожной сыпи был ниже (ОШ = 0,53; 95 % ДИ: 0,39–0,72; $p < 0,01$), чем у пациентов без антибиотикопрофилактики. В частности, токсичность от средней до тяжелой (II–IV степени) встречалась реже на 66 % (ОШ = 0,36; 95 % ДИ: 0,22–0,60; $p < 0,01$) в 13 исследованиях. Это привело к 26%-ной абсолютной разнице в рисках развития кожной сыпи тяжелой степени тяжести по сравнению с контрольными группами (от 50 до 24 %) (табл. 3).

Результаты этого метаанализа показывают, что риск развития кожной сыпи на фоне лечения препаратами анти-EGFR был значительно ниже у пациентов, получавших профилактику антибиотиками, чем у тех, кто не принимал антибиотики. Авторами был сделан вывод, что превентивный прием тетрациклинов в течение нескольких недель в начале лечения анти-EGFR может значительно уменьшить частоту и тяжесть кожной акнеподобной сыпи.

Для профилактики назначают такие антибиотики тетрациклинового ряда, как тетрациклин, миноциклин, кларитромицин, но чаще доксициклин, при этом дозировки препаратов варьируют от низких до терапевтических. Так, по данным G. Deplanque и соавт., профилактика докси-

Таблица 2
Частота возникновения акнеподобной сыпи при терапии ингибиторами EGFR [11]

Препарат	Частота возникновения акнеподобной сыпи, %	Частота возникновения акнеподобной сыпи III–IV степени тяжести, %
Цетуксимаб	70,0–90,0	10,0
Панитумумаб	70,0–90,0	10,0
Эрлотиниб	49,0–80,0	5,0–9,0
Гефитиниб	37,0–66,0	2,0–3,0
Афатиниб	89,1	16,2
Вандетаниб	46,1	3,5
Лапатиниб	28,0–45,0	Редко

Таблица 3
Результаты метаанализа исследования целесообразности профилактического приема антибиотиков тетрациклинового ряда [19]

Исследования	Антибиотик	Отношение шансов (95% ДИ)	Отношение шансов	p
Depanque 2016	Doxycycline		0,630	0,233
Arrieta 2015	Tetracycline		0,259	0,003
Jatoi 2008	Tetracycline		0,388	0,084
Jatoi 2011	Tetracycline		1,125	0,854
Kobayashi 2015	Minocycline		0,974	0,958
Lacouture 2010	Doxycycline		0,589	0,322
Melosky 2015	Minocycline		1,075	0,877
Scope 2007	Minocycline		0,400	0,189
Shinohara 2015	Minocycline		0,217	0,001
Yamada 2015	Minocycline		0,958	0,973
Lacouture 2016	Doxycycline		0,719	0,484
van den Heuvel 2011	Doxycycline		0,298	0,117
Итого			0,537 (95% ДИ: 0,398–0,725)	0,000

0.1 0.2 0.5 1 2 5 10
В пользу антибиотиков Против антибиотиков

циклином 100 мг раз в сутки в четыре раза снижает вероятность развития III степени тяжести акнеподобной сыпи и в два раза – II степени, а у большинства (62%) пациентов развивалась легкая степень тяжести [20].

В другом исследовании [21] использовали дозу доксициклина 100 мг два раза в сутки в группе профилактики: НЯ со стороны кожи развивались позже, а также было в два раза меньше пациентов с кожной токсичностью выше II степени по сравнению с группой контроля. Имеются данные по использованию низкой дозы доксициклина – 50 мг в сутки [22].

G. Deplanque и соавт. в своей работе отметили, что профилактический прием доксициклина 100 мг не уменьшил частоту развития НЯ, но степень тяжести была ниже в группе профилактического лечения [23]. Основные побочные эффекты при приеме доксициклина включали диспепсические расстройства, преимущественно тошноту.

Рекомендуемая доза доксициклина – 100 мг в день в течение 6 недель позволяет снизить частоту кожной токсичности II степени и выше в среднем в два раза. Этот режим (рекомендуемые доза и частота приема) приема доксициклина в качестве профилактики для предотвращения кожной токсичности анти-EGFR многие авторы считают оптимальным [24, 25].

По данным A. Jatoi, и соавт. [26], применение тетрациклина 500 мг дважды в день позволило снизить количество пациентов со II степенью тяжести до 17% против 55% в группе, не получавшей профилактическое лечение.

В исследовании A. Score и соавт. [27] комбинация миноциклина 100 мг в сутки с топическим тазаротеном 0,05% два раза в день показала лучшую профилактическую эффективность, нежели только топическая терапия. По данным [28], миноциклин 100 мг в день снижает кумулятивную частоту кожной сыпи II степени и выше в три раза.

Еще в одном исследовании изучалась эффективность кларитромицина. Заключение авторов: профилактический прием кларитромицина 200 мг два раза в день на протяжении всего курса панитумаба оказался эффективным в отношении профилактики развития кожной токсичности II степени тяжести и выше. Однако частота диареи III степени и выше в группе профилактического лечения была более высокой: 8,0 против 1,3% в контрольной группе [29].

В российских клинических рекомендациях доксициклин рекомендуется для профилактики акнеподобной сыпи при проведении терапии цетуксимабом

и панитумумабом. Профилактический прием доксициклина рекомендуется инициировать одновременно с началом терапии цетуксимабом или панитумумабом в дозе 100 мг раз в день. Отмечается, что длительный прием доксициклина хорошо переносится, но до начала приема пациент должен быть проинформирован о возможных нежелательных явлениях [11].

Заключение

Кожные токсические реакции анти-EGFR – препаратов характеризуются кожным зудом, акнеподобной сыпью, дерматитом, ксерозом, паронихией, развитием трещин, кожных инфекций. Эти НЯ возникают с различной частотой и в хронологически различных точках во время терапии анти-EGFR. Акнеподобная сыпь и кожный зуд развиваются в течение первых 2 недель, паронихия, ксероз и инфекция – на 4-й неделе. Наиболее частая токсичность, встречающаяся примерно у 90% пациентов, принимающих моноклональные антитела к EGFR цетуксимаб и панитумумаб, и примерно у 70% пациентов, принимающих ингибиторы тирозинкиназы гефитиниб и эрлотиниб, это акнеподобная сыпь.

Кожные токсические реакции являются наиболее часто встречающимися НЯ, связанными с ингибиторами EGFR, и могут быть болезненными и изнурительными, потенциально оказывая негативное влияние на качество жизни пациентов и социальное функционирование. Кроме того, кожные токсические реакции могут отрицательно сказаться на продолжительности лечения. Продолжительность лечения, в свою очередь, может снизить эффективность противоопухолевой терапии. С этой точки зрения, профилактическое лечение кожных токсических реакций следует рекомендовать всем пациентам, принимающим анти-EGFR – препараты. На основании обзора литературы и собственного опыта, соответствующее профилактическое лечение может эффективно снизить степень тяжести кожных реакций у пациентов, получавших ингибиторы EGFR, и, следовательно, может принести прямую пользу пациентам.

Профилактика НЯ на фоне приема ингибиторов EGFR включает обязательное информирование пациентов (сроки

возникновения НЯ, виды и возможности управления кожной токсичностью), назначение топических кортикостероидов (гидрокортизон), увлажняющих средств и фотозащиты. Из антибактериальных препаратов для профилактики акнеподобной сыпи наиболее целесообразно назначение доксициклина в дозе 100 мг в сутки с первого дня приема ингибиторов EGFR. При развитии акнеподобной сыпи на фоне профилактического приема доксициклина с тенденцией развития тяжелой степени тяжести дозу доксициклина необходимо повысить до терапевтической – 100 мг два раза в сутки.

Таким образом, профилактическая терапия, включающая прием антибиотиков тетрациклинового ряда, – наиболее целесообразная стратегия управления кожной токсичностью на фоне приема ингибиторов EGFR.

Выводы

1. Профилактика кожной токсичности необходима для сохранения эффективности противоопухолевого эффекта ингибиторов EGFR и минимизации негативного влияния нежелательных явлений со стороны кожных покровов на качество жизни пациентов.
2. Использование антибиотиков тетрациклинового ряда в комплексе с топической терапией и фотозащитой для профилактики акнеподобной сыпи на фоне применения ингибиторов EGFR является весьма безопасным методом при длительном применении.
3. Из антибактериальных препаратов для профилактики акнеподобной сыпи наиболее целесообразно назначение доксициклина в дозе 100 мг в сутки с первого дня приема ингибиторов EGFR.

Список литературы / References

1. Отчет ВОЗ за 2018 г. WHO Report, 2018.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена», М., 2019. 250 с.
3. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). MNI OI n.a. P.A. Herzen. M., 2019. 250 p.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. CA Cancer J Clin. 2020 Jan; 70 (1): 7–30.
4. Переводчикова Н.И. Таргетные препараты и их место в современной терапии опухолевых заболеваний. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2009. 2 (4). 367–373.
5. Translators N.I. Targeted drugs and their place in modern therapy of tumor diseases. Clinical hematology oncology. Basic research and clinical practice. 2009. 2 (4). 367–373.
6. Lynch TJ, Kim ES, Eaby B, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: An evolving paradigm in clinical management. Oncologist 2007; 12: 610–621.
7. Keefe DM, Bateman EH. Tumor control versus adverse events with targeted anticancer therapies. Nat Rev Clin Oncol. 2012. 9: 98–109.
8. Chan A, Chiang YY, Low XH, et al. Affordability of cancer treatment for aging cancer patients in Singapore: an analysis of health, lifestyle, and financial burden. Support Care Cancer. 2013. 21: 3509–3517.

8. Liu HB, Wu Y, Lv TF et al. Skin rash could predict the response to EGFR tyrosine kinase inhibitor and the prognosis for patients with non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013. 8: e55128.
9. Lacouture ME, Anadkat MJ, Bensadoun RJ et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of EGFR inhibitor-associated dermatologic toxicities. Support Care Cancer. 2011. 19: 1079–1095.
10. Hofheinz RD, Segal S, Safont MJ, Demonty G, Prenen H. Management of adverse events during treatment of gastrointestinal cancers with epidermal growth factor inhibitors. Crit Rev Oncol Hematol. 2017. 114: 102–113.
11. Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Круглова Л.С., Манзюк Л.В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Злокачественные опухоли: практические рекомендации RUSSCO, 2020 (том 10). 42.
11. Koroleva I.A., Bolotina L.V., Gladkov O.A., Gorbunova V.A., Kruglova L.S., Manzjuk L.V. et al. Practical recommendations for drug treatment of dermatological reactions in patients receiving anticancer drug therapy. Malignant tumors: practical guidelines RUSSCO, 2020 (volume 10).
12. Lynch TJ, Kim ES, Eaby B, et al. Epidermal growth factor receptor inhibitor-associated cutaneous toxicities: An evolving paradigm in clinical management. Oncologist. 2007. 12: 610–621.
13. Guillot B, Bessis D. Aspects cliniques et prise en charge des effets secondaires cutanés des inhibiteurs du récepteur à l'EGF. Ann Dermatol Venerol. 2006. 133: 1017–1020.
14. Pérez-Soler R, Saltz L. Cutaneous adverse effects with HER1/EGFR-targeted agents: Is there a silver lining? J Clin Oncol. 2005. 23: 5235–5246.
15. Segal S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. Ann Oncol. 2005; 16: 1425–1433.
16. Wagner LJ, Lacouture ME. Dermatologic toxicities associated with EGFR inhibitors: The clinical psychologist's perspective. Impact on health-related quality of life and implications for clinical management of psychological sequelae. Oncology (Williston Park) 2007; 21: 34–36.
17. Bouché O, Scaglia E, Reguiai Z, Singha V, Brixi-Benmansour H, Lagarde S. Targeted biotherapies in digestive oncology: Management of adverse effects. Gastroenterol Clin Biol. 2009. 33: 306–322.
18. Kafatos G, Dube S, Burdon P, et al. Management of EGFR Inhibitor-induced Skin Toxicity and Factors Impacting Patients' Adherence to Skin Toxicity Treatment: Health Care Provider and Patient Surveys in European Oncology Centers. Clin Colorectal Cancer. 2020 Jun; 19 (2): 100–108. e9.
19. Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, et al. Antibiotic prophylaxis for skin toxicity induced by anti-epidermal growth factor receptor agents: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Dermatology (2016) 175, pp. 1166–1174.
20. Deplanque G, et al. J Am Acad Dermatol 2016; 74: 1077–85.
21. Lacouture ME, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010. 28 (8). 1351–7.
22. Ramirez P, Jimenez P., Oronco J.P., et al. Doxycycline as preventive treatment of skin toxicity in patients with metastatic colorectal cancer treated with an anti-EGFR and chemotherapy. Annals of oncology. 2022. EudraCT: 2017-004413-98 NCT03448731.
23. Deplanque G, Gervais R, Vergnenegre A, et al. CYTAR investigators. Doxycycline for prevention of erlotinib-induced rash in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC) after failure of first-line chemotherapy: A randomized, open-label trial. J Am Acad Dermatol. 2016 Jun; 74 (6): 1077–85.
24. Ramirez P., Jimenez P., Oronco J.P., et al. Doxycycline as preventive treatment of skin toxicity in patients with metastatic colorectal cancer treated with an anti-EGFR and chemotherapy. World Gastrointestinal Cancer Congress. 2021. Poster ID: 173.
25. Lacouture ME, Mitchell EP, Piperdi B, et al. Skin toxicity evaluation protocol with panitumumab (STEPP), a phase II, open-label, randomized trial evaluating the impact of a pre-emptive skin treatment regimen on skin toxicities and quality of life in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2010 Mar 10; 28 (8): 1351–7.
26. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). Cancer 2008; 113: 847–53.
27. Scope A, et al. J Clin Oncol 2007; 25: 5390–6.
28. Kobayashi Y, et al. Future Oncol 2015; 11: 617–27.
29. Nakata Komori K, Takamichi S. Pre-emptive oral clarithromycin reduces the skin toxicity of panitumumab treatment for metastatic colorectal cancer. International Journal of Colorectal Disease. 2021. 10.1007/s00384-021-04002-9.

Статья поступила / Received 29.08.21

Получена после рецензирования / Revised 15.09.21

Принята в печать / Accepted 6.10.21

Сведения об авторах

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., проректор по учебной работе, зав. кафедрой дерматовенерологии и косметологии¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Королева Ирина Альбертовна, д.м.н., проф. кафедры клинической медицины последипломного образования²

¹ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, Москва

²Кафедра клинической медицины последипломного образования ЧУ ООБОО «Медицинский университет „РЕАВИЗ“», г. Самара

Автор для переписки: Круглова Лариса Сергеевна. E-mail: kruglovals@mail.ru

About authors

Kruglova Larisa S., DMSci (habil.), vice-rector for academic affairs, head of Dept of Dermatovenereology and Cosmetology¹. E-mail: kruglovals@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5044-5265

Koroleva Irina A., DMSci (habil.), professor at Dept of Clinical Medicine of Postgraduate Education²

¹Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia, Moscow, Russia

²Samara Medical University 'REAVIZ', Samara, Russia

Corresponding author: Kruglova Larisa S. E-mail: kruglovals@mail.ru

Для цитирования: Круглова Л.С., Королева И.А. Антибиотики в профилактике кожных токсических реакций ингибиторов рецептора эпидермального фактора роста (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2021; (34): 8–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-34-8-11>

For citation: Kruglova L.S., Koroleva I.A. Antibiotics in prevention of skin toxic reactions of epidermal growth factor receptor inhibitors (literature review). Medical alphabet. 2021; (34): 8–11. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-34-8-11>