

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПРОТИВООПУХОЛЕВУЮ ЛЕКАРСТВЕННУЮ ТЕРАПИЮ

Коллектив авторов: Королева И. А., Болотина Л. В., Гладков О. А., Горбунова В. А., Круглова Л. С., Манзюк Л. В., Орлова Р. В.

DOI: 10.18 027/2224-5057-2018-8-3s2-564-574

Ключевые слова: поддерживающая терапия, химиотерапия, таргетная терапия, акнеподобная сыпь, зуд, сухость кожи, трещины кожи, паронихий, ладонно-подошвенный синдром, ЛПС, EGFR

При проведении лекарственной терапии опухолей могут развиваться различные дерматологические реакции. Кожная токсичность может сопровождаться такими симптомами как боль, причиняя дополнительные страдания пациентам, а при локализации на открытых участках кожи воспринимается многими пациентами как уродующая их внешность, что значительно ухудшает качество их жизни. Дерматологические реакции вызывают многие таргетные препараты. Наиболее часто дерматологические реакции вызывают ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), это классовый эффект всех ингибиторов EGFR, связанный с ингибированием физиологических сигналов EGFR в коже. Также кожную токсичность могут вызывать ряд противоопухолевых химиопрепаратов. Алопеция характерна для большинства цитостатических препаратов. Иммуноопосредованные дерматологические реакции рассмотрены в разделе «Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями». При терапии ингибиторами EGFR дерматологические реакции развиваются в разные сроки (Таблица 1).

Цитирование: 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 #3s2, 2018 (том 8). С. 564–574

Таблица 1. Виды дерматологических реакций

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, ИТК, BRAF-ингибиторы		Да
	Химиопрепараты: капецитабин, липосомальный доксорубин и др.		Да

1. ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ EGFR И МОНОКЛОНАЛЬНЫХ АНТИТЕЛ

1.1. Акнеподобная сыпь

Акнеподобная сыпь является наиболее распространённым нежелательным явлением при применении ингибиторов EGFR, ИТК, BRAF-ингибиторов. Для цетуксимаба и эрлотиниба выявлена прямая корреляционная зависимость между степенью тяжести процесса и общей выживаемостью больных.

Акнеподобная сыпь развивается первой при назначении ингибиторов EGFR, часто сопровождается зудом. Обычно после 2–4 месяцев терапии ингибитором EGFR интенсивность сыпи уменьшается. Акнеподобные высыпания представлены папулёзными элементами (бесполостное кожное образование, возвышающиеся над поверхностью кожного покрова, диаметром менее 5 мм) и пустулами (полостное кожное образование, возвышающиеся над поверхностью кожи, в полости которых содержится гной). Обычно акнеподобная сыпь появляется на лице, волосистой части головы и в верхней части груди и спины. При прекращении терапии ингибитором EGFR сыпь полностью исчезает через 4–6 недель, не оставляя рубцов.

1.1.1. Диагностика

Для определения степени тяжести акнеподобной сыпи используют классификации NCI–CTCAE (табл. 2). Для различных ингибиторов EGFR характерна различная интенсивность высыпаний (табл. 3).

Таблица 2. Степени выраженности акнеподобной сыпи NCI–CTCAE V.4.03

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Папулы и/или пустулы, поражение тела < 10%; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью	Папулы и/или пустулы; поражение тела 10–30%; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью; отрицательное психологическое воздействие; ограничение активности	Папулы и/или пустулы; поражение тела > 30%; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью; ограничение самообслуживания; возможна локальная суперинфекция	Папулы и/или пустулы; площадь поражения тела любая; ассоциируется с распространенной суперинфекцией, требующей назначения в/в антибиотикотерапии; жизнеугрожающие последствия

Таблица 3. Частота возникновения акнеподобной сыпи при терапии ингибиторами EGFR

Препарат	Частота возникновения акнеподобной сыпи	Частота возникновения акнеподобной сыпи 3–4 степени тяжести
Цетуксимаб	70–90%	10%
Панитумумаб	70–90%	10%
Эрлотиниб	49–80%	5–9%
Гефитиниб	37–66%	2–3%
Афатиниб	89,1%	16,2%
Вандетаниб	46,1%	3,5%
Лапатиниб	28–45%	Редко

Первым симптомом, появляющимся в первые 2–3 недели терапии, является акнеподобная папуло-пустулезная сыпь, часто сопровождающаяся зудом. Далее (после 2–4 месяцев терапии) интенсивность сыпи обычно уменьшается и ведущими симптомами становятся паронихии, трещины кожи, ксероз (сухость) кожи и связанный с ней кожный зуд.

1.1.2. Профилактика

- Всем пациентам, получающим терапию ингибиторами EGFR, рекомендуется использовать солнцезащитные средства и головные уборы, ограничить пребывание на солнце, поскольку солнечный свет может усилить любые возможные кожные реакции.
- Пациентам следует каждое утро наносить увлажняющие и солнцезащитные (с солнцезащитным фильтром: SPF > 20 (защита от УФВ излучения) и PPD > 1/3 SPF (защита от УФА излучения) средства на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь.

- Во время лечения необходимо избегать травм, контакта с агрессивными реагентами (мыло, моющие и чистящие средства и т.п.).
- По возможности исключить макияж и обрезной маникюр.
- Бритьё не противопоказано, электробритвы не рекомендуются.
- Рекомендуется носить свободную и удобную обувь, использовать хлопчатобумажное бельё.
- Рекомендуется ограничить водные процедуры.
- Профилактическая медикаментозная терапия начинается накануне или в день введения / приёма препарата (Таблица 4).

Таблица 4. Профилактическая медикаментозная терапия акнеподобной сыпи, сухости кожи, трещин кожи

Категория средств	Препарат	Способ применения
Увлажняющий крем	–	Наносить на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь утром ежедневно
Кортикостероид для местного применения	Гидрокортизоновая мазь 1 %	Наносить перед сном на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь (площадь не более 20 % поверхности тела)
Солнцезащитный крем	Средства с солнцезащитным фильтром SPF > 20, PPD > 1/3 SPF	Наносить перед выходом на улицу на открытые участки тела в период весна-осень

1.1.3. Лечение акнеподобной сыпи

Если на фоне терапии ингибиторами EGFR при проведении адекватной профилактики развивается сыпь 1–2 степени, то следует продолжить терапию ингибитором EGFR, прекратить использование гидрокортизона наружно, продолжить использование увлажняющих и солнцезащитных средств (табл. 4) и назначить терапию местным антибактериальным средством (табл. 5). При выраженном отёке и зуде кожи лица назначается пимекролимус или такролимус 2 раза в день.

При появлении сыпи 3–4 степени, следует прервать терапию ингибитором EGFR до стихания сыпи до 1–2 степени. Показана консультация дерматолога. Продолжить профилактическую терапию акнеподобной сыпи (табл. 4) и назначить терапию местным антибактериальным средством и доксициклином (табл. 5). Редукция доз ингибиторов EGFR при возобновлении терапии следует проводить согласно инструкции к каждому препарату.

В отдельных случаях можно не прервать терапию ингибитором EGFR при сыпи 3 степени (более 30 % поверхности тела), если она не сопровождается значимыми симптомами.

Таблица 5. Препараты для терапии акнеподобной сыпи, трещин кожи, паронихии

Категория средств	Препарат	Способ применения
Дерматотропные средства, антагонист кальциневрина (при сыпи всех степеней при выраженном отёке и зуде)	Пимекролимус крем 1%	При выраженном отёке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
	Такролимус мазь 1%	
Топический кортикостероид + антибактериальное вещество (при сыпи всех степеней при выраженном отёке и зуде)	Бетаметазон + фузидовая кислота	При выраженном отёке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
Кортикостероид для системного применения (при выраженном зуде)	Бетаметазона динатрия фосфат раствор 1 мл (0,0053 г бетаметазона динатрия фосфата)	1–2 мл внутримышечно один раз в день, на 2-е и 3-е сутки после введения ингибитора EGFR.
Местные антибактериальные средства (при сыпи 1–2 степени)	Метронидазол крем 1%	Наносится на кожу тонким слоем и слегка втирается 1–2 раза в день.
	Клиндамицин гель для наружного применения (в 1 г геля — 10 мг клиндамицина)	Наносится на кожу тонким слоем и втирается 1–2 раза в сутки.
	Эритромицин и ацетат цинка. Порошок для приготовления раствора для наружного применения в комплекте с растворителем	Раствор наносится тонким слоем на поражённый участок кожи 2 раза в сутки.
	Бензоила пероксид гель 2,5%, 5%, 10%	Тонкий слой 2,5%–5% геля наносится на поражённые участки кожи 1 раз в сутки в течение 2–3 недели. Затем переходят на 10% гель, который применяют вплоть до исчезновения кожных проявлений.
Местные антибактериальные средства (при сыпи 3–4 степени)*	Эритромициновая мазь 10 000 ЕД в 1 г	Наносится на кожу тонким слоем 2 раза в сутки. Длительность использования эритромициновой мази не должна превышать 2 месяца.
	Бацитрацин и неомицин мазь 250 5000 ЕД бацитрацина в 1 г.	Наносится тонким слоем на поражённый участок кожи 2–3 раза в сутки до 10 дней.
	Мупироцин мазь 2%	Наносится тонким слоем на поражённый участок кожи 2–3 раза в сутки до 10 дней.
Системные антибактериальные средства (при сыпи 3–4 степени)*	Доксициклин капсулы 100 мг	По 1 капсуле внутрь 2 раза в сутки.
Местные антисептические средства (при трещинах кожи)	Пантенол 5%, 9%	Наносить на трещины кожи 2 раза в день, возможно под окклюзионную повязку.
Кортикостероид для местного применения (при паронихии)	Гидрокортизоновая мазь 1%	Местно при паронихии
Комбинированный кортикостероид для местного применения (при паронихии)	Гидрокортизон + неомицин + натамицин крем	Местно при паронихии
Антисептики (при трещинах кожи, паронихии)	Хлоргексидин раствор 0,05%	Наружно 2–3 раза в день.
Антисептики (при паронихии)	Нитрат серебра Карандаш медицинский	Точечно на поражённый участок 1 раз день.

*Рекомендована консультация дерматолога

Если на фоне акнеподобной сыпи у пациента развиваются фурункулы или карбункулы, рекомендовано:

- Консультация хирурга;
- Системная антибиотикотерапия (Таблица 5);
- Мазь с антибиотиком (Таблица 5);
- Солевые компрессы: 100 г каменной или морской соли на 1 л воды комнатной температуры или температуры тела. Продолжительность 15 минут, 2–3 компресса 3 раза в день, несколько дней. Нельзя накрывать целлофаном или низкопропускной тканью. После каждого компресса повторно наносить мазь с антибиотиком.
- При возникновении суперинфекции рекомендовано проведение бактериологического исследования и системной антибиотикотерапии по результатам бактериологического исследования.

При развитии трещин кожи рекомендовано:

- Антисептики;
- Для лечения инфицированных трещин применяют мазь с антибиотиком или пантенол 5%, 9% (Таблица 5).

1.2. Паронихии

Паронихии развиваются на фоне терапии ингибиторами EGFR после 5 недель приёма препарата. Паронихии могут развиваться как на верхних, так и на нижних конечностях. Паронихия может рецидивировать на одном и том же пальце несколько раз за время терапии ингибитором EGFR. При нагноении, выраженной симптоматике рекомендована консультация хирурга.

1.2.1. Профилактика паронихий

Выполнение щадящего (необрезного) маникюра и педикюра целесообразно до начала терапии.

1.2.2. Лечение паронихий:

- Местная терапия: хлоргексидин, эритромициновая мазь, крем гидрокортизон+неомицин+натамицин для ежедневного использования (табл. 5).
- Системная терапия: доксициклин.
- При нагноении — консультация хирурга.
- Нестероидные противовоспалительные препараты могут быть использованы в качестве симптоматической терапии.
- При нагноении, выраженной симптоматике рекомендована консультация хирурга.
- При возникновении суперинфекции рекомендовано проведение бактериологического исследования и системной антибиотикотерапии по результатам бактериологического исследования.

2. ЛАДОННО-ПОДОШВЕННЫЙ СИНДРОМ

Ладонно-подошвенный синдром (ЛПС, ладонно-подошвенная эритродистезия) — токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв, возникающая в результате применения химиопрепаратов, мультикиназных ингибиторов.

Таблица 6. Частота возникновения ЛПС

Препарат	Частота возникновения
Капецитабин	60%
Фторурацил длительные инфузии	35%
Липосомальный доксорубин	75%
Цитарабин	14–33%
Доцетаксел	37%
Регорафениб	60%
Сорафениб	34–48%
Акситиниб	29%
Сунитиниб	36%
Вемурафениб	19–28%
Цетуксимаб+FOLFIRI	18%
Афлиберцепт+FOLFIRI	11%
Менее часто ЛПС возникает при назначении препаратов: паклитаксел, метотрексат, циклофосфамид, цисплатин, эпозид, винорелбин, иринотекан, эфирбидин	

2.1. Факторы риска развития ЛПС

- противоопухолевый препарат, доза, длительность инфузии, комбинация двух и более препаратов;
- возраст < 65 лет;
- женский пол;
- нарушения функции почек и печени;
- сопутствующие кожные заболевания (себорея, гипергидроз, дерматиты);
- алкоголизм;
- перегревание тела (горячие водные процедуры, активная физическая нагрузка, климат);
- повышенная кровоточивость;
- ожирение (повышенное давление на подошвы, трение в местах физиологических складок, сгибов).

2.2. Диагностика

Химиопрепараты вызывают ЛПС за счёт токсического действия и преимущественно вызывают эритему и десквамацию ладоней и стоп. Таргетные препараты вызывают нарушение микроциркуляции в коже, это приводит к замедлению процессов репарации и к развитию гиперкератоза и пузырей в местах наибольшего давления (Таблица 7). Оценка степени выраженности ЛПС основывается, прежде всего, на том, насколько ЛПС нарушает функции конечностей и влияет на качество жизни пациента (табл. 8).

Таблица 7. Особенности клинической картины ЛПС в зависимости от группы препаратов, вызвавшего его

Препараты	Химиопрепараты		Мультикиназные ингибиторы и BRAF-ингибиторы
	Таксаны	Антрациклины и антиметаболиты	
Предвестники	Дизестезия или парестезия (покалывание, онемение), гиперчувствительность к горячему (воде, предметам)		
Клинические проявления	Отёк, пятнисто-папулёзные высыпания, эритема	Эритема, отёк, шелушение (десквамация), трещины	Гиперкератоз, эритема, пузыри, окружённые ободком эритемы
Локализация на подошвах и ладонях	Дорсальная поверхность	Вентральная поверхность или диффузное поражение	<ul style="list-style-type: none"> Вентральная поверхность Локальное поражение Преимущественно в местах наибольшего трения, давления, травматизации — феномен Кебнера*: дистальные фаланги пальцев, выпуклые части стопы, область межфаланговых сочленений, боковые поверхности пальцев.
Изменения ногтей	Онихолизис	Гиперкератоз	Подногтевые гематомы

* Нарушение микроциркуляции в коже приводит к замедлению процессов репарации в местах, подверженных наибольшей травматизации (трение, давление).

Таблица 8. Степени выраженности ладонно-подошвенного синдрома NCI-CTCAE V.4.03

Степень 1	Степень 2	Степень 3
Минимальные клинические проявления: эритема, отёк, гиперкератоз. Нет боли. Нет нарушения повседневной активности.	Умеренные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтёки, отёк, гиперкератоз. Контактная болезненность. Ограничение повседневной активности (приготовление еды, обращение с предметами, работа по дому).	Выраженные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтёки, отёк, гиперкератоз. Болезненность. Ограничение самообслуживания (умывание, туалет, одевание) и раздевание, приём лекарств), физической активности (ходьба).

2.3. Профилактика ЛПС

- Осмотр кистей и стоп пациента до начала терапии. При выявлении факторов риска (гиперкератоз, экзема, грибковые заболевания и др.) пациент должен быть проконсультирован дерматологом для определения сопутствующей терапии.
- Кратковременное погружение рук / ног в холодную воду во время инфузии химиопрепаратов.
- Осмотр кожи ладоней и подошв на каждом визите пациента.
- Проинформировать пациента о мерах профилактики, необходимости ежедневно самостоятельно осматривать кожу ладоней и стоп, незамедлительного обращения к врачу при появлении первых признаков ЛПС.
- Рекомендовать пациенту до начала терапии удалить загрубевшие участки кожи, мозоли (желательно аппаратным методом). Самостоятельно использовать только мягкие пилинги для обработки кожи стоп, ванночки с морской солью, натуральную неабразивную мочалку — не чаще одного раза в неделю. Ежедневно мыть ноги тёплой водой (утром и вечером). При принятии водных процедур использовать тёплую воду, мягкое (жидкое) мыло, промокать (не растирать!) кожу мягким полотенцем.
- За 3–5 дней до начала противоопухолевой терапии начать профилактическую медикаментозную терапию (табл. 9).
- Рекомендовать пациенту носить только хлопчатобумажное бельё (толстые носки, перчатки) и комфортную обувь, исключаящую чрезмерное сжатие стопы. Обувь должна быть из натуральных материалов, хорошо вентилируемая (исключить кроссовки), с мягкими (ортопедические) стельками.
- Рекомендовать пациенту ограничить или по возможности исключить занятия спортом, длительные пешие прогулки, но при этом стараться часто изменять позицию стопы; по возможности ограничить активные виды деятельности с использованием пальцев рук (клавиатура компьютера, клавишные инструменты, оборудование, требующее плотного захвата (музыкальные инструменты, теннисная ракетка и т.д.); выполнять работу лучше сидя.
- Рекомендовать пациенту полноценное питание, богатое нутриентами, витаминами и минералами (особенно важно потреблять продукты, богатые кальцием, железом, цинком, витаминами А, Е и омега-3 жирными кислотами); обеспечить адекватную гидратацию для предотвращения сухости кожи: 8–12 стаканов воды в день (если нет противопоказаний).

Таблица 9. Профилактическая медикаментозная терапия ладонно-подошвенного синдрома

Категория средств	Препарат	Способ применения
Увлажняющий крем	–	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном)
Другие разные средства	Пантенол 5%, 9%	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном)
	Антиоксидантная гель-плёнка для профилактики ладонно-подошвенного синдрома при проведении химиотерапии	Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день
Кератолитический крем	Мочевина крем 10%; Мочевина крем 2–5%	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день

2.4. Лечение ЛПС

При развитии ЛПС наиболее важным является правильная оценка степени выраженности. При ЛПС 1 степени терапия может быть продолжена, при ЛПС 2–3 степени необходимо прервать приём препарата до снижения ЛПС до 1 степени. Медикаментозная терапия ЛПС назначается в зависимости от степени выраженности ЛПС (табл. 10). При возобновлении приёма цитостатика или таргетного препарата необходима редукция дозы, при этом следует руководствоваться инструкцией к конкретному препарату.

Таблица 10. Медикаментозная терапия ладонно-подошвенного синдрома

Степень ЛПС	Редукция дозы противоопухолевого препарата	Категория средств	Препарат	Способ применения
1	Нет	Керато-литический крем	Мочевина крем 10%; Мочевина крем 2–5%; Крем с мочевиной, молочной и гликолевой кислотами	Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день
		Другие средства	Антиоксидантная гель-плёнка для профилактики ладонно-подошвенного синдрома при проведении химиотерапии	Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день
		Местные антисептические средства	Салициловая мазь 2%	2 раза в день в виде компрессов
			Пантенол 5%, 9%	2 раза в день

Степень ЛПС	Редукция дозы противоопухолевого препарата	Категория средств	Препарат	Способ применения
2	Редукция дозы препарата*	Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии	Гидрокортизона-17-бутират	Применять 2 раза в день на воспалённые участки
			Клобетазона бутират мазь 0,05% или крем 0,05%	Применять 1–2 раза в день на воспалённые участки (не более 14 дней)
			Флуметазона пивалат мазь или крем (1 г крема или мази — 0,0002 г флуметазона пивалата)	
3	Прекратить терапию до снижения токсичности до 1 степени. Затем редукция дозы препарата***	Кортикостероид в комбинациях	Комбинированные составы (кортикостероиды + антибактериальный и/или антимикотический компонент)	Применять 2 раза в день на воспалённые участки (не более 14 дней)
		Местные антибактериальные средства (при сыпи 3–4 степени) *	Эритромициновая мазь 10 000 ЕД в 1 г	Применять 2 раза в день на воспалённые участки (не более 14 дней)
		Кортикостероид в комбинациях	Фиксированная комбинация бетаметазон + кальципотриол	Применять 2 раза в день на воспалённые участки
		Местные комбинированные антибактериальные средства	Бетаметазон + фузидовая кислота Гидрокортизон + неомицин + натамицин	Применять 2 раза в день на воспалённые участки (не более 14 дней)
		Местный анестетик	Лидокаин гель 5%	Для обезболивания. 1–2 г. на воспалённые участки 2 раза в день

* Коррекцию доз противоопухолевой терапии необходимо проводить, руководствуясь инструкцией по применению противоопухолевого препарата.

** Лечение проявлений кожной токсической реакции должно быть согласовано с дерматологом.