

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

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

**DOI:** 10.18027 / 2224–5057–2017–7–3s2–514–523

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

Противоопухолевая лекарственная терапия может осложняться различными дерматологическими реакциями. Кожная токсичность может сопровождаться болью, причиняющей дополнительные страдания пациентам, а при локализации на открытых участках кожи воспринимается как уродующая внешность, что значительно ухудшает качество жизни. Наиболее часто дерматологические реакции вызывают ингибиторы EGFR, которые угнетают физиологические сигналы EGFR в том числе и в коже. Кожную токсичность могут вызывать также ряд противоопухолевых химиопрепаратов. Алопеция характерна для большинства цитостатических препаратов. При терапии ингибиторами EGFR дерматологические реакции развиваются в разные сроки (табл. 1).

**Таблица 1. Виды дерматологических реакций и сроки возникновения в зависимости от препаратов**

Дерматологическая реакция	Группа препаратов/ препарат	Сроки развития после начала терапии	Профилактика и лечение
Акнеподобная сыпь	Ингибиторы EGFR	2–3 нед.	Да
Ксероз/трещины кожи	Ингибиторы EGFR	≥5 нед.	Да
Изменения ногтей (паронихия)	Ингибиторы EGFR	≥5 нед.	Да
Изменение ногтей (онихолизис)	Химиопрепараты (доцетаксел)	≥6 нед.	Нет

**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 осложнений противоопухолевой лекарственной терапии // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 514–523.

Дерматологическая реакция	Группа препаратов/ препарат	Сроки развития после начала терапии	Профилактика и лечение
Изменения волос (трихомегалия, гипертрихоз)	Ингибиторы EGFR	≥ 5 нед.	Тримминг, химическая или лазерная эпиляция
Алопеция	Химиопрепараты	2–4 нед.	Нет
Ладонно-подошвенный синдром	Ингибиторы EGFR		Да
	Химиопрепараты (капецитабин, липосомальный доксорубин и др.)		Да

## I. ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ EGFR

### I.1. Акнеподобная сыпь

Акнеподобная сыпь является наиболее распространенным нежелательным явлением при применении ингибиторов EGFR. 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 мес. терапии ингибитором EGFR интенсивность сыпи уменьшается. Акнеподобные высыпания представлены папулезными 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 нед., не оставляя рубцов.

#### I.1.1. Диагностика, определение степени тяжести

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 (по CTCAE v.4.03)**

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Папулы и/или пустулы, поражение <10% поверхности тела; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью	Папулы и/или пустулы; поражение 10–30% поверхности тела; сопровождается/не сопровождается кожным зудом или болезненностью; отрицательное психологическое воздействие; ограничение активности	Папулы и/или пустулы; поражение >30% поверхности тела; 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 АБ; жизнеугрожающие последствия

**Таблица 3. Частота возникновения акнеподобной сыпи при терапии ингибиторами EGFR**

Препарат	Частота акнеподобной сыпи	Частота акнеподобной сыпи 3–4 ст. 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%
Лаплатиниб	28–45%	Редко

Первым симптомом, появляющимся в первые 2–3 нед. терапии, является акнеподобная папуло-пустулезная сыпь, часто сопровождающаяся зудом. Далее (после 2–4 мес. 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;
- 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;
- избегать травм, контакта с агрессивными реагентами (мыло, моющие и чистящие средства и т.п.);
- по возможности исключить макияж и обрезной маникюр;
- бритье не противопоказано, электробритвы не рекомендуются;
- носить свободную и удобную обувь, использовать хлопчатобумажное белье;
- ограничить водные процедуры.

Профилактическая медикаментозная терапия начинается накануне или в день введения/приема препарата (табл. 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
ГКС для местного применения	<i>Гидрокортизоновая мазь 1%</i>	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

При развитии сыпи 1–2 ст. на фоне терапии ингибиторами EGFR и адекватной профилактики 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 отеке и зуде кожи лица назначается пимекролимус или такролимус 2 раза в день. При появлении сыпи 3–4 ст. следует прервать терапию ингибитором EGFR до стихания сыпи до 1–2 ст. Показана консультация дерматолога. Рекомендуется продолжить профилактическую терапию акнеподобной сыпи (табл. 4) и назначить терапию местным антибактериальным средством и доксициклином (табл. 5). Редукцию доз ингибиторов EGFR при возобновлении терапии следует проводить согласно инструкции к каждому препарату. В отдельных случаях можно не прерывать терапию ингибитором EGFR, например, при сыпи 3 ст., если она не сопровождается значимыми симптомами.

**Таблица 5. Рекомендуемые препараты для терапии акнеподобной сыпи, трещин кожи, паронихии**

Категория средств	Препарат	Способ применения
Дерматотропные средства, антагонист кальциневрина (при сыпи любой степени и выраженном отеке и зуде)	Пимекролимус 1% крем	При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
	Такролимус 1% мазь	
ГКС 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-и сутки после введения ингибитора EGFR
Местные АБ средства (при сыпи 1–2 ст.)	<b>Метронидазол</b> 1% крем	Наносится на кожу тонким слоем и слегка втирается 1–2 раза в сутки
	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 пораженный участок кожи 2 раза в сутки
	Бензоила пероксид гель 2,5%, 5%, 10%	Тонкий слой 2,5–5% геля наносится на пораженные участки кожи 1 раз в сутки в течение 2–3 недель. Затем переходят на 10% гель, который применяют вплоть до исчезновения кожных проявлений

Категория средств	Препарат	Способ применения
Местные АБ средства (при сыпи 3–4 ст.) <sup>1</sup>	<b>Эритромициновая мазь</b> 10 000 Ед. в 1 г	Наносится на кожу тонким слоем 2 раза в сутки. Длительность использования не должна превышать 2 мес.
	Бацитрацин и неомицин мазь 250 5000 Ед. бацитрацина в 1 г	Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2–3 раза в сутки до 10 дней
	Мупироцин 2% мазь	Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2–3 раза в сутки до 10 дней
Системные АБ средства (при сыпи 3–4 ст.) <sup>1</sup>	<b>Доксициклин капсулы 100 мг</b>	По 1 капсуле внутрь 2 раза в сут.
Местные антисептические средства (при трещинах кожи)	Пантенол 5%, 9%	Наносить на трещины кожи 2 раза в день, возможно под окклюзионную повязку
ГКС для местного применения (при паронихии)	<b>Гидрокортизоновая 1% мазь</b>	Местно при паронихии
Антисептики (при трещинах кожи, паронихии)	<b>Хлоргексидин 0,05% раствор</b>	Наружно 2–3 раза в день
Антисептики (при паронихии)	Нитрат серебра, карандаш медицинский	Точечно на пораженный участок 1 раз в день

<sup>1</sup> Рекомендуется консультация дерматолога

При развитии на фоне акнеподобной сыпи фурункулов или карбункулов рекомендуется:

- консультация хирурга;
- системная АБ терапия (табл. 5);
- мазь с АБ (табл. 5);
- солевые компрессы: 100 г каменной или морской соли на 1 л воды комнатной температуры или температуры тела; продолжительность – 15 мин., 2–3 компресса 3 раза в день, несколько дней; не накрывать целлофаном или низкопропускной тканью! После каждого компресса повторно наносить мазь с АБ.
- при возникновении суперинфекции рекомендовано проведение бактериологического исследования и системной АБ терапии по результатам бактериологического исследования.

При развитии трещин кожи рекомендуется:

- антисептики;
- мазь с АБ или пантенол 5%, 9% для лечения инфицированных трещин применяют (табл. 5).

## 1.2. Паронихии

Паронихии развиваются на фоне терапии ингибиторами EGFR после 5 недель приема 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 лечения. При нагноении, выраженных симптомах рекомендуется консультация хирурга.

### 1.2.1. Профилактика

До начала терапии рекомендуется выполнение щадящего (необрезного) маникюра и педикюра.

### 1.2.2. Лечение

- Местная терапия: хлоргексидин, эритромициновая мазь для ежедневного использования (табл. 5).
- Системная терапия: доксициклин.
- При нагноении – местно нитрат серебра.
- В качестве симптоматической терапии – НПВС
- При нагноении, выраженных симптомах – консультация хирурга.
- При суперинфекции – проведение бактериологического исследования и системной АБ терапии по результатам бактериологического исследования.

## 2. ЛАДОННО-ПОДОШВЕННЫЙ СИНДРОМ

Ладонно-подошвенный синдром (ладонно-подошвенная эритродизестезия) – токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв, возникающая в результате применения химиопрепаратов, мультикиназных ингибиторов (табл. 6).

**Таблица 6. Частота возникновения ладонно-подошвенного синдрома при использовании различных противоопухолевых препаратов**

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 паклитаксела, метотрексата, циклофосфамида, цисплатина, этопозида, винорелбина, иринотекана, эпирубицина	

## 2.1. Факторы риска

- 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 счет 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 (табл. 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 ладонно-подошвенного синдрома в зависимости от препарата, 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	Отек, пятнисто-папулезные высыпания, эритема	Эритема, отек, шелушение (десквамация), трещины	Гиперкератоз, эритема, пузыри, окруженные ободком эритемы
Локализация на подошвах и ладонях	Дорсальная поверхность	Вентральная поверхность или диффузное поражение	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Вентральная поверхность</li> <li>• Локальное поражение</li> <li>• Преимущественно в местах наибольшего трения, давления, травматизации (феномен Кебнера<sup>1</sup>: дистальные фаланги пальцев, выпуклые части стопы, область межфаланговых сочленений, боковые поверхности пальцев)</li> </ul>
Изменения ногтей	Онихолизис	Гиперкератоз	Подногтевые гематомы

<sup>1</sup>Нарушение микроциркуляции в коже приводит к замедлению процессов репарации в местах, подверженных наибольшей травматизации (трение, давление).

**Таблица 8. Степени выраженности ладонно-подошвенного синдрома (СТС АЕ v.4.03)**

Степень 1	Степень 2	Степень 3
Минимальные клинические проявления: эритема, отек, гиперкератоз; нет боли и нарушения повседневной активности	Умеренные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз; контактная болезненность; ограничение повседневной активности (приготовление еды, обращение с предметами, работа по дому)	Выраженные клинические проявления: шелушение, трещины, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз; болезненность; ограничение самообслуживания (умывание, туалет, одевание и раздевание, прием лекарств) и физической активности (ходьба)

### 2.3. Профилактика

- Осмотр кистей и стоп пациента до начала терапии. При выявлении факторов риска (гиперкератоз, экзема, грибковые заболевания и др.) – консультация дерматолога назначения 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 1 раза в неделю. Ежедневно мыть ноги теплой водой (утром и вечером). При принятии водных процедур использовать теплую 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 белье (толстые носки, перчатки) и комфортную обувь, исключающую 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. Рекомендуемая 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 средства	Антиоксидантная гель-пленка для профилактики ЛПС при ХТ	Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день
Кератолитический крем	Мочевина 2%, 5%, 10% крем	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день

## 2.4. Лечение

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

**Таблица 10. Рекомендуемая медикаментозная терапия ладонно-подошвенного синдрома**

Степень ЛПС	Редукция дозы противоопухолевого препарата	Категория средств	Препарат	Способ применения
I	Нет	Кератолитический крем	<b>Мочевина</b> 10% крем, <b>мочевина</b> 2–5% крем; <b>крем с мочевиной, молочной и гликолевой кислотами</b>	Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день
		Другие средства	Антиоксидантная гель-пленка для профилактики ЛПС при проведении ХТ	Наносить на кожу ладоней и подошв 3 раза в день
		Местные антисептические средства	<b>Салициловая 2% мазь</b>	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 <sup>1</sup>	ГКС, применяемые в дерматологии	Гидрокортизона-17-бутират	2 раза в день на воспаленные участки
			Клобетазона бутират мазь 0,05% или крем 0,05%	1–2 раза в день на воспаленные 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 I ст., редуцировать дозу препарата <sup>1,2</sup>	ГКС в комбинациях	Комбинированные составы (ГКС + АБ и/или антимикотический компонент)	2 раза в день на воспаленные участки (не более 14 дней)
		Местные АБ средства (при сыпи 3–4 ст.) <sup>1</sup>	<b>Эритромициновая мазь</b> 10000 Ед. в 1 г	2 раза в день на воспаленные участки (не более 14 дней)
		Антиаритмические препараты	<b>Лидокаин гель 5%</b>	Для обезболивания 1–2 г на воспаленные участки 2 раза в день

<sup>1</sup> Коррекцию доз противоопухолевой терапии необходимо проводить, руководствуясь инструкцией по применению противоопухолевого препарата.

<sup>2</sup> Лечение проявлений кожной токсической реакции должно быть согласовано с дерматологом.