

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЛАДОННО-ПОДОШВЕННОГО СИНДРОМА (ЛПС) И ЛАДОННО-ПОДОШВЕННОЙ КОЖНОЙ РЕАКЦИИ (ЛПКР)

**Коллектив авторов:** Снеговой А.В., Гладков О.А., Кононенко И.Б., Королева И.А., Ларионова В.Б., Львов А.Н.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2016-4s2-486-492

**Ключевые слова:** поддерживающая терапия, ладонно-подошвенный синдром, лпс, ладонно-подошвенная кожная реакция, ЛПКР.

Значимость нежелательных реакций со стороны кожного покрова на фоне химиотерапии увеличивается по мере появления новых противоопухолевых препаратов. С развитием таргетной терапии эти побочные эффекты стали отмечаться существенно чаще.

Клиническая практика показывает, что выбор тактики лечения при кожных токсических реакциях вызывает значительные сложности. Вопросы профилактики и эффективного лечения ЛПС и ЛПКР являются предметом активных исследований в последние несколько лет.

Токсическая реакция, проявляющаяся высыпаниями на коже ладоней и подошв, не является жизнеугрожающей, но значительно ухудшает качество жизни пациентов, снижает работоспособность и может приводить к редукции дозы и/или прекращению терапии, что ухудшает отдаленные результаты противоопухолевого лечения.

## ОПРЕДЕЛЕНИЕ

**Ладонно-подошвенный синдром** (ладонно-подошвенная эритродизестезия) – токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв, возникающая в результате применения цитостатиков.

---

**Цитирование:** Снеговой А.В., Гладков О.А., Кононенко И.Б., Королева И.А., Ларионова В.Б., Львов А.Н. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ ЛАДОННО-ПОДОШВЕННОГО СИНДРОМА (ЛПС) И ЛАДОННО-ПОДОШВЕННОЙ КОЖНОЙ РЕАКЦИИ (ЛПКР) // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4. Спецвыпуск 2. – С. 486–492

**Ладонно-подошвенная кожная реакция** – токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв, возникающая в результате применения мультикиназных ингибиторов.

| <b>ПРЕПАРАТЫ</b>   |                |
|--|----------------|
| <b>Наиболее часто</b>  | <b>Частота</b> |
| Капецитабин  | 60%            |
| 5-фторурацил, длительные инфузии   | 35%            |
| Келикс   | 75%            |
| Цитарабин  | 14–33%         |
| Доцетаксел   | 37%            |
| Регорафениб  | 60%            |
| Сорафениб  | 34–48%         |
| Акситиниб  | 29%            |
| Сунитиниб  | 36%            |
| Пазопаниб  | 5%             |
| Вемурафениб  | 19–28%         |
| Цетуксимаб + FOLFIRI   | 18%            |
| Афлиберцепт + FOLFIRI  | 11%            |
| <b>Менее часто:</b> паклитаксел, метотрексат, циклофосфан, цисплатин, эпопозид, винорельбин, иринотекан, эпирубицин. |                |

### **ФАКТОРЫ РИСКА:**

- противоопухолевый препарат, доза, длительность инфузии, комбинация двух и более препаратов;
- возраст < 65 лет;
- женский пол;
- нарушения почечной функции;
- нарушение печеночной функции;
- 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).

## КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

| ПРЕПАРАТЫ                         | Таксаны   | Антрациклины и антиметаболиты  | Мультикиназные ингибиторы   |
|-----------------------------------|---|--|---|
| 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  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вентральная поверхность</li> <li>• Диффузное поражение</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Вентральная поверхность</li> <li>• Локальное поражение</li> <li>• Преимущественно в местах наибольшего трения, давления, травматизации – феномен Кебнера*:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. дистальные фаланги пальцев;</li> <li>2. выпуклые части стопы;</li> <li>3. область межфаланговых сочленений;</li> <li>4. боковые поверхности пальцев.</li> </ol> </li> </ul> |
| Изменения ногтей                  | Онихолизис**  | Гиперкератоз   | Подногтевые гематомы  |

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

\*\* Отслоение ногтя от мягких тканей пальца.

Наиболее удобной для клиницистов является классификация, разработанная национальным раковым институтом STCAE v4.03, которая подразделяет «дерматологическую токсичность» с локализацией на ладонях и подошвах на 3 степени. Критерием различий между степенями является выраженность симптомов и ограничение физической активности. В клинической практике нередко границы между степенями стираются.

### Классификация «дерматологической токсичности» с локализацией на ладонях и подошвах (NCI-CTC v4.03)

| I степень   | II степень   | III степень   |
|---|--|---|
| Минимальные клинические проявления: эритема, отек или гиперкератоз. | Умеренные клинические проявления: шелушение, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз.           | Выраженные клинические проявления: шелушение, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз. |
| Нет боли.   | Контактная болезненность.  | Болезненность.  |
| Нет нарушения повседневной активности.                              | Ограничение повседневной активности (приготовление еды, обращение с предметами, работа по дому). | Ограничение самообслуживания (умывание, туалет, одевание и раздевание, прием лекарств). |

Избежать развития токсичности или уменьшить проявления ЛПС/ЛПКР возможно при проведении следующих мероприятий:

1. адекватная профилактика;
2. ранее выявление симптомов;
3. активная симптоматическая терапия.

## ПРОФИЛАКТИКА

Доказано в исследованиях: своевременное проведение профилактики (до начала и во время противоопухолевой терапии) позволяет уменьшить выраженность симптомов или избежать развития токсичности и сохранить дозоинтенсивность режимов.

### Меры профилактики

1. Проинформировать пациента о мерах профилактики и необходимости незамедлительного обращения к врачу при появлении первых признаков ЛПС или ЛПКР.
2. Проводить осмотр кожи ладоней и подошв на каждом визите пациента.
3. При выявлении факторов риска (гиперкератоз, экзема, грибковые заболевания и др.) пациент должен быть осмотрен совместно с дерматологом для определения сопутствующей терапии.

### Рекомендовать пациенту:

- систематически самостоятельно осматривать кожу ладоней и подошв;
- ежедневное мыть ноги теплой водой (утром и вечером);
- регулярно наносить на кожу ладоней и подошв увлажняющие, смягчающие кремы – как минимум 2 раза в день (за 3–5 дней до начала и во время противоопухолевой терапии, особенно после ванны, перед сном):
  - антиоксидантный гель-пленку;
  - кератолитические кремы с мочевиной 10%;
  - возможно использование лечебно-косметических средств с более низкой концентрацией мочевины – 2–5%;
- удалить загрубевшие участки кожи, мозоли (желательно аппаратным методом в подологическом кабинете);
- самостоятельно использовать только мягкие пилинги для обработки кожи стоп, ванночки с морской солью, натуральную неабразивную мочалку – не чаще одного раза в неделю;
- носить только хлопчатобумажное белье (толстые носки, перчатки) и комфортную обувь, исключая чрезмерное сжатие стопы. Обувь должна быть из натуральных материалов, хорошо вентилируемая (исключить кроссовки), с мягкими (ортопедические) стельками;
- при принятии водных процедур использовать теплую воду, мягкое (жидкое) мыло, промокать (не растирать!) кожу мягким полотенцем;
- 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;

- обеспечить себе 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).

## Профилактика на фоне противоопухолевого лечения

1. Кратковременное погружение рук/ног в холодную воду во время инфузии химиопрепаратов.
2. При терапии липосомальным доксорубицином рекомендуют: премедикацию дексаметазоном 8 мг 2 раза в день в 1-й–4-й дни; 4 мг 2 раза в 5-й день; 4 мг 1 раз на 6-й день.

## ЛЕЧЕНИЕ

1. Стандартного лечения ЛПС и ЛПКР не существует.
2. Терапия кожных токсических реакций носит симптоматический характер.
3. Ранее начало лечения приводит к уменьшению выраженности симптомов.

| Симптомы   | Лечение  | Симптоматический эффект  |
|--|--|--|
| Минимальные клинические проявления: сухость кожи, эритема, гиперкератоз. | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Кремы с мочевиной 10%.</li> <li>• Средства с мочевиной 2–5%, молочной и гликолевой кислотой.</li> </ul> <p>Ежедневно наносить на участки повреждения и гиперкератоза – как минимум 3 раза в день.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Смягчающий, увлажняющий, отшелушивающий, противовоспалительный эффект.</li> </ul>   |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Антиоксидантный гель-пленка.</li> </ul> <p>Следует обильно наносить гель-пленку на кожу ладоней и подошвы стоп как минимум 3 раза в день (ежедневно).</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Смягчающий, увлажняющий, противовоспалительный, обезболивающий эффект.</li> <li>• Уменьшает токсическое повреждение клеток эпидермиса и сосудов дермы (нейтрализует свободные радикалы).</li> <li>• Повышает естественные антиоксидантные, защитные свойства кожи.</li> </ul> |
|  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ванночки с салициловой кислотой 2–6%.</li> <li>• Салициловая мазь 2% (на пораженные участки) в виде компрессов.</li> </ul> <p>Наносить утром и вечером.</p>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Смягчающий, отшелушивающий, противовоспалительный, антисептический эффект.</li> </ul>   |

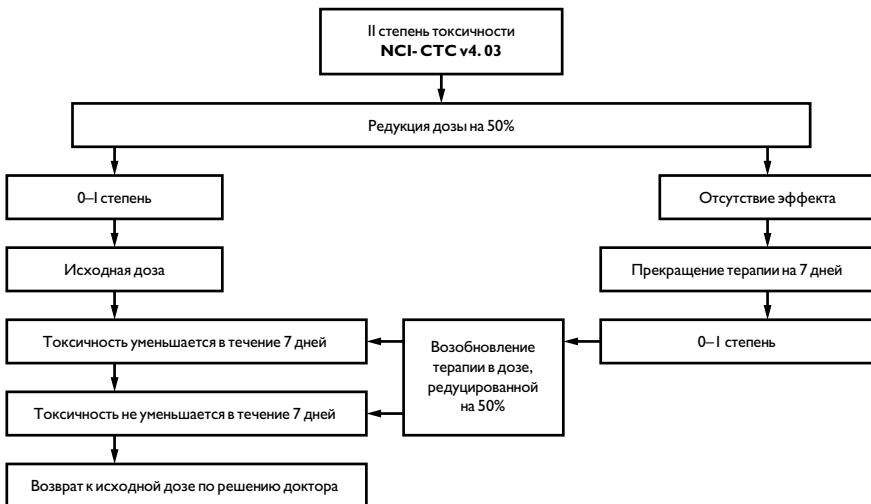
| Симптомы  | Лечение  | Симптоматический эффект   |
|---|--|---|
| Умеренные клинические проявления: воспаление, отек, пузыри.                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Клобетазона бутират 0,05% или флуметазона пивалат (в комбинации с кератолитиками)</li> </ul> Применять 1–2 раза в день на воспаленные участки (не более 14 дней). | <ul style="list-style-type: none"> <li>Противовоспалительный эффект.</li> </ul>                     |
| Выраженные клинические проявления:<br>1. инфекции, язвы, трещины;<br>2. боли. | <ul style="list-style-type: none"> <li>Антибактериальные мази.</li> <li>Комбинированные составы (кортикостероиды + антибактериальный и/или антимикотический компонент)</li> </ul>                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Антибактериальный и противовоспалительный эффект.</li> </ul> |
|   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Анестетики 2–4% – лидокаиновый крем/гель.</li> <li>Анальгетики внутрь.</li> </ul>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Обезболивающий эффект.</li> </ul>                            |

В клинических исследованиях доказана эффективность целекоксипа по 200 мг внутрь, 1 раз в день при кожной токсичности на фоне капецитабина.

### При развитии ЛПКР или ЛПС ≥ 2 степени:

- лечение проявлений кожной токсической реакции должно быть согласовано с дерматологом;
- необходимо уменьшить дозу или прекратить терапию, что приводит к редукции симптомов.

### Общий принцип модификации доз таргетных препаратов:



Однако, **необходимо помнить (!!!)**, что коррекцию доз противоопухолевой терапии необходимо проводить, руководствуясь инструкцией по применению противоопухолевого препарата.

Данные рекомендации составлены на основании заключений экспертов, обзора литературы (статей, докладов, данных о небольших проспективных рандомизированных клинических исследованиях), клинических рекомендаций и руководств по дерматовенерологии.