

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ ЛАДОННО-ПОДОШВЕННОГО СИНДРОМА И ЛАДОННО-ПОДОШВЕННОЙ КОЖНОЙ РЕАКЦИИ

Цитирование: Снеговой А. В., Гладков О. А., Кононенко И. Б., Королева И. А., Ларионова В. Б., Львов А. Н. Практические рекомендации по лекарственному лечению ладонно-подошвенного синдрома и ладонно-подошвенной кожной реакции // Злокачественные опухоли. – 2015. – № 4, спецвыпуск. – С. 429–434.

DOI: 10.18027/2224-5057-2015-4s-429-434

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 сопряжен со значительными сложностями. Вопросы профилактики и эффективного лечения ЛПС и ЛПКР являются предметом активных исследований последних нескольких 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.

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

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

Таблица 1. Препараты, вызывающие токсические реакции.

ПРЕПАРАТЫ, ЧАСТОТА ТОКСИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ	
Наиболее часто	
Капецитабин – 60% 5-фторурацил, длительные инфузии – 35% Липосомальный доксорубин – 75% Цитарабин – 14-33% Доцетаксел – 37%	Регорафиниб – 60% Сорафениб – 34-48% Акситиниб – 29% Сунитиниб – 36% Пазопаниб – 5% Вемурафениб 19-28% Цетуксимаб + FOLFIRI – 18% Афлиберцепт + FOLFIRI – 11%
Менее часто	
Паклитаксел Метотрексат Циклофосфан Цисплатин Этопозид Винорельбин Иринотекан Эпирубицин	
ФАКТОРЫ РИСКА	
<ul style="list-style-type: none"> • Противоопухолевый препарат, доза, длительность инфузии, комбинация 2 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) 	

Таблица 2. Клиническая картина проявления ТПС и ЛПР.

ПРЕПАРАТЫ	Таксаны	Антрациклины и антиметаболиты	Мультикиназные ингибиторы
Клинические проявления Предвестники: дизестезия или парестезия (покалывание, онемение), гиперчувствительность к горячему (воде, предметам)	Отек, пятнисто-папулезные высыпания, эритема	Эритема, отек, шелушение (десквамация), трещины	Гиперкератоз, эритема, пузырьки, окруженные ободком эритемы

ПРЕПАРАТЫ	Таксаны	Антрациклины и антиметаболиты	Мультикиназные ингибиторы
Локализация на подошвах и ладонях	Дорсальная поверхность	Вентральная поверхность; диффузное поражение	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).

** Отслоение ногтя от мягких тканей пальца.

КЛАССИФИКАЦИЯ

Наиболее удобной для клиницистов является классификация, разработанная Национальным институтом рака, 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 границы между степенями нередко стираются.

Таблица 3. 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. Нет боли. Нет нарушения повседневной активности.	Умеренные клинические проявления: шелушение, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз. Контактная болезненность. Ограничение повседневной активности (приготовление еды, обращение с предметами, работа по дому).	Выраженные клинические проявления: шелушение, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз. Болезненность. Ограничение самообслуживания (умывание, туалет, надевание и снятие одежды, прием лекарств).

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

- адекватная профилактика;
- раннее выявление симптомов;
- активная симптоматическая терапия.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

В исследованиях доказано, что своевременное проведение профилактики (до начала и во время противоопухолевой терапии) позволяет уменьшить выраженность симптомов или избежать развития токсичности и сохранить дозоинтенсивность режимов.

Меры профилактики

- Проинформировать пациента о мерах профилактики и необходимости незамедлительно обратиться к врачу при появлении первых признаков ЛПС или ЛПКР.
- Проводить осмотр кожи ладоней и подошв во время каждого визита пациента.
- При выявлении факторов риска (гиперкератоз, экзема, грибковые заболевания и др.) пациент должен быть осмотрен совместно с дерматологом для определения сопутствующей терапии.

Рекомендации пациенту

- Систематически самостоятельно осматривать кожу ладоней и подошв.
- Ежедневно мыть ноги теплой водой (утром и вечером).
- Регулярно, как минимум 2 раза в день, наносить на кожу ладоней и подошв увлажняющие, смягчающие кремы (за 3-5 дней до начала и во время противоопухолевой терапии, особенно после ванны, перед сном):
 - антиоксидантный гель-пленку Элима®*;
 - кератолитические кремы с 10%-м раствором мочевины (Лекарь®, Compeed®, Neutrogena® Avon® и др.);
 - возможно использование лечебно-косметических средств с более низкой концентрацией мочевины – 2-5% (Топикрем®, Дардиа® липо-бальзам и др.).
- 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, исключающую чрезмерное сжатие стопы. Обувь должна быть из натуральных материалов, хорошо вентилироваться (исключить кроссовки), с мягкими (ортопедическими) стельками.
- При принятии водных процедур использовать теплую воду, мягкое (жидкое) мыло (Avon®), промокать (не растирать!) кожу мягким полотенцем.
- Ограничить или по возможности исключить занятия спортом, длительные пешие прогулки, но при этом стараться часто менять позицию стопы.
- По возможности ограничить активные виды деятельности с использованием пальцев рук (работа с клавиатурой компьютера, клавишными инструментами,

оборудованием, требующим плотного захвата: музыкальными инструментами, теннисной ракеткой и т.д.). Выполнять работу лучше сидя.

- Полноценное питание, богатое нутриентами, витаминами и минералами. Особенно важно потреблять продукты, богатые кальцием, железом, цинком, витамином А, Е и омега-3 жирными кислотами.
- Поддерживать адекватную гидратацию для предотвращения сухости кожи: 8-12 стаканов воды в день (если нет противопоказаний).

* Препарат с зарегистрированным показанием для профилактики и лечения ЛПС. Эффективность обусловлена антиоксидантным комплексом АОС5 с высоким фактором защиты от свободных радикалов и доказана в клинических международных и российском многоцентровом исследовании*.

Применение геля-пленки Элима® достоверно уменьшает выраженность симптомов и улучшает качество жизни ЛПС и ЛПКР.

Профилактика на фоне противоопухолевого лечения

- Кратковременное погружение рук/ног в холодную воду во время инфузий химиотерапии.
- При терапии Келиксом 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

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

Симптомы	Лечение	Симптоматический эффект
Минимальные клинические проявления: сухость кожи, эритема, гиперкератоз	Кремы с мочевиной, 10%; средства с мочевиной (2–5%), молочной и гликолевой кислотой; ежедневно наносить на участки повреждения и гиперкератоза как минимум 3 раза в день	Смягчающий, увлажняющий, отшелушивающий, противовоспалительный эффект
	Антиоксидантный гель-пленка Элима®; следует обильно наносить гель-пленку на кожу ладоней и подошвы стоп как минимум 3 раза в день (ежедневно)	Смягчающий, увлажняющий, противовоспалительный, обезболивающий эффект. Уменьшает токсическое повреждение клеток эпидермиса и сосудов дермы (нейтрализует свободные радикалы); повышает естественные антиоксидантные, защитные свойства кожи
	Ванночки с салициловой кислотой, 2–6%, салициловая мазь, 2% (на пораженные участки) в виде компрессов; наносить утром и вечером	Смягчающий, отшелушивающий, противовоспалительный, антисептический эффект

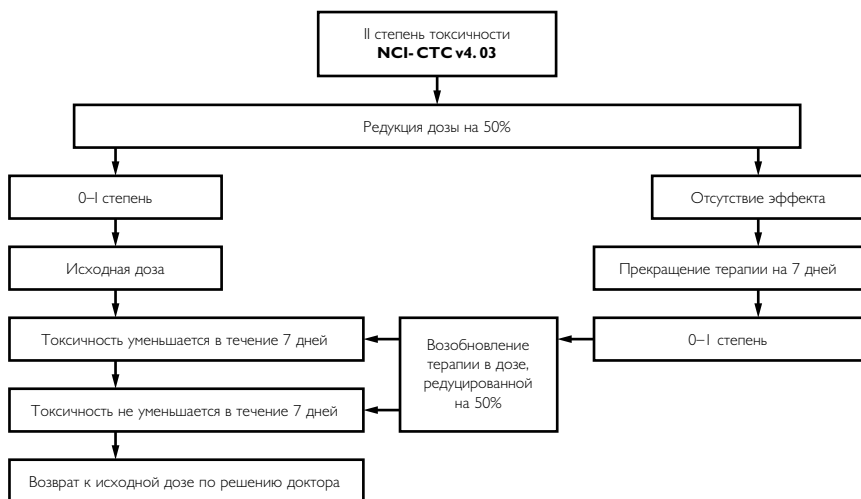
Умеренные клинические проявления: воспаление, отек, пузыри	Клобетазона бутират 0,05% или флуометазона пивалат (в комбинации с кератолитиками); применять 1–2 раза в день на воспаленные участки (не более 14 дней)	Противовоспалительный эффект
Выраженные клинические проявления: инфекции, язвы, трещины	Антибактериальные мази; комбинированные составы (кортикостероиды + антибактериальный и/или антимикотический компонент)	Антибактериальный и противовоспалительный эффект
Боли	Анестетики – 2–4%-ный лидокаиновый крем/гель; анальгетики внутрь	Обезболивающий эффект

В клинических исследованиях доказана эффективность назначения целекоксиба 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



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