

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-108-131

Цитирование: Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Когония Л.М., Круглова Л.С. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 108–131.

ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

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

Ключевые слова: поддерживающая терапия, химиотерапия, таргетная терапия, акне-подобная сыпь, макуло-папулезная сыпь, зуд, сухость кожи, трещины кожи, паронихий, ладонно-подошвенная реакция, ЛПР, ладонно-подошвенный синдром, ЛПС, EGFR

При проведении лекарственной терапии опухолей могут развиваться различные дерматологические реакции (кожная токсичность). Кожная токсичность может сопровождаться такими симптомами, как зуд и боль, причиняя дополнительные страдания пациентам, а при локализации на открытых участках кожи воспринимается многими как уродующая внешность, что значительно ухудшает качество их жизни. Дерматологические реакции вызывают многие таргетные препараты, наиболее часто — ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), это классовый эффект всех ингибиторов EGFR, связанный с ингибированием физиологических сигналов EGFR в коже. Дерматологическая токсичность также характерна для ингибиторов PI3K (альфа-изоформа фосфатидилинозитол-3-киназы), ингибиторов контрольных точек и противоопухолевых химиопрепаратов. Дерматологические реакции развиваются в разные сроки противоопухолевой терапии (табл. 1).

Таблица 1. Виды дерматологических реакций.

Дерматологическая реакция	Группа препаратов/препарат	Сроки развития дерматологической реакции после начала терапии	Профилактика и лечение
Макуло-папулезная сыпь	Ингибитор PI3K	2 недели	Да
	Ингибиторы контрольных точек	1–3 недели	Профилактики нет
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

Дерматологическая реакция	Группа препаратов/препарат	Сроки развития дерматологической реакции после начала терапии	Профилактика и лечение
Изменения волос: трихомегалия, гипертрихоз	Ингибиторы EGFR	5 и более недель	Тримминг, химическая или лазерная эпиляция
Алопеция	Химиопрепараты	2–4 недели	Нет
Алопеция (диффузная, 1 степени)	Антиэстрогены, ингибиторы BRAF, интерфероны	2–4 месяца	Нет
Ладонно-подошвенный синдром	Химиопрепараты: капецитабин, липосомальный доксорубин и др.	8–12 недель	Да
Ладонно-подошвенная реакция	Ингибиторы EGFR	2–3 недели	Да
Синдром Лайелла, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	Ингибиторы контрольных точек, реже химиопрепараты	Развивается остро	Профилактики нет
Синдром Стивенса–Джонсона (ССД)	Ингибиторы контрольных точек, ингибитор PI3K (алпелисиб).	Развивается остро	Профилактики нет

1. ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ EGFR

1.1. Акнеподобная сыпь (папуло-пустулезные высыпания)

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 и болезненностью. 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 коже средней трети лица, волосистой части головы и верхней части груди и спины; ладони и подошвы никогда не вовлекаются в процесс. Образование корок на месте папул в процессе эволюции сыпи не является признаком инфекции и обусловлено высыханием экссудата на поверхности эпидермиса. Импетигинизация (образование гнойничков) — классическое осложнение акнеподобной сыпи, чаще оно вызвано вторичным инфицированием *Staphylococcus aureus*. Обычно после 2–4 месяцев терапии ингибитором EGFR интенсивность сыпи уменьшается. При прекращении терапии ингибитором EGFR сыпь полностью исчезает через 4–6 недель, не оставляя рубцов.

1.1.1. Диагностика

Для определения степени тяжести сыпи (акнеподобной и макуло-папулезной) используют классификации NCI–CTCAE V5.0 (табл. 2). Для оценки площади сыпи можно применять «правило ладони»: площадь ладони пациента с пальцами равна 1% площади поверхности его тела. Также для оценки площади высыпаний можно использовать «правило девяток»: поверхность головы и шеи составляет 9%, руки — 9%, передней поверхности туловища — 18%, задней поверхности туловища — 18%, ноги — 18%, промежности и наружных половых органов — 1% всей поверхности тела. Важно помнить, что следует учитывать только площадь пораженной кожи, а интактные участки, чередующиеся с сыпью, в подсчет общей площади высыпаний входить не должны. Для различных ингибиторов EGFR характерна различная интенсивность высыпаний (табл. 3).

Таблица 2. Степени выраженности сыпи NCI–CTCAE V. 5.

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Папулы и/или пустулы, поражение тела < 10%; сопровождается или не сопровождается кожным зудом или болезненностью	Папулы и/или пустулы; поражение тела 10–30%; сопровождается или не сопровождается кожным зудом или болезненностью; отрицательное психологическое воздействие; ограничение активности	Папулы и/или пустулы; поражение тела > 30%; сопровождается или 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, ингибиторами тирозинкиназ, мультикиназными ингибиторами.

Препарат	Частота возникновения акнеподобной сыпи	Частота возникновения акнеподобной сыпи 3–4 степени тяжести
Цетуксимаб	73,1%	12,8%
Панитумумаб	90%	19,79%
Эрлотиниб	69–75%	4,5–4,8%
Гефитиниб Осимертиниб	47% 45%	4,2%
Афатиниб	73%	4%
Сорафениб	34–48%	9–17%
Сунитиниб Кризотиниб Церитиниб Алектиниб Бригатииниб Дабрафениб Траметиниб	19–36% ≥ 10% ≥ 1/10 20% 1/4 1/10 1/20	6–23% ≥ 1/1000

Первым симптомом, появляющимся в первые 2–3 недели терапии ингибиторами EGFR, является акнеподобная папуло-пустулезная сыпь, часто сопровождающаяся зудом и жжением, реже болезненностью, гиперемией и отечностью. 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. Отдельные вновь рекомендованные препараты для лечения НМРЛ, например капматиниб (ингибитор протеинкиназы МЕТ) часто вызывает крапивницу, кожный зуд, флегмону.

1.1.2. Профилактика

Памятка для пациентов доступна на сайте rosoncoweб.ru в разделе «Библиотека».

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 средства (с солнцезащитным фильтром SPF > 20 (защита от УФВ излучения) и PPD > 1/3 SPF (защита от УФА излучения) средства на открытые участки кожи (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.). Необходимо использовать бережное очищение кожи.

По возможности исключить макияж и обрезной маникюр.

Бритье не противопоказано, электробритвы не рекомендуются.

Рекомендуется носить свободную и удобную одежду и обувь, использовать хлопчатобумажное белье.

Рекомендуется ограничить водные процедуры.

Профилактическая медикаментозная терапия начинается накануне или в день введения/приема препарата (табл. 4), чек-лист для назначения доступен на сайте rosoncoweб.ru в разделе «Справочные материалы».

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
Бережное очищение кожи	-	Использовать для очищения кожи молочко и тоник
Глюкокортикостероид (ГКС) для местного применения (ГКС 1 класса активности)	Гидрокортизоновая мазь 1%	Наносить перед сном на лицо, кисти рук, стопы, шею, верхнюю часть туловища (площадь не более 20% поверхности тела)
Солнцезащитный крем	Средства с солнцезащитным фильтром SPF > 30, PPD > 1/3 SPF	Наносить перед выходом на улицу на открытые участки тела в период весна-осень
Системные антибиотики	Доксциклин капсулы 100 мг ¹	Принимать 1 раз в сутки внутрь длительно

¹ Доксциклин наиболее часто назначают для профилактики акнеподобной сыпи при проведении терапии цетуксимабом и панитумумабом. Профилактический прием доксициклина должен быть начат одновременно с началом терапии цетуксимабом или панитумумабом, позволяет избежать развития акнеподобной сыпи III степени. Длительный прием доксициклина хорошо переносится, но до начала приема пациент должен быть проинформирован о возможных нежелательных явлениях.

1.1.3. Лечение акнеподобной сыпи

Если на фоне терапии ингибиторами EGFR развивается сыпь I–II степени, то следует продолжить терапию ингибитором EGFR, продолжить или начать прием системного антибиотика тетрациклинового ряда в терапевтических дозировках, прекратить использование гидрокортизона наружно, продолжить использование увлажняющих и солнцезащитных средств (табл. 6, 7) и назначить терапию местным антибактериальным средством (табл. 6, 7). При выраженном отеке и зуде кожи лица назначается комбинированный препарат, содержащий топический ГКС II–III класса (высокой степени) активности (табл. 5) и антибактериальный компонент, для уменьшения зуда назначают пимекролимус или такролимус (табл. 6, 7).

При появлении сыпи III–IV степени следует прервать терапию ингибитором EGFR до стихания сыпи до 0–I степени. Показана консультация дерматолога. Если пациент ранее не получал доксициклин, то следует назначить терапию доксициклином по 100 мг 2 раза в сутки, при необходимости системный ГКС короткими курсами, назначить терапию местным антибактериальным средством (табл. 6, 7). Редукцию доз ингибиторов EGFR при возобновлении терапии следует проводить согласно инструкции к каждому препарату.

В отдельных случаях можно не прерывать терапию ингибитором EGFR при сыпи III степени (более 30 % поверхности тела), если она не сопровождается значимым снижением качества жизни и отсутствуют дальнейшая отрицательная динамика на фоне назначенного сопроводительного лечения акнеподобной сыпи (табл. 7).

Таблица 5. Топические глюкокортикостероиды (ГКС), используемые для профилактики и терапии дерматологической токсичности, по классам биологической активности (согласно Европейской классификации Миллер–Монро).

Действующее вещество	Фармакологические свойства	Форма выпуска
ГКС с низкой активностью (I класс — слабые)		
Гидрокортизона ацетат 1%	Кортикостероидный препарат. Обладает самым слабым терапевтическим эффектом и коротким действием, применяется до 4–6 раз в сутки. Эффективен только при слабых воспалительных проявлениях.	Крем, мазь
Комбинированные препараты с гидрокортизона ацетатом		
ГКС с умеренной активностью (II класс — умеренно сильные)		
Алклометазона дипропионат 0,05%	Галогенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 1 атом хлора. Обладает умеренно выраженным и средним по продолжительности действием, используется 2–3 раза в сутки	Крем, мазь

Действующее вещество	Фармакологические свойства	Форма выпуска
Флуметазона пивалат 0,02%; 0,2%; 2%	Галогенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 2 атома фтора. Обладает умеренно выраженным действием. Может использоваться при умеренно выраженных воспалительных проявлениях, применяется до 4–6 раз в сутки, после наступления улучшения — 2 раза в сутки	Мазь
Комбинированные препараты с флуметазона пивалатом		
Активные ГКС (III класс — сильные)		
Бетаметазона валерат 0,1%	Галогенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 1 атом фтора. Обладает выраженным и продолжительным действием. Может использоваться ограниченным курсом при выраженных воспалительных проявлениях, наносится 2 раза в сутки. На коже лица, зонах с повышенной чувствительностью нельзя использовать дольше 5 дней	Крем, мазь
Комбинированные препараты с бетаметазона валератом		
Бетаметазона дипропионат 0,05%, 0,1%	Галогенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 1 атом фтора. Обладает выраженным и продолжительным местным действием. Может использоваться ограниченным курсом при выраженных воспалительных проявлениях, наносится 2 раза в сутки. На коже лица, зонах с повышенной чувствительностью нельзя использовать дольше 5 дней	Крем, мазь, лосьон
Комбинированные препараты с бетаметазона дипропионатом		
Беклометазона дипропионат 0,025%	Галогенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 1 атом хлора. Обладает выраженным и средним по продолжительности местным действием, для устранения воспаления используется 2–3 раза в сутки. Может применяться ограниченным курсом при выраженных воспалительных проявлениях. На коже лица, зонах с повышенной чувствительностью нельзя использовать дольше 5 дней	Крем
Комбинированные препараты с беклометазона дипропионатом		
Гидрокортизона бутират 0,1%	Негалогенизированный кортикостероидный препарат. Обладает выраженным и средним по продолжительности местным действием, для устранения воспаления используется 2–3 раза в сутки. Может применяться ограниченным курсом при выраженных воспалительных проявлениях, в том числе на участках кожи с повышенной чувствительностью.	Эмульсия, крем, мазь, жирный крем
Метилпреднизолона ацетонат 0,1%	Негалогенизированный кортикостероидный препарат. Обладает выраженным и продолжительным (пролонгированным) местным действием, наносится 1 раз в сутки. Может использоваться ограниченным курсом при выраженных воспалительных проявлениях, в том числе на участках кожи с повышенной чувствительностью.	Эмульсия, крем, мазь, жирная мазь

Действующее вещество	Фармакологические свойства	Форма выпуска
Высокоактивные ГКС (IV класс — сверхсильные)		
Клобетазола пропионат 0,05%	Галогенизированный кортикостероидный препарат, содержащий в молекуле 1 атом фтора и 1 атом хлора. Обладает выраженным и продолжительным (пролонгированным) местным действием, наносится 1 раз в сутки. Может использоваться ограниченным курсом при значительно выраженных воспалительных проявлениях. После применения препарата необходимо вымыть руки. Лечение прекращают сразу после достижения улучшения. Максимальный курс лечения не более 14 дней. Если необходимо продолжать лечение, следует перейти на менее активные ГКС. Препарат нельзя применять при наличии инфекции (бактериальной, вирусной, грибковой) и под окклюзией. С осторожностью применять у лиц пожилого возраста. Не использовать на коже лица и в зонах с повышенной чувствительностью.	Крем, мазь

Таблица 6. Алгоритм терапии акнеподобной сыпи¹.

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
I	<ul style="list-style-type: none"> Противоопухолевый препарат в прежней дозе. Продолжить применять увлажняющий крем. Продолжить применять солнцезащитный крем. Продолжить или начать прием антибиотика внутрь в течение 6 недель: доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в день или миноциклин 50 мг внутрь 2 раз в день (в случае аллергии на доксициклин или миноциклин — возможно назначение триметоприм + сульфаметоксазола 160/800 мг внутрь 2 раза в день — 14 дней) Наружно: <ul style="list-style-type: none"> топические ГКС слабой/средней активности (I–II класс активности). Для кожи лица может быть использован метилпреднизолона ацепонат 0,1% (III класс активности). <p>Контроль через 2 недели: если тяжесть сыпи нарастает или не уменьшается, перейти к следующему этапу.</p> <p>Контроль через 6 недель: если тяжесть сыпи уменьшилась, возможно снизить дозу доксициклина до 100 мг в день внутрь или миноциклина до 50 мг в день внутрь. Продолжить наружно топические ГКС слабой активности (I класс активности).</p>

Степень тяжести	Рекомендованная терапия
II	<ul style="list-style-type: none"> Противоопухолевый препарат в прежней дозе. Продолжить применять увлажняющий крем. Продолжить применять солнцезащитный крем. Продолжить или начать: доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в день или миноциклин 50 мг внутрь 2 раз в день (в случае аллергии на доксициклин или миноциклин — возможно назначение триметоприм + сульфаметоксазола 160/800 мг внутрь 2 раза в день –14 дней) Наружно: <ul style="list-style-type: none"> топические ГКС комбинированные с фузидовой кислотой (III класс активности) или топические ГКС (III класс активности) в комбинации с местным антибактериальным средством; местное антибактериальное средство (если не назначен комбинированный препарат с фузидовой кислотой): метронидазол 1%, или клиндамицин 1%, или бензоила пероксид 2,5–5%; такролимус 0,03%, или такролимус 0,1%, или пимекролимус 1% при зуде и отеке. <p>Контроль через 2 недели: если тяжесть сыпи нарастает или не уменьшается, перейти к следующему этапу.</p> <p>Контроль через 6 недель: если тяжесть сыпи уменьшилась, возможно снизить дозу доксициклина до 100 мг в день или миноциклина до 50 мг в день. Наружно топические ГКС слабой/умеренной активности (I–II класс активности) + местное антибактериальное средство: метронидазол 1%, или клиндамицин 1%, или бензоила пероксид 2,5–5%</p>
III–IV	<ul style="list-style-type: none"> Отменить таргетную терапию до достижения 0/1 степени тяжести; Консультация дерматолога; Бактериологическое/вирусологическое/микологическое культуральное исследование при подозрении на инфекцию; Продолжить применять увлажняющий крем; Продолжить применять солнцезащитный крем; Продолжить или начать: доксициклин 100 мг внутрь 2 раза в день или миноциклин 50 мг внутрь 2 раз в день (случае аллергии на доксициклин или миноциклин — возможно назначение триметоприм + сульфаметоксазола 160/800 мг внутрь 2 раза в день –14 дней) ГКС для системного применения (преднизолон 0,5–1 мг/кг массы тела в день или другой ГКС в пересчете дозы — 7 дней). Наружно: <ul style="list-style-type: none"> топические ГКС комбинированные с фузидовой кислотой (III класс активности) или топические ГКС (III класс активности) в комбинации с местным антибактериальным средством; местное антибактериальное средство (если не назначен комбинированный препарат с фузидовой кислотой): эритромицин 10 000 ЕД в 1 г, бацитрацин и неомицин 250 ME + 5000 ME/1 г, мупироцин 2% такролимус 0,03%, или такролимус 0,1%, или пимекролимус 1% при зуде и отеке. <p>Контроль через 2 недели: если тяжесть сыпи уменьшилась до 0–II степени, — возможно возобновить прием ингибитора EGFR, редукцию дозы ингибитора EGFR при возобновлении терапии следует проводить согласно инструкции к каждому препарату;</p> <ul style="list-style-type: none"> возможно снизить дозу доксициклина до 100 мг в день или миноциклина до 50 мг в день; наружно топические ГКС слабой/средней активности (1–2 класс активности); наружно местное антибактериальное средство метронидазол 1%, или клиндамицин 1%, или бензоила пероксид 2,5–5%.

¹ Чек-лист для врача по назначению терапии акнеподобной сыпи доступен на сайте rosoncowsweb.ru в разделе «Справочные материалы».

Таблица 7. Препараты для терапии акнеподобной сыпи, трещин кожи, паронихии¹.

Категория средств	Препарат	Способ применения
Дерматотропные средства, антагонист кальциневрина (при сыпи всех степеней при выраженном отеке и зуде)	Пимекролимус крем 1%	При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
	Такролимус мазь 0,03%, 0,1%	
Топический ГКС III класса активности + антибактериальное вещество (при сыпи всех степеней при выраженном отеке и зуде)	Бетаметазон + фузидовая кислота	При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
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-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 день.
	Эритромицин и ацетат цинка. Порошок для приготовления раствора для наружного применения в комплексе с растворителем	Раствор наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в день.
	Бензоила пероксид гель 2,5%, 5%	Тонкий слой 2,5–5% геля наносится на пораженные участки кожи 1 раз в сутки в течение 2–3 недель.
Местные антибактериальные средства (при сыпи III–IV степени) ¹	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 МЕ + 5000 МЕ/1 г.	Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2–3 раза в сутки до 10 дней.
	Мупироцин мазь 2%	Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2–3 раза в сутки до 10 дней.
Системные антибактериальные средства (при сыпи III–IV степени) ²	Доксикалин капсулы 100 мг	По 1 капсуле внутрь 2 раза в сутки.
	Миноциклин капсулы 50 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.

Категория средств	Препарат	Способ применения
Средства, улучшающие трофику и регенерацию тканей, для наружного применения (при трещинах кожи)	Декспантенол 5% мазь, крем	Наносить 2–4 раза в день тонким слоем на пораженный участок кожи.
	Салициловая мазь 2%	
Комбинированный ГКС для местного применения	Гидрокортизон + неомицин + натамицин крем	Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в сутки.
Противомикробное комбинированное средство (при болезненных трещинах кожи, паронихии)	Офлоксацин 1% + метилурацил 4% + лидокаин 3%	Наружно 1 раза в день.
Антисептики (при трещинах кожи, паронихии)	Хлоргексидин раствор 0,05%	Наружно 2–3 раза в день.
	Бензилдиметил [3- (миристоиламино) пропил] аммоний хлорида раствор 0,01%	
Антисептики (при паронихии)	Нитрат серебра Карандаш медицинский	Точно на пораженный участок 1 раз в день.

¹ Для уточнения торгового названия комбинированного препарата следует ввести состав препарата из таблицы в поисковую строку в любой поисковой системе интернета.

² Рекомендована консультация дерматолога.

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

- Консультация хирурга
- Системная антибиотикотерапия (препараты резерва: цефалоспорины, фторхинолоны)
- Мазь с антибиотиком (табл. 7)
- 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.

1.2. Ксероз

Ксероз — сухость кожи, обусловленная нарушением барьерной функции кожи. Кожа выглядит шершавой, сухой на ощупь, субъективно пациент отмечает чувство стягивания и дискомфорта. Пациента может беспокоить зуд, порой очень интенсивный. Наблюдается шелушение кожи от незначительного до сильного. Возникают трещины кожи, часто на кистях, иногда кровоточащие и болезненные (табл. 8).

Таблица 8. Степени выраженности ксероза NCI–CTCAE V. 5.0.

Степень 1	Степень 2	Степень 3
Поражение тела < 10%, не сопровождается эритемой или кожным зудом	Поражение тела 10–30%; сопровождается эритемой или кожным зудом, ограничение активности	Поражение тела > 30%; сопровождается кожным зудом, ограничение самообслуживания

Как правило, ксероз развивается примерно через 30–60 дней или более от начала терапии ингибиторами EGFR, изменения кожи могут быть как на участках кожи с акне-подобной сыпью, так и на участках кожи без сыпи. Регулярно применение увлажняющих средств позволяет снизить степень выраженности ксероза.

При зуде рекомендована противозудная терапия (табл. 9), консультация дерматолога. При развитии трещин кожи рекомендованы репаранты (декспантенол), для лечения инфицированных трещин применяют топические средства с антибиотиком/антисептиком (табл. 7).

Таблица 9. Препараты, рекомендованные для купирования зуда.

Топическая терапия	Системная терапия	Дерматокосметика
Топические ГКС I–IV класса активности (табл. 5),	Антигистаминные препараты 2 поколения: <ul style="list-style-type: none"> • Цетиризина дигидрохлорид 10 мг в сутки внутрь. • Левоцетиризина дигидрохлорид 5 мг в сутки внутрь. • Лоратадин 10 мг в сутки внутрь. • Дезлоратадин 5 мг в сутки внутрь. • Эбастин 10 мг 1 раз в сутки внутрь. 	Специализированные противозудные средства , содержащие: полидоканол, синтетический танин, цинк. Эмоленты.
Ингибиторы кальциневрина (табл. 7)		
Местные анестетики: <ul style="list-style-type: none"> • Новокаин гель, спрей. • Лидокаин гель, спрей. 		
	Ингибиторы тучных клеток: <ul style="list-style-type: none"> • Натрия кромогликат, капсулы 100 мг. По 2 капсулы (200 мг) 4 раза в сутки примерно за 15 минут до еды. • Кетотифен таблетки 1 мг. По 1 мг 2 раза в сутки утром и вечером. 	
	ГКС для системного применения (в эквиваленте преднизолона 20–60 мг в сутки).	

На фоне терапии ингибиторами EGFR у пациентов отмечается фотосенсибилизация, поэтому тактика ведения больных включает обучающие программы и фотопротекцию (солнцезащитные средства с SPF > 30, фильтрами от UVA излучения, голубого спектра и инфракрасного излучения). Лечение фотоиндуцированных реакций включает системные и топические ГКС.

1.3. Изменение ногтей

1.3.1. Онихолизис

Онихолизис — отделение ногтя от ногтевого ложа, сопровождающееся болезненностью и легкой травматизацией. У пациентов, получающих ингибиторы EGFR, изменения ногтей обычно развиваются после двух и более месяцев терапии.

Также могут развиваться различные виды деформации ногтевых пластин: так, для терапии таксанами характерно появление борозд или волн на ногтях, может развиваться изменение цвета ногтей (потемнение или осветление), их повышенная ломкость, изменение формы или текстуры ногтей.

1.3.2. Паронихия

Паронихия — воспаление околоногтевого валика. Паронихия развивается по краю ногтя (на латеральных и/или проксимальном ногтевых валиках), проявляясь такими симптомами, как боль, локальное повышение температуры, покраснение и отек (табл. 10). При терапии ингибиторами EGFR паронихии могут развиваться одновременно на нескольких пальцах, как на руках, так и на ногах, повторяться несколько раз в разное время. Паронихия как осложнение терапии EGFR — асептический воспалительный процесс, но возможно присоединение вторичной инфекции. Гной обычно образуется по краю ногтя и иногда под ногтем.

Таблица 10. Степени выраженности поражения ногтей NCI–CTCAE V. 5.0.

	Степень 1	Степень 2	Степень 3
Онихолизис	Бессимптомное отделение ногтевой пластины от ногтевого ложа или выпадение ногтя	Симптоматическое отделение ногтевой пластины от ногтевого ложа или выпадение ногтя; ограничение активности	
Деформация ногтевой пластинки	Бессимптомно. Только клинические или диагностические наблюдения		
Паронихия ¹	Отек ногтевого валика или эритема; разрушение кутикулы	Отек ногтевой складки или эритема с болью; отделение ногтевой пластины; ограничение самообслуживания; показано локальное вмешательство, пероральная терапия (например, антибиотик, противогрибковый, противовирусный препарат)	Показано хирургическое вмешательство или внутривенное введение антибиотиков; ограничение самообслуживания.

¹ Хирургическая классификация паронихии приведена в клинических рекомендациях по хирургическому лечению паронихии.

Паронихии развиваются на фоне терапии ингибиторами EGFR после 4–5 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 терапии ингибитором EGFR. При нагноении, выраженной симптоматике или формировании инфекционной гранулемы рекомендована консультация хирурга.

1.3.2.1. Профилактика паронихий

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

1.3.2.2. Лечение паронихий

- Местная терапия: хлоргексидин, эритромициновая мазь, крем бетаметазон + флуоридовая кислота, мазь гидрокортизон + неомицин + натамицин для ежедневного использования (табл. 7)
- Системная терапия: доксициклин (табл. 7)
- 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. СЫПЬ МАКУЛО-ПАПУЛЕЗНАЯ ПРИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРОМ PI3K (АЛЬФА-ИЗОФОРМА ФОСФАТИДИЛИНОЗИТОЛ-3-КИНАЗЫ) АЛПИЛИСИБОМ

Развивается у 35% пациентов. PI3K в норме регулирует рост и дифференцировку кератиноцитов эпидермиса. Блокада этого пути ингибитором PI3K приводит к гибели клеток кожи путем апоптоза. Кроме того, на фоне приема алпелисиба в первые 2 недели отмечается повышение уровня эозинофилов. Сыпь представлена пятнами (изменение окраски ограниченного участка кожи при сохранении рельефа и консистенции кожи) и/или папулами (ограниченное уплотнение кожи, диаметром менее 5 мм, обычной или измененной окраски), может носить ограниченный или распространенный характер, сопровождаться зудом разной интенсивности.

2.1. Профилактика сыпи при терапии ингибитором PI3K

Частоту сыпи можно существенно снизить, применяя антигистаминные препараты без седативного эффекта (2 поколение) с профилактической целью; следует одновременно с алпелисибом начинать применение антигистаминных препаратов и отменить их через 4 недели при отсутствии признаков сыпи. Для профилактики появления сыпи рекомендуется прием цетиризина в дозе 10 мг 1 раз в сутки, левоцетиризина в дозе 5 мг 1 раз в сутки. У пациентов с аллергическими реакциями в анамнезе профилактический прием блокаторов H1-гистаминовых рецепторов без седативного эффекта рекомендуется как обязательный. Рекомендуется использовать увлажняющие кремы, теплую воду, мягкое мыло и моющие средства без отдушек, носить свободную одежду из натуральных тканей. Нельзя использовать спиртосодержащие растворы для очищения кожи лица. Хотя алпелисиб не оказывает прямого фототоксического действия, рекомендуется защищать кожу от воздействия солнечных лучей.

2.2. Лечение сыпи при терапии ингибитором PI3K

План коррекции сыпи составляется строго на основании оценки степени ее тяжести (табл. 2). Описание I–III степеней тяжести приведено в соответствии с СТАЕ V. 5.0 для макуло-папулезной сыпи, которая чаще всего встречается при применении алпелисиба. Описание IV степени относится к другим видам сыпи (акнеподобная, макуло-папулезная и др.).

При 3 степени тяжести рекомендована отмена противоопухолевой терапии, консультация дерматолога. Тактика ведения пациента включает:

- Рассмотрение вопроса о проведении биопсии кожи;
- Начало терапии преднизолоном внутрь или внутривенно метилпреднизолоном (или эквивалентом) в дозе 1 мг/кг/сут, снижая в течение 4 недель или при необходимости дольше;
- При быстром улучшении на фоне терапии ГКС можно отменить быстрее, в течение 2 недель;
- При отсутствии эффекта на фоне терапии преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут в течение 5 дней рассмотреть возможность повышения дозы ГКС до 2 мг/кг/сут (или 1 мг/кг два раза в день);
- При рецидиве на фоне снижения или отмены ГКС рассмотреть поддерживающую терапию преднизолоном внутрь (например, 10 мг/сут), и возобновление противоопухолевой терапии, либо дополнительная дерматологическая терапия (например, узкополосная УФ-В фототерапия 2–3 раза в неделю в течение нескольких недель или месяцев с отменой после регресса сыпи).

Следует инструктировать пациентов немедленно обращаться за медицинской помощью в случае появления у них симптомов тяжелой кожной реакции: отека лица или конечностей, лихорадки, гриппоподобных симптомов, поражения слизистых оболочек (отека, болезненности, появления язвочек) или усиливающейся кожной сыпи.

При 4 степени тяжести проводится срочная госпитализация в дерматологическое отделение для проведения биопсии кожи и определения тактики ведения. Терапия включает внутривенное введение метилпреднизолона или эквивалента в высокой дозе (1–2 мг/кг/сут до уменьшения тяжести сыпи, с постепенной отменой в течение как минимум 4 недель или при необходимости дольше).

На фоне применения алпелисиба отмечались редкие случаи развития синдрома Стивенса–Джонсона и многоформной экссудативной эритемы. При подозрении на развитие синдрома Стивенса–Джонсона необходимо отменить прием алпелисиба и незамедлительно начать обследование и лечение в стационарных условиях специализированного медицинского учреждения.

Гипергликемия является одним из самых частых нежелательных явлений, возникающих на фоне приема алпелисиба, применение системных ГКС для лечения сыпи может усугубить гипергликемию. При повышении уровня глюкозы незамедлительно начать антигипергликемическую терапию.

Таблица 11. Ведение пациентов с кожной сыпью, получающих ингибитор PI3K (алпелисиб).

0 степень (превентивные меры до начала приема алпелисиба)	I степень (пятна и/или папулы, поражающие менее 10% поверхности кожных покровов с субъективными симптомами (зуд, жжение, др.) или без них)	II степень (пятна или папулы, поражающие 10–30% поверхности кожных покровов с субъективными симптомами (зуд, жжение, др.) или без них, ограничение повседневной активности; психоэмоциональное влияние)
<p>1. Оценка состояния кожи при первом посещении и лечение сопутствующего заболевания кожных покровов при необходимости</p> <p>2. Цетиризин 10 мг (левоцетиризин 5 мг) 1 раз в сутки в течение 4–8 недель</p> <p>3. Рекомендации по уходу за кожей:</p> <ul style="list-style-type: none"> – избегание частого мытья горячей водой (мытье рук, душ, ванны) с использованием антимикробных моющих средств; – избегание воздействия химических веществ: раздражающих веществ на кожу, растворителей или дезинфицирующих средств; – ежедневное использование увлажняющих и смягчающих средств (эмолентов и хумиктантов); – увлажняющие кремы предпочтительно с содержанием 5–10% мочевины; – избегание чрезмерного пребывания на солнце: использование солнцезащитных кремов SPF ≥ 15 на открытые участки тела и каждые 2 часа при пребывании на улице (при УФ-индекс > 3) 	<p>Продолжить прием алпелисиба в текущей дозе и следить за изменением степени тяжести сыпи</p>	<p>1. Топические ГКС II–IV класса активности (табл. 5) наносятся тонким слоем только на пораженные участки с кратностью и продолжительностью согласно инструкции к препарату:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Алклометазона дипропионат мазь 2–3 раза в сутки (без уточнения периода использования в инструкции); – Метилпреднизолона ацетонат мазь 1 раз в сутки не более 12 недель; – Бетаметазона дипропионат мазь до 3 раз в сутки не более 25 дней (не более 4 недель); – Клобетазола пропионат мазь 1–2 раза в сутки не более 4 недель <p>2. При уменьшении выраженности кожных высыпаний и при истечении разрешенных сроков применения топических ГКС возможен переход на ингибиторы кальциневрина, которые наносятся тонким слоем только на пораженные участки с кратностью и продолжительностью согласно инструкции к препарату:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Такролимус 0,1% мазь 2 раза в сутки до исчезновения объективных и субъективных симптомов; – Пимекролимус 1% крем 2 раза в сутки до исчезновения объективных и субъективных симптомов. <p>3. При субъективных симптомах назначить неседативный блокатор H1-гистаминовых рецепторов с кратностью и продолжительностью применения согласно инструкции к препарату:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Цетиризин 10 мг 1 раз в сутки (без уточнения периода использования в инструкции), если не применялся ранее; – Левоцетиризин 5 мг 1 раз в сутки (имеется клинический опыт непрерывного применения левоцетиризина в таблетках 5 мг у взрослых пациентов длительностью до 6 месяцев); – Эбастин 10 мг 1 раз в сутки (курс лечения будет определяться исчезновением симптомов заболевания) <p>4. При интенсивном зуде (нарушение ночного сна) назначить седативные блокаторы 1-гистаминовых рецепторов:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Хлоропирамин 20 мг 3–4 раза в сутки (продолжительность курса лечения зависит от характера, симптомов заболевания, степени их проявления, длительности и течения заболевания). <p>5. При интенсивном зуде (нарушение ночного сна) и психоэмоциональном влиянии (тревожности) назначить анксиолитическое средство (транквилизатор):</p> <ul style="list-style-type: none"> – Гидроксизина гидрохлорид от 1 до 4 таблеток по 25 мг в сутки (следует применять в самой низкой эффективной дозе и в течение как можно более короткого периода времени) <p>6. Отсутствие регресса кожных высыпаний в течение 28 дней при применении топических ГКС, антигистаминных и анксиолитических средств является показанием к назначению системных ГКС в низких дозах на короткое время:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Преднизолон 20–40 мг/сутки (0,25–0,5 мг/кг/в сутки) на 2–10 дней; – Если сыпь купировалась до I степени в течение 10 дней, назначить системные ГКС в терапевтических дозах: преднизолон 0,5–1 мг/кг/сутки (при отсутствии терапевтического эффекта увеличить дозу до 2 мг/кг/сутки); лечение продолжить до достижения I степени, затем постепенно уменьшать дозу в течение 4–6 недель. При применении системных ГКС следует обеспечить контроль уровня глюкозы крови.

3. ЛАДОННО-ПОДОШВЕННЫЙ СИНДРОМ/РЕАКЦИЯ

Ладонно-подошвенный синдром (ЛПС, ладонно-подошвенная эритродизестезия) — токсическая реакция с проявлением на коже ладоней и подошв высыпных элементов, возникающая в результате применения цитостатиков. Характерна симметричная реакция на ладонях и подошвах, диффузная эритема, дизестезия, выраженный физический дискомфорт, парестезии, отек, десквамация, трещины. Развитие и степень тяжести ЛПС коррелирует с ответом на терапию: выживаемость без прогрессирования у пациентов с ЛПС больше, чем у других пациентов.

Помимо ЛПС выделяют ладонно-подошвенную кожную реакцию (ЛПКР, hand-foot skin reaction, HFSR), возникающую в результате применения мультикиназных ингибиторов. HFSR зависит от дозы и локализуется в областях давления или трения на коже, таких как пятки, плюсовые головки и области трения, вызванные обувью. Очаги поражения резко ограничены, эритематозные, отечные, болезненные, характерны нежные волдыри, которые эволюционируют в воспаленные и болезненные мозоли, трещины.

Таблица 12. 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, этопозид, винорелбин, иринотекан, эфирбицин.

3.1. 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).

3.2. Диагностика

Химиопрепараты способствуют возникновению ЛПС за счет токсического действия и преимущественно вызывают эритему и десквамацию кожи ладоней и стоп. Таргетные препараты обуславливают нарушение микроциркуляции в коже, это приводит к замедлению процессов репарации и к развитию гиперкератоза и пузырей в местах наибольшего (табл. 12). Оценка степени выраженности ЛПС основывается, прежде всего, на том, насколько ЛПС нарушает функции конечностей и влияет на качество жизни пациента (табл. 13).

Таблица 13. 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	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"> • Вентральная поверхность • Локальное поражение • Преимущественно в местах наибольшего трения, давления, травматизации — феномен Кебнера¹: дистальные фаланги пальцев, выпуклые части стопы, область межфаланговых сочленений, боковые поверхности пальцев.
Изменения ногтей	Онихолизис	Гиперкератоз	Подногтевые гематомы

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

Таблица 14. Степени выраженности ладонно-подошвенного синдрома NCI-CTCAE V. 5.

Степень 1	Степень 2	Степень 3
Минимальные клинические проявления: эритема, отек, гиперкератоз. Нет боли. Нет 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), физической активности (ходьба).

3.3. 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;
- Осмотр кожи ладоней и подошв на каждом визите пациента;
- Проинформировать пациента о мерах профилактики, необходимости ежедневно самостоятельно осматривать кожу ладоней и стоп, незамедлительно обращаться к врачу при появлении первых признаков ЛПС;
- Регулярно наносить смягчающий, увлажняющий крем на кисти и стопы (4–5 и более раз в день);
- Избегать вещества, раздражающие кожу (духи, алкоголь, сильнодействующие моющие средства и др.);
- 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 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. 15);
- 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 (ортопедическими) стельками;
- Избегать использования любых типов пластырей;
- Избегать длительно повторяющихся движений, вызывающих трение кожи, а также пребывание в одном положении в течение длительного времени;
- Давать в течение дня несколько раз возвышенное положение конечностям;
- 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;

- Использовать перчатки при домашней работе, приготовлении пищи;
- Аккуратно использовать полотенца, не растирать кожу;
- 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 15. 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	Пантенол 5%, 9%	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном)
Другие средства	Антиоксидантная гель-пленка 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
Нестероидные противовоспалительные средства	Диклофенак натрия 1%, гель, мазь	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день

3.4. Лечение ЛПС

При развитии ЛПС наиболее важным является правильная оценка степени выраженности. При ЛПС I степени терапия может быть продолжена, при ЛПС II–III степени необходимо прервать прием препарата до снижения ЛПС до I степени. Медикаментозная терапия ЛПС назначается в зависимости от степени выраженности ЛПС (табл. 16). При возобновлении приема цитостатика или таргетного препарата необходима редукция дозы, при этом следует руководствоваться инструкцией к конкретному препарату.

Таблица 16. 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-пленка 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.
2	Редукция дозы препарата ¹	ГКС, применяемые в дерматологии (II–IV класса активности)	Гидрокортизона бутират 0,1% Метилпреднизолона ацепонат 0,1% Бетаметазон 0,1%	Применять 2 раза в день на воспаленные участки
			Клобетазона бутират мазь 0,05% или крем 0,05%	Применять 1–2 раза в день на воспаленные участки (не более 28 дней).
			Флуметазона пивалат мазь или крем (1 г крема или мази — 0,0002 г флуметазона пивалата)	
		Обезболивающие средства	Лидокаин гель, спрей лидокаин асепт 10%	2–4 раза в день
3	Прекратить терапию до снижения токсичности до 1 степени, затем редукция дозы препарата ^{1,2}	ГКС в комбинациях	Комбинированные составы (ГКС + антибактериальный и/или антимикотический компонент)	Применять 2 раза в день на воспаленные участки (не более 14 дней).
		ГКС в комбинациях	Фиксированная комбинация (бетаметазон + кальципотриол)	Применять 2 раза в день на воспаленные участки
		Местные комбинированные антибактериальные средства (при сыпи III–IV степени) ¹	Бетаметазон + фузидовая кислота Гидрокортизон + неомицин + натамицин	Применять 2 раза в день на воспаленные участки (не более 14 дней).

Степень ЛПС	Редукция дозы противоопухолевого препарата	Категория средств	Препарат	Способ применения
3 (продолжение)		Антиаритмические препараты	Лидокаин гель 5%	Для обезболивания на воспаленные участки 2 раза в день

¹ Коррекцию доз противоопухолевой терапии необходимо проводить, руководствуясь инструкцией по применению противоопухолевого препарата.

² Лечение проявлений кожной токсической реакции должно быть согласовано с дерматологом.

4. ИЗМЕНЕНИЕ ВОЛОС

4.1. Алопеция

Алопеция (выпадение волос) развивается при введении многих цитостатических препаратов. При этом алопеция является одним из наиболее эмоционально окрашенных нежелательных явлений химиотерапии. Страх пациентов перед этой стигмой может явиться причиной отказа от химиотерапии. Помимо волос на голове могут быть затронуты волосы на лице и лобке, меньшее повреждение волос этих зон связано с тем, что в этих зонах фаза роста волоса фолликула короче. Ряд пациентов могут испытывать болезненность кожи волосистой части головы при прикосновении и боль. Отрастание волос обычно происходит в течение нескольких недель после прекращения противоопухолевой терапии. Отрастающие волосы могут отличаться по цвету (светлее или темнее) и структуре (вьющиеся) по сравнению с первоначальными. Ряд препаратов могут вызывать диффузное облысение (равномерное облысение по всей волосистой части головы): ингибиторы тирозинкиназы, ингибиторы BRAF, интерферон-альфа, тамоксифен. Механизм развития диффузного облысения до сих пор не ясен. Частота развития и интенсивность алопеции зависит от препарата: так, таксаны вызывают алопецию более чем у 80% пациентов, а антиметаболиты, например, 5-фторурацил, у 10–50%. Комбинация двух или более цитостатиков вызывает алопецию чаще, чем монотерапия. В настоящее время не существует эффективных лекарственных препаратов для профилактики и лечения алопеции, вызванной химиотерапией, относительной профилактической мерой является только охлаждение кожи головы.

Таблица 17. Частота развития алопеции при монотерапии различными противоопухолевыми препаратами.

Высокая частота	Умеренная частота	Низкая частота
Циклофосамид Доксорубин Эпирубин Даунорубин Доцетаксел Паклитаксел Этопозид в/в Ифосфамид Топотекан Иринотекан Виндезин Винорелбин в/в	Блеомицин 5-фторурацил Цитарабин Гемцитабин Ломустин Мелфалан Тиофосфамид Винбластин Винкристин	Карбоплатин Цисплатин Капецитабин Кармустин Флударабин 6-меркаптопурин Метотрексат Митоксантрон Прокарбазин Винорелбин капс.
Сорафениб Вемуруфениб Регорафениб Дабрафениб Кабозатиниб Нилотиниб		

Учитывая значительный страх пациентов перед алопецией, отсутствие возможности профилактики и терапии, пациенты должны быть проинформированы об алопеции, обратимости алопеции, психологически подготовлены к потере волос. Целесообразно до потери волос дать пациенту советы по ношению парика и головных уборов. Позитивную роль могут играть пациентские сообщества. Охлаждающие шлемы для уменьшения выраженности алопеции при проведении химиотерапии могут быть использованы при запланированном ограниченном числе циклов химиотерапии. Их применение может уменьшить степень выраженности алопеции, но не предотвратить ее.

4.2. Гипертрихоз

Гипертрихоз — избыточный рост волос на любых участках тела и трихомегалия появляются после первых 1–2 месяцев терапии ингибиторами EGFR, и эти симптомы не ослабевают с течением времени; вместо этого они имеют тенденцию сохраняться в течение всего периода терапии. Характерным является рост длинных ресниц с неправильным направлением роста. Для удаления волос используют тримминг, химическую или лазерную эпиляцию.

Таблица 18. Степени выраженности поражения волос NCI–CTCAE V. 5.0.

	Степень 1	Степень 2
Алоpecia	Выпадение волос < 50% от нормы для этого человека, которое не очевидно издалека, но только при ближайшем рассмотрении; может потребоваться другая прическа, чтобы покрыть выпадение волос, но она не требует парика или кусочка волос для маскировки	Выпадение волос > 50% нормально для этого человека, что легко заметно для других; парик или кусок волос необходим, если пациент желает полностью замаскировать выпадение волос; связано с психосоциальным воздействием
Гипертрихоз	Увеличение длины, толщины или плотности волос, которое пациент либо способен замаскировать периодическим бритьем или удалением волос, либо недостаточно обеспокоен чрезмерным ростом, чтобы использовать любую форму удаления волос	Увеличение длины, толщины или густоты волос, по крайней мере, на обычных открытых участках тела, что требует частого бритья или использования эпиляции для маскировки; оказывает психосоциальное воздействие.

4.3. Дерматологические нежелательные проявления при терапии ингибиторами контрольных точек (ИКТ)

Иммуноопосредованные нежелательные явления (ИНЯ) — особый класс нежелательных явлений, возникающих при иммунотерапии злокачественных новообразований. Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны кожи могут развиваться в любой момент проведения терапии ИКТ. Сыпь чаще всего развивается на коже туловища и конечностей; ладони, стопы и голова, как правило, не поражаются.

Помимо развития специфических кожных проявлений могут также обостряться уже существующие кожные заболевания, такие как экзема, псориаз, розацеа, волчанка, герпес, пемфигоид, витилиго, гнездная алоpecia.

Таблица 19. Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны кожи.

Иммуноопосредованное нежелательное явление	Определение	Симптомы
Экзантемы	Высыпания на коже	Розеолезная, пятнистая (реже — пятнисто-папулезная, уртикарная, петехиальная) сыпь преимущественно на туловище и конечностях, зуд кожи с элементами сыпи или без них
Синдром Лайелла	Крайняя форма кожной токсичности — токсический эпидермальный некролиз	Буллезные сливающиеся элементы, как правило: эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых
Синдром Стивенса–Джонсона	Тяжелый пузырьный кожно-слизистый синдром, вызывающий поражение как минимум 2 участков слизистой оболочки	Эритематозные папулы, везикулы темного цвета, пурпура, мишеневидные очаги, чаще на лице и туловище. Отмечается также поражение слизистых, иногда — конъюнктивы.

Таблица 20. Степени выраженности дерматологических иммуноопосредованных нежелательных явлений.

иНЯ	Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Сыпь	Папулы и/или пустулы, поражение тела < 10%; сопровождается или не сопровождается кожным зудом или болезненностью	Папулы и/или пустулы; поражение тела 10–30%; сопровождается или не сопровождается кожным зудом или болезненностью; отрицательное психологическое воздействие; ограничение активности	Папулы и/или пустулы; поражение тела > 30%; сопровождается или 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
Синдром Лайелла, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	–	–	–	Шелушение кожных покровов, покрывающее > 30% площади поверхности тела, с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура или отслоение кожи)
Синдром Стивенса–Джонсона (ССД)	–	–	Отслойка кожи менее 10% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)	Отслойка 10–30% поверхности тела с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых)

Принципы лечения иммуноопосредованных нежелательных явлений со стороны кожи изложены в разделе «Практические рекомендации по управлению иммуноопосредованными нежелательными явлениями».