

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

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-42

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

При проведении лекарственной терапии опухолей могут развиваться различные дерматологические реакции. Кожная токсичность может сопровождаться болью, причиняющей дополнительные страдания пациентам, а при локализации на открытых участках кожи воспринимается как уродующая их внешность, что значительно ухудшает качество жизни. Дерматологические реакции вызывают многие таргетные препараты. Наиболее часто дерматологические реакции вызывают ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста (EGFR), это классовый эффект всех ингибиторов EGFR, связанный с ингибированием физиологических сигналов EGFR в коже. Кожную токсичность может вызывать ряд противоопухолевых химиопрепаратов, к примеру, алопеция характерна для большинства цитостатических препаратов. При терапии ингибиторами EGFR дерматологические реакции развиваются в разные сроки (табл. 1).

Цитирование: Королева И.А., Болотина Л.В., Гладков О.А., Горбунова В.А., Круглова Л.С., Манзюк Л.В. и соавт. *Практические рекомендации по лекарственному лечению дерматологических реакций у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10).42*

Таблица 1. Виды дерматологических реакций

Дерматологическая реакция	Группа препаратов или препарат	Сроки развития дерматологической реакции после начала терапии	Профилактика и лечение
Акнеподобная сыпь	Ингибиторы EGFR	2-3 недели	Да
Ксероз/трещины кожи	Ингибиторы EGFR	5 и более недель	Да
Изменения ногтей: паронихия	Ингибиторы EGFR	5 и более недель	Да
Изменение ногтей: онихолизис	Химиопрепараты: Доцетаксел	6 и более недель	Нет
Изменения волос: трихомегалия, гипертрихоз	Ингибиторы EGFR	5 и более недель	Тримминг, химическая или лазерная эпиляция
Алопеция	Химиопрепараты	2-4 недели	Нет
Ладонно-подошвенный синдром	Ингибиторы EGFR		Да
	Химиопрепараты: Капецитабин, Липосомальный доксорубицин и др.		Да

1. ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ТЕРАПИИ ИНГИБИТОРАМИ EGFR

1.1. Акнеподобная сыпь (макуло-папулезные 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. Обычно после 2-4 месяцев терапии ингибитором EGFR интенсивность сыпи уменьшается. Акнеподобные высыпания представлены папулезными элементами (бесполостное кожное образование, возвышающееся над поверхностью кожного покрова, диаметром менее 5 мм) и пустулами (полостное кожное образование, возвышающееся 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. При прекращении терапии ингибитором EGFR сыпь полностью исчезает через 4-6 недель, не оставляя рубцов.

1.1.1. Диагностика

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

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

Степень 1	Степень 2	Степень 3	Степень 4
Папулы и/или пустулы, поражение тела < 10%; сопровождается 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

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

Первым симптомом, появляющимся в первые 2–3 недели терапии, является акнеподобная папуло-пустулезная сыпь, часто сопровождающаяся зудом 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.

1.1.2. Профилактика (памятка для пациентов доступна на сайте rosoncology.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.).
- 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).

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

Категория средств	Препарат	Способ применения
Увлажняющий крем	-	Наносить на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь утром ежедневно
Кортикостероид для местного применения	Гидрокортизоновая мазь 1 %	Наносить перед сном на лицо, руки, ноги, шею, спину и грудь (площадь не более 20% поверхности тела)
Солнцезащитный крем	Средства с солнцезащитным фильтром SPF > 20, PPD > 1/3 SPF	Наносить перед выходом на улицу на открытые участки тела в период весна-осень
Системные антибиотики	Доксициклин капсулы 100 мг*	Принимать 1 раз в сутки внутрь длительно

* Доксициклин 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 3 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 при проведении адекватной профилактики развивается сыпь 1–2 степени, то следует продолжить терапию ингибитором EGFR, прекратить использование гидрокортизона наружно, продолжить использование увлажняющих и солнцезащитных средств (табл. 4) и назначить терапию местным антибактериальным средством (табл. 5). При выраженном отеке и зуде кожи лица назначается комбинированный препарат, содержащий кортикостероид и антибактериальный компонент, пимекролимус или такролимус 2 раза в день.

При появлении сыпи 3–4 степени, следует прервать терапию ингибитором EGFR до стихания сыпи до 1–2 степени. Показана консультация дерматолога. Продолжить профилактическую терапию акнеподобной сыпи (табл. 4) и назначить терапию местным антибактериальным средством и доксициклином, если пациент не получал его раньше (первые сутки 200 мг затем по 100 мг 2 раза в сутки) (табл. 5). Редукция доз ингибиторов EGFR при возобновлении терапии следует проводить согласно инструкции к каждому препарату.

В отдельных случаях можно не прерывать терапию ингибитором EGFR при сыпи 3 степени (более 30% поверхности тела), если она не сопровождается значимым снижением качества жизни.

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

Категория средств	Препарат	Способ применения
Дерматотропные средства, антагонист кальциневрина (при сыпи всех степеней при выраженном отеке и зуде)	Пимекролимус крем 1%	При выраженном отеке и зуде кожи лица наносить на кожу лица 2 раза в день
	Такролимус мазь 0,1%	
Топический кортикостероид + 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
Кортикостероид для системного применения (при выраженном зуде)	Бетаметазона динатрия фосфат раствор 1 мл (0,0053 г бетаметазона динатрия фосфата)	1–2 мл внутримышечно один раз в день, на 2-е и 3-е сутки после введения ингибитора EGFR
Местные антибактериальные средства (при сыпи 1–2 степени)	Метронидазол крем 1%	Наносится на кожу тонким слоем и слегка втирается 1–2 раза в день
	Клиндамицин гель для наружного применения (в 1 г геля — 10 мг клиндамицина)	Наносится на кожу тонким слоем и втирается 1–2 раза в сутки
	Эритромицин и ацетат цинка. Порошок для приготовления раствора для наружного применения в комплексе с растворителем	Раствор наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в сутки
	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 3–4 степени) *	Эритромициновая мазь 10 000 ЕД в 1 г	Наносится на кожу тонким слоем 2 раза в сутки. Длительность использования эритромициновой мази не должна превышать 2 месяца
	Бацитрацин и неомицин мазь: 250 ЕД бацитрацина и 5000 ЕД неомицина в 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 3–4 степени) **	Доксициклин капсулы 100 мг	По 1 капсуле внутрь 2 раза в сутки
Местные антисептические средства (при трещинах кожи)	Пантенол 5%, 9%	Наносить на трещины кожи 2 раза в день, возможно под окклюзионную повязку
Комбинированный кортикостероид для местного применения (при акнеподобной сыпи, при паронихии)	Гидрокортизон+ неомицин+натмицин крем	Наносится тонким слоем на пораженный участок кожи 2 раза в сутки

Категория средств	Препарат	Способ применения
Противомикробное комбинированное средство (при болезненных трещинах кожи, паронихии)	Офлоксацин 1% + метилурацил 4% + лидокаин 3%	Наружно 1 раза в день
Антисептики (при трещинах кожи, паронихии)	Хлогексидин раствор 0,05%	Наружно 2–3 раза в день
Антисептики (при паронихии)	Нитрат серебра, карандаш медицинский	Точно на пораженный участок 1 раз день

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

** Рекомендована консультация дерматолога

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

- Консультация хирурга;
- Системная антибиотикотерапия (табл. 5) (препараты резерва: цефалоспорины, фторхинолоны);
- Мазь с антибиотиком (табл. 5);
- Солевые компрессы: 100 г каменной или морской соли на 1 л воды комнатной температуры или температуры тела. Продолжительность 15 минут, 2–3 компресса 3 раза в день, несколько дней. Нельзя накрывать целлофаном или низкопропускной тканью. После каждого компресса повторно наносить мазь с антибиотиком.
- При возникновении суперинфекции рекомендовано проведение бактериологического исследования и системной антибиотикотерапии по результатам бактериологического исследования.
При развитии трещин кожи рекомендовано:
- Антисептики;
- Для лечения инфицированных трещин применяют мазь с антибиотиком или пантенол 5%, 9% (табл. 5).

1.2. 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.

1.2.1. Профилактика паронихий

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

1.2.2. Лечение паронихий

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

2. ЛАДОННО-ПОДОШВЕННЫЙ СИНДРОМ

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

Помимо ЛПС выделяют ладонно-подошвенную кожную реакцию (hand-foot skin reaction, HFSR). HFSR зависит от дозы и локализуется в областях давления или трения на коже, таких как пятки, плюсневые 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 6. Частота возникновения ЛПС

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

2.1. Факторы риска развития ЛПС

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

2.2. Диагностика

Химиопрепараты вызывают ЛПС за счет токсического действия и преимущественно вызывают эритему и десквамацию кожи 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 ЛПС в зависимости от группы препаратов, вызвавшего его

Препараты	Химиопрепараты		Мультикиназные ингибиторы и BRAF-ингибиторы
	Таксаны	Антрациклины и антиметаболиты	
Предвестники	Дизестезия или парестезия (покаывание, онемение), гиперчувствительность к горячему (воде, предметам)		
Клинические проявления	Отёк, пятнисто-папулезные высыпания, эритема	Эритема, отёк, 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 Кебнера*: дистальные фаланги пальцев, выпуклые части стопы, область межфаланговых сочленений, боковые поверхности пальцев.
Изменения ногтей	Онихолизис	Гиперкератоз	Подногтевые гематомы

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

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

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

2.3. Профилактика ЛПС

- Осмотр кистей и стоп пациента до начала терапии. При выявлении факторов риска (гиперкератоз, экзема, грибковые заболевания и др.) пациент должен быть проконсультирован дерматологом для определения сопутствующей терапии.
- 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.
- Регулярно наносить смягчающий, увлажняющий крем на кисти и стопы (4–5 и более раз в день).
- Избегать веществ, 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. 9).
- Рекомендовать пациенту носить только хлопчатобумажное бельё (толстые носки, перчатки) и комфортную обувь, исключающую чрезмерное сжатие стопы. Обувь должна быть из натуральных материалов, хорошо вентилируемая (исключить кроссовки), с мягкими (ортопедические) 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 9. Профилактическая медикаментозная терапия ладонно-подошвенного синдрома

Категория средств	Препарат	Способ применения
Увлажняющий крем	–	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном)
Другие разные средства	Пантенол 5%, 9%	Наносить на кожу ладоней и подошв 2 раза в день (после ванны, перед сном)
Другие разные 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

2.4. Лечение ЛПС

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

Таблица 10. Медикаментозная терапия ладонно-подошвенного синдрома

Степень ЛПС	Редукция дозы противоопухолевого препарата	Категория средств	Препарат	Способ применения
1	Нет	Керотолитический 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 гелевая 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
Увлажняющие, репаративные покрытия	Силиконовые повязки Гидрогели Защитные пленки (биополимерные) Сетчатые покрытия Пористые покрытия	2 раза в день		
2	Редукция дозы препарата*	Глюкокортикоиды, применяемые в дерматологии	Гидрокортизона-17-бутират Метилпреднизолона ацепонат Бетаметазон	Наносить 2 раза в день на воспаленные участки
			Клобетазона бутират мазь 0,05% или крем 0,05%	Наносить 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

Степень ЛПС	Редукция дозы противоопухолевого препарата	Категория средств	Препарат	Способ применения
3	Прекратить терапию до снижения токсичности до 1 степени, затем редукция дозы препарата* **	Кортикостероид в комбинациях	Комбинированные составы (кортикостероиды+ антибактериальный и/или антимикотический компонент)	Наносить 2 раза в день на воспаленные участки (не более 14 дней)
		Кортикостероид в комбинациях	Фиксированная комбинация (бетаметазон+ кальципотриол)	Наносить 2 раза в день на воспаленные участки
		Местные комбинированные антибактериальные средства (при сыпи 3-4 степени) *	Бетаметазон+ фузидовая кислота Гидрокортизон+ неомицин+ натамицин	Наносить 2 раза в день на воспаленные участки (не более 14 дней)
		Местный анестетик	Лидокаин гель 5%	Для обезболивания. на воспаленные участки 2 раза в день

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

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

3. АЛОПЕЦИЯ

Алоpecia (выпадение волос) развивается при введении многих цитостатических препаратов. При этом алоpecia 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 волосяного 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 ало-

пеции, вызванной химиотерапией, относительной профилактической мерой является только охлаждение кожи головы.

Таблица 11. Частота развития алопеции при монотерапии различными противоопухолевыми препаратами

Высокая частота	Умеренная частота	Низкая частота
Циклофосфамид Доксорубин Эпирубицин 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 Метотрекат Митоксантрон Прокарбазин Винорелбин капс.
Сорафениб Вемулофениб Регорафениб Дабрафениб Кабозатиниб Нилотиниб		

Учитывая значительный страх пациентов перед алопецией, отсутствие возможности профилактики и терапии, пациенты должны быть проинформированы об алопеции, её обратимости и психологически подготовлены к потере волос. Целесообразно до потери волос дать пациенту советы по ношению парика и головных уборов. Позитивную роль могут играть пациентские сообщества.

4. ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ 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, гемфиноид, витилиго, алопеция.

Таблица 12. Иммуноопосредованные нежелательные явления со стороны кожи

Иммуноопосредованное нежелательное явление	Определение	Симптомы
Экзантемы	Высыпания на коже	Розеолезная, пятнистая (реже — пятнистопапулезная, уртикарная, петехиальная) сыпь преимущественно на туловище и конечностях, зуд кожи с или без элементов сыпи

Синдром Лайела	Крайняя форма кожной токсичности — токсический эпидермальный некролиз	Буллезные сливающиеся элементы, как правило: эритема, пурпура, контактная отслойка эпидермиса, мукозит, отслойка слизистых
Синдром Стивена–Джонса	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 13. 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 Лайела, токсический эпидермальный некролиз (ТЭН)	–	–	–	Шелушение кожных покровов, покрывающее > 30% площади поверхности тела, с сопутствующими симптомами (эритема, пурпура или отслоение кожи)
Синдром Стивена–Джонса (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».