

Поражение периферической нервной системы, ассоциированное с приемом лекарственных средств

А. С. Чиричкин, И. В. Ситкали, О. В. Колоколов

Полиневропатии (ПНП) являются одним из наиболее распространенных заболеваний периферической нервной системы, в различных популяциях ими страдают 5–8% населения [1]. Диагностика ПНП как синдрома (топическая диагностика) обычно не вызывает у клиницистов значительных сложностей, однако затруднения нередко возникают при определении этиологии и нозологической принадлежности ПНП. Так, по данным D. Lubes, рутинное обследование пациентов с характерными для ПНП клиническими проявлениями позволяет установить этиологию заболевания только в 69% случаев [2].

Причины развития ПНП крайне разнообразны и включает в себя: интоксикации (воздействие промышленных токсинов и солей тяжелых металлов, употребление наркотических препаратов и злоупотребление алкоголем), инфекционные заболевания (вирусные, например ВИЧ, и бактериальные, например бруцеллез), системные заболевания соединительной ткани, дефицит витаминов, особенно группы В (В₆, В₁₂ и др.), злокачественные новообразования (лейкозы, лимфогранулематоз и др.), эндокринные заболевания (заболевания щитовидной железы, сахарный диабет и др.), а также ятрогенное воздействие лекарственных препаратов (антибактериальных, в том числе противотуберкулезных и антиретровирусных препаратов, антиаритмических и гиполипидемических средств и др.), сывороток и вакцин [3].

В настоящее время достаточно изучены метаболические, дизиммунные, наследственные и паранеопластические ПНП, в то время как вопросы патогенеза, критерии своевременной диагностики и способы коррекции ПНП, вызванных действием лекарственных препаратов, нуждаются в дальнейшей разработке.

В русскоязычной научно-медицинской литературе при описании поражения периферической нервной системы, обусловленного действием лекарственных препаратов, используют ряд различных терминов: «медикаментозная», «лекарственная», «токсическая» или «ятрогенная» ПНП. В зарубежной литературе принято использовать единое обозначение — «drug-induced peripheral neuropathy (DIPN)» (лекарственно индуцированные нейропатии). DIPN представляют собой поражение периферической нервной системы в результате действия какого-либо химического вещества, применяемого для профилактики, лечения или диагностики заболевания [4].

Лекарственные ПНП, обусловленные периферической нейротоксичностью применяемых медикаментов, приводят к значительному снижению качества жизни пациентов, что зачастую обуславливает необходимость отмены терапии. DIPN составляет около 4% всех ПНП [5]. Среди лекарственных ПНП наиболее распространенными являются ПНП, индуцированные химиотерапией (chemotherapy-induced peripheral neuropathy; CIPN), которые встречаются у 60% пациентов, получающих лечение такими препаратами [6].

Симптомы ПНП возникают через несколько недель или месяцев от начала лечения и обусловлены накоплением нейротоксинов в пиковых концентрациях [5]. ПНП обычно полностью обратима после прекращения лечения, однако в литературе описаны частично обратимые и потенциально необратимые DIPN, характеризующиеся наличием стойкого сенсорного дефицита, при редком вовлечении моторных волокон [7].

В основе патогенеза DIPN лежат три основных механизма: аксональная дегенерация, сегментарная демиелинизация и повреждение нейронов. Химические вещества также могут воздействовать на различные структуры нейронов и окружающих их клеток (глиальных клеток и макрофагов), что приводит к структурным и функциональным изменениям. Например, бортезомиб, паклитаксел, платина и винкристин могут быть токсичными в отношении митохондрий, причем бортезомиб также воздействует на эндоплазматический ретикулум, микротрубочки и миелиновую оболочку ганглиев дорсальных корешков [8].

В настоящее время наиболее изучен патогенез возникновения CIPN. В основе повреждения периферических нервов описаны следующие механизмы: ковалентная модификация, повреждение органелл, внутриклеточное воспаление, нарушение аксонального транспорта и каналопатии [9].

Ковалентная модификация вызывает патологию путем модификации ДНК, особенно препаратами, содержащими платину. Исследование с применением цисплатина, платиносодержащего препарата, показало, что он связывается с нейрональной ДНК ганглиев спинномозговых корешков в 10 раз сильнее, чем нейроноподобные делящиеся клетки. Платина накапливается в периферических нейронах, ковалентно связывается с ДНК и нарушает процессы репликации, что в конечном итоге приводит к апоптозу и развитию сенсорной невропатии [10].

Повреждение органелл связано в основном с повреждением митохондриальной и эндоплазматической сети. Химиотерапевтические препараты группы таксанов приводят к деполяризации микротрубочек и нарушают проницаемость митохондриального и эндоплазматического ретикула [11].

Внутриклеточное воспаление связано с повреждением органелл и апоптозом нейронов, что приводит к общему воспалительному процессу в нерве.

Нарушение аксонального транспорта возникает при деполяризации микротрубочек, повреждении органелл, вызванных такими препаратами, как паклитаксел, цисплатин и бортезомиб [12]. Бортезомиб продлевает ингибирование протеасом, а также увеличивает полимеризацию α -тубулина, что приводит к гибели быстро делящихся клеток [12].

Каналопатии возникают в результате нарушения полимеризации микротрубочек и последующей дисрегуляции кальциевых каналов. Натриевые каналы также могут повреждаться при действии некоторых препаратов. Например, оксалиплатин увеличивает ток натрия и продлевает рефрактерный период, при этом не влияя на калиевые каналы [13].

Довольно часто DIPN возникают при назначении амиодарона, статинов, химиотерапевтических препаратов, некоторых антибиотиков и иммуносупрессивных препаратов [4].

Амиодарон является антиаритмическим препаратом III класса, используется в основном для лечения предсердной и желудочковой аритмий. Основные побочные эффекты препарата включают гепатотоксичность, поражение органа зрения, щитовидной железы и органов дыхания. Первоначально сообщалось, что препарат обладает сильной нейротоксичностью, приводит к обратимой ПНП, возникающей при поддерживающей дозе 600 мг/день [14, 15]. Однако это не подтвердилось при последующих исследованиях. Так, в исследовании среди 707 пациентов, проходивших лечение в клинике Майо с 1996 по 2008 гг. и получавших амиодарон, только у двух пациентов развилась периферическая невропатия [16]. Недавнее исследование, изучающее использование амиодарона у 45 173 пациентов, выявило, что частота возникновения DIPN составляет 2,38 на 1000 человек в год [17]. Доказано, что факторами риска развития ПНП являются увеличение поддерживающих доз амиодарона с 200 мг до 600 мг/сутки и значительная продолжительность медикаментозной терапии.

Статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим-А-редуктазы) — препараты с доказанной обратимой периферической нейротоксичностью. Ряд когортных исследований подтверждает связь между приемом статинов и развитием ПНП. Доказана связь между приемом симвастатина, правастатина и флувастатина и развитием ПНП [18]. В 2002 г. D. Gaist и соавт. в исследовании обнаружили, что из 1084 пациентов с диагнозом ПНП заболеваемость была выше у пациентов, получавших статины более двух лет [19]. Однако проведенный в 2017 г. метаанализ 3 104 случаев не выявил связи между применением статинов и повышенным риском развития ПНП [20].

В настоящее время патогенез статин-индуцированных ПНП до конца не изучен. Имеются данные о том, что ингибирование синтеза холестерина и изменения мембранной функции нарушают синтез убихинона, что впоследствии нарушает процессы энергетического обмена в нейронах [19].

CIPN является одним из специфических системных осложнений химиотерапии (ХТ), в том числе и новыми цитостатиками различных классов: паклитаксела, доцетаксела, винорельбина, оксалиплатина и др. (табл. 1).

Группа препаратов	Доза, вызывающая DIPN	Распространенность	Факторы риска	Патогенез	Тип ПНП
Алкалоид барвинка	2 мг	Всего — до 96%, тяжелые формы — до 37%	Высокая однократная доза, кумулятивная доза	Повреждение микротрубочек и нарушение аксонального транспорта	Сенсорная ПНП, преимущественное поражение дистальных отделов нижних конечностей
Препараты платины	60 мг/м ²	30–40%	Высокая однократная доза, кумулятивная доза; продолжительность лечения (оксиплатин)	Цисплатин, оксиплатин (хронические ПНП): связь платины с ДНК и апоптоз нейронов; оксиплатин (острые ПНП): дисфункция вольтаж-зависимых натриевых каналов	Цисплатин: хроническая сенсорная ПНП; оксиплатин: острая и хроническая сенсорная ПНП
Бортезомиб, талидомид	Бортезомиб: 30 мг/м ² , талидомид: > 200 мг/сут	Бортезомиб: 37–64% (33% — тяжелые ПНП); талидомид: 23–70% (до 13% тяжелые ПНП)	Высокая однократная доза, кумулятивная доза; продолжительность лечения	Митохондриальная дисфункция, митохондриальное высвобождение кальция, приводящее к активации апоптотического каскада	Бортезомиб: сенсорная ПНП, вовлечение С-волокон, нейропатическая боль. Талидомид: сенсомоторная ПНП
Эпитопоны	> 40 мг/м ²	15–64%	Доза на 1 курс лечения, кумулятивная доза, продолжительность лечения	Повреждение микротрубочек	Сенсорная обратимая ПНП
Триоксид мышьяка	10 мг/сут	2–42%		Острое аксональное повреждение и сегментарная демиелинизация	Хроническая сенсомоторная ПНП
Таксаны	175 мг/м ² каждые три недели	До 30% при монотерапии; до 70% при комбинации с препаратами платины	Кумулятивная доза	Нарушение аксонального транспорта	Сенсорная ПНП, при тяжелых формах — моторно-сенсорная ПНП

По результатам метаанализа M. Seretny и соавт. установлено, что ПНП развивается у 61% пациентов через 1 месяц после окончания ХТ, у 60% и 30% больных — через 3 и 6 месяцев после ХТ соответственно [21]. Острая нейротоксичность наиболее часто развивается при лечении оксалиплатином и таксанами. Клинически это

проявляется развитием холодовой ПНП [22].

Помимо острой нейротоксичности, ПНП обусловлены кумулятивными эффектами цитостатиков [23, 24]. В типичных случаях развивается дозозависимая сенсорная ПНП. Так, по данным ряда исследований ПНП возникает у 25–40% пациентов после достижения кумулятивной дозы цисплатина 300–600 мг/м², паклитаксела — 350 мг/м² [25, 26].

Алкалоиды барвинка (винкристин, винбластин, виндезин, винорелбин и винфлунин) используются для лечения гематологических и лимфатических злокачественных новообразований, а также солидных опухолей. Среди препаратов этого класса винкристин обладает наибольшей нейротоксичностью, хотя описаны случаи DIPN у пациентов, получавших винорелбин и винбластин [27]. ПНП обычно начинается с поражения дистальных отделов нижних конечностей и прогрессирует проксимально. Сенсорные волокна поражаются раньше и более грубо, нежели двигательные. Начальными проявлениями индуцированной винкристином ПНП является ослабление глубоких рефлексов с последующими нарушениями чувствительности [28, 29]. Более высокая однократная доза и кумулятивная доза препарата являются прогностическими факторами риска развития CIPN.

Препараты платины приводят к развитию хронических сенсорных ПНП, обусловленных накоплением платины в ганглиях дорсального корешка, и встречаются у 30–40% пациентов, получавших оксалиплатин и цисплатин [30, 31]. Оксалиплатин вызывает острую сенсорную ПНП, клинически проявляющуюся развитием холодовой ПНП. Риск развития CIPN также связан с высокой кумулятивной дозой, клинически может наблюдаться тенденция к нарастанию симптомов ПНП через 3–6 месяцев после прекращения лечения.

Талидомид и бортезомиб — препараты, применяемые при лечении множественной миеломы. Более высокие кумулятивные дозы и более длительные сроки лечения являются факторами риска развития DIPN. Заболеваемость ПНП составляет 23–70% при лечении талидомидом, 37–64% среди пациентов, получающих бортезомиб [32, 33]. Оба препарата вызывают преимущественно сенсорную ПНП, но при лечении талидомидом характерно наличие выраженных парестезий, легких моторных нарушений. Бортесомиб проявляется дистальной ПНП, характерно вовлечение С-волокон, проявляющееся нейропатической болью в нижних конечностях [34].

В основе патогенеза CIPN при применении бортезомиба лежит митохондриальное высвобождение кальция, приводящее к активации апоптотического каскада и дестабилизации микротрубочек. Исследование Y. Yin и соавт. показало, что бортезомиб-индуцированная ПНП обусловлена активацией фактора транскрипции 3 (ATF3) в нейронах дорсального корешкового ганглия [35].

Эпотилоны, такие как иксабепилон, используются в лечении прогрессирующего рака молочной железы, а также рефрактерного рака простаты. Факторы риска развития DIPN включают дозу за цикл лечения, длительность инфузии и кумулятивную дозу [28]. ПНП преимущественно сенсорная и развивается до 64% случаев при монотерапии метастатического рака молочной железы [36].

Триоксид мышьяка (ATO) используется при лечении острого промиелоцитарного лейкоза (APL). Частота CIPN составляет 10,3% после терапии ATO [37]. Патогенез ПНП не изучен, описаны случаи острой аксонопатии с сегментарной демиелинизацией и дефицитом тиамина [38].

Таксаны (паклитаксел и доцетаксел) назначают при терапии прогрессирующего рака яичников и молочной железы. Увеличение частоты и дозы, а также кумулятивная доза увеличивает риск CIPN, вызванных таксанами, но у большинства пациентов наблюдается улучшение симптомов ПНП или полное исчезновение через 6 месяцев после окончания лечения. DIPN встречаются в 30% случаев, когда паклитаксел вводят в качестве монотерапии при лечении рака молочной железы. При использовании в более низкой дозе и в сочетании с карбоплатином для лечения рака яичников, заболеваемость снижается до 6%. При сочетании паклитаксела с препаратами платины частота ПНП достигает 70% [16].

Применение ряда антибактериальных препаратов, таких как изониазид, этамбутол, рифампин, пиразинамид, линезолид, при лечении туберкулеза ассоциировано с развитием DIPN.

Изониазид препятствует синтезу витамина B₆, что и является механизмом возникновения ПНП. Согласно публикации J. J. van der Watt и соавт., риск развития DIPN зависит от дозы, так ПНП развилась у 2–12% пациентов, получавших низкие или стандартные дозы изониазида (3–5 мг/кг/день), а среди пациентов, получавших высокие дозы (16–25 мг/кг/день), она была выявлена у 44% пациентов [39].

Побочным действием применения этамбутола со стороны периферической нервной системы является неврит зрительного нерва. Этамбутол хелатирует цинк, влияет на митохондриальные металлсодержащие ферменты в нейронах сетчатки. Симптомы обычно развиваются через несколько месяцев после начала лечения и выражаются двусторонней потерей зрения, которая в основном обратима [40]. Р. А. Koul и соавт. установили, что токсичность зависит от дозы, так, оптический неврит у пациентов, принимавших > 35 мг/кг/сут, 25 мг/кг/сут и 15 мг/кг/сут, развивался в 18%, 6% и < 1% случаев соответственно [41].

DIPN является редким осложнением длительного применения метронидазола. Описаны случаи сенсорной

обратимой ПНП у пациентов с болезнью Крона, получавших метронидазол в дозе 15–20 мг/кг/сут в течение 1 месяца [42].

Иммуносупрессанты различных классов вызывают DIPN. Биологические препараты, такие как адалимумаб, инфликсимаб и этанерцепт, представляют собой фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), могут вызывать аутоиммунные заболевания, такие как синдром Гийена–Барре (СГБ), синдром Миллера Фишера, хроническая демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) и другие. S. J. Shin и соавт. описали случай развития синдрома Миллера Фишера у 56-летнего пациента, получавшего терапию инфликсимабом по поводу ревматоидного артрита [43]. Также Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA) сообщили о СГБ у 15 пациентов, примерно через 4 месяца после начала терапии ингибитором ФНО- α . Девять пациентов получили инфликсимаб, пять — этанерцепт, и один пациент получил адалимумаб [43].

DIPN, вызванные интерферонами, встречаются редко, но описано несколько случаев, в которых интерферон альфа при лечении хронического гепатита вызвал ХВДП [44, 45]. Кроме того, описаны случаи ПНП, индуцированной интерфероном бета у пациентов с рассеянным склерозом [46].

Относительно новый препарат для лечения аутоиммунных заболеваний — лефлуномид, ингибирует пролиферацию Т-клеток и синтез пириимидина путем ингибирования дигидрооротатдегидрогеназы. Это также приводит к обратимой DIPN. A. Bharadwaj и N. Naqoon описали ПНП, развившуюся у 10% пациентов, получавших лефлуномид. Симптомы ПНП возникали примерно через 3 месяца после начала приема препарата, а прекращение приема препарата привело к купированию симптомов [47].

Ингибиторы нуклеозидной обратной транскриптазы (NRTIs) конкурируют с природными дезоксинуклеотидами за интеграцию в вирусную ДНК и являются неотъемлемой частью высокоактивной антиретровирусной терапии ВИЧ (БААРТ). NRTIs ПНП у пациентов с ВИЧ-инфекцией часто бывает многофакторной и ее трудно различить. Важными факторами являются низкий уровень CD4+ клеток, новообразования, высокая вирусная нагрузка. Патогенез ПНП полностью не изучен, связан с митохондриальной токсичностью с истощением мтДНК в Шванновских клетках, что приводит к демиелинизации прежде всего мелких волокон и развитию сенсорной ПНП. Существуют значительные различия между аналогами нуклеозидов: примерно у 1–2% пациентов, получавших диданозин, развивается тяжелая ПНП, в то время как такие препараты, как зидовудин или ламивудин, не вызывают достоверно ПНП.

DIPN как побочный эффект терапии леводопой болезни Паркинсона встречаются примерно у 55% пациентов. У 20% пациентов ПНП обусловлена кумулятивным воздействием леводопы более трех лет [48]. ПНП, развивающаяся на фоне приема леводопы, является сенсорной, аксонального типа, которая имеет тенденцию к бессимптомному течению [49]. Риск развития DIPN возрастает с приемом более высоких доз. Риск особенно высок при приеме леводопы в дозах выше 1500 мг/сут [50]. R. Ceravolo и соавт. доказали, что средняя доза у пациентов, не имеющих клинику ПНП, была 400 мг/сут, при этом средняя доза леводопы, ассоциированная с развитием ПНП, составила 700 мг/сут [51].

Патогенез леводопы-индуцированной ПНП связан с накоплением сывороточного гомоцистеина, метаболитов кобаламина и метилмалоновой кислоты, а также снижением уровня витамина B12 [48].

Частота развития ПНП у пациентов, получавших азолы, в литературе сильно различается. Так, V. Boussaud и соавт. описывают DIPN у 30% пациентов, получавших вориконазол [52], а C. G. Baxter и соавт. уровень заболеваемости ПНП выявили как 9% и 17% у пациентов, получавших вориконазол и итраконазол соответственно [53]. Повышенный риск ПНП был связан с более высокими дозами азолов, от 150–350 мг дважды в день [52, 53]. Тем не менее ряд исследований выявил DIPN, даже когда пациенты «находятся в терапевтическом окне» [53].

Чаще всего DIPN проявляется только умеренными сенсорными нарушениями и не требует дополнительной коррекции, кроме уменьшения дозы или полной отмены препарата, вызвавшего ПНП [16]. В тех случаях, когда ПНП вызывает значительное снижение качества жизни вплоть до инвалидизации, показана медикаментозная терапия, направленная в основном на лечение боли.

Препаратами выбора являются трициклические антидепрессанты, ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗС и СИОЗС), габапентин и прегабалин.

Обезболивающее действие amitriptилина связано с активацией нисходящего тормозного пути боли [54]. Лечение необходимо начинать с низких доз (10–25 мг) и медленно титровать до обезболивающего эффекта, главным образом из-за опасений по поводу неблагоприятных антихолинергических эффектов [55]. Хотя профиль риска для amitriptилина относительно низок, следует соблюдать меры предосторожности при назначении у пациентов с сопутствующими заболеваниями, такими как болезни сердца, глаукома и гиперплазия предстательной железы.

Габапентин и прегабалин имеют доказанную эффективность при лечении нейропатической боли. Их обезболивающее действие обусловлено подавлением пресинаптического тока кальция, необходимого для

высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров. Дозировка для габапентина обычно начинается с 150 мг два раза в день и в последующем может быть увеличена до 300 мг два раза в день.

Дулоксетин также активирует нисходящую систему подавления боли, увеличивая концентрацию серотонина и норадреналин в синаптической щели. Учитывая более низкий профиль риска, иногда он предпочтительнее, чем амитриптилин, для лечения нейропатической боли.

Зачастую нейропатическая боль при DIPN не поддается фармакологической терапии. В этой ситуации интервенционная терапия может быть рассмотрена как альтернативный вариант лечения. В ряде обзоров рассмотрены блокады нервов, стимуляция спинномозговых корешков (SCS), интратекальное введение лекарственных препаратов, а также нейрохирургические вмешательства [56].

Также для лечения нейропатической боли в качестве альтернативных методов рассматривается назначение витаминов и ряда других метаболических препаратов. В ходе ряда исследований показано, что эти лекарства могут значительно уменьшать нейропатическую боль. Альфа-липоевая кислота, ацетил-L-карнитин, бенфотиамин, метилкобаламин, гамма-линоленовая кислота, магний и капсаицин оказали значительное влияние на уменьшение нейропатических симптомов [57]. Комбинированная терапия с использованием L-метилфолата, пиридоксаль 5-фосфата и метилкобаламина в сочетании с габапентином или дулоксетином привела к уменьшению болевых симптомов на 26% по сравнению с 15% среди пациентов, получающих только габапентин или дулоксетин [58].

Кроме того, в последнее время проводится ряд разработок по профилактике DIPN в определенных классах химиотерапевтических соединений. Нейропатические побочные эффекты бортезомиба и таксанов, в частности, были ограничены одновременным приемом тамоксифена и ингибитора протеинкиназы C [59].

Собственные наблюдения

Нами была проведен анализ частоты возникновения и клинико-нейрофизиологических особенностей CIPN.

В исследование были включены пациенты с верифицированным диагнозом онкологического заболевания, находящиеся на лечении в отделениях противоопухолевой лекарственной терапии ГУЗ ОКОД за 2015–2018 гг.

В исследование были включены пациенты в возрасте 18 до 75 лет с гистологически подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования. Диагностика онкозаболевания основывалась на общих принципах диагностики злокачественных опухолей, включала в себя визуализацию объемного образования и морфологическое подтверждение по результатам гистологического исследования биопсийного материала. Стадия опухолевого процесса определялась с помощью международной классификации TNM (Tumor, Nodus, Metastasis).

Критериями не включения или исключения были: 1) ранее проводимая ХТ; 2) наличие метастатического поражения нервной системы (метастазов в головном и спинном мозге, а также в костях скелета и по ходу периферических нервных стволов), сопровождающегося выраженными неврологическими проявлениями; 3) возникновение других (кроме полиневропатии) заболеваний нервной системы, сопровождающейся стойким нарушением функций.

Все препараты, применяемые для медикаментозного лечения новообразований у пациентов исследуемой выборки, обладали экспериментально доказанной периферической нейротоксичностью.

В ходе исследования всем пациентам проводились:

- 1) объективный врачебный неврологический осмотр;
- 2) скрининговые лабораторные тесты для исключения других этиологических причин ПНП (общие клинические анализы, определение в крови уровня глюкозы, АЛТ, АСТ, билирубина, мочевины, креатинина, электролитов, протеинограмма, липидограмма, КФК, ЛДГ);
- 3) оценка симптомов ПНП по шкалам: TSS (Total Symptom Score), шкала неврологических расстройств (Neuropathy Disability Score, NDS);
- 4) оценка тревоги и депрессии (шкала тревоги и депрессии Hamilton);
- 5) нейрофизиологическое исследование (стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) периферических нервов верхних и нижних конечностей/игольчатая электромиография (ЭМГ) двух мышц).

Исследование включало несколько визитов:

1. Визит скрининга (визит 0), во время которого было определено соответствие пациента критериям включения/невключения в исследование.
2. При наличии критериев включения и при отсутствии критериев не включения был выполнен исходный визит (визит 1) — до начала ХТ, во время которого были проведены: клинический осмотр, скрининговые лабораторные тесты для исключения других этиологических причин ПНП, анкетирование больных по специальным шкалам, ЭНМГ/ЭМГ, оценка уровня тревоги и депрессии.
3. После исходного визита пациенты состояли на диспансерном учете и получали ХТ по традиционным схемам. Визиты 2 и последующие проводились сразу после окончания курса ХТ и через 3 месяца после нее.

В соответствии с критериями включения и невключения в исследование основную группу составили 32 пациента с верифицированными диагнозами онкологического заболевания, госпитализированные в отделения противоопухолевой лекарственной терапии ГУЗ ОКОД. Средний возраст пациентов $57 \pm 10,2$ года. Большинство пациентов составили женщины — 69%, мужчины — 31%. Давность заболевания составила в среднем $7 \pm 3,2$ месяца.

Наиболее частой локализацией первичной опухоли являлся толстый кишечник — 44%. На втором месте по частоте встречаемости — злокачественные новообразования молочной железы, которые составили 32%. Опухоли легких, почки и первично-множественный рак были зарегистрированы в каждом случае у 2 обследованных (по 6%). Злокачественные новообразования мочевого пузыря и лимфома встречались в единичных случаях (по 3%).

При оценке субъективных жалоб пациентов после проведенного курса ХТ преобладали жалобы на нарушение чувствительности, которые отмечались у 24 пациентов (75%) и вегетативные нарушения — 18 пациентов (56%). Жалобы на слабость и нарушение движений в конечностях выявлены у 6 обследуемых (19%). Жалобы на боль отмечались у 1 пациента (3%).

При количественной оценке чувствительных нарушений по шкале TSS средний индекс составил $4,9 \pm 2,8$.

При неврологическом осмотре также преобладали сенсорные нарушения. Так, нарушения поверхностной чувствительности определялось у 24 пациентов (75%). Тип нарушения чувствительности соответствовал полиневритическому только у 56% больных. У 18 пациентов (56%) выявлено нарушение глубокой чувствительности.

Двигательные нарушения отмечались в единичных случаях, у 3 пациентов (9%). Также выявлялась неравномерное снижение (выпадение) глубоких рефлексов, с преимущественным вовлечением нижних конечностей. Так, снижение глубоких рефлексов рук выявлено у 8 пациентов (25% случаев). Снижение коленных рефлексов отмечалось у 12 пациентов (38%). Ахилловы рефлекс были снижены у 19 пациентов (59%) и не вызывались у 5 больных (16%).

При количественной оценке клинической картины ПНП у половины обследуемых — 16 человек (50%) индекс NDS соответствовал тяжелой невропатии. У 10 пациентов (31%) выявлена умеренная невропатия.

При проведении нейрофизиологического обследования (стимуляционной ЭНМГ) после проведения ХТ у 75% пациентов выявлена аксональная невропатия с преимущественным вовлечением сенсорных волокон (табл. 2).

Нейрофизиологический паттерн ПНП после проведения ХТ				Таблица 2
Исследуемый нерв и нейрофизиологические характеристики	M ± SD	Min	Max	
Функциональные параметры проводимости по моторным волокнам				
<i>Abductor pollicis brevis, n. Medianus, C8 T1</i>				
Амплитуда М-ответа, мВ	$4,3 \pm 1,4$	1,7	7,3	
СПИ, м/с	$55,8 \pm 9,1$	42,8	78,9	
<i>Abductor digiti minimi, n. Ulnaris, C8 T1</i>				
Амплитуда М-ответа, мВ	$7,1 \pm 1,9$	2,8	10,6	
СПИ, м/с	$58,5 \pm 9,9$	44,6	89,0	
<i>Extensor digitorum brevis, n. Peroneus, L4 -S1</i>				
Амплитуда М-ответа, мВ	$1,8 \pm 1,3$	0	3,9	
СПИ, м/с	$46,6 \pm 8,7$	16,8	66,4	
<i>Abductor hallucis, n. Tibialis, L4-S1</i>				
Амплитуда М-ответа, мВ	$3,1 \pm 2,3$	0	8,7	
СПИ, м/с	$51,1 \pm 12,0$	35,2	96,4	
Функциональные параметры проводимости по сенсорным волокнам				
<i>N. Medianus, III dig.</i>				
Амплитуда S-ответа, мкВ	$3,6 \pm 2,8$	1,2	8,6	
СПИ, м/с	$56,8 \pm 10$	42,3	83,8	
<i>N. Ulnaris, V dig.</i>				
Амплитуда S-ответа, мкВ	$4,0 \pm 2,3$	1,2	11,4	
СПИ, м/с	$54,8 \pm 12,9$	44,1	85,4	
<i>N. Suralis, S1-S2</i>				
Амплитуда S-ответа, мкВ	$3,3 \pm 2,5$	0,4	12,4	
СПИ, м/с	$53,7 \pm 13,3$	39,1	68	

Группу сравнения составили 28 пациентов, сопоставимые с основной группой по полу, возрасту и характеру

проводимой ХТ. Данная группа пациентов получала метаболическую терапию (препараты тиоктовой кислоты, высокие дозы витаминов группы В, L-карнитин) на фоне всего курса лечения.

При количественной оценке клинической картины ПНП после проведенного курса ХТ в данной группе пациентов практически у половины обследуемых (44%) индекс NDS соответствовал умеренной невропатии. В 22% случаев выявлена тяжелая невропатия.

Таким образом, при сравнении этих двух групп выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) уменьшение количества возникновения тяжелых невропатий на фоне проводимой метаболической терапии.

Заключение

DIPN являются достаточно распространенными формами ПНП, диагностика которых зачастую крайне сложна. DIPN часто развиваются у пациентов с сопутствующими факторами риска ПНП, такими как сахарный диабет, аутоиммунные, инфекционные заболевания, что требует настороженности со стороны лечащих врачей. Появление или нарастание симптомов ПНП через месяц и более после назначения лекарственных препаратов требует исключения DIPN. Профилактика DIPN особенно важна, так как нередко приводит к уменьшению дозы или полной отмене патогенетической терапии. В то время как многие фармакологические методы лечения показали свою эффективность, во многих случаях DIPN остаются рефрактерными к лечению.

Литература

1. Hanewinkel R., Drenthen J., van Oijen M. et al. Prevalence of polyneuropathy in the general middle-aged and elderly population // *Neurology*. 2016; 87: 1892–1898.
2. Lubec D., Müllbacher W., Finsterer J. Diagnostic work-up in peripheral neuropathy: an analysis of 171 cases // *Postgrad Med J*. 1999, Dec, 75 (890): 723–727.
3. Azhary H., Farooq M. U., Bhanushali M. et al. Peripheral neuropathy: differential diagnosis and management // *Am Fam Physician*. 2010; 81 (7): 887–892.
4. Mark R. J., Ivan Urits, John Wolf et al. Drug-Induced Peripheral Neuropathy, A Narrative Review // *Current Clinical Pharmacology*. 2019; 14 (1): 1574–8847.
5. Green S., Holton A. Drug-induced peripheral neuropathy // *Adverse Drug React Bull*. 2016, Oct; 300 (1): 1159–1162.
6. Ma J., Kavelaars A., Dougherty P. M. et al. Beyond symptomatic relief for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Targeting the source // *Cancer*. Wiley-Blackwell. 2018, Jun; 124 (11): 2289–2298.
7. Windebank A. J., Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy // *J Peripher Nerv Syst* 2008; 13: 27–46.
8. Ferrier J., Pereira V., Busserolles J. et al. Emerging trends in understanding chemotherapy-induced peripheral neuropathy // *Curr. Pain Headache Rep*. 2013; 17: 364.
9. Cashman C. R., Höke A. Mechanisms of distal axonal degeneration in peripheral neuropathies // *Neurosci Lett*. Elsevier. 2015, Jun; 596: 33–50.
10. McDonald E. S., Randon K. R., Knight A. et al. Cisplatin preferentially binds to DNA in dorsal root ganglion neurons in vitro and in vivo: a potential mechanism for neurotoxicity // *Neurobiol Dis*. Academic Press. 2005, Mar, 18 (2): 305–313.
11. Kidd J. F., Pilkington M. F., Schell M. J. et al. Paclitaxel affects cytosolic calcium signals by opening the mitochondrial permeability transition pore // *J Biol Chem*. American Society for Biochemistry and Molecular Biology. 2002, Feb; 277 (8): 6504–6510.
12. Meregalli C., Chiorazzi A., Carozzi V. A. et al. Evaluation of tubulin polymerization and chronic inhibition of proteasome as cytotoxicity mechanisms in bortezomib-induced peripheral neuropathy // *Cell Cycle*. 2014, Feb; 13 (4): 612–621.
13. Adelsberger H., Quasthoff S., Grosskreutz J. et al. The chemotherapeutic oxaliplatin alters voltage-gated Na (+) channel kinetics on rat sensory neurons // *Eur J Pharmacol*. 2000 Oct; 406 (1): 25–32.
14. Raeder E. A., Podrid P. J., Lown B. Side effects and complications of amiodarone therapy // *Am Heart J*. 1985; 109: 975–983.
15. Charness M. E., Morady F., Scheinman M. M. Frequent neurologic toxicity associated with amiodarone therapy // *Neurology*. 1984; 34: 669–671.
16. Vilholm O. J., Christensen A. A., Zedan A. H. et al. Drug-Induced Peripheral Neuropathy // *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014; 115 (2): 185–192.
17. Wu C., Tcherny-Lessenot S., Dai W. et al. Assessing the Risk for Peripheral Neuropathy in Patients Treated With Dronedarone Compared With That in Other Antiarrhythmics // *Clin Ther*. 2018, Mar; 40 (3): 450–455.
18. Corrao G., Zambon A., Bertu L. et al. Lipid-lowering drugs prescription and the risk of peripheral neuropathy: an exploratory case-control study using automated databases // *J Epidemiol Community Health*. 2004; 58: 1047–1051.
19. Gaist D., Jeppesen U., Andersen M. et al. Statins and risk of polyneuropathy // *Neurology*. 2002; 58: 1333–1337.
20. Svendsen T de K., Nørregaard Hansen P., García Rodríguez L. A. et al. Statins and polyneuropathy revisited: case-control study in Denmark, 1999–2013 // *Br J Clin Pharmacol*. Wiley-Blackwell. 2017, Sep; 83 (9): 2087–2095.
21. Seretny M., Currie G. L., Sena E. S. et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis // *Pain*. 2014; 155: 2461–2470.
22. Green E., Sargent D. J., Goldberg L. M. et al. Detailed analysis of oxaliplatin-associated neurotoxicity in Intergroup trial N9741 / GI Cancer Symposium. Hollywood, FL, 2005. P. 27–29.

23. Windebank A. J., Grisold W. Chemotherapy-induced neuropathy // *J Peripher Nerv Syst*. 2008; 13 (1): 27–46.
24. Grisold W., Cavaletti G., Windebank A. J. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention // *Neuro-Oncology*. 2012; 14 (4): 54.
25. Семенова А. И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение) // *Практич. онкология*. 2009; 10 (3): 168–176.
26. Gregg R. V., Molepo J. M., Monpetit V. J. Cisplatin neurotoxicity: the relationship between dosage, time and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity // *J. Clin. Oncol*. 1992; 10: 795–803.
27. Brewer J. R., Morrison G., Dolan M. E. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Current status and progress // *Gynecol Oncol. Academic Press*. 2016, Jan; 140 (1): 176–183.
28. Sandler S. G., Tobin W., Henderson E. S. Vincristine-induced neuropathy. A clinical study of fifty leukemic patients // *Neurology*. 1969; 19: 367–374.
29. Casey E. B., Jelliffe A. M., Le Quesne P. M. et al. Vincristine neuropathy. Clinical and electrophysiological observations // *Brain*. 1973; 96: 69–86.
30. Staff N. P., Grisold A., Grisold W. et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review // *Ann Neurol. NIH Public Access*. 2017, Jun; 81 (6): 772–781.
31. Fujita S., Hirota T., Sakiyama R. et al. Identification of drug transporters contributing to oxaliplatin-induced peripheral neuropathy // *J Neurochem*. 2019, Feb; 148 (3): 373–385.
32. Delforge M., Bladé J., Dimopoulos M. A. et al. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues // *Lancet Oncol*. 2010, Nov; 11 (11): 1086–1095.
33. Luo J., Gagne J. J., Landon J. et al. Comparative effectiveness and safety of thalidomide and lenalidomide in patients with multiple myeloma in the United States of America: A population-based cohort study // *Eur J Cancer*. 2017, Jan; 70: 22–33.
34. Ludwig H., Delforge M., Facon T. et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia* // *Nature Publishing Group*. 2018, May; 32 (7): 1542.
35. Yin Y., Qi X., Qiao Y. et al. The association of neuronal stress with activating transcription factor 3 in dorsal root ganglion of in vivo and in vitro models of bortezomib-induced neuropathy // *Curr Cancer Drug Targets*. 2019; 19 (1): 50–64.
36. Vahdat L. T., Thomas E. S., Roché H. H. et al. Ixabepilone-associated peripheral neuropathy: data from across the phase II and III clinical trials // *Support Care Cancer. Springer-Verlag*; 2012; 20 (11): 2661–2668.
37. Kim P. G., Bridgham K., Chen E. C. et al. Incident adverse events following therapy for acute promyelocytic leukemia // *Leuk Res reports*. 2018; 9: 79–83.
38. Kuhn M., Nabergoj M., Sammartin K. et al. Severe acute axonal neuropathy following treatment with arsenic trioxide for acute promyelocytic leukemia: a case report // *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2016; 8 (1).
39. Van Der Watt J. J., Harrison T. B., Benatar M. et al. Polyneuropathy, anti-tuberculosis treatment and the role of pyridoxine in the HIV/AIDS era: A systematic review // *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*. 2011; 15: 722–728.
40. Yoon Y. H., Jung K. H., Sadun A. A. et al. Ethambutol-induced Vacuolar Changes and Neuronal Loss in Rat Retinal Cell Culture: Mediation by Endogenous Zinc // *Toxicol Appl Pharmacol. Academic Press*. 2000, Jan; 162 (2): 107–114.
41. Koul P. A. Ocular toxicity with ethambutol therapy: Timely recalculation // *Lung India. Wolters Kluwer — Medknow Publications*. 2015; 32 (1): 1–3.
42. Duffy L. F., Daum F., Fisher S. E. et al. Peripheral neuropathy in Crohn's disease patients treated with metronidazole // *Gastroenterology*. 1985, Mar; 88 (3): 681–684.
43. Shin I-S. J., Baer A. N., Kwon H. J. et al. Guillain-Barré and Miller Fisher syndromes occurring with tumor necrosis factor α antagonist therapy // *Arthritis Rheum*. 2006, May; 54 (5): 1429–1434.
44. Marzo M. E., Tintoré M., Fabregues O. et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy during treatment with interferon-alpha // *J Neurol Neurosurg Psychiatry. BMJ Publishing Group Ltd*. 1998, Oct; 65 (4): 604.
45. Kato-Motozaki Y., Komai K., Takahashi K. et al. Polyethylene Glycol Interferon α -2b-induced Immune-mediated Polyradiculoneuropathy // *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 48. 569–572.
46. Créange A., Lefaucheur J. P. Focal neuropathy associated with cutaneous necrosis at the site of interferon-beta injection for multiple sclerosis // *J Neurol Neurosurg Psychiatry. BMJ Publishing Group Ltd*. 2000, Mar; 68 (3): 395.
47. Bharadwaj A., Haroon N. Peripheral neuropathy in patients on leflunomide. *Rheumatology* // *Oxford University Press*. 2004, May; 43 (7): 934–934.
48. Cossu G., Ceravolo R., Zibetti M. et al. Levodopa and neuropathy risk in patients with Parkinson disease: Effect of COMT inhibition // *Parkinsonism Relat Disord*. 2016, Jun; 27: 81–84.
49. Toth C., Breithaupt K., Ge S. et al. Levodopa, methylmalonic acid, and neuropathy in idiopathic Parkinson disease // *Ann Neurol*. 2010. 68 (1): 28–36.
50. Merola A., Romagnolo A., Zibetti M. et al. Peripheral neuropathy associated with levodopa-carbidopa intestinal infusion: A long-term prospective assessment // *Eur J Neurol*. 2016; 23 (3): 501–509.
51. Ceravolo R., Cossu G., Bandettini di Poggio M. et al. Neuropathy and levodopa in Parkinson's disease: Evidence from a multicenter study // *Mov Disord*. 2013. 28: 1391–1397.
52. Boussaud V., Daudet N., Billaud E. M. et al. Neuromuscular Painful Disorders: a Rare Side Effect of Voriconazole in Lung Transplant Patients Under Tacrolimus // *J Hear Lung Transplant*. 2008. 27; 229–232.
53. Baxter C. G., Marshall A., Roberts M. et al. Peripheral neuropathy in patients on long-term triazole antifungal therapy //

- J Antimicrob Chemother. 2011. 66 (9): 2136–2139.
54. Dworkin R. H., Corbin A. E., Young J. P. et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial // Neurology. 2003. 60 (8): 1274–1283.
55. Nishikawa N., Nomoto M. Management of neuropathic pain // J Gen Fam Med. Wiley-Blackwell. 2017; 18 (2): 56–60.
56. Dworkin R. H., O'Connor A. B., Kent J. et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuP-SIG recommendations // Pain. NIH Public Access. 2015. 154 (11): 2249–2261.
57. Head K. A. Peripheral neuropathy: pathogenic mechanisms and alternative therapies // Altern Med Rev. 2006; 11 (4): 294–329.
58. Fonseca V. A., Lavery L. A., Thethi T. K. et al. Metanx in Type 2 Diabetes with Peripheral Neuropathy: A Randomized Trial // Am J Med. 2013; 126 (2): 141–149.
59. Tsubaki M., Takeda T., Matsumoto M. et al. Tamoxifen suppresses paclitaxel-, vincristine-, and bortezomib-induced neuropathy via inhibition of the protein kinase C/extracellular signal-regulated kinase pathway // Tumor Biol. 2018; 40 (10): 1010428318808670.
-

И. В. Ситкали

А. С. Чиричкин

О. В. Колоколов¹, доктор медицинских наук

ФГБОУ ВО СГМУ им. В. И. Разумовского, Саратов

¹ Контактная информация: kolokolov@inbox.ru

Поражение периферической нервной системы, ассоциированное с приемом лекарственных средств/ И. В. Ситкали, А. С. Чиричкин, О. В. Колоколов

Для цитирования: Лечащий врач № 5/2019; Номера страниц в выпуске: 19-25

Теги: периферическая нервная система, интоксикация, ятрогенное воздействие
