

# Опыт таргетной терапии болевой химиоиндуцированной полиневропатии у пациентов со злокачественными новообразованиями

Профессор Д.М. Меркулова<sup>1,2</sup>, Д.С. Лезина<sup>1,2</sup>, д.м.н. Ю.А. Меркулов<sup>2</sup>, А.А. Григорян<sup>1,2</sup>, П.А. Чернова<sup>2</sup>, А.М. Магомедова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>2</sup> Неврологический центр им. Б.М. Гехта ДЗ ОАО «РЖД», Москва

## РЕЗЮМЕ

Злокачественные новообразования, по данным Всемирной организации здравоохранения 2012 г., входят в десятку ведущих причин смерти людей, являясь неинфекционной пандемией. Достижения в области онкологии на сегодняшний день позволяют добиться большого увеличения эффективности лечения за счет успешных оперативных вмешательств, лучевой, химиотерапии и т. д. Вместе с тем увеличение продолжительности жизни нередко сопровождается нарастанием инвалидизации, одним из аспектов которой является болевой синдром, существенно ухудшающий качество жизни пациентов. При этом подчеркнуто, что химиотерапевтические лекарственные вещества, обладая противоопухолевым действием, оказывают нейротоксическое влияние на периферические нервы, приводя к развитию химиоиндуцированной токсико-лекарственной полиневропатии (ПНП).

В работе проведен альгологический скрининг у больных с впервые выявленными злокачественными новообразованиями, дана оценка использования прегабалина в качестве превентивной патогенетической терапии болевой ПНП у онкологических пациентов на различных стадиях химиотерапевтического лечения.

**Ключевые слова:** нейропатическая боль, химиоиндуцированная полиневропатия, болевая полиневропатия, прегабалин.

**Для цитирования:** Меркулова Д.М., Лезина Д.С., Меркулов Ю.А. и др. Опыт таргетной терапии болевой химиоиндуцированной полиневропатии у пациентов со злокачественными новообразованиями // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 1(1). С. 54–56.

## ABSTRACT

The experience of targeted therapy of chemoinduced pain polyneuropathy in patients with malignant tumors

Merkulova D.M.<sup>1,2</sup>, Lezina D.S.<sup>1,2</sup>, Merkulov Yu.A.<sup>2</sup>, Grigoryan A.A.<sup>1,2</sup>, Chernova P.A.<sup>2</sup>, Magomedova A.M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Sechenov University, Moscow

<sup>2</sup> Neurological Center named after B.M. Gekht of Department of Health of JSC «Russian Railways», Moscow

According to the World Health Organization in 2012, malignant tumors are among the top ten leading causes of human deaths, being a noninfectious pandemic disease. Current advances in the oncology allow to achieve a large increase in the effectiveness of treatment due to successful surgical interventions, radiation and chemotherapy, etc. At the same time, the increase in life expectancy is often accompanied by the growth of disability, one of the aspects of which is the pain syndrome, which substantially worsens the quality of life of patients. It is emphasized that chemotherapeutic drugs, having antitumor effect, have a neurotoxic effect on the peripheral nerves, leading to the development of chemoinduced toxic drug-induced polyneuropathy (PNP). The paper presents the algological screening in patients with newly diagnosed malignant tumors and the evaluation of the use of pregabalin as a preventive pathogenetic therapy of pain polyneuropathy in cancer patients at various stages of chemotherapeutic treatment.

**Key words:** neuropathic pain, chemoinduced polyneuropathy, pain polyneuropathy, pregabalin.

**For citation:** Merkulova D.M., Lezina D.S., Merkulov Yu.A. The experience of targeted therapy of chemoinduced pain polyneuropathy in patients with malignant tumors // RMJ. Medical Review. 2018. № 1(1). P. 54–56.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2015 г. в мире было выявлено более 14 млн случаев злокачественных новообразований (ЗНО) [1].

Боль у пациентов со ЗНО является одной из приоритетных проблем здравоохранения. Несмотря на то, что проблемой боли у онкологических больных занимаются на протяжении десятка лет, точных данных о распро-

страненности болевого синдрома у пациентов со ЗНО нет. По результатам систематического анализа распространенности боли у онкологических больных за 40 лет, проведенного van den Beuken-van Everdingen et al., боль отмечалась у 24–73% пациентов, находившихся на активной противоопухолевой терапии, у 58–86% пациентов с запущенными стадиями онкологического процесса,

у 21–46% пациентов, вылечивших рак или находящихся в ремиссии [2].

В последнее время уделяется особое внимание выделению нейропатического синдрома в структуре болевых расстройств у пациентов со ЗНО [3,4]. Нейропатическая боль у онкологических больных может возникнуть в результате механической компрессии нервов и/или сплетения опухоли, но чаще всего обусловлена развитием паранеопластической и химиоиндуцированной токсико-лекарственной полиневропатии (ПНП) [5–9].

Значительную работу по изучению эпидемиологии нейропатической боли у пациентов со ЗНО провели в Корее S.Y. Oh et al., проанализировав результаты опросников 2003 пациентов: нейропатический болевой синдром отмечался у 36% пациентов, при этом наиболее часто боль имела у пациентов, получавших химиотерапию (ХТ), — в 92,5% случаев, в то время как у пациентов, не получавших ХТ, — в 7,5% случаев [10].

Химиотерапевтические лекарственные вещества широко используются в онкологической практике, обладая таргетным противоопухолевым действием. Вместе с тем известно, что в результате применения ХТ возникает токсическая периферическая ПНП. Химиотерапевтическими препаратами, обладающими наибольшим нейротоксическим действием, являются: соли на основе платины (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин), алкалоиды барвинка (винбластин, винкристин) и таксаны (паклитаксел), а также новые вещества, такие как бортезомиб и леналидомид [11,12].

Случаи развития невропатии, вызванной ХТ, по данным Sh.Wolf et al., варьировали от 30 до 40% [12]. Вместе с тем по результатам обследования 4179 пациентов M. Seretny химиоиндуцированная ПНП была выявлена в 48% случаев, при этом в первые месяцы — у 68,1% пациентов, через 3 мес. после окончания лечения — у 60%, через 6 мес. и позже — у 30% [13].

Нейротоксичность химиотерапевтических препаратов обусловлена различными механизмами [14]: токсическим воздействием на сами волокна нерва и тела нейрональных клеток, особенно на ганглии задних корешков, влиянием на аксональный транспорт, а также на выработку миелина. Наиболее изученным является патогенез развития токсической ПНП в результате повреждения тубулина, что приводит к нарушению архитектоники аксонов, вызывая аксонопатию [15].

Химиотерапевтические препараты вызывают структурное повреждение периферических нервов как в тонких (температурная и болевая), так и в толстых (вибрационная и проприоцептивная чувствительность) нервных волокнах [16]. Самыми первыми симптомами являются чувствительные нарушения в виде парестезий и дизестезий, локализованных в пальцах рук и ног, которые затем распространяются проксимально в верхние и нижние конечности по типу «перчаток» и «носок» [17].

Поскольку ПНП приводит к ухудшению качества жизни, инвалидизации и служит ограничением продолжения ХТ, прогнозы по выживаемости таких пациентов ухудшаются. В связи с этим очень важное значение приобретает назначение адекватной обезболивающей терапии. Для лечения боли у онкологических больных руководствуются «лестницей обезболивания» ВОЗ (1989). Рекомендуемая методика основана на ступенчатом применении разных анальгетиков. На 1-й ступени, при слабой и средней интенсивности боли, рекомендовано использовать несте-

роидные противовоспалительные средства (НПВС), при их неэффективности назначают препараты 2-й ступени — слабые опиоиды в сочетании с НПВС, а при недостаточном эффекте такого лечения или усилении болевого синдрома переходят на 3-ю ступень, используя сильные опиоиды [18].

В последние годы большое внимание уделяется оценке характеристик болевого синдрома с выделением опицецептивного, нейропатического, психогенного или смешанного типов боли с целью адекватного назначения таргетной обезболивающей терапии.

В работе Г.Р. Абузаровой и соавт. доказано, что необходимо выделение больных с нейропатическим болевым синдромом из общей массы хронических болевых синдромов на начальном этапе лечения для проведения специальной патогенетической терапии (с использованием прегабалина и габапентина), что позволит достичь эффективного обезболивания [3].

В клинических рекомендациях Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) для лечения раковой боли, опубликованных С.I. Ripamonti et al., для терапии нейропатической боли рекомендовано использование ко-анальгетиков: антидепрессантов или противосудорожных препаратов [19]. Использование опиоидов в сочетании с ко-анальгетиками оказалось эффективней в отношении обезболивания у пациентов с нейропатической болью, а также позволило уменьшить их побочное действие [20].

Прегабалин показал хорошую эффективность при лечении нейропатической боли, обусловленной диабетической ПНП, постгерпетической невралгией. Механизм его действия заключается в способности связываться с дополнительной субъединицей ( $\alpha 2\text{-}\delta$ -протеин) потенциалзависимых кальциевых каналов в ЦНС, что приводит к снижению центральной сенситизации.

В связи с этим мы предприняли попытку использовать прегабалин в качестве превентивной патогенетической терапии болевой ПНП на фоне проведения ХТ.

Нами было обследовано 96 пациентов с различными локализациями и стадиями ЗНО, из них 22 пациента в рандомизированном порядке получали прегабалин по 150 мг 2 р./сут на всем протяжении ХТ в качестве превентивной терапии.

Оценка болевого синдрома проводилась по опросникам для выявления нейропатической боли (DN4, PainDetect). Для диагностики психологических аспектов боли у онкологических пациентов использовались шкала оценки личностной и реактивной тревоги Спилбергера, а также шкала оценки депрессии Бека, оценка качества жизни проводилась по опроснику Pain disability index. При клинико-неврологическом осмотре проводилась оценка в баллах (0–3) кожных покровов, гиперкератоза, сухожильных рефлексов, мышечной слабости, поверхностной чувствительности. Электронейромиографическое исследование (стимуляционная ЭНМГ) проводилось по стандартным методикам обследования моторной и сенсорной порции срединного нерва, малоберцового и икроножного нервов.

При вегетативном тестировании использовали поворотный стол и прибор «ВНС-Микро».

## Результаты

Мы сопоставили группу, получавшую прегабалин, и группу контроля по характеристикам болевого синдрома (DN4, PainDetect), реактивной и личностной тревоги Спилбергера, депрессии по опроснику Бека, качества жизни (PDI) и продолжительности сна в часах. Пациенты обеих групп

**Таблица 1.** Сопоставление характеристик болевого синдрома в зависимости от приема прегабалина у пациентов до начала химиотерапии

Характеристика боли	Статистическая достоверность (p)
DN4	0,36
PainDetect	0,6
Реактивная тревога (по Спилбергеру)	0,07
Личностная тревога (по Спилбергеру)	0,3
Оценка депрессии по Беку	0,07
Качество жизни (PDI)	0,62
Продолжительность сна	0,24

**Таблица 2.** Сопоставление характеристик болевого синдрома в зависимости от приема прегабалина у пациентов на 4-м курсе химиотерапии

Характеристика боли	Статистическая достоверность (p)
DN4	0,71
PainDetect	0,46
Реактивная тревога (по Спилбергеру)	0,2
Личностная тревога (по Спилбергеру)	0,15
Оценка депрессии по Беку	0,07
Качество жизни (PDI)	0,9
Продолжительность сна	0,56

**Таблица 3.** Сопоставление характеристик болевого синдрома в зависимости от приема прегабалина у пациентов на 6–7-м курсах химиотерапии

Характеристика боли	Группа контроля	Группа, получающая прегабалин	Статистическая достоверность (p)
DN4	4,9±1,6	2,6±1,8	0*
PainDetect	12,1±5,5	5,06±4,3	0*
Реактивная тревога (по Спилбергеру)	49,2±8,2	45,5±5,9	0,09
Личностная тревога (по Спилбергеру)	49,6±11,8	52,6±6,7	0,48
Оценка депрессии по Беку	9,05±5,6	4,0±2,9	0*
Качество жизни (PDI)	15,6±11,6	8,8±10,7	0,02*
Продолжительность сна	4,5±0,6	5,3±0,6	0*

\* – статистическая достоверность  $p < 0,05$ .**Таблица 4.** Сопоставление клинико-неврологических показателей в зависимости от приема прегабалина у пациентов на 4-м и 6–7-м курсах химиотерапии

Клинические показатели	Статистическая достоверность (p)	
	на 4-м курсе ХТ	на 6–7-м курсах ХТ
Онемение	0,76	0,14
Сухость кожи	0,08	0,65
Гиперкератоз	0,07	0,27
Сухожильные рефлексы	0,87	0,38
Мышечная слабость	0,64	0,51
Чувствительность	0,5	0,95

исходно не имели статистически значимых различий ( $p=0,07–0,62$ ) при сопоставлении методом статистического анализа с использованием критерия Манна — Уитни. Результаты сравнения приведены в таблице 1.

При повторном сравнении на 4-м курсе ХТ обе группы по-прежнему не имели статистически значимых различий по характеристикам боли ( $p=0,07–0,90$ ). Результаты сравнения приведены в таблице 2.

Далее мы сопоставили сравниваемые группы по характеристикам болевого синдрома на 6–7-м курсах ХТ и получили статистически значимые различия по характеристикам болевого синдрома ( $p=0,00–0,02$ ).

В группе, получавшей прегабалин на 6–7-м курсах ХТ, отмечалось статистически значимо меньшая выраженность болевого синдрома по DN4 ( $2,6±1,8$  балла вместо  $4,9±1,6$ ) и PainDetect ( $5,06±4,3$  балла вместо  $12,1±5,5$ ;  $p < 0,05$ ). При этом уменьшение выраженности болевого синдрома сопровождалось статистически значимым улучшением качества жизни пациентов до  $8,8±10,7$  балла по опроснику PDI, нормализацией сна ( $p < 0,05$ ) и снижением уровня депрессии по опроснику Бека до  $4,0±2,9$  балла ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем различий уровней реактивной и личностной тревоги по опроснику Спилбергера не отмечалось ( $p=0,09–0,48$ ). Результаты сопоставления представлены в таблице 3.

При сопоставлении методом статистического анализа с использованием критерия Манна — Уитни клинико-неврологических показателей (наличие онемения, сухость кожи, гиперкератоз, сухожильные рефлексы, мышечная слабость, температурная и болевая чувствительность), оцененных в баллах, у пациентов, получавших прегабалин, и группы контроля на 4-м курсе ХТ статистически значимых различий не выявлено ( $p=0,07–0,87$ ). При сопоставлении данных показателей на 6–7-м курсах ХТ также не выявлено статистически значимых различий между группами ( $p=0,14–0,95$ ). Результаты сопоставления обеих групп на 4-м и 6–7-м курсах ХТ представлены в таблице 4.

Между группами сравнения также не было статистических различий по электронейромиографическим и вегетативным показателям на всем протяжении лечения ( $p=0,071–0,733$  и  $p=0,090–0,950$  соответственно).

## Выводы

Таким образом, попытка превентивного назначения прегабалина подтвердила свою эффективность в отношении сдерживания интенсивности и психологических аспектов нейропатической боли на фоне продолжительной ХТ.

У пациентов со ЗНО, получающих ХТ, с наличием начальных дескрипторов нейропатической боли, рекомендовано использовать прегабалин по 150 мг 2 р./сут в качестве симптоматической терапии, при необходимости — с титрованием дозы на всем протяжении курса ХТ.

## Литература

- ВОЗ. Рак. Информационный бюллетень № 297 [VOZ. Rak. Informacionnyj bjulleten'. № 297 (in Russian)] (Электронный источник). URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/ru>. Дата обращения 12.03.2018.
- Van den Beuken-van Everdingen M.H., de Rijke J.M., Kessels A.G. et al. Prevalence of pain in patients with cancer: A systematic review of the past 40 years // Ann.Oncol. 2007. Vol. 18(9). P. 1437–1449.
- Абузарова Г.Р., Дарьялова С.Л., Сарманаева Р.Р. Нейропатическая боль в онкологии // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2013. № 4. С. 67–71 [Abuzarova G.R., Dar'jalova S.L., Sarmanaeva R.R. Nejpaticeskaja bol' v onkologii // Onkologija. Zhurnal im. P.A. Gercena. 2013. № 4. С. 67–71 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>