НЕЙРОТОКСИЧНОСТЬ БОРТЕЗОМИБА В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМЫ: ОПЫТ ОДНОГО ЦЕНТРА И ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Н.В. Степанова, Е.Р. Мачюлайтене, Г.Н. Салогуб, Е.В. Мельникова

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Периферическая нейропатия (ПН) — одно из самых частых осложнений терапии бортезомибом. В статье приведен краткий обзор литературы, а также оценена частота возникновения нейропатии, ее характеристика в группе, состоящей из 33 больных. ПН была выявлена у 16 (48,5%) пациентов. В этой группе начальные проявления нейротоксичности (I и II степени) отмечены у 8 (50%) больных, тогда как проявления тяжелой нейропатии III и IV степени — у 6 (37,5%) и 2 (12,5%) больных соответственно. Нейропатия у большинства пациентов была обратима при своевременной модификации дозы препарата и назначении симптоматической терапии.

Ключевые слова: *бортезомиб, множественная миелома, периферическая нейропатия*

BORTEZOMIB NEUROTOXICITY TREATMENT OF MULTIPLE MYELOMA: SINGLE CENTER EXPERIENCE AND LITERATURE REVIEW

N.V. Stepanova, E.R. Machulaitene, G.N. Salogub, E.V. Melnikova

St.-Petersburg State Pavlov Medical University

Peripheral neuropathy is one of the most common complications of Bortezomib treatment. In this article you can find a brief literature review and single center experience: we estimated the prevalence of neuropathy development and it's characteristics in a group of 33 patients. Peripheral neuropathy was found in 16 (48.5%) patients. In this group initial manifestations of neurotoxicity (grade I and II) were found in 8 (50%) patients. Advanced neuropathy (grade III and IV) was found in 6 (37.5%) and 2 (12.5%) patients respectively. In the majority of patients neuropathy was reversible if Bortezomibe dose was modified and symptomatic treatment was administered at the proper time.

Key words: *bortezomib, multiple myeloma, peripheral neuropathy*

Бортезомиб — новый, первый в своем классе ингибитор активности протеосомы (26S), зарегистрированный для лечения множественной миеломы (ММ) в стадии рецидива или резистентности к предшествующей терапии (2-я линия), был одобрен Управлением по контролю за качеством продуктов и медикаментов США (FDA) в 2004 г. С 2006 г. препарат зарегистрирован для использования в России при рецидиве и резистентных формах ММ, и наконец, с 2008 г. бортезомиб разрешен для применения в составе комбинированной (индукционной) терапии ММ 1-й линии.

Обычные побочные эффекты бортезомиба включают желудочно-кишечные расстройства, развитие тромбоцитопении и нейропатии. Периферическая нейропатия (ПН) является главным дозоограничивающим видом токсичности, ассоциированным с бортезомибом, что было показано в многоцентровых исследованиях I и II фазы: SUMMIT (Study of Uncontrolled Multiple Myeloma managed with proteasome Ingibition Therapy) и CREST (Clinical Response and Efficacy Study of bortezomib in the treatment of relapsing multiple myeloma) [1] и в исследовании III фазы клинических испытаний APEX [2].

Материалы и методы

Цель исследования — изучение эффективности и нейротоксичности препарата бортезомиб (велкейд) в составе комбинированной терапии у больных ММ. Диагноз ММ устанавливали на основании стандартных критериев [3]. Стадирование ММ проводилось на основании классификации Durie, Salmon, 1975 [3]. При оценке ПН использовалась шкала NCI-CTCAE для побочных эффектов, версия 3,0 (табл. 1) [4].

В настоящее исследование были включены пациенты, проходившие обследование и лечение в отделении гематологии клиники факультетской терапии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова в период с февраля 2006 г. по июнь 2008 г. У каждого пациента регистрировались демографические данные, иммунологический вариант ММ, статус заболевания до начала терапии (впервые установленная ММ или рецидив заболевания), предшествующая терапия, сопутствующая патология, ответ на терапию, неврологический статус до лечения и во время его проведения.

Информация вносилась в компьютерную базу и подвергалась статистической обработке с помощью пакета программы SPSS, 14-я версия.

Результаты

Велкейд в составе комбинированной терапии (VMP — велкейд, мелфалан, преднизолон и VD — велкейд, дексаметазон) был использован в лечении

Таблица **1**. *Степени тяжести ПН по шкале NCL CTC, версия 3.0, 2006*

ПН	Степень тяжести I	II	III	IV
Моторная	Бессимптомная, только слабость при исследовании/ тестировании	Симптомная слабость, влияющая на функцию, но не влияющая на ПА	Слабость, влияющая на ПА. Необходима поддержка или содействие при ходьбе (трость или аппарат для ходьбы)	Угрожающая жизни; инвалидизирующая (например, паралич)
Сенсорная	Бессимптомная; потеря глубоких сухожильных рефлексов или парестезия, но не влияет на функцию	Сенсорные изменения или парестезии, влияющие на функцию, но не влияющие на ПА	Сенсорные изменения или парестезии, влияющие на ПА	Инвалидизирующая
Боль	Легкая боль, не влияющая на функцию	Умеренная боль, влияющая на функцию, но не влияющая на ПА	Тяжелая боль, влияющая на функцию, серьезно влияющая на ПА	Инвалидизирующая

Примечание. Здесь и в табл. 3, 7: ПА — повседневная активность.

Таблица **2**. *Характеристика больных*

Показатель	Число пациентов абс.	%	Медиана (min, max)
Пол			
мужчины	14	43	
женщины	19	67	
Возраст, годы			64 (45—82)
Иммунологический вариант миеломы			
IgG	17	52	
IgA	10	30	
только легкие цепи	0	0	
IgD или IgM	4	12	
Срок после установления диагноза, мес			20,8 (1—73)
β_2-Микроглобулин, >3,5 мг/л	10	30	
Статус заболевания			
впервые диагностированное	7	21	
рецидив/резистентность	26	79	
Стадия заболевания			
I	1	3	
IIA, IIB,	10	30	
IIIA, IIIB	18	55	
Применение нейротоксичных препаратов (винкристин)	23	49	
Предшествующая терапия			
VAD	16	48	
HYPER-CVAD	3	9	
MP	6	18	
M2	1	3	
Линия терапии			
1-я	7	21	
2-я	20	61	
3-я	6	18	
Сопутствующая патология			
СД	2	6	
АГ	20	60,6	
ХПН (креатинин >0,17 ммоль/л)	2	6	

Примечание. СД — сахарный диабет, АГ — артериальная гипертензия, ХПН — хроническая почечная недостаточность.

33 больных (19 женщин и 14 мужчин) ММ и плазмоцитомой. Возраст больных варьировал от 45 до 82 лет (медиана — 64 года). У 26 (79%) пациентов с прогрессирующим или резистентным течением заболевания велкейдсодержащие режимы применялись в качестве 2-й или 3-й линии терапии, у 7 (21%) больных с впервые установленным диагнозом — как индукционный режим 1-й линии. В качестве терапии 1-й линии у резистентных больных или у больных с рецидивом заболевания до назначения велкейда в комбинации использовалась терапия по схемам: VAD (винкристин, адриабластин, дексаметазон) — 16 (48%) пациентов, HYPER-CVAD (циклофосфан, винкристин, адриабластин, дексаметазон) — 3 (9%), MP (мелфалан с преднизолоном) — 6 (18%) и M2 — 1 больной [5]. Характеристика пациентов и тактика терапии представлены в табл. 2.

I стадия ММ была установлена у 1 (3%) больного, II и III — у 10 (30%) и 18 (55%) пациентов соответственно. Диагноз плазмоцитомы верифицирован у 4 (12%) больных.

ММ с секрецией IgG диагностирована у 17 (52%) пациентов, миелома с секрецией IgA — у 10 (30%), другие иммунологические варианты ММ отмечены у 3 (9%) больных.

Медиана срока после установления диагноза до начала терапии велкейдсодержащими режимами составила 19 (от 1 до 84) мес. 10 (30%) человек из исследуемой группы имели повышенный уровень β_2-микроглобулина (>3,5 мг/л), у 17 (51%) — отмечен сниженный уровень альбумина (<30 г/л). У 23 (49%) пациентов ранее в лечении использовался винкристин. СД был выявлен у 2 (6%), АГ — у 20 (60,6%) и ХПН — у 2 (6%) больных.

Терапия

Терапия бортезомибом проводилась в комбинации с дексаметазоном (VD) или с преднизолоном и мелфаланом (VMP). По схеме VD пациенты получали бортезомиб в дозе 1,3 мг/м^2 внутривенно, болюсно в 1, 4, 8 и 11-й дни в сочетании с дексаметазоном *per os* 20 мг в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни. Пере-

ВЕЛКЕЙД® в комбинации с мелфаланом и преднизолоном одобрен для лечения пациентов с впервые выявленной множественной миеломой.

ВЕЛКЕЙД® также предназначен для лечения пациентов с множественной миеломой, получивших не менее 1 курса терапии.

ВЕЛКЕЙД® расширяет возможности в терапии впервые выявленной множественной миеломы.

Велкейд® увеличивает выживаемость, обеспечивая быстрый и более длительный ответ при соблюдении полного курса терапии*.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ.

Полная информация о препарате содержится в инструкции по медицинскому применению. РУ № ЛС-000654 от 20.10.2006.
За дополнительной информацией обращайтесь в

ЯНССЕН-СИЛАГ
Подразделение ООО «Джонсон & Джонсон»
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17/2
Тел.: (495) 755-83-57; факс: (495) 755-83-58

ВЕЛКЕЙД®
(бортезомиб)
УНИКАЛЬНАЯ НАУКА – УНИКАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.

JC-RUS/VE/2008/July/294/01

* Richardson P.G. et al. Extended follow-up of a phase 3 trial in relapsed multiple myeloma: final time-to-event results of the APEX trial. Blood, 15 November 2007, Vol. 110, No. 10, pp. 3557–3560.

рыв между курсами составлял 10 дней. Схема VMP состояла из введения бортезомиба в дозе 1,3 мг/м^2 в 1, 4, 8, 11, 22, 25, 29, 32-й дни каждого 1—4-дневного цикла и в 1, 8, 22, 29-й дни 5—9-дневного цикла терапии. Мелфалан — 9 мг/м^2 и преднизолон — 60 мг/м^2 *per os* назначались в 1—4-й день каждого цикла.

Схема терапии VD была использована у 5 (15%) больных, ранее не получавших специфической терапии, и у 18 (55%) пациентов с рецидивом или резистентным течением ММ. При достижении полной или почти полной ремиссии после 8 курсов схемы VD 11 (33%) пациентов получали поддерживающую терапию. Схема поддерживающей терапии состояла из бортезомиба — 1,3 мг/м^2 в 1, 4, 8, 11-й дни, дексаметазона *per os* — 20 мг в 1, 2, 4, 5, 8, 9, 11 и 12-й дни, периодичность проведения курса — 1 раз в 3 мес.

У 2 (6%) больных с впервые установленным заболеванием проведено лечение по протоколу VMP.

Результаты терапии

В рамках исследования проведено от 3 до 8 (в среднем — 5) курсов терапии. Эффективность ее оценивали согласно критериям Европейской группы по трансплантации крови и костного мозга (EBMT) [6]. Полный ответ (CR) достигнут у 10 (30%) больных, почти полный (nCR) — у 5 (15%), частичный (PR) — у 5 (15%), стабилизация заболевания (SD) — у 10 (30%), прогрессирование (PD) — у 3 (10%) пациентов. 5 больных продолжают лечение, и окончательная оценка эффективности проводимой терапии будет проведена позднее. Таким образом, общая эффективность терапии (CR, nCR, PR) составила 60%. Резистентность к терапии (SD, PR) зарегистрирована у 40% больных. За время наблюдения 2 (6%) пациента умерли от прогрессии основного заболевания, 1 от прогрессии солидной опухоли. Противоопухолевый эффект наступал в течение 2 мес, в среднем после первых 3 курсов терапии.

При использовании велкейда в качестве 1-й линии терапии CR достигнут только у 2 (6%) больных, случаев nCR или PR не зарегистрировано.

Переносимость терапии VD у подавляющего большинства больных была удовлетворительной. Среди проявлений токсичности наиболее часто выявляли полинейропатию, тромбоцитопению и диарею.

ПН как основное осложнение терапии бортезомибом

Оценка вида и степени нейропатии и повседневной активности проводилась согласно шкале NCI-CTC для побочных эффектов (версия 3,0). Отдельно выделяли наличие исходной нейропатии, использование ранее нейротоксичных препаратов (винкристин) и сопутствующие заболевания (СД, ХПН, АГ) как возможные факторы, влияющие на возникновения бортезомиб-индуцированной нейропатии (БИН).

На основании опроса, клинической картины и неврологического статуса установлено, что 9 (27%) больных имели признаки нейропатии еще до начала терапии бортезомибом. Признаки сенсорной нейропатии выявлены у 5 пациентов, сенсомоторной — у 4.

Проявления нейропатии в ходе лечения бортезомибом отмечались у 16 (48,5%) больных. В этой группе начальные проявления нейротоксичности (I и II степени) наблюдались у 8 (50%) пациентов, тогда как проявления тяжелой нейропатии III и IV степени — у 6 (37,5%) и 2 (12,5%) больных соответственно. В исследуемой группе преобладала смешанная сенсомоторная нейропатия, которая была выявлена у 9 (56%) больных, в то время как изолированная сенсорная нейропатия отмечена у 7 (45%). Болевой компонент сопровождал тот или иной вариант нейропатии у 8 (50%) пациентов. Развитие автономной нейропатии с клиникой ортостатического коллапса, паралитического илеуса имело место у 2 (12,5 %) больных (табл. 3).

У 6 (18%) пациентов начальные проявления нейропатии возникали во время проведения первых 3 циклов терапии, достигая максимальных клинических проявлений к 5-му курсу лечения. Начальные клинические проявления БИН у 10 (82%) больных возникали после 4—5 курсов лечения.

У 12 (34%) пациентов в связи с развитием нейропатии были внесены коррективы в план и схему терапии. Редукция дозы до 1 и 0,7 мг/м^2 потребовалась 8 (24%) и 4 (12%) больным соответственно. Необходимость в увеличении интервалов между курсами терапии до регресса неврологической симптоматики возникла у 4 (12%) пациентов. Тяжелая нейропатия (III степень с выраженным болевым синдромом и IV степень токсичности) у 5 (15%) больных привела к необходимости прекращения терапии бортезомибом.

Требующая лечения нейропатия развилась у 14 (42%) пациентов. Терапия нейропатии была в основном симптоматической. При возникновении нейропатии

Таблица **3**. *Степени тяжести исходной нейропатии и БИН*

Степень тяжести	Число пациентов (%) с исходной нейропатией	с БИН
0 (отсутствие нейропатии)	24 (73)	17 (52)
I (парестезия, слабость и/или угасание рефлексов) без боли или утраты функции	5 (16)	1 (3)
I с наличием боли или II (нарушение функции, но не ПА)	4 (13)	7 (22)
II с наличием боли или III (нарушение ПА)	0	6 (19)
IV (сенсорная нейропатия, приводящая к инвалидности или двигательная, угрожающая жизни или вызывающая паралич)	0	2 (6)

назначались витамины группы В (нейромультивит, мильгамма), α-липоевая кислота, в случае болевой формы препараты из группы антидепрессантов (амитриптилин) и антиконвульсантов (карбамазепин, прегабалин, габапентин). В редких случаях дополнительно использовались анальгетики: катадолон, трамадол, нестероидные противовоспалительные препараты. При ортостатической гипотензии назначали глюкокортикоиды, инфузионную терапию.

При анализе динамики клинических проявлений нейропатии показано, что у 9 (27%) больных проявления уменьшились на фоне модификации дозы бортезомиба или как следствие терапии. Среднее время до наступления клинического улучшения — 45 (от 10 до 120) дней. Таким образом, нейропатия у большинства пациентов была обратима. Для регресса симптомов ПН III и IV степени требовалось больше времени, чем для I—II степени (3—4 мес при выраженной нейропатии против 1—2 мес при начальных ее степенях).

При оценке факторов риска БИН следует отметить, что 2 (6%) больных имели СД с проявлениями диабетической полинейропатии, которая претерпела отрицательную динамику на фоне терапии бортезомибом с I до II и III степени токсичности. Из 23 пациентов, ранее получавших винкристин, у 11 (48%) развилась БИН.

Обсуждение

Введение в клиническую практику ингибитора активности химотрипсина протеосомы бортезомиба заставило вновь обратиться к проблеме ПН, описанной ранее при использовании таких цитостатических препаратов, как платина, винкристин, талидомид и его производные, так как сенсорные дисфункции и болевая нейропатия являются наиболее частыми ограничивающими применение данного препарата факторами [6, 7].

ПН представляет собой дисфункцию одного периферического нерва или более. Она включает синдромы, характеризующиеся различной степенью сенсорных нарушений, боль, мышечную слабость и атрофию, снижение глубоких сухожильных рефлексов и вазомоторные симптомы по отдельности или в любой комбинации. Первоначальная оценка основывается на анамнезе (анализ изменений почерка, возможность застегивать пуговицы, изменение тактильной чувствительности) и физикальном обследовании. Электромиография и исследование скорости проведения по нерву помогает локализовать повреждение и определить, является ли ПН первично аксональной (часто метаболической) или демиелинизирующей (часто аутоиммунной). В основе полинейропатии нередко лежат также поражения моторных (порфирия) или сенсорных (СД) волокон. Некоторые заболевания (болезнь Лайма, СД, дифтерия) иногда поражают черепные нервы. Применение ряда лекарственных препаратов, в том числе цитостатического действия (винкаалкалоиды, бортезомиб, аналоги платины, талидомид, леналидомид), и токсинов может приводить к поражению как сенсорных, так и моторных волокон (табл. 4).

Поражение периферической нервной системы должно быть заподозрено у пациентов с диффузным или мультифокальным сенсорным дефицитом, слабостью без гиперрефлексии или в обоих случаях.

Полинейропатия часто встречается у больных ММ. В исследовании I. Borello и соавт. [6] сообщалось о 15% частоте развития ПН у пациентов с вновь диагностированной ММ до начала какой-либо терапии, что предполагает, что ММ может вносить вклад в развитие данного состояния. У 1/3 пациентов с ММ обнаруживаются аномалии при внимательном электрофизиологическом исследовании. Однако нейропатия является ведущим клиническим проявлением только у 10% больных и обычно предшествует диагностике заболевания крови. Развитие парапротеинемической нейропатии тесно связано с присутствием избыточного количества моноклонального иммуноглобулина в крови, который может определяться методом электрофореза или более чувствительным тестом иммунофиксации. Это имеет важное клиническое значение, поскольку некоторые из иммуноглобулинов обладают свойствами антител, направленных к компонентам миелина или аксолеммы [8]. В типичных случаях электромиографическое исследование выявляет аксональное повреждение, реже повреждение как аксонов, так и миелина; первое, возможно, является исходным. Удаление парапротеина посредством плазмообмена может приводить к нестойкому клиническому улучшению нейропатии [8]. Отложения амилоида являются осложнением у 30—40% больных ММ. В основе амилоидной полинейропатии (симметричные парестезии нижних конечностей) лежит потеря тонких миелинизированных и немиелинизированных воло-

Таблица **4**. *Токсические причины развития нейропатиии*

Тип	Причина
Аксональная моторная	Столбняк
Аксональная сенсомоторная	Этанол, мышьяк, дапсон, колхицин, литий, винкаалкалоиды
Аксональная сенсорная	Бортезомиб, доксорубицин, этопозид, гемцитабин, ифосфамид, этамбутол, этионамид, глютетимид, гидралазин, интерферон-α, аналоги платины, пиридоксин, статины, талидомид
Демиелинизирующая	Прокаинамид
Смешанная	Амиодарон, препараты золота

кон, демиелинизация. Это заболевание клинически проявляется мышечной слабостью, синдромом карпального канала, поражением черепных нервов, чаще лицевого и глазодвигательных. Также редко могут возникать сенсорная нейропатия, хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия и неопластическая инфильтрация корешков.

Кроме того, высокая частота развития нейропатии до начала лечения бортезомибом объясняется использованием в терапии 1—2-й линии ряда нейротоксичных препаратов, таких как винкристин, цисплатин и талидомид.

В данном исследовании до назначения велкейда ПН была отмечена у 9 (29%) пациентов, при этом нейротоксичные препараты ранее были использованы у большинства больных, несколько пациентов страдали ХПН или имели СД. Определить вклад каждого из этих факторов не представляется возможным.

Считается, что ПН является скорее сенсорной, чем моторной, и возникает в результате аксональной дегенерации с общей частотой, варьирующей между 30 и 47%, и с частотой тяжелой нейропатии (III—IV степени) приблизительно в 15% случаев [9]. БИН может быть индуцирована дизрегуляцией нейротрофинов, так как бортезомиб ингибирует активацию ядерного фактора κB (NFκB), критического транскрипционного фактора для фактора роста нерва, определяющего выживание нейрона. Однако точные механизмы, лежащие в основе БИН, находятся пока в процессе исследования.

Для характеристики изменений в периферических нервах на модели крыс показано, что на фоне терапии бортезомибом были обнаружены индуцированные препаратом изменения в шванновских клетках, миелине, а также выявлена аксональная дегенерация [10]. При этом спинной мозг не вовлекался в патологические изменения. Показано, что под воздействием данного препарата могут повреждаться дорсальные ганглии и глиальные клетки. Причина повреждения нервов остается неясной, и его развитие непредсказуемо [11].

Начальным и наиболее заметным проявлением поражения периферических нервов часто служит нарушение чувствительности. Обычно оно имеет симметричный характер и бывает более выражено в дистальных, чем в проксимальных, отделах — по типу «носков и перчаток». Нарушение чувствительности может сопровождаться двигательными расстройствами и изменением сухожильных рефлексов. Субъективные проявления нарушения чувствительности часто опережают по времени появление объективных признаков, выявляемых при осмотре.

Боль — характерный симптом нейропатий, особенно с преимущественным поражением тонких волокон. Нейропатическая боль, как правило, плохо локализована, имеет тенденцию к иррадиации, описывается пациентом как жгучая, стреляющая, мучительная. Больные часто жалуются на обжигающую боль в области подошвенных поверхностей стоп. Характерной чертой является появление выраженного болевого ощущения, не соответствующего интенсивности раздражителя. Симптомы вегетативной дисфункции представлены ортостатической гипотензией, ощущением похолодания в дистальных отделах конечностей, нарушением терморегуляторного потоотделения, расстройством функции мочевого пузыря и кишечника (табл. 5) [12]. При осмотре больных, наряду с изменением чувствительности, часто выявляется изменение окраски кожных покровов (гиперемия, цианоз) в соответствующих областях, в тяжелых случаях — выраженные трофические нарушения. Сочетание этих проявлений с интенсивными жгучими болями позволяет говорить о наличии каузалгии, в патогенезе которой большое значение имеет нарушение функции симпатической нервной системы.

Большинство нейропатий дозозависимо, симптомы ПН уменьшаются или стабилизируются после перерыва в лечении или уменьшения дозы бортезомиба и зависят от продолжительности терапии. В исследовании S. Jagannath [13] 54 пациента получали бортезомиб в 2 разных дозах (1 и 1,3 мг/м^2) и кумулятивная встречаемость тяжелой ПН составила 9% (IV степень — в 1 случае). Требующая терапии ПН отмечена в 41% случаев. Основным осложнением была нейропатическаям боль, появившаяся в период первых 5 курсов лечения. Более 2/3 пациентов имели клинически значимую ПН, но с улучшением при модификации дозы и прекращении терапии. Риск развития болевой ПН не изменялся при использовании бортезомиба и в 1-й линии. ПН в этом случае зафиксирована у 30% больных (6% с III стадией) в одном исследовании, у 16% — в другом (CREST).

Требующая терапии ПН была выявлена у 21% пациентов,

Таблица **5**. *Клинические проявления и симптоматика различных форм автономной нейропатии*

Система органов	Проявление	Симптом
Сердечно-сосудистая	Ортостатическая гипотензия, нарушение толерантности к физическим нагрузкам	Головокружения, обморочные состояния
Желудочно-кишечная	Снижение перистальтики	Дисфагия, тошнота, рвота, запоры, парез желудочно-кишечного тракта
	Усиление перистальтики	Диарея, ночное недержание стула
Мочеполовая	Дисфункция мочевого пузыря	Никтурия, остаточная моча в мочевом пузыре

получающих бортезомиб в дозе 1 мг/м², и 37% — в дозе 1,3 мг/м². С увеличением числа циклов частота развития ПН возрастает, достигая фазы плато на цикле 5 (приблизительно 30 мг/м² — кумулятивная доза). Отмечена положительная корреляция между кумулятивной дозой бортезомиба и общей неврологической шкалой, однако в работах других авторов не установлено явной корреляции между кумулятивной дозой или количеством циклов (времени) и началом болей, связанных с бортезомибом. Также не описано изменений сенсорной функции у пациентов с миеломой и у больных, предварительно получающих какую-либо химиотерапию [13]. A. Badros и соавт. [9] не обнаружили связи между развитием ПН и полом, возрастом, расой, уровнем креатинина, предшествующей терапией талидомидом и использованием бортезомиба в режиме монотерапии или в комбинации (с талидомидом, дексаметазоном, химиотерапией). В работе P.G. Richardson и соавт. [13] не выявлено связи увеличения частоты нейропатии с предшествующей терапией талидомидом, винкристином и платиной.

В исследовании A. Badros пациенты, получавшие талидомид в комбинации с бортезомибом, оставались на терапии дольше с минимальной редукцией дозы. Этот парадоксальный эффект комбинации является загадкой, так как оба этих препарата вызывают выраженную ПН. Однако возможно, что известный противовоспалительный эффект талидомида, включающий ингибирование фактора некроза опухоли и ангиогенеза, может защищать против ПН, индуцированной бортезомибом. P.G. Richardson и соавт. [13] сообщили, что не наблюдали III или IV степень ПН в фазе первого исследования по использованию бортезомиба и леналидомида. Это могло быть связано с более низкими дозами первого, которые использовались в исследовании или, поскольку леналидомид сходен с талидомидом, с возможным протективным эффектом препарата. Авторы также отмечали неожиданное симптоматическое улучшение ПН у нескольких пациентов, которые получали леналидомид, что может быть связано с противовоспалительными свойствами лекарства. Таким образом, бортезомиб, несмотря на взаимную нейротоксичность, может использоваться в комбинации с талидомидом (леналидомидом) без риска ее увеличения.

У пациентов пожилого возраста чаще встречается нейропатия [14]. В 1-й линии терапии возраст старше 75 лет был риском возникновения ПН, 14% у более молодых и 25% у более старых [14]. Однако исследование было малочисленным. Важно, что при пролонгированном применении бортезомиб не вызывает учащения случаев нейропатии, требующей лечения.

В исследовании С.С. Бессмельцева и соавт. [15] выявлены корреляционная зависимость между частотой нейропатии и кумулятивной дозой бортезомиба, а также связь с предшествующим применением винкристинсодержащих режимов терапии.

БИН является дозозависимым феноменом, и уменьшение дозы может предупреждать (предотвращать) ухудшение симптомов и позволять продолжать терапию в более низких дозах дольше; это эффективная стратегия для контроля за заболеванием, как показало исследование CREST, являющаяся подходящим выбором для ответивших пациентов, которые после индукции могут перейти на получение еженедельной инфузии в режиме поддержания. Редукция дозы и пролонгирование длительности между инфузиями служат опорой для лечения ПН. Состояние пациентов с тяжелыми симптомами может улучшаться от фармакологического вмешательства для контроля боли, включающего использование анальгетиков, трициклических антидепрессантов и антиконвульсантов, таких как габапентин, амитриптилин, дулоксетин. Местное применение крема капсайцин также может быть успешным у отдельных пациентов. Добавление витаминов, таких как B_6 или L-карнитин, основывается на ограниченных данных, хотя опыт авторов не продемонстрировал успеха от таких комбинаций. Фактически, только в нескольких исследованиях было документировано, что большие дозы пиридоксина (витамин B_6) вызывают повреждение в сенсорных нейронах, особенно в контексте ХПН и в ассоциации с белководефицитной диетой [16, 17]. Использование высоких доз витамина С для предотвращения ПН не рекомендуется, так как витамин С влияет на метаболизм бортезомиба и ингибирует направленный вниз (по потоку) эффект, включая предусмотренную опухолевую цитотоксичность и непредусмотренные побочные действия на нормальные ткани [16, 17]. Одна группа исследователей описала значительное улучшение симптомов ПН после инфузии иммуноглобулина, предполагая наличие аутоиммунного

Таблица **6**. *Препараты, используемые для симптоматического лечения нейропатических болей при диабетической нейропатии [7]*

Класс препарата	Название	Суточная доза, мг
Трициклические антидепрессанты	Амитриптилин Имипрамин	25—150 25—150
Ингибиторы обратного захвата серотонина/норадреналина	Дулоксетин Циталопрам	30—60 40
Противосудорожные препараты	Габапентин	900—1800
Антиаритмики	Мексилентин	До 450
Опиоиды	Трамадол	50—400

Таблица 7. *Рекомендации по модификации дозы при появлении полинейропатии*

Степень тяжести ПН	Изменение дозы и частоты введения
I (парестезия, слабость и/или угасание рефлексов) без боли или утраты функции	Доза и режим введения не требуют коррекции
I с болью или II (нарушение функции, но не ПА)	Снизить дозу до 1 мг/м^2
II с болью или III (нарушение ПА)	Приостановить применение велкейда до исчезновения симптомов токсичности. После этого возобновить лечение, снизив дозу до 0,7 мг/м^2 и уменьшив частоту введения до 1 раза в неделю
IV (сенсорная нейропатия, приводящая к инвалидности, или двигательная, угрожающая жизни или вызывающая паралич)	Прекратить применение велкейда

компонента для ПН, хотя это пока предварительные результаты [18]. В лечении БИН используются разные классы препаратов, которые представлены в табл. 6. Однако первоочередным считается изменение дозы препарата или режима введения при появлении признаков нейропатии (табл. 7).

Рекомендации по ведению больных с БИН

В настоящее время рассматривается вопрос о снижении дозы бортезомиба уже при появлении I степени ПН. В нашем исследовании редукция дозы осуществлялась только при II степени ПН, что не привело к прогрессированию заболевания.

Заключение

Введение в терапию миеломной болезни велкейдсодержащих режимов обусловило улучшение результатов лечения пациентов. Вместе с тем использование велкейда привело к необходимости контроля такого осложнения, как нейропатия. В целях контроля этого негативного проявления мы считаем целесообразным ведение больного одним врачом с еженедельной оценкой возможных клинических проявлений нейропатии, а при необходимости — проведение своевременной коррекции дозы бортезомиба вплоть до временной приостановки лечения или отказа от терапии. Однако, учитывая непредсказуемость развития и обратимость нейропатии, в некоторых случаях возможно повторное назначение препарата даже в исходной дозировке, так как, по нашим данным, возобновление лечения не всегда приводит к рецидивированию нейропатии.

Применение липоевой кислоты и витаминов группы В и С не предупреждает развития нейропатии и может использоваться лишь на начальных стадиях ее возникновения. Анальгетики, антидепрессанты и антиконвульсанты оказывают влияние на болевой компонент нейропатии. Последующие исследования в этой области приведут к уточнению патогенеза нейропатии и, возможно, позволят оптимизировать подходы к профилактике и лечению БИН.

Литература

1. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med 2003;348(26):2609—17.
2. Jagannath S., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase 2 study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. Br J Haematol 2004;127(2):165—72.
3. Durie B.G.M., Kyle R., Belch A. et al. Myeloma management guidelines. Hematol J 2003;4:379—98.
4. Cancer therapy evaluation program. Common terminology criteria for adverse events, version 3. http//ctep.cancer.gov
5. Boccadoro M., Marmont F., Tribalto M. et al. Multiple myeloma: VMCP/VBAP alternating combination chemotherapy is not superior to melphalan and prednisone even in high-risk patients. J Clin Oncol 1991;9:444—8.
6. Borrello I., Ferguson A., Huff C.A. et al. Bortezomib and thalidomide treatment of newly diagnosed patients with multiple myeloma. Efficacy and neurotoxicity. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2006;108:abstr 3528.
7. Chaudhry V., Cornblath D.R., Corse A. et al. Thalidomide-induced neuropathy. Neurology 2002;59(12):1872—5.
8. Rooper A.H., Gorson K.C. Neuropaties associated with paraproteinemia. N Engl J Med 1998;338 (22):1601—9.
9. Badros A., Goloubeva O., Dalal J.S. et al. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. Cancer 2007;110(5):1042—9.
10. Cavaletti G., Nobile-Orazio E. Bortezomib-induced peripheral neurotoxicity: still far from a painless gain. Haematologica 2007;92(10):1308—10.
11. Gupta S., Pagliuca A., Devereux S. et al. Life-threatening motor neurotoxicity in association with bortezomib. Haematologica 2006;91(7):1001.
12. Гринберг Д.А., Аминофф М.Д., Саймо Р.П. Клиническая неврология. М.: Медэкспресс-информ, 2004. с. 282—314.
13. Jagannath S., Richardson P.G., Briemberg H. et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. J Clin Oncol 2006;24(19):3113—20.
14. Caravita T., Petrucci M.T., Spagnoli A. et al. Neuropathy in multiple myeloma patients treated with bortezomib: a multicenter experience. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2007;110:abstr 4823.
15. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В. и др. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получавших бортезомиб (велкейд). Онкогематология 2008;3:52—62.
16. Levine S., Saltzman A. Pyridoxine (vitamin B6) toxicity: enhancement by uremia in rats. Food Chem Toxicol 2002;40(10):1449—51.
17. Teoh G., Tan D., Hwang W. et al. Use of immunoglobulin infusions in the management of bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma. ASH Annual Meeting Abstracts. Blood 2006;108:abstr 5097.
18. Catley L., Anderson K.C. Velcade and vitamin C: too much of a good thing? Clin Cancer Res 2006;12(1):3—4.