

ЧАСТОТА, ХАРАКТЕРИСТИКА И МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИЕЛОМОЙ, ПОЛУЧАЮЩИХ БОРТЕЗОМИБ (ВЕЛКЕЙД)

С.С. Бессмельцев¹, Е.В. Карягина², Л.В. Стельмашенко¹, Н.В. Степанова³,

Е.Р. Мачулайтене³, Г.Н. Салогуб³, И.А. Скороход⁴, Н.В. Медведева⁴,

Э.И. Подольцева⁴, Л.М. Матюхина⁵, А.С. Низамутдинова⁶, К.М. Абдулкадыров¹

¹ФГУ Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии; ²Городская больница №15, Санкт-Петербург; ³Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова; ⁴ГУЗ Городская больница №31; ⁵НУЗ Дорожная клиническая больница ОАО РЖД; ⁶ГУЗ Александровская больница, Санкт-Петербург

Дана характеристика периферической нейропатии (ПН), отмечены частота ее развития и возможность купирования у больных множественной миеломой (ММ), получающих бортезомиб. Под наблюдением находились 124 больных с рецидивом/рефрактерностью ММ и 14 пациентов с впервые диагностированным заболеванием. ПН чаще возникала после проведения 3—5 циклов терапии бортезомибом. У 29% больных наблюдалась ПН > II степени. Кумулятивная доза бортезомиба колебалась от 15,6 до 26 мг/м². После 6—8 циклов частота ПН была также высокой. Обнаружена корреляционная связь между кумулятивной дозой бортезомиба и частотой развития ПН ($R=0,927$; $p<0,0009$). Выявлена корреляционная зависимость между частотой ПН и применением ранее винкристинсодержащих (схема ВАД) режимов терапии. В целом ПН выявлена у 54% больных. В качестве лечения использовали габапентин, прегабалин, а также витамины группы В, α -липоевую кислоту. Улучшение состояния больных или полное купирование ПН наблюдалось у 72% больных с медианой времени 114 дней. Для снятия симптомов нейропатии необходимым является редукция дозы бортезомиба или его временная отмена.

Ключевые слова: бортезомиб, множественная миелома, периферическая нейропатия

INCIDENCE, CHARACTERISTICS, AND TREATMENTS OF PERIPHERAL NEUROPATHY IN MULTIPLE MYELOMA PATIENTS RECEIVING BORTEZOMIB (VELCADE)

S.S. Bessmeltsev¹, E.V. Karyagina², L.V. Stelmashenko¹, N.V. Stepanova³, E.R. Machulaitene³, G.N. Salogub³,

I.A. Skorokhod⁴, N.V. Medvedeva⁴, E.I. Podoltseva⁴, L.M. Matyukhina⁵, A.S. Nizamutdinova⁶, K.M. Abdulkadyrov¹

¹Russian Research Institute of Hematology and Transfusiology; ²City Hospital Fifteen, Saint Petersburg; ³I.P. Pavlov Saint Petersburg State Medical University; ⁴City Hospital Thirty One; ⁵Road Hospital, AOA "RZhD"; ⁶Alexandrov Hospital, Saint Petersburg

The characteristics of peripheral neuropathy (PN), its incidence and a possibility of relieving in multiple myeloma (MM) patients receiving bortezomib are presented. A hundred and twenty-four patients with recurrent/refractory MM and 14 primary patients were followed up. PN more commonly occurred after 3—5 cycles of bortezomib therapy. Grade > 2 PN was observed in 29% of the patients. The cumulative dose of bortezomib was 15.6 to 26 mg/m². After 6—8 cycles the incidence of PN was also high. There was a correlation between the cumulative dose of bortezomib and the incidence of PN ($R = 0.927$; $p < 0.0009$). A correlation was also found between the incidence of PN and prior vincristine-containing treatment regimens (VAD scheme). Overall, PN was identified in 54% of the patients. Treatment of PN with gabapentin, pregabalin, vitamins B, and α -lipoic acid was effective. PN resolved to the baseline levels or the patients' condition improved in 72% of the patients, the median time taken for resolution or improvement being 114 days. It is necessary to reduce the dose of bortezomib or to discontinue the drug temporarily in order to relieve the symptoms of neuropathy.

Key words: bortezomib, multiple myeloma, peripheral neuropathy

Неврологические осложнения при опухолевых заболеваниях, в частности, при множественной миеломе (ММ), представляя собой большую клиническую проблему в связи с высокой частотой их встречаемости, разнообразием форм и тяжестью клинических проявлений [1, 2]. Нейропатическая патология включает симптомы со стороны соматических и/или вегетативных отделов периферической нервной системы (ПНС). Периферическая нейропатия (ПН) — это повреждение ПНС. Нейропатия редко возникает изолированно, обычно — в сочетании с различными заболеваниями. Известно около 400 патологических состояний, при которых имеют место различные проявления нейропатии. К таковым относятся: хроническая алкогольная интоксикация; уремия; беременность; состояния, сопровождающиеся различными трофическими

расстройствами (недостаточность витаминов группы В, диспротеинемия, паранеопластические синдромы); промышленные и бытовые интоксикации (острые и хронические); лекарственные препараты — сульфаниламиды, нитрофураны, антибиотики (канамицин, полимиксин-В, гентамицин, амфотерицин), туберкулостатические и противоопухолевые средства (винкристин, цисплатин, паклитаксел, доцетаксел, винорельбин, иринотекан, гемцитабин и др.); инфекционные заболевания (дифтерия, ботулизм, паратиф, корь, инфекционный мононуклеоз, грипп); инфекции, непосредственно поражающие нервную систему, — лепра, сифилис, туберкулез; системные заболевания — саркоидоз, ревматоидный артрит, амилоидоз; гипоксические состояния вследствие различных причин (острых отравлений барием, окисью углерода, геморрагии

ческого шока); сахарный диабет, аллергические реакции (сывороточная болезнь, пищевая аллергия, аллергия к лекарственным препаратам), наследственные заболевания, острые и хронические полирадикулопатии [3—6].

При паранеопластических процессах чаще наблюдается симметричная, преимущественно сенсорная и дистальная полинейропатия или асимметричная, моторная и чаще всего проксимальная нейропатия [6, 7]. При симметричной полинейропатии нарушение чувствительности сочетается с умеренной слабостью в мышцах дистальных отделов конечностей и признаками вегетативной дисфункции. Больных беспокоят боли, онемение, парестезии, зябкость, локализованные в пальцах стоп, распространяющиеся на всю стопу, нижнюю треть голени, позже на кисти рук. Наблюдается симметричное нарушение болевой, температурной, тактильной и глубокой чувствительности в зоне «носков» и «перчаток», в тяжелых случаях поражаются периферические нервы туловища, что проявляется гипестезией кожи груди и живота. В ряде случаев парестезии имеют характер жжения, плохо локализуемых постоянных интенсивных болей, усиливающихся по ночам. Патогенетическое значение для развития асимметричной, преимущественно моторной проксимальной нейропатии имеют остеохондроз, деформирующий спондилез, пролабирование межпозвоночных дисков, травмы.

Нарушения ПНС, определяемые как парапротеинемическая нейропатия, связаны в первую очередь с присутствием в крови высокого уровня патологических иммуноглобулинов, которые имеют свойства антител и оказывают непосредственное воздействие на нервные клетки (компоненты миелина). Структурные повреждения происходят в аксоне, миелиновой оболочке, окружающей соединительной ткани и эндоневральных капиллярах. Вследствие этих повреждений нарушаются аксоплазматический транспорт, процессы деполаризации мембран и функции нервных волокон [8, 9]. Наблюдаются потеря массы нервных волокон и метаболические нарушения. Нервные волокна повреждаются также депозитами вторичных амилоидных продуктов циркулирующих парапротеинов [1, 10]. Парапротеинемическая нейропатия наблюдается при моноклональных гаммапатиях, ММ, макроглобулинемии Вальденстрема, остеосклеротической миеломе, первичном амилоидозе, криоглобулинемии, неходжкинских лимфомах, болезни Кастлемана и хронических лейкозах [11]. Клинически значимые проявления ПН диагностируют у 1—13% больных с впервые выявленной ММ. В то же время при обследовании пациентов с использованием электрофизиологических тестов патология со стороны нервной системы обнаруживается у 30—39% больных ММ [1, 12—14]. ПН нередко связана с применением различных противоопухолевых препаратов [15—17]. Необходимо помнить, что возникновение ПН является основанием для снижения дозы противоопухолевых препаратов либо прекращения их применения и, кроме того, существенно снижает качество жизни пациентов, поэтому ранняя диагностика, профилактика и лечение проявлений нейротоксичности весьма актуальны.

В течение последних лет в лечении ММ стали активно использовать новые лекарственные препараты:

талидомид и его производные и бортезомиб. Эти препараты оказались чрезвычайно эффективными. Однако, применяя их, врачи попали в затруднительное положение. С одной стороны, появились эффективные препараты, а с другой — возникли осложнения, которые ранее встречались значительно реже и были не столь выраженными. Как использовать эти препараты с максимальной эффективностью и минимальной токсичностью? При применении талидомида прежде всего следует помнить о таких осложнениях, как запоры, сонливость и нейротоксичность [18]. Но наиболее серьезным из этих осложнений является нейропатия. По результатам исследования L. Mileskin и соавт. [19], при применении талидомида в дозе 373 мг/сут развитие ПН наблюдалось у 41% больных, у 15% из которых ПН протекала в тяжелой форме, послужившей основанием для прекращения лечения. В целом частота встречаемости нейропатии среди ответивших на лечение талидомидом больных составила 81%, причем авторами обнаружена зависимость частоты ПН от длительности использования талидомида. Так, частота развития нейропатии выросла с 38% после 6 мес до 73% после 12 мес лечения талидомидом. Однако надежных предикторов возникновения нейропатии выявить не удалось. Развитие ПН не было ассоциировано ни с полом пациентов и их возрастом, ни с предшествующей терапией. Не было найдено связи между частотой развития ПН, с одной стороны, и кумулятивной дозой и интенсивностью лечения — с другой. Результаты, полученные другими исследователями, которые пытались выявить взаимосвязь между кумулятивной дозой и частотой развития ПН, также противоречивы. В работе M. Offidani и соавт. [20] показана отчетливая прямая зависимость между кумулятивной дозой талидомида и риском развития нейропатии. Между тем, C. Briani и соавт. [21] аналогичной связи не обнаружили.

В клинических исследованиях I и II фазы была продемонстрирована высокая эффективность бортезомиба и вполне удовлетворительная его переносимость у больных ММ. Наиболее частыми побочными эффектами при использовании бортезомиба были астенический синдром, преходящая тромбоцитопения и ПН. По результатам исследования P.G. Richardson и соавт. [22], при использовании бортезомиба в целом по группе у 35% больных была зарегистрирована ПН. При этом ее признаки обнаружены у 37% пациентов, получавших бортезомиб в дозе 1,3 мг/м², и у 21% — 1,0 мг/м². У 22% больных установлена ПН I, у 13% II—III и у 0,4% IV степени токсичности. Развитие ПН ≥ III степени чаще встречалось среди больных с наличием исходных признаков нейропатии по сравнению с больными, не имеющими их (14% против 4% соответственно). В целом частота возникновения ПН не зависела от исходной характеристики больных и типа предшествующей терапии. Из-за развития тяжелой нейропатии у 12% больных пришлось редуцировать дозу бортезомиба, а у 5% лечение было прекращено. В то же время отмечается, что у 71% пациентов с картиной ПН ≥ III степени наблюдалось восстановление всех функций до исходных показателей или значительное улучшение состояния больных. Авторы делают вывод, что бортезомиб-опосредованная ПН в большинстве случаев является обратимой.

Согласно результатам корейских исследователей, нейропатия > II степени чаще встречалась у больных, получивших 4 и более предшествующих линий химиотерапии (ХТ), чем у больных, получивших ≤ 3 линий [23]. Ранее мы уже сообщали о нашем опыте лечения бортезомибом (велкейд) больных с рефрактерными/рецидивирующими формами ММ, оценивая при этом его эффективность и токсичность [24, 25]. Одним из основных побочных эффектов бортезомиба была ПН, развитие которой существенно снижало качество жизни больных, включая физические, социальные и психологические аспекты. Появление нейропатических болей и развитие ПН > II степени наблюдались чаще среди больных, получивших ранее > 3 линий винкристинсодержащих программ ХТ (в основном ВАД, ЦВАД, гипер-ЦВАД) [25].

Цель настоящего исследования — определить частоту развития ПН у больных ММ во время лечения бортезомибом, дать ее характеристику и выяснить возможность ее обратимости. Реализация поставленной цели осуществлялась в рамках протокола М-06-09, предложенного Российским научно-исследовательским институтом гематологии и трансфузиологии [24, 25].

Материалы и методы

Под наблюдением находились 138 больных ММ (71 женщина и 67 мужчин) в возрасте 38—82 лет, которые были включены в протокол М-06-09 в период 2006—2008 гг. Выделено 2 группы пациентов. В 1-ю группу вошли 124 больных с рефрактерностью к предшествующей терапии или рецидивом заболевания. Число линий предшествующей терапии колебалось от 1 до 9. Пациентам назначали такие винкристинсодержащие

программы ХТ, как ВЦАП, ЦМВП, АРА-ЦОП, М2, МОССА. Однако нередко в связи с их неэффективностью использовались программы ВАД, ЦВАД, гипер-ЦВАД. 12 больных в возрасте до 60 лет получали в качестве индукционной терапии только схемы ВАД или ЦВАД. Значительно реже применялись платиносодержащие программы. 10 пациентов были включены в протокол в связи с развитием рецидива заболевания после аутологичной трансплантации стволовых клеток (АТПСК), в том числе 4 — после двойной. У отдельных больных наряду с ММ наблюдались другие заболевания и патологические состояния, которые могли быть причиной развития ПН. Подробная характеристика больных этой группы представлена в табл. 1.

Больным был назначен бортезомиб (велкейд), при этом 20 из них — в дозе 1,3 мг/м² внутривенно (в/в) в 1, 4, 8 и 11-й дни с последующим 10-дневным перерывом (дни 12—21); цикл лечения 21 день (до 9 циклов терапии). Остальным 104 пациентам велкейд назначался в сочетании с дексаметазоном: тот же 21-дневный цикл велкейда + дексаметазон по 20 мг внутрь или в/в в 1-й и 2-й, 4-й и 5-й, 8-й и 9-й, 11-й и 12-й дни каждого цикла; в зависимости от достигнутого ответа — до 8 (изредка 9) циклов терапии. После достижения ответа больным проводились еще 2 курса консолидирующей терапии, а далее они переводились на поддерживающее лечение, которое заключалось в следующем: велкейд в дозе 1,3 мг/м² в/в в 1, 8, 15 и 22-й дни, затем 12-дневный перерыв (с 23-го по 35-й дни — 5-недельный цикл). Таких циклов каждый пациент, достигший ответа, получал 3. Среднее число циклов на момент обседа полученных результатов составило 8 и только у 10 (8%) человек — 10 и более.

Таблица 1. Характеристика 1-й группы больных ММ, получавших бортезомиб (велкейд)

Показатель	Число больных (n=124)
Возраст, годы	67 (38—82)
Соотношение мужчины:женщины	57:63
Предшествующая специальная терапия, обладающая нейротоксичностью (%)	100 (80,6)
Винкристинсодержащие программы ХТ:	98 (79)
— в том числе ВЦАП, ЦМВП, АРА-ЦОП, М2, МОССА	40 (41,4)
— в том числе больные, получавшие ранее ВАД, ЦВАД, гипер-ЦВАД	36 (36,7)
Только ВАД, ЦВАД	12 (12,3)
Платиносодержащие режимы терапии (ЭДАП)	2 (1,6)
Высокодозовая ХТ с последующей АТПСК	10 (8)
Предшествующая специальная терапия, не обладающая нейротоксичностью (МП, дексаметазон/преднизолон — пульс-терапия, средние дозы мелфалана)	24 (19)
Сахарный диабет	2 (1,6)
Аллергические реакции (аллергия на лекарственные препараты)	2 (1,6)
Ревматоидный артрит	1 (0,8)
ПН	
стадия 0:	99 (80)
стадия I: снижение глубоких сухожильных рефлексов или парестезии (чувство онемения, покалывания в пальцах рук и ног) без болей, или потери функции	25 (20)

Примечание. Представлено число больных (в скобках — процент).

Таблица 2. ПН (критерии токсичности NCI CTC, version 2.0, 1998)

Побочный эффект	0	I	Степень II	III	IV
Сенсорная нейропатия	Норма	Снижение глубоких сухожильных рефлексов или парестезия (включая покалывание в пальцах рук и ног), но без нарушения функции	Снижение чувствительности или парестезия (включая покалывание) с нарушением функции, но без снижения ежедневной жизненной активности	Потеря чувствительности или парестезия с нарушением ежедневной жизненной активности	Постоянная потеря чувствительности с утратой функций

Во 2-ю группу вошли 14 больных с впервые выявленной ММ. 6 из них велкейд назначен в качестве терапии 1-й линии в монорежиме (21-дневный цикл; каждый больной получил по 6 циклов), а 8 — в комбинированной терапии (велкейд + дексаметазон по методике, описанной выше; 4 пациента получили по 3 цикла и 4 — от 6 до 10 циклов).

У всех больных исходно и в процессе лечения бортезомибом проводилось исследование для выявления симптомов и признаков ПН. Подробно оценивались жалобы пациентов (боли в покое, ночные боли, парестезии, судороги в мышцах голени), данные осмотра кистей и стоп (сухость кожи, гиперкератоз, деформация стоп и пальцев). В последующем оценка симптоматики ПН проводилась на фоне терапии, направленной на ее купирование.

Токсичность оценивали с использованием критериев Национального ракового института США — National Cancer Institute Common Toxicity Criteria — NCI CTC (табл. 2). Как видно из табл. 1, у 20% больных 1-й группы уже исходно (перед назначением бортезомиба) были обнаружены признаки ПН I степени. Среди пациентов 2-й группы аналогичная симптоматика выявлена у 3 (21%) из 14 больных.

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью методов базовой и непараметрической статистики (Wilcoxon, Spearman Test) с использованием компьютерных программ Microsoft Excel 2000 и STATISTICA 6.0 в среде Windows 2000. Различия между сравниваемыми показателями считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В целом среди больных 1-й группы развитие ПН при применении велкейда наблюдалось у 67 (54%) человек. Как видно из рис. 1, у 51 (41,1%) пациента ее тяжесть соответствовала I—II степени, у 11 (8,9%) — III и у 5 (4%) — IV степени токсичности. При этом у 42 (58%) из 67 больных клинически значимые признаки ПН обнаруживались после проведения 3—5 циклов лечения (табл. 3). Кумулятивная доза велкейда колебалась от 15,6 до 26 мг/м². После 6—8 циклов ПН возникла еще у 30% (главным образом после 8 циклов — 16,4%; кумулятивная доза велкейда составила 41,6 мг/м²). Между тем, после проведения ≥ 10 циклов (кумулятивная доза $\approx 52,0$ мг/м²) ПН развилась только у 3 (4,5%) из 67 больных. Это снижение, вероятно, связано с малым числом пациентов, получивших такую кумулятивную дозу велкейда. Когда мы рассчитали частоту ПН только среди 10 больных, получивших указанную дозу велкейда, то процент ПН увеличился до 30.

Выявлена прямая зависимость частоты развития ПН от кумулятивной дозы велкейда ($R=0,927$;

$p < 0,0009$), т.е. чем выше кумулятивная доза, тем больше вероятность развития ПН (рис. 2). Кроме того, выяснилось, что у 7 (43,4%) из 16 больных с нейропатией III—IV степени признаки сенсорной нейропатии наблюдались уже при включении их в настоящий протокол. Среди 51 больного с нейропатией I—II степени аналогичная симптоматика исходно была выявлена лишь у 12 (23%) пациентов.

Мы уже обращали внимание на то, что ПН на фоне терапии велкейдом чаще наблюдалась среди больных, ранее получавших лечение в основном программами ВАД, ЦВАД, гипер-ЦВАД, а появление нейропатических болей и ПН $> II$ степени регистрировались у больных, которым было проведено более 3 линий предшествующей ХТ [8]. Тщательный анализ настоящего исследования позволил подтвердить это предположение. У 38 (79%) из 48 больных, получавших ранее винкристинсодержащие программы (у 26 больных в том числе использовались и программы ВАД, ЦВАД, гипер-ЦВАД, а у 12 — только эти режимы терапии), было обнаружено развитие ПН. При этом выявлена корреляционная зависимость между частотой возникновения ПН у больных на фоне лечения велкейдом, с одной стороны, и применением ранее программ (не менее 3 курсов) ВАД, ЦВАД, гипер-ЦВАД — с другой ($R=0,508$, $p < 0,05$). Также развитие ПН наблюдалось еще у 6 (60%) из 10 больных ММ, вошедших в протокол лечения больных велкейдом, которым были назначены программа ВАД с последующей высокодозовой ХТ и АТПСК. В то же время среди больных, получавших ранее другие режимы терапии (ВЦАП, ЦМВП, АРА-ЦОП, М2, МОССА, МП, дексаметазон/преднизолон, средние дозы мелфалана), ча-

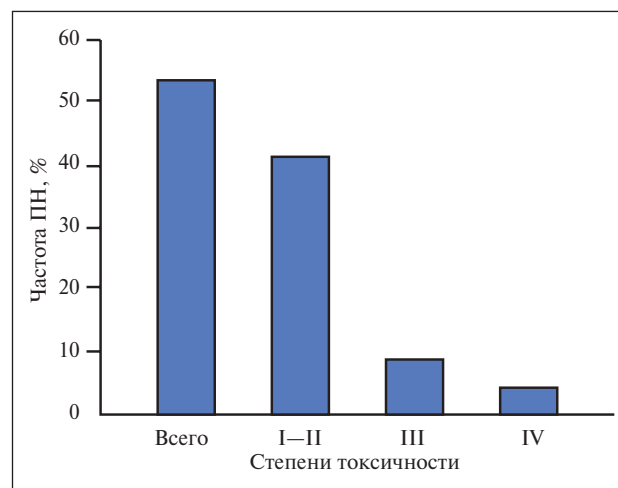


Рис. 1. Частота развития ПН при применении велкейда в терапии рефрактерных/рецидивирующих форм ММ

Таблица 3. Частота развития ПН в зависимости от числа циклов велкейда и его кумулятивной дозы

Число больных с признаками ПН (%), n=67	Число циклов до развития ПН	Примерная кумулятивная доза бортезомиба (мг/м ²)
2 (3)	2	10,4
19 (28,2)	3	15,6
14 (21)	4	20,8
9 (13,4)	5	26,0
6 (9)	6	31,2
3 (4,5)	7	36,4
11 (16,4)	8	41,6
3 (4,5)	≥10	52,0

стота ПН составила 34,8% (рис. 3). Существенных различий в частоте ПН у лиц женского и мужского пола обнаружено не было ($p>0,05$). Не найдено связи и с возрастом пациентов.

Что касается 14 больных ММ, которым велкейд был назначен в качестве терапии 1-й линии, то исходно признаки ПН I степени были зарегистрированы в 21% случаев. На момент обсчета результатов лечения 1 больному проведено 2 цикла велкейда (кумулятивная доза — 10,4 мг/м²), 6 пациентам — 3 цикла (15,6 мг/м²), 2 — 4 цикла (20,8 мг/м²), 3 — 6 циклов (31,2 мг/м²) и 2 — более 10 циклов (≥ 52,0 мг/м²). При этом 1 из 2 последних больных получил 8 циклов терапии по программе велкейд + дексаметазон, 4 цикла PAD (велкейд + доксорубин + дексаметазон), 2 курса велкейд + талидомид + дексаметазон и 1 курс велкейд + доксорубин + дексаметазон (кумулятивная доза — 78,0 мг/м²). Развитие ПН в этой группе больных наблюдалось у 7 (50%) человек, у 3 из них она отмечалась исходно. Однако, как видно из табл. 4, у 6 больных имела место I—II степень и только у 1 — III степень. У всех этих пациентов ПН была выявлена после проведения 3—6 циклов лечения.

Анализ полученных результатов, в отличие от предыдущей группы больных, не позволил нам выявить каких либо очевидных причин развития ПН среди

больных этой группы. Четкой зависимости между кумулятивной дозой велкейда и частотой и тяжестью ПН также обнаружено не было. Интерес представляет пациент, получивший кумулятивную дозу препарата, равную 78,0 мг/м². После завершения 5-го цикла велкейда в сочетании с дексаметазоном у больного была диагностирована I степень ПН с болевым синдромом. Однако в период отдыха (12—21-й дни) состояние больного улучшилось, и при поступлении на очередной цикл терапии никаких данных, подтверждающих наличие ПН, не было. Лечение было продолжено, но в связи с коротким положительным ответом после 8 циклов

больного перевели на программу PAD, а затем на комбинацию велкейда с талидомидом. Несмотря на увеличение кумулятивной дозы велкейда и использование талидомида, также обладающего нейротоксичностью, возобновления признаков ПН не наблюдалось.

Лечение ПН — достаточно сложная задача. Если ПН является осложнением ММ, то ее терапия включает противоопухолевые препараты, лечебный плазмаферез или плазмообмен, при которых осуществляется удаление из крови моноклонального парапротеина, и введение в/в иммуноглобулинов, понижающих продукцию и активность патологического парапротеина [13]. Чрезвычайно важна роль препаратов, оказывающих влияние на многие или несколько патогенетических звеньев, приводящих к развитию заболевания и его осложнений. В случае возникновения ПН на фоне лечения бортезомибом первоочередными задачами следует считать своевременную диагностику ПН, уточнение степени ее тяжести и строгое соблюдение рекомендаций по коррекции дозы бортезомиба (табл. 5).

Следующим шагом может быть назначение больному витаминов группы В: В₁, В₆ и В₁₂ (по 400 мкг), а также фолиевой кислоты — по 1 мг/день [26]. Витамин В₁ играет одну из ведущих ролей в регуляции энергетического метаболизма, обладает нейротропным эффектом и контролирует важнейшие энергетические процессы утилизации глюкозы. Витамин В₆ регулирует метаболизм аминокислот, что обеспечивает нормализацию белкового обмена и препятствует накоплению нейротропного яда — аммиака. Он увеличивает внутриклеточные запасы магния, играющего важную роль в энергетических процессах и в деятельности нервной системы, участвует в синтезе различных медиаторов: катехоламинов, гистамина и тормозного медиатора центральной нервной системы (гамма-аминомасляной кислоты). Витамин В₁₂ уменьшает болевые ощущения, связанные с поражением ПНС, обладает способностью восстанавливать структуру миелиновой оболочки. Недостатком лекарственных форм этих витаминов является низкая биодоступность и, как следствие, низкая эффективность (их терапевтическая доза должна превышать суточную потребность в 20—60 раз) [27].

В последние годы появились новые высокоэффективные формы этих средств, в частности, биологиче-



Рис. 2. Зависимость частоты развития ПН у больных ММ от кумулятивной дозы велкейда

ски активная жирорастворимая форма тиамин — бенфотиамин, активность которого в 8–10 раз выше, а возможности проникновения в нервную клетку и конвертирования в активный метаболит тиамин — еще шире. Бенфотиамин благодаря своим жирорастворимым свойствам беспрепятственно проникает через гематоэнцефалический барьер, а также через липофильную оболочку нервных клеток [28]. Одним из современных высокоактивных препаратов является мильгамма. Одно драже мильгаммы включает в себя бенфотиамин — 100 мг, пиридоксин — 100 мг; 2 мл раствора содержат: тиамин — 100 мг, пиридоксин — 100 мг, цианокобаламин — 1000 мкг. Назначение мильгаммы по 1 таблетке (100 мг) 3 раза в день в течение 3 нед приводило к значительному по сравнению с группой плацебо снижению интенсивности болевых ощущений и улучшению показателей порога вибрационной чувствительности [29]. К концу 6-недельного курса терапии интенсивность болей падала в 2–3 раза и более, что зависело от их исходной интенсивности: чем она была выше, тем труднее достигался положительный эффект. Полного исчезновения болей удавалось добиться в 30–66% случаев [29]. В группе пациентов, прошедших лечение мильгаммой в течение 12 нед, отмечалось достоверное увеличение скорости распространения возбуждения по малоберцовому нерву. Поскольку длительное применение высоких доз пиридоксина, входящих в состав мильгаммы, чревато развитием зависимости и токсической полинейропатии, для пролонгированной терапии можно использовать бенфогамму, содержащую в одной таблетке 150 мг бенфотиамин.

Отмечается рост интереса к α -липоевой кислоте (тиогама, берлитион, тиоктацид) — соединению, играющему ключевую роль в системе антиоксидантной защиты. Основные механизмы ее нейротропных эффектов сводятся к стимуляции роста аксонов, положительному влиянию на аксональный транспорт, уменьшению вредного влияния на нервные клетки свободных радикалов, нормализации аномального поступления глюкозы к нерву, предупреждению и уменьшению повреждения нервов при экспериментальном диабете. α -Липоевая кислота усиливает эндоневральный кровоток, предотвращая ингибирование NO-синтетазы, и таким образом предупреждает ишемическое повреждение нервной ткани. α -Липоевая кислота вносит свой вклад в предотвращение повреждения нервов при оксидативном стрессе, увеличивая уровень поглощения глюкозы в эндоневрии, повышая активность супероксиддисмутазы и супероксидкаталазы [30]. Многочисленные исследования показали, что оптимальная доза α -липоевой кислоты — 600 мг/сут. В исследовании ALADIN (AlphaLipoic Acid in Diabetes Neuropathy) оценивалась эффективность и безопасность 3-недельных в/в инфузий α -липоевой кислоты у 328 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа [31]. Больные были рандомизированы на 4 группы согласно вводимой дозе препарата (1200, 600, 100 мг/сут) или плацебо. Динамику неврологических симптомов оценивали в соответствии с общей шкалой симптомов (TSS) исходно,

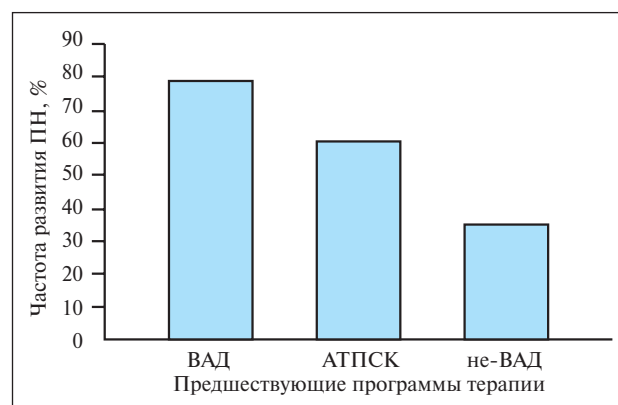


Рис. 3. Частота развития ПН у больных ММ на фоне лечения велкейдом с учетом ранее проводимой терапии. ВАД — ВАД-содержащие режимы терапии, не-ВАД — другие режимы терапии (ВЦАП, ЦМВП, М2, МОССА, дексаметазон/преднизолон и др.)

на 2, 5, 8, 12, 15 и 19-й дни лечения. В исследовании применяли Гамбургский опросник боли (НРАЛ), а также шкалу неврологических симптомов и расстройств (NDS) до начала исследования и на 19-й день. Было отмечено снижение баллов по шкале TSS во всех группах больных, получавших α -липоевую кислоту, по сравнению с группой плацебо ($p=0,003$, α -липоевая кислота 600 мг против плацебо, $p<0,001$). Ответная реакция на лечение, оцениваемая как улучшение TSS не менее чем на 30%, была обнаружена в 70,8% случаев в группе 1200 мг, в 82,5% — в группе 600 мг, в 65,2% в группе 100 мг, в 57,6% — в группе плацебо. Данное исследование показало, что 3-недельная терапия α -липоевой кислотой в дозе 600 мг более значимо, чем в группе плацебо и в группе, получавшей 100 мг α -липоевой кислоты, снизила интенсивность неврологической симптоматики. Применение препарата в дозе 1200 мг сопровождалось высокой частотой развития побочных эффектов. У пациентов с тяжелой полинейропатией необходимо применение α -липоевой кислоты по 600 мг в течение 5–10 дней с последующим переходом на пероральный прием той же дозы до 5 нед. α -Липоевая кислота нормализует функцию всех отделов ПНС более чем у 76% больных. Курс лечения препаратом в дозе 600 мг/сут в течение 4 мес оказывает положительное влияние на течение автономной диабетической нейропатии. При относительно легких формах заболевания препарат назначают перорально по 200 мг трижды в сутки на срок не менее 4 нед [32].

С позиций патофизиологии принято различать ноцицептивную и нейропатическую боль. Ноцицептивной называют боль, обусловленную действием какого-либо фактора (механическая травма, ожог, воспа-

Таблица 4. Частота развития ПН у больных с впервые выявленной ММ, получавших велкейд

ПН	Число больных	Число циклов велкейда	Кумулятивная доза велкейда (мг/м ²)
Всего ...	7	3— $\geq$ 10	15,6— $\geq$ 52,0
I—II степень	6	3—6	15,6—31,2
III степень	1	3	15,6

Таблица 5. Рекомендации по коррекции дозы велкейда в случае возникновения нейропатических болей/ПН

Признаки и симптомы ПН	Модификация дозы и режима
I степень (чувство онемения, покалывания в пальцах рук и ног и/или снижение рефлексов) без болей или потери функции	Не требуется
I степень с болевым синдромом или II степень (нарушение функции, но без снижения жизненной активности)	Требуется редукция дозы велкейда до 1 мг/м ²
II степень с болевым синдромом или III степень (с нарушением функции и жизненной активности)	Препарат отменяется. После снятия симптомов токсичности используется доза велкейда 0,7 мг/м ² или прежняя доза, которая вводится только 1 раз в неделю
IV степень (постоянная потеря чувствительности с нарушением функции)	Велкейд отменяется

ление и т. д.) на периферические болевые рецепторы при интактности всех отделов нервной системы. Под нейропатической подразумевается боль, возникающая при органическом поражении различных отделов нервной системы, участвующих в контроле боли. Предложенное выделение двух типов боли важно, прежде всего, с практической точки зрения. В фармакотерапии нейропатической боли применяют следующие группы препаратов: местные анестетики, опиоидные препараты, центральные миорелаксанты, антиаритмические препараты, антидепрессанты и антиконвульсанты. Простые комбинированные анальгетики (парацетамол, аспирин), нестероидные противовоспалительные препараты — НПВП (диклофенак, индометацин и др.) при нейропатической боли малоэффективны. Пациенты с нейропатическим болевым синдромом предъявляют жалобы на жгучие, колющие, стреляющие или ноющие боли, сопровождающиеся дрожью, парестезиями, чувством онемения. Терапия нейропатических болей зачастую очень трудна, что отражено в большом разнообразии применяемых методов лечения [33].

Таблица 6. Основные методы лечения ПН

Лечебный препарат	Схема применения
Мильгамма	1 таблетка (100 мг) 3 раза в день в течение 6—12 нед. При острых болях 1 инъекция (2 мл) в день глубоко в/м. После стихания боли 1 инъекция 2—3 раза в неделю. В дальнейшем для продолжения лечения принимать препарат по 1 драже ежедневно
α-Липоевая кислота	600 мг 1 раз в сутки или по 300 мг 2 раза в сутки. При тяжелой полинейропатии в/в введение в дозе 600 мг в течение 5—10 дней с последующим переходом на пероральный прием той же дозы препарата (курс лечения от 3 до 12 нед)
Габапентин	Стартовая доза 300 мг на ночь, наращивают в течение недели до 1800—2400 мг/сут, при необходимости до 3600 мг/сут на 3 приема в течение 8—16 нед
Прегабалин	Стартовая доза — 150 мг/сут. В зависимости от эффекта и переносимости дозу увеличивают до 300 мг/сут через 3—7 дней, а при необходимости до максимальной (600 мг/сут) через 7-дневный интервал. Курс лечения 8—12 нед, необходимо снижать дозу в течение недели

На сегодняшний день габапентин (Тебантин) и прегабалин (Лирика) являются наиболее привлекательными препаратами для симптоматического лечения хронической нейропатической боли [34, 35]. Механизм действия габапентина и прегабалина основан на связывании с α₂-дельта-субъединицей потенциалзависимых кальциевых каналов периферических сенсорных нейронов. Это приводит к снижению входа кальция в пресинаптический нейрон, в результате чего уменьшается высвобождение главных медиаторов боли (глутамат, норадреналин и субстанция Р) перевозбужденными нейронами, что сопровождается редукцией болевого синдрома. Однако у прега-

балина есть ряд определенных отличий и существенных преимуществ [36]. Прегабалин имеет высокую аффинность к α₂-дельта-протеину в центральной нервной системе, связывание с которым приводит к уменьшению высвобождения ряда нейротрансмиттеров боли (включая глутамат, норадреналин и субстанцию Р) в нейронах. Благодаря снижению высвобождения нейротрансмиттеров прегабалин селективно подавляет возбудимость сети нейронов, причем только при патологических состояниях [37].

Благоприятное действие габапентина в отношении снижения выраженности болей, улучшения сна, настроения и качества жизни было показано в 8-недельном многоцентровом, плацебо-контролируемом исследовании. Эффективная доза габапентина при лечении нейропатических болей составила 2400—3600 мг/сут [38]. Прегабалин был разработан специально для лечения диабетической нейропатии. Результаты исследования показали, что прегабалин эффективно снижает выраженность нейропатических болей у больных сахарным диабетом. Недавно были представлены дан-

ные, полученные в шести рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях эффективности прегабалина при диабетической нейропатии. В общей сложности обследованы 1346 пациентов. Основным показателем была оценка выраженности боли (по 11-балльной шкале), рассчитанная на основе данных ежедневных дневников больных. Было зафиксировано снижение данного показателя на 2,04; 2,35 и 2,74 балла среди больных, получавших прегабалин в дозах 150, 300 и 600 мг/сут соответственно. В то же время среди получавших плацебо снижение составило лишь 1,48 балла ($p < 0,01$). Эффективность прегабалина при лечении нейрогенной боли у взрослых была продемонстрирована также в ходе контролируемых клиниче-

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.

JC-RUSIVE/2008/July/294/01

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.

* 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.

ских испытаний при длительности приема до 13 нед в режиме дозирования 2 или 3 приема в сутки [39—43]. У 45% больных, принимавших прегабалин, и 18% пациентов, получавших плацебо, отмечено улучшение как минимум на 50% по шкале боли.

В целом габапентин и прегабалин обладают хорошей переносимостью и высокой эффективностью, наблюдаемой уже на 1-й неделе лечения. Наиболее частыми побочными эффектами являются головокружение (21,1%) и сонливость (16,1%). На основании проведенных исследований предложены практические рекомендации по применению этих препаратов. Назначение габапентина следует начинать с 300 мг/сут и титровать далее до целевой суточной дозы 1800 мг. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 3600 мг/сут. Прегабалин обладает более высокой биодоступностью (90% против 33—66% у габапентина) и более быстрой абсорбцией (пик концентрации наступает через 1 ч). В связи с этим лечение прегабалином начинают в дозе 150 мг/сут с возможным увеличением через 7-дневный интервал до 300 мг/сут (максимальная доза — 600 мг/сут). Прекращать прием габапентина и прегабалина рекомендуется постепенно, снижая дозу в течение недели [44—46].

Из других потенциально возможных лекарственных средств нами отмечены следующие: ингибиторы альдозоредуктазы, точкой приложения которых является снижение активности полиолового пути обмена глюкозы [47]; g-линолевая кислота как средство, устраняющее нарушения метаболизма эссенциальных жирных кислот [48, 49]; вазодилататоры, такие как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или аналоги простагличина, повышающие интраневральный кровоток и таким образом устраняющие гипоксию нерва [50]; фактор роста нерва, восстанавливающий аксональный транспорт [51]; аминоксанидин, подавляющий образование конечных продуктов гликирования в нервах и сосудистой стенке [52]. Однако клиническое применение большинства из названных соединений ограничено из-за серьезных побочных эффектов или недостаточности данных, подтверждающих их клиническую эффективность. Кроме того, вышеперечисленные препараты существенно не влияют на клиническую симптоматику, в частности не облегчают нейропатические боли. Симптоматическое лечение включает также ноотропные и сосудистые препараты, при болях целесообразно назначение ненаркотических, а в тяжелых случаях и наркотических анальгетиков. При хронических нейропатических болях некоторые авторы предлагают использовать иглоукалывание и чрескожную электрическую стимуляцию нервов [53].

У 20% больных ММ 1-й группы уже исходно наблюдались признаки ПН I степени. Лечение этих пациентов начинали с назначения им витаминов группы В (В₁, В₆; курс лечения 8—12 нед). В дальнейшем мы перешли на использование мильгаммы, которая назначалась по 1 таблетке 3 раза в день. Некоторые больные получали нейромультивит (содержит в своем составе тиамин, пиридоксин и цианокобаламин) по 1—3 таблетки в сутки. ПН I степени не является противопоказанием для применения велкейда, поэтому одновременно начинался цикл терапии велкейд + дексаметазон. Для удаления из кровотока патологического пара-

протеина больным осуществлялся лечебный плазмаферез (3—4 сеанса на курс лечения).

При использовании бортезомиба, как уже указывалось, у 54% больных этой группы наблюдалось развитие ПН. При выявлении у больного признаков ПН мы в первую очередь руководствовались рекомендациями по коррекции дозы бортезомиба (см. табл. 4). Наличие сенсорной нейропатии I степени не влияло на ход лечения больных. При нейропатии I степени с болевым синдромом или II степени проводилась редукция дозы велкейда (с 1,3 до 1,0 мг/м²). Развитие нейропатии III степени у 11 пациентов (8,9% из 124 или 16,4% из 67 больных с ПН) либо II степени с нейропатическими болями у 10 пациентов (8% из 124 или 15% из 67) было основанием для временного прекращения терапии, а в последующем — редукции дозы велкейда до 0,7 мг/м² у 13 (62%) больных. У 6 (28,5%) больных использовалась прежняя доза, но велкейд вводился 1 раз в неделю. Одновременно при развитии ПН больным назначались витамины группы В или мильгамма, которая в случае появления нейропатических болей вводилась внутримышечно с последующим переходом на пероральный прием. При нарастании симптоматики ПН с болевым синдромом больные получали габапентин (Тебантин) или (в последнее время) прегабалин (Лирика). Применение габапентина начинали с 300 мг на ночь с наращиванием дозы в течение недели до 1800 мг/сут (суточная доза делилась на 3 приема), при необходимости дозу доводили до 2400 мг/сут и лишь изредка — до 3600 мг/сут. Курс лечения составил 8—16 нед. Стартовая доза прегабалина равнялась 150 мг/сут. В зависимости от эффекта и переносимости дозу увеличивали до 300 мг/сут, а при необходимости — до 600 мг/сут (через 7-дневный интервал). Курс лечения 8—12 нед. При получении эффекта дозу габапентина и прегабалина снижали в течение недели. Некоторые больные получали α-липоевую кислоту (Тиогамма, Берлитион) в дозе 600 мг/сут в течение 3—12 нед. В табл. 6 представлены основные методы терапии, которые были использованы для лечения ПН в нашей группе больных ММ.

В целях купирования выраженного болевого синдрома больным назначались также ненаркотические анальгетики (анальгин, баралгин и др.) и НПВП (диклофенак, ибупрофен и др.).

У 36 (29%) из 124 пациентов ММ верифицирована ПН ≥ II степени тяжести. Применение описанной терапии сопровождалось выраженным терапевтическим эффектом, что характеризовалось улучшением самочувствия больных, которые четко указывали на уменьшение как интенсивности, так и наличия болей в нижних и верхних конечностях, а также улучшением чувствительности. Так, у 26 (72%) из 36 больных с ПН ≥ II степени удалось либо полностью купировать симптоматику, либо существенно снизить ее тяжесть (до I степени), что положительно сказалось на улучшении качества жизни обследованных больных и согласуется с данными литературы [22, 54, 55]. Медиана времени до снижения проявлений ПН или их купирования составила 114 дней (колебания — от 30 до 140 дней). В целом по группе больных отмена велкейда в связи с нейротоксичностью была произведена у 5,6% (у 7 из 124 пациентов), у которых наблюдалась тяжелая нейропатия

(III—IV степени). Эти больные были переведены на другую линию специфической терапии.

В группе пациентов с ММ, у которых велкейд использовался в качестве терапии I-й линии, отмена препарата с переходом на иную линию терапии проведена у 3 из 10 больных. Однако это было связано не столько с развитием ПН (у 2 больных — II степени, у 1 — III степени), сколько с одновременным развитием тяжелой астении и диареи ($n=1$), острой пневмонии ($n=1$) и гипергликемии, *herpes zoster*, приступов мерцательной аритмии ($n=1$).

Таким образом, согласно результатам проведенного исследования, у 54% больных с рефрактерными/рецидивирующими формами ММ на фоне терапии велкейдом наблюдалось развитие ПН. В преобладающем большинстве случаев клинически значимые признаки ПН обнаруживались после 3—5 циклов лечения. Кумулятивная доза велкейда колебалась от 15,6 до 26 мг/м². Однако частота ПН III степени составила 8,9%, а IV степени — 4%. Установлено, что чем выше кумулятивная доза велкейда, тем больше вероятность развития ПН. Чаще нейропатия III—IV степени тяжести наблюдалась у пациентов, имеющих ее признаки еще до применения велкейда. Анализ причин развития ПН показал, что 79% больных с ПН ранее получали винкристинсодержащие программы ХТ. Выявлена корреляционная зависимость между частотой возникновения ПН, с одной стороны, и применением ранее (не менее 3 курсов) программ ВАД, ЦВАД, гипер-ЦВАД — с другой. Развитие ПН у больных с впервые выявленной ММ на фоне лечения велкейдом наблюдалось в 50% случаев. Однако в отличие от предыдущей груп-

пы больных каких-либо очевидных причин ее развития обнаружить не удалось.

При выявлении у больного признаков ПН в первую очередь необходимо руководствоваться рекомендациями по коррекции дозы бортезомиба. Сенсорная нейропатия I степени не влияла на ход основного лечения больных. Только при возникновении нейропатических болей производилась редукция дозы велкейда на один уровень, а при ПН III степени терапию временно прекращали. Для лечения ПН использовали витамины группы В или мильгамму. При нейропатических болях назначали габапентин или прегабалин, реже α -липоевую кислоту. Итогом терапии было существенное улучшение самочувствия больных. У 72% больных с ПН $\geq$ II степени удалось либо полностью купировать симптоматику ПН, либо существенно снизить ее тяжесть. Отмена велкейда в связи с нейротоксичностью имела место только у 5,6% больных.

Итак, основополагающими постулатами при лечении ПН у больных ММ, возникшей на фоне применения бортезомиба, являются следующие: ранняя диагностика ПН; строгое соблюдение рекомендаций по коррекции дозы бортезомиба; своевременное назначение препаратов, регулирующих метаболические нарушения, возникающие в организме больного, обеспечивающих антиоксидантную защиту и обладающих нейротропным эффектом (витамины группы В, мильгамма, α -липоевая кислота); при возникновении нейропатической боли — длительное применение антиконвульсантов (габапентина или прегабалина). Лишь такой подход позволит уменьшить частоту тяжелой ПН, а в случае ее развития купировать либо существенно снизить ее тяжесть.

Л и т е р а т у р а

1. Бессмельцев С.С., Абдулкадыров К.М. Множественная миелома. Современный взгляд на проблему. Алматы, 2007.
2. Mileskin L., Antil Y., Rischin D. Management of complications of chemotherapy. In: Gynaecologic Cancer: Controversies in Management. D.M. Gershenson, M.P. McGuire, M. Gore et al (eds). Philadelphia, PA, Elsevier Science, 2002.
3. Barohn R. Approach to peripheral neuropathy and neuropathy. Semin Neurol 1998;18:7—18.
4. Lopate G., Parks B., Goldstein J. et al. Polyneuropathies associated with high titre antisuiphosphate antibodies: characteristics of patients with and without serum monoclonal proteins. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997;62:581—5.
5. Шакирова И.Н. Нейротоксичность современных цитостатиков. VI Российская онкологическая конференция (26—28 ноября 2002 г.). www.rosoncweb.ru/library/6th_conf/18.html
6. Bromberg M.B. An approach to the evaluation of peripheral neuropathies. Semin Neurol 2005;25:153—9.
7. Smith A., Bromberg M. A rational diagnostic approach to peripheral neuropathy. J Clin Neuromusc Dis 2003;4:190—8.
8. Kelly J.J., Kyle R.A., O'Brien P.C., Dyck P.J. Prevalence of monoclonal protein in peripheral neuropathy. Neurology 1981;31:1480—3.
9. Cook L., Macdonald D.H.C. Management of paraproteinaemia. Postgrad Med J 2007;83:217—23.
10. Dispenzieri A., Kyle R.A. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. Best Pract Res Clin Haematol 2005;8:673—88.
11. Ropper A.H., Gorson K.C. Neuropathies associated with paraproteinemia. N Engl J Med 1998;338:1601—7.
12. Bataille R., Harousseau J.-L. Multiple myeloma. N Engl J Med 1997;336:1657—64.
13. Rajkumar S.V. MGUS and smoldering multiple myeloma: update on pathogenesis, natural history, and management. Hematology (The American Society of Hematology) 2005;1:340.
14. Brenner B., Carter E., Tatarsky I. et al. Incidence, prognostic significance and therapeutic modalities of antral nervous system involvement in multiple myeloma. Acta Haematol 1982;68:77—83.
15. Richardson P.G., Barlogie B., Berenson J. et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. N Engl J Med 2003;348:2609—17.
16. Singhal S., Mehta J., Desikan R. et al. Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma. N Engl J Med 1999;341:1565—71.
17. Pal P.K. Clinical and electrophysiological studies in vincristine induced neuropathy. Electromyogr Clin Neurophysiol 1999;39:323—30.
18. Singhal S., Mehta J. Thalidomide in cancer: Potential uses and limitations. BioDrugs 2001;15:163—72.
19. Mileskin L., Stark R., Day B. et al. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide. Patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. J Clin Oncol 2006;24(27):4507—14.
20. Offidani M., Corvatta L., Marconi M. et al. Common and rare side-effects of low-dose thalidomide in multiple myeloma. Focus on the dose-minimizing peripheral neuropathy. Eur J Haematol 2004;72:403—9.
21. Briani C., Zara G., Rondinone R. et al. Thalidomide neurotoxicity: Prospective study in patients with lupus erythematosus. Neurology 2004;62:2288—90.

22. Richardson P.G., Briemberg H., Jagannath S. 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.
23. Bang S.M., Lee J.H., Yoon S.S. et al. A multicenter retrospective analysis of adverse events in Korean patients using bortezomib for multiple myeloma. *Int J Hematol* 2006;83:309—13.
24. Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Подольцева Э.И. и др. Первый отечественный опыт применения бортезомиба (велкейда) в лечении рефрактерных и рецидивирующих форм множественной миеломы. *Вестн гематол* 2007;(1):16—23.
25. Бессмельцев С.С., Стельмашенко Л.В., Подольцева Э.И. и др. Бортезомиб (велкейд) в комбинации с дексаметазоном при рецидиве и рефрактерных формах множественной миеломы. *Онкогематология* 2007;(4):61—6.
26. Colson K., Doss D.S., Swift R. et al. Bortezomib, a newly approved proteasome inhibitor for the treatment of multiple myeloma: nursing implications. *Clin J Oncol Nurs* 2004;8:473—80.
27. Чернышева Т. Е. Витамины группы В в комплексной терапии диабетической нейропатии. *Рос мед вести* 2001;(4):48—51.
28. Loew D. Pharmacokinetics of thiamine derivatives especially of benfotiamine. *Int J Clin Pharmacol Therap* 1996;34:47—50.
29. Jermendy G. The effectiveness of Milgamma in treatment of diabetic polyneuropathy. *Medicun Universalis* 1995;5:217—20.
30. Low P.A., Nickander K.K. et al. The role oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997;46(Suppl 2):38—42.
31. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J., Gries F.A. The ALADIN Study Group. Treatment of symptomatic peripheral neuropathy with the antioxidant (lipoic acid). *Diabetologia* 1995;38:1425—33.
32. Ziegler D., Schatz H., Conrad F. et al. Effects of treatment with antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. *Diabetes Care* 1997;20:369—73.
33. Данилов А.Б. Нейропатическая боль. М.: Нейромедиа, 2004.
34. Gorson K.C., Schott C., Rand W.M. et al. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *Neurology* 1998;50(Suppl 4):A103.
35. Freynhagen R., Strojek K., Griesing T. et al. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254—63.
36. Fehrenbacher J.C., Taylor C.P., Vasko M.R. Pregabalin and gabapentin reduce release of substance P and CGRP from rat spinal tissues only after inflammation or activation of protein kinase C. *Pain* 2003;105:133—41.
37. Levien T.L. Summary of new drug applications and biologic license applications submitted to the Food and Drug Administration: Pregabalin-Pfizer. *Advances in Pharmacy* 2004;2:185—6.
38. Curran M.P., Wagstaff A.J. Gabapentin in postherpetic neuralgia. *CNS Drugs* 2003;17:975—82.
39. Backonja M., Beydoun A., Edwards K.R. et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831—6.
40. Morello C.M., Leckband S.G., Stoner C.P. et al. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999;159:1931—7.
41. Rosenstock J., Tuchman M., LaMoreaux L., Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628—38.
42. Lesser H., Sharma U., LaMoreaux L., Poole R.M. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104—10.
43. Richter R.W., Portenoy R., Sharma U. et al. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253—60.
44. Jarvis B., Coukell A.J. Mexiletine. A review of its therapeutic use in painful diabetic neuropathy. *Drugs* 1998;56:691—707.
45. Rowbotham M., Harden N., Stacey B. et al. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1837—42.
46. Shneker B.F., McAuley J.W. Pregabalin: a new neuromodulator with broad therapeutic indications. *Ann Pharmacother* 2005;39:2029—37.
47. Boulton A.J.M., Scarpello J.H.B., Armsrton W.D., Ward J.D. The natural history of painful diabetic neuropathy a 4-year study. *Postgrad Med J* 1996;59:556—9.
48. Horrobin D.F. Essential Fatty acids in the management of impaired nerve function in diabetes. *Diabetes* 1997;46(Suppl 2):90—3.
49. Alpha-Linolenic acid may lower risk of diabetic peripheral neuropathy. *Diabetes Care* 2008;31:93—5.
50. Malik R.A., Williamson S., Carrington A.L., Boulton A.J.M. Effect of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor trandolapril on human diabetic neuropathy: randomized double-blind controlled trial. *Lancet* 1998;352:1978—81.
51. Apfel S.C., Kessler J.A., Adornato B.T. et al. The NGF study Group. Recombinant human nerve growth factor in the treatment of diabetic polyneuropathy. *Neurology* 1998;51:695—702.
52. Cameron N.E., Cotter M.A. Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997;46(Suppl 2):S31—S37.
53. Hildegard J.B. Neuropathic Pain: diagnosis, treatment, and the pharmacist's role in patient care. *Pharm Times* 2005;97—108.
54. Richardson P.G., Sonneveld P., Schuster M.W. et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005;352:2487—98.
55. Oakervee H.E., Popat R., Curry N. et al. PAD combination therapy (PS-341/bortezomib, doxorubicin and dexamethasone) for previously untreated patients with multiple myeloma. *Br J Haematol* 2005;129:755—62.