

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-302-311

Цитирование: Латипова Д.Х., Андреев В.В., Маслова Д.А., Новик А.В., Проценко С.А. Неврологические осложнения противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 302–311.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Коллектив авторов: Латипова Д.Х., Андреев В.В., Маслова Д.А., Новик А.В., Проценко С.А.

Ключевые слова: нейротоксичность, химиотерапия, дулоксетин

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ФАКТОРЫ РИСКА.

Неврологическая токсичность является частым и коварным осложнением лекарственной противоопухолевой терапии, с возможностью значимого снижения качества жизни вплоть до полной инвалидизации.

Чаще всего неврологические осложнения проявляются периферической нейропатией (до 40% при химиотерапии), реже — центральной нейротоксичностью (5%).

Полинейропатии — результат нарушения микротубулярной архитектуры аксонов (аксонопатия). Реже отмечаются диффузная или сегментарная демиелинизация нейронов (миелинопатия) или дегенерация их тел (нейронопатия). Основное звено патогенеза периферической аксонопатии — повреждение тубулина, внутриклеточного белка, играющего ведущую роль в обеспечении нормальной физиологии нервной системы.

Из цитостатических препаратов наиболее нейротоксичными являются таксаны (например, паклитаксел, доцетаксел), препараты платины (например, оксалиплатин, цисплатин), алкалоиды барвинка (например, винкристин, винорельбин) и другие. Из таргетных препаратов — ингибиторы тирозинкиназ (гефитиниб, эрлотиниб, сиролimus, темсиролimus, эверолимус, ридафоролimus, сунитиниб), ингибиторы EGFR (цетуксимаб, панитумумаб), антиангиогенные препараты (бевацизумаб), BRAF-ингибиторы (вемурафениб, дабрафениб), ритуксимаб, бортезомиб, трастузумаб, иматиниб, дазатиниб, энзалутамид).

Иммунотерапия PD1/L1, CTLA-4 является причиной нейротоксичности в 3–12% случаев. Осложнения, развившиеся в результате избыточной активации иммунной системы с поражением нервных тканей, называются иммуноопосредованными нежелательными явлениями (ИНЯ) и могут протекать в виде:

- энцефалита;
- менингоэнцефалита;
- миастении Гравис;
- синдрома Гийена–Барре;
- миелита;
- периферической невропатии.

Сопутствующая патология, как диабет, дисфункция щитовидной железы, токсическое воздействие различной этиологии (алкоголь и его суррогаты, промышленные токсины, сельскохозяйственные яды, лекарственные средства), инфекционные (гепатит В или С, полиомиелит, ВИЧ) и метаболические процессы, возраст и потенциал токсичности лекарственной терапии являются факторами риска неврологических осложнений, которые должны учитываться при планировании терапии.

Предполагаемый кумулятивный порог некоторых препаратов: паклитаксел > 300 мг/м²; доцетаксел > 100 мг/м²; оксалиплатин > 550 мг/м²; цисплатин > 350 мг/м²; винкристин > 4 мг/м²; талидомид > 20 г; бортезомиб > 16 мг/м².

2. КЛАССИФИКАЦИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

По локализации поражения:

- 1) Периферическая нервная система
 - сенсорная
 - моторная
 - смешанная (сенсомоторная)
 - вегетативная (автономная)
- 2) Центральная нервная система
 - на уровне спинного мозга (миелопатия)
 - на уровне головного мозга (энцефалопатия)
- 3) Вегетативная нервная система

По течению (по срокам от проведенного лечения):

- Острые (начало заболевания в ближайшие сроки от введения цитостатиков, симптомы достигают максимума в течение нескольких дней или недель)
- Подострые (симптомы нарастают в течение нескольких недель, но не более двух месяцев)
- Хронические (симптомы развиваются на протяжении многих месяцев или лет)
- Рецидивирующие.

По преобладающим клиническим признакам:

- Двигательные (моторные) полинейропатии
- Чувствительные (сенсорные) полинейропатии
- Вегетативные (автономные) полинейропатии
- Смешанные (сенсомоторные и вегетативные) полинейропатии
- Сочетанные: одновременное поражение периферических нервов, корешков (полирадикулоневропатии) и ЦНС (энцефаломиелополирадикулоневропатия).

По преимущественной локализации симптомов:

- Дистальные
- Проксимальные.

По характеру повреждения структур:

- Аксональные
- Демиелинизирующие
- Аксонально-демиелинизирующие.

Оценка степени тяжести нейротоксичности проводится по критериям токсичности СТСАЕ v 5. Каждый термин осложнений имеет 5-балльную шкалу оценки, которая указывает на ее тяжесть, при этом 5 степень всегда отражает летальный исход в результате нежелательного явления. Определения степеней тяжести при нейротоксичности, используемых для определения тактики лечения, приведены в табл. 1.

Таблица 1. Неврологические осложнения, градация по СТСАЕ v. 5.

Нежелательное явление	1 степень	2 степень	3 степень	4 степень
Неврологические осложнения	Бессимптомно; необходимо только наблюдение; не требуется медицинское вмешательство	Умеренно выраженные симптомы, ограничивающие повседневную жизнедеятельность	Ярко выраженные симптомы, ограничивающие повседневную жизнедеятельность	Жизнеугрожающее состояние; требуется срочное медицинское вмешательство

3. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА

Периферическая нейротоксичность

- Двигательные расстройства (периферические дистальные тетрапарезы, парапарезы, мышечная гипотрофия, гипо- или арефлексия сухожильных рефлексов, у некоторых больных наблюдаются фасцикуляции, крампи)
- Нарушение чувствительности:
 - симптомы выпадения — гипестезия (часто по типу «носов и перчаток»), сенситивная атаксия (при поражении волокон глубокой чувствительности), парестезии, гиперестезия, боль;
 - симптомы раздражения — дизестезия (искажение сенсорных ощущений), гиперпатия (когда неболевые стимулы вызывают боль);
 - нейропатическая боль — чувство жжения, прострелов по типу «электрического тока».
- Вегетативная дисфункция (вазомоторные нарушения, расстройства потоотделения, повреждение придатков кожи (ногтевых пластинок, волосяных фолликулов) и другие проявления периферической вегетативной недостаточности; в ряде случаев нестабильность цифр АД, изменение со стороны желудочно-кишечного тракта, нарушение функции тазовых органов — мочеиспускания и дефекации).

Ототоксичность

Ототоксичность развивается при периферическом поражении нейронов улиткового или преддверноулиткового нерва и может привести к двусторонней нейросенсорной тугоухости (чаще при цисплатине). Встречается у 20–75% пациентов, чаще остается долгосрочно (медиана 4–10 лет), в виде шума в ушах, снижения слуха.

Аутоиммунный синдром Гийена–Барре

Данный синдром — особая форма периферической нейропатии, которая возникает остро, достигает максимума на 3–4 неделе после воздействия терапии и характеризуется быстро прогрессирующей воспалительной демиелинизирующей полиневропатией, с умеренным выпадением дистальной чувствительности и развитием мышечной слабости.

Центральная нейротоксичность

- Энцефалопатия без или с судорожным синдромом — симптомы помрачения сознания (от нарушения внимания до спутанности сознания и бреда с психотическими симптомами), выключение сознания (от сонливости до комы), изменения аффекта (апатия, тревога, волнение), очаговая и общемозговая симптоматика в виде парезов, нарушения речи, судорог и дисфункции черепных нервов (краниальные нейропатии)
- Синдром задней обратимой энцефалопатии — изменение сознания, головная боль, судороги, сопровождающиеся нарушениями зрения
- Мозжечковые расстройства — головокружение, атаксия, дизартрия, вертиго, тошнота и рвота, мозжечковые или преддверно-улитковые нарушения движения глаз (нистагм)
- Миелопатии, асептический менингит — головная боль, ригидность затылочных мышц, рвота, лихорадка, вялость, боли в спине, ногах с последующим развитием парапареза или параплегии, нарушениями чувствительности и функции тазовых органов
- Прогрессирующая многоочаговая лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) — головные боли, миалгия и головокружение
- Инсульт и сосудистые патологии
- Инфекции ЦНС (вторичные).

4. ЭТАПНОСТЬ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

На всех этапах ведения неврологической токсичности обязательна консультация невролога (табл. 2).

Таблица 2. Этапность ведения нейротоксичности.

Мероприятия	Исполнитель
Выявление групп риска	Онколог
Обязательные методы обследования	Онколог и невролог
Определение клинической формы нейропатии	Онколог и невролог

Мероприятия	Исполнитель
Выбор специфического лечения • периферической нейропатии • автономной нейропатии • центральной нейротоксичности	Невролог или онколог Онколог, невролог и врачи других специальностей (кардиолог, гастроэнтеролог, уролог и др) Невролог

5. ДИАГНОСТИКА

Необходимо исключить неврологические проявления злокачественного процесса, который может быть обусловлен деструкцией, прорастанием или сдавлением опухолью, а также исключить другие возможные причины.

5.1. Сбор жалоб и анамнеза

- Наличие неврологических, иммуноопосредованных заболеваний (иммунодефициты, ревматические аутоиммунные заболевания, аллергические реакции)
- Патология эндокринной системы или сахарный диабет
- Сопутствующая патология и ее терапия
- Генетические нарушения, отягощенная наследственность
- Вредные привычки, вредные факторы труда.

Для диагностики нейропатии используют различные диагностические шкалы и опросники, одними из самых практикуемых являются:

- Шкала симптомов нейропатии (Neuropathy Symptom Score, NSS), позволяет оценить выраженность болевой симптоматики. Сумма баллов > 5 говорит о наличии выраженной нейропатии (табл. 3)
- Опросник острой оксалиплатиновой нейропатии (табл. 4).

Таблица 3. Шкала симптомов нейропатии.

Название симптома	Баллы
1. Жжение, онемение, покалывание	2
2. Утомляемость, судороги, боли	1
3. Локализация:	
• стопы	2
• икры	1
• другая	0
4. Время возникновения:	
• только ночью	2
• ночью и днем	1
• днем	0

Название симптома	Баллы
5. Симптоматика вызывает пробуждение	1
6. Уменьшение симптоматики:	
• при ходьбе	2
• стоя	1
• лежа	0
Сумма баллов	

Сумма 3–4 балла соответствует легким проявлениям, показано наблюдение и симптоматическая терапия (указана ниже).

Сумма 5–6 баллов соответствует умеренной болевой полинейропатии.

Сумма 7–10 баллов соответствует выраженной болевой полинейропатии. При умеренной и выраженной полинейропатии показана редукция дозы или отмена химиопрепарата с симптоматической терапией.

Таблица 4. Специальная шкала Санофи для оксалиплатина и оксалиплатин-специфичная шкала Леви.

Баллы	Специальная шкала Санофи для оксалиплатина	Оксалиплатин-специфичная шкала Леви
0	Нет симптомов	Нет симптомов
1	Парестезия/дизестезия, длящаяся недолго, купируемая, не препятствующая выполнению функций	Парестезия/дизестезия (индуцированная холодом), полностью регрессирующая в течение недели
2	Парестезия/дизестезия, влияющая на выполнение функций, но не на повседневную активность	Парестезия/дизестезия (индуцированная холодом), полностью регрессирующая в течение 21 дня
3	Парестезия/дизестезия, сопровождающаяся болью или функциональными ограничениями и также ограничивающая повседневную активность	Парестезия/дизестезия с неполной регрессией к 21 дню
4	Персистирующая парестезия/дизестезия, инвалидизирующая или жизнеугрожающая	Парестезия/дизестезия с функциональными последствиями

Тяжесть острой оксалиплатиновой нейропатии оценивается на основе количества симптомов, которые отражают тяжесть острой оксалиплатиновой нейропатии.

1–2 симптома — степень I, 3–4 симптома — степень II, 5–8 симптомов — степень III и 9–11 симптомов — степень IV.

1 степень — нет модификации, 2 степень — редукция дозы на 25–50%, 3 степень и более — отсрочка или отмена терапии.

5.2. Физикальное обследование

- Внешний осмотр с оценкой соматического, неврологического и психического статусов
- Контроль артериального давления
- Неврологическое обследование (проводится неврологом):
 - определение порога различных видов поверхностной и глубокой чувствительности;
 - двусторонняя оценка сухожильных рефлексов (коленного, ахиллова);
 - оценка силы в различных группах мышц рук и ног (от 0 до 5 баллов);
 - вибрационная чувствительность и мышечно-суставное чувство (камертон 128 Гц или градуированный).

5.3. Лабораторные и инструментальные методы обследования до начала противоопухолевой терапии

Проводятся согласно рекомендациям по лечению злокачественных опухолей.

5.4. Лабораторное обследование при проявлении неврологических осложнений, по показаниям

- Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой
- Биохимический анализ крови: общий белок, АСТ, АЛТ, билирубин общий, креатинин, глюкоза, КФК, электролиты (гликированный гемоглобин)
- Общий анализ мочи
- Исследование спинномозговой жидкости (прозрачность, белок, цитоз, наличие вирусной, бактериальной инфекции)
- Гистологическое исследование биопсийного материала кожи и мягких тканей (при дифференциальном диагнозе, для подтверждения поражения мелких нервных волокон, а также, при необходимости, очагов, вызывающих сдавление).

5.5. Инструментальное обследование по показаниям, для исключения неврологических проявлений прогрессирования злокачественного процесса

- КТ грудной клетки, брюшной полости и таза с контрастированием, а также других зон при необходимости
- МРТ головного мозга, позвоночника и других структур с контрастированием
- ПЭТ-КТ головного мозга с метионином, ПЭТ-КТ с 18-ФДГ для исключения опухолевого поражения.

5.6. Дополнительные исследования, назначаемые неврологом по показаниям

- Аудиометрия
- Электроэнцефалография
- Электронейромиография стимуляционная или игольчатая, вызванные потенциалы
- Биопсия кожи, мягких тканей (для исключения поражения нервных волокон — при сложностях дифференциальной диагностики), а также опухолевых очагов.

5.7. Дифференциальный диагноз

- Аутоиммунные (острые и хронические) полирадикулонейропатии
- Паранеопластические синдромы
- Нейродегенеративные поражения
- В ряде случаев — компрессионно-ишемические туннельные нейропатии
- Лучевые (радиационные) радикуло-, плексо-, миелопатии.

6. ЛЕЧЕНИЕ

Лечение нейротоксичности проводится совместно с врачом-неврологом. В зависимости от степени тяжести нейротоксичности основным патогенетическим решением управления нежелательным явлением является снижение дозы, отсрочка введения, модификация схемы терапии, а также полная отмена терапии и симптоматическая терапия (табл. 5).

Таблица 5. Модификация дозы препарата при периферической нейротоксичности.

1 степень	Нет модификации
2 степень	Редукция дозы на 25–50%
3 степень и более	Отсрочка или отмена терапии

Нейропатическая боль является основным показанием к терапии (рис. 1). Единственным изученным селективным и сбалансированным ингибитором двойного действия является дулоксетин (I, B), который подавляет обратный захват серотонина и норэпинефрина (норадреналина). У 231 пациента с периферической нейротоксичностью отмечено уменьшение боли при применении дулоксетина по сравнению с плацебо (59% против 38%). Рекомендуемая начальная доза 30 мг/сутки в течение 1 недели, затем 60 мг/сутки внутрь (возможно титрование до 120 мг в сутки) [I, B]. Венлафаксин применяется для лечения нейропатической боли в дозе 75–150 мг/сутки [II, C].

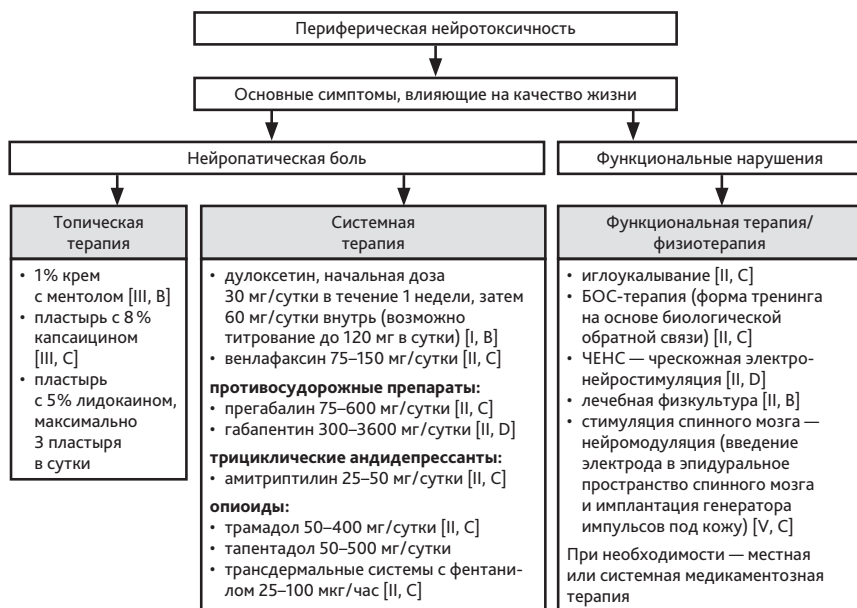


Рисунок 1. Алгоритм лечения нейротоксичности.

В настоящее время концепция выбора лекарственного средства для лечения периферической нейротоксичности такова: используется один препарат, доза которого при необходимости повышается постепенно до максимально переносимой. При недостаточной эффективности одного препарата может быть рассмотрена возможность подключения второго, отличающегося от первого по механизму действия (например, габапентин в сочетании с опиоидным средством), либо полная отмена первого препарата с заменой его на препарат другой группы.

По показаниям, для поддержания обмена веществ, улучшения метаболизма в нервных клетках широко используется сопроводительная терапия:

- Витамины группы В: пиридоксин 50–300 мг в сутки, курс 1–2 мес., тиамин 100 мг 25–300 мг в сутки, курс 1–2 месяца
- Цитофлавин 2 таблетки внутрь 2 раза в день, курс 25 дней, либо в/в 20 мл 1 раз в день, курс 10 дней
- Альфа-липоевая кислота (ALA) 600 мг в сутки, курс 1–3 месяца
- L-ацетилкарнитин (LAC) 1000–5000 мг в сутки в/м или в/в, курс 7–14 дней, далее переход на пероральный прием (1–2 таблетки 1–2 раза в день), курс 1 месяц
- Ипидакрин (ингибитор ацетилхолинэстеразы) 5–200 мг в сутки, курс 10 дней — 3 мес.
- Цитиколин (ноотропное средство) 0,5–2 г в сутки в/в, курс 3–7 дней, с последующим переходом на прием внутрь, курс не менее 6 недель.

Для центральной нейротоксичности используется синдромальный подход, разработанный неврологом (противосудорожные, противоотечные препараты, коррекция электролитных нарушений и т. д.), при необходимости назначение глюкокортикостероидов и госпитализация в специализированный стационар (при остром нарушении мозгового и спинального кровообращения).

Терапия иммуноопосредованной токсичности подробно освещена в соответствующей главе на стр. 210 (<https://rosoncoweb.ru/standarts/suptherapy/>).

7. ПРОФИЛАКТИКА

Информирование пациентов о необходимости раннего обращения к лечащему врачу при первых симптомах на фоне и после терапии, о том, что нет симптомов, слишком незначительных, чтобы о них можно было промолчать. Это дает лечащему врачу и пациенту преимущество в борьбе с нейропатией.

- Предотвращение ожогов (всегда использовать защитные прихватки)
- Предотвращение падений (ходьба с опорой, ношение ортезов, достаточное количество поручней в квартире и даже в душе)
- Облегчение самообслуживания (эргономика пространства, молния вместо пуговиц, посуда без осколков)
- Соблюдение рекомендаций врача
- Коррекция терапии сопутствующих неврологических заболеваний (лечение радикулопатии и нейропатии отдельных нервов)
- Выбор здорового образа жизни, включая физическую активность и сбалансированное питание.

Таблица 5. Виды физических проб при исследовании нейротоксичности.

Форма нейропатии	Клинические проявления	Методы	
		Обязательные	Дополнительные
Сенсорная	Нарушение чувствительности		
	Вибрационная	Градуированный камертон (128 Гц) на медиальной поверхности головки 1-й плюсневой кости	Биотезиометр
	Температурная	Касание теплым/холодным предметом	
	Болевая	Покалывание неврологической иглой	
	Тактильная	Касание монофиламентом (массой 10 г) подошвенной поверхности стопы в проекции головок плюсневых костей и дистальной фаланги I пальца	
	Проприоцептивная	Пассивное сгибание в суставах пальцев стопы в положении больного лежа с закрытыми глазами	
Моторная	Мышечная слабость	Определение сухожильных рефлексов (ахиллова, коленного)	Электронейромиография