



Сёмочкин Сергей Вячеславович

Д.м.н., главный научный сотрудник отделения высокодозной химиотерапии с блоком трансплантации костного мозга МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации; профессор кафедры онкологии, гематологии и лучевой терапии ФGAOY BO «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Лечение и профилактика периферической нейропатии при множественной миеломе

Руководство для пациентов и их близких

Данное руководство подготовлено специально для людей, которым был поставлен диагноз «множественная миелома». Эти люди подвержены риску развития как неприятных симптомов болезни, так и побочных эффектов лечения, связанных с поражением нервной системы. Периферическая нейропатия довольно частый побочный эффект, возникающий в процессе лечения множественной миеломы. В некоторых случаях признаки поражения нервной системы присутствуют еще до начала лечения множественной миеломы и могут рассматриваться как непосредственные проявления этой болезни. Это руководство может оказаться полезным для родственников и друзей пациентов.

Содержание

Введение.....	4
Что такое периферическая нейропатия?	5
Как устроена нервная система человека?.....	5
Как проявляется периферическая нейропатия?	8
Почему при множественной миеломе возникает периферическая нейропатия?.....	11
Почему лечение множественной миеломы сопряжено с риском возникновения периферической нейропатии?	13
Можно ли снизить риск возникновения периферической нейропатии?	20
Профилактика и лечение периферической нейропатии.....	22
Медикаментозное лечение симптомов периферической нейропатии.....	23
Профилактика опоясывающего герпеса.....	27
Методы рефлексотерапии и альтернативной медицины	28
Особенности питания	29
Массаж.....	31
Физические упражнения.....	31
Заключение	33
Оценка возможных симптомов периферической нейропатии.....	34

Введение

Периферическая нейропатия относительно частый побочный эффект, связанный с множественной миеломой и с некоторыми видами ее лечения. Это руководство было написано для лучшего понимания периферической нейропатии. Вначале мы разберемся, что такое периферическая нейропатия, как работает нервная система, и посмотрим на проявления нейропатии. Затем обсудим, что может вызвать ее у людей с множественной миеломой, подойдем к тому, как можно избежать или минимизировать эту проблему, и, наконец, обсудим, как нейропатию можно лечить. Информация в этом руководстве не заменяет рекомендации вашего лечащего врача, поскольку конкретная ситуация, как правило, очень индивидуальна. Но тем не менее изложенная здесь информация может оказаться для вас полезной, поскольку некоторые моменты могут быть сложны, чтобы в них сразу разобраться в разговоре с врачом.

Распознавая ранние симптомы периферической нейропатии и сообщая о них врачу или медсестре, можно предпринять действия, которые могут уменьшить симптоматику и предотвратить тяжелое повреждение нервной системы.

Что такое периферическая нейропатия?

Для начала давайте определимся с терминологией. Слово «периферическая» означает расположение в отдалении от центра нервной системы, под которым мы в данном случае понимаем головной и спинной мозг. Нейропатия означает заболевание или нарушение функции нервов. От периферической нейропатии могут страдать любые типы нервов, включая двигательные (контролирующие движения мышц), сенсорные (собирающие информацию о наших ощущениях) и вегетативные (контролирующие автоматизированные функции организма, такие, например, как артериальное давление, пищеварение или дыхание).¹

Как устроена нервная система человека?

Нервная система человека делится на центральную и периферическую:

- **Центральная нервная система (ЦНС)** – структурный компонент нервной системы, объединяющий головной и спинной мозг.
- **Периферическая нервная система** состоит из всех других видов нервов и нервных клеток (нейронов), расположенных вне головного и спинного мозга. К периферической нервной системе относятся нервы, контролирующие лицо, руки и ноги, вплоть до кончиков пальцев кистей и стоп, а также все отделы туловища. К периферической системе также относятся нервы, регулирующие функцию органов, которые мы не контролируем сознательно, – это так называемая

вегетативная нервная система. Вегетативная (автономная) нервная система состоит из нервов, которые соединяют спинной мозг с легкими, сердцем, желудком, кишечником, мочевым пузырем и половыми органами.²



По функциональной принадлежности выделяют 2 типа нервных структур:

- **Моторные (двигательные) нервные клетки**, которые передают команды от головного мозга к мышцам посредством моторных нервов, что обеспечивает точную координированную активность наших рук и ног, поворотов головы и т.п.
- **Сенсорные (чувствительные) нервные клетки** собирают информацию от соответствующих рецепторов, расположенных во всех участках нашего тела, и отправляют ее по сенсорным нервным волокнам в головной мозг. К сенсорным системам относятся зрение, слух, осязание, вкус и обоняние. С их помощью мы также можем почувствовать температуру, боль, вкус, звук, давление и т.п.³

Периферические нервы – это коммуникационная система организма. Информация от рецепторов передается с помощью электрических импульсов от одной нервной клетки, поступает к следующей нервной клетке, формируя таким образом передающее нервное волокно. **В случае повреждения нерва информация не передается совсем или проходит в искаженном виде.**

Как проявляется периферическая нейропатия?

Симптомы периферической нейропатии могут варьировать от чувства покалывания и жжения до болей, напоминающих прохождение электрического тока в руках или ногах. Тяжесть этих нарушений может достигать полной потери чувствительности или частичного онемения, которое можно сравнить с ношением тонких перчаток и носков.⁴

Периферическая нейропатия, вызванная множественной миеломой или некоторыми препаратами для лечения этого заболевания, **может поражать как сенсорные, так и двигательные нервы.**⁵

Обычно эти изменения симметричны, т.е. одинаковы справа и слева. Проявления чаще всего начинаются с кончиков пальцев стоп и кистей, а затем усиливаются по направлению к коленям и локтям.

Некоторые противомиеломные лекарства (бортезомиб, талидомид и др.) могут повреждать вегетативные нервы, вызывая такие симптомы, как головокружение, нарушение пищеварения (запоры, диарея, преждевременное насыщение) и импотенция.⁴

Далее перечисляются некоторые наиболее распространенные симптомы, связанные с повреждением периферических нервов.

С повреждением сенсорных нервов чаще всего связаны следующие симптомы:



- покалывание, жжение, онемение или боль в руках или ногах, ощущение ношения перчаток и чулок, чувство жжения ладоней и подошв стоп;
- повышенная чувствительность к прикосновениям, вплоть до болевых ощущений (часто усиливается в ночные часы);
- изменение характера ощущений, например тепло воспринимается как холод или пропадает ощущение, что ноги стоят на земле, что сопряжено с риском падения;
- неспособность сохранять равновесие при закрытых глазах;
- нарушение вибрационной чувствительности;
- потеря сухожильных рефлексов;
- проблемы со слухом, звон или гул в ушах;
- потеря способности чувствовать боль или перепады температуры;
- общая слабость.

С повреждением двигательных нервов связан другой набор проявлений:



- болезненные судороги в мышцах и неконтролируемые мышечные подергивания, видимые под кожей;



- снижение рефлексов;



- неспособность выполнять простые действия, связанные с мелкой моторикой, например трудно застегнуть пуговицу, писать ручкой и т.п.;



- затруднение в восприятии формы мелких предметов;

- неустойчивая походка и частые падения.

В случае повреждения автономных вегетативных нервов случаются:



- головокружения при вставании с кровати или стула;



- преждевременное чувство насыщения во время еды, запоры и диарея;

- эректильная дисфункция.

Почему при множественной миеломе возникает периферическая нейропатия?

На самом деле **существует множество причин для развития периферической нейропатии**. В частности, целый ряд заболеваний, которые достаточно часто встречаются в общей популяции и никак не связаны с множественной миеломой, сопровождаются повреждением нервной системы. В качестве примера можно привести сахарный диабет, алкоголизм, дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты, инфекции (опоясывающий герпес и др.) и аутоиммунные заболевания соединительной ткани.⁶

Множественная миелома сама по себе может вызывать периферическую нейропатию.

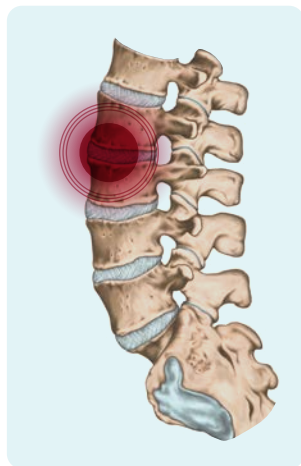
Приблизительно **13%** людей в момент установления диагноза «множественная миелома» имеют признаки периферической нейропатии.

В процессе химиотерапии уже у почти **80%** больных возникают ее проявления той или иной степени тяжести.

Известно несколько механизмов повреждения нервов непосредственно в результате патологических процессов, лежащих в основе множественной миеломы:

- Во-первых, сам миеломный белок (парапротеин), продуцируемый злокачественными плазматическими клетками, может вызывать прямое повреждение нервных клеток.

- Иногда множественная миелома может осложняться особым состоянием, называемым амилоидозом. Это системное поражение организма, вызванное отложением в разных тканях особого нерастворимого белково-полисахаридного комплекса – амилоида. Заболевание может привести к поражению отдельных органов, в том числе периферических нервов.
- Еще одной ситуацией может стать «сгущение крови» в результате секреции миеломными клетками очень большого количества патологического белка (синдром повышенной вязкости). Это приведет к замедлению кровотока и нарушению кровоснабжения, в том числе нервных клеток.
- Нервные стволы, выходящие из спинного мозга, могут быть повреждены в результате перелома позвонка, вызванного поражением костей множественной миеломой.



Помимо всего прочего множественная миелома может приводить к патологической потере массы тела и к метаболическим нарушениям, влияющим на нормальную работу нервной системы.

Периферическая нейропатия, вызванная множественной миеломой, будет ослабевать в процессе эффективного лечения основного заболевания.

Почему лечение множественной миеломы сопряжено с риском возникновения периферической нейропатии?

Некоторые препараты, используемые в лечении множественной миеломы, обладают нейротоксическим действием и приводят к развитию периферической нейропатии. Очень важно контролировать симптомы периферической нейропатии во время лечения такими препаратами. Неприятные симптомы можно предупредить, своевременно снижая дозы токсичных препаратов или удлиняя интервалы между их введениями, что позволяет избежать необратимого повреждения нервов и обеспечить выполнение запланированных циклов лечения.⁷

В настоящее время существует 2 класса противомиеломных препаратов, которые могут вызывать периферическую нейропатию:

- ингибиторы протеасомы;
- противоопухолевые иммуномодуляторы (в меньшей степени).

Очень важно, что **нейротоксичны только самые первые представители этих лекарственных семейств** (бортезомиб и талидомид соответственно), а последующие поколения лекарств этой группы были уже избавлены от данной проблемы.

Ингибиторы протеасомы

Важно помнить, что каждый человек индивидуален, поэтому решение о назначении той или иной схемы терапии, а также ее коррекции принимается лечащим врачом.

Бортезомиб исторически является самым первым ингибитором протеасомы, используемым во всем мире для лечения множественной миеломы уже более 15 лет. В химическом отношении бортезомиб является структурным производным борной кислоты. Бортезомиб входит практически во все схемы лечения впервые заболевших множественной миеломой людей. Более 90% пациентов в России получают лечение бортезомибом сразу после установления диагноза.⁵

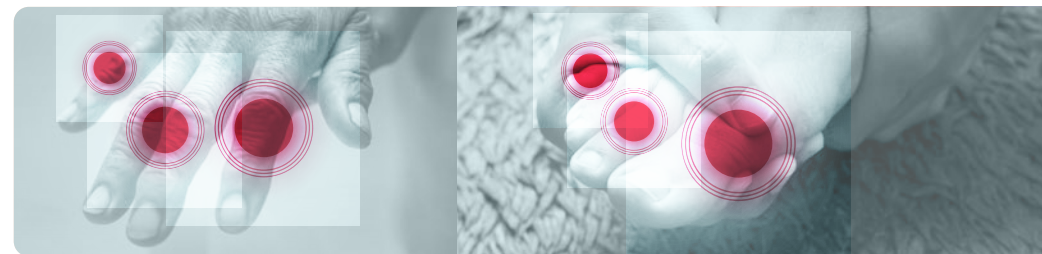
Пожалуй, самым значимым побочным эффектом, связанным с применением бортезомиба, является именно периферическая нейропатия. Препарат можно вводить внутривенно, однако чаще всего его вводят с помощью подкожной инъекции. При определенном навыке бортезомиб можно вводить самостоятельно, почти так же, как люди с сахарным диабетом вводят себе самостоятельно инсулин. Подкожный способ введения бортезомиба существенно снижает риск периферической нейропатии.

Тем не менее даже при таком способе введения периферическая нейропатия возникает у **35-37%** пациентов, включая тяжелые случаи данного осложнения в **6-8%** случаев.⁵⁻⁷

Детальный механизм повреждения бортезомибом нервов неизвестен. Это точно не может быть основной механизм действия, присущий всем ингибиторам протеасомы, поскольку белковый синтез в нервных клетках достаточно медленный. Максимальное повреждающее действие бортезомиб оказывает на сенсорные нервные волокна и в гораздо меньшей степени – на двигательные и вегетативные нервы. Как правило, явления вызванной бортезомибом нейропатии обратимы и исчезают после завершения лечения бортезомибом.⁶

Какие симптомы периферической нейропатии возникают и что с этим делать?

Ранним симптомом периферической нейропатии является ощущение онемения, покалывания и жжения в пальцах кистей и стоп. Как правило, симптомы сенсорной нейропатии более выражены в ногах, чем в руках.⁸



Около 10% пациентов могут испытывать вегетативные нарушения, проявляющиеся падением артериального давления при резком вставании из положения сидя или лежа. Относительно часто возникают диарея, запоры и ослабление аппетита.

Симптомы периферической нейропатии, вызванной бортезомибом, как правило, возникают после 2 циклов лечения бортезомибом в полных дозах (среднее время 2,3 мес.) и стабилизируются к 5-му циклу. **Если нейропатия не началась по завершении этого периода, то есть все шансы, что вас эта проблема не затронет вовсе.**

У большинства пациентов симптомы ослабевают или исчезают совсем при уменьшении дозы препарата и/или продлении интервалов между инъекциями вместо стандартных 2 введений в неделю, тем более после полного прекращения применения бортезомиба. В своей практике врачи опираются на ниже представленные рекомендации по коррекции дозы препарата в зависимости от тяжести нейропатии (таблица 1).

Для описания градации тяжести побочного эффекта применяется шкала от 1 до 4, где 1 – соответствуют легкие симптомы, а 4 – очень тяжелые проявления.

Таблица 1. Рекомендации по коррекции доз бортезомиба в зависимости от проявлений периферической нейропатии⁹

Степень	Проявления нейропатии	Действия с бортезомибом
1	Ощущения жжения, покалывания, слабость и/или угасание рефлексов без боли или утраты функции	Не требуются
2	1-я степень с болью или 2-я степень (нарушение функции, но не повседневной активности)	Снизить дозу с 1,3 до 1,0 мг/м ²
3	2-я степень с болью или 3-я степень (нарушение повседневной активности)	Остановить до исчезновения симптомов, затем возобновить в дозе 0,7 мг/м ² , уменьшив частоту введения до 1 раза в неделю
4	Сенсорная нейропатия, приводящая к инвалидности, или двигательная нейропатия, угрожающая жизни или приводящая к параличу	Прекратить применение препарата

У большинства людей периферическая нейропатия, вызванная бортезомибом, разрешается в среднем через 3 мес. после его отмены. Однако некоторые пациенты сообщают, что остаточные проявления поражения периферических нервов могут сохраняться до 2 лет.

Иксазомиб является новым селективным ингибитором протеасомы, подобно бортезомибу являющимся производным борной кислоты. В отличие от бортезомиба, который вводится внутривенно или подкожно, иксазомиб представляет собой капсулы для приема внутрь. За 1 цикл лечения, который длится 28-й дней, иксазомиб принимают 3 раза в 1-й, 8-й и 15-й день цикла соответственно. Иксазомиб применяется в комбинации с леналидомидом и дексаметазоном (схема IRd). В отличие от бортезомиба для иксазомиба проблема периферической нейропатии не стоит так остро.¹⁰ По данным клинических исследований, частота тяжелых случаев периферической нейропатии на терапии IxaRd не превышает 1–2%.¹¹ В мире накоплен определенный опыт раннего переключения с терапии бортезомибом на иксазомиб с целью избежать нейротоксичности.

Карфилзомиб – новый необратимый ингибитор протеасомы, структурно относящийся к производным эпоксикетонов. Препарат вводится в виде короткой внутривенной инфузии, обычно выполняемой за 10 минут. Препарат зарегистрирован в комбинации с иммуномодулятором леналидомидом и дексаметазоном или только дексаметазоном (схемы KRd и Kd) для лечения пациентов с рецидивирующей и/или рефрактерной множественной

миеломой. Проблема периферической нейропатии для этого препарата не актуальна. При применении карфилзомиба следует обращать внимание на возможные проявления со стороны сердечно-сосудистой системы (развитие или прогрессирование сердечной недостаточности, ишемия миокарда и инфаркт).¹²

Иммуномодулирующие препараты

Иммуномодуляторы обладают выраженной противоопухолевой активностью, которая реализуется посредством прямого ингибирования роста миеломных клеток и стимуляции иммунных клеток, способных распознавать и уничтожать опухоль.

Первым препаратом данной группы является **талидомид**. Это лекарство было одобрено для лечения множественной миеломы в 1998 году. Сразу следует оговориться, что препарат недоступен и никогда не применялся на территории Российской Федерации. Талидомид обладает выраженной нейротоксичностью и при длительном применении (не менее 9–12 мес.) действительно способен вызывать тяжелую периферическую нейропатию.

Леналидомид и помалидомид одобрены в России и широко используются для лечения пациентов с множественной миеломой. Это препараты второй и третьей генерации соответственно. Риск возникновения периферической нейропатии при использовании этих препаратов очень низкий и не превышает 2–3%. Часто эти препараты применяются как составная часть схемы терапии.

Можно ли снизить риск возникновения периферической нейропатии?

Перед началом лечения необходимо оценить уже существующие признаки повреждения сенсорных и двигательных нервов. Затем любые изменения функции нервов можно будет оценивать, ориентируясь на то, что было до лечения. Будьте внимательны и сообщайте лечащему врачу все, что с вами происходит. Помните, что почувствовать ранние признаки поражения нервной системы можете только вы сами.¹³

В конце этого руководства приводится специальный опросник, предложенный международными экспертами для самостоятельной оценки тяжести периферической нейропатии. Заполните его до начала лечения, а затем каждые 2 недели проверяйте себя. Если что-то меняется – покажите свои записи лечащему врачу.¹⁴

Далее перечисляются отдельные факторы, которые могут усугублять течение периферической нейропатии. Обратите на них внимание. На некоторые позиции вполне можно повлиять.

1. Дефицит витамина B12 и фолатов. В ряде работ было показано, что дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты наблюдается соответственно у 20% и 14% людей с впервые выявленной множественной миеломой. Чаще всего нехватка витамина B12 наблюдается в случае

миеломы с секрецией патологического иммуноглобулина A (IgA). Это так называемая секреторная форма иммуноглобулина, которая выделяется с таким секретом организма, как слюна. В желудочно-кишечном тракте этот опухолевый IgA нарушает абсорбцию витамина B12 из пищи. Проявляется дефицит витамина B12 неврологическими нарушениями и снижением количества красных (эритроциты) и белых (лейкоциты) клеток крови. Указанные нарушения легко компенсировать, а концентрацию витамина B12 и фолатов определяют в большинстве лабораторий.¹⁵

- 2. Сахарным диабетом страдает 5–7% населения России.** Среди лиц ≥ 75 лет частота этого заболевания достигает 13–14%. Не все случаи сахарного диабета диагностируются.¹⁶ Часто бывает, что у человека с впервые выявленной множественной миеломой сразу же выявляют ранее не диагностированный сахарный диабет. Хронически повышенный уровень сахара в крови приводит к проблемам со стороны органов кровообращения и периферической нервной системы. Внимательно следите за концентрацией глюкозы в крови.
- 3. Хроническое злоупотребление алкоголем** также часто приводит к дефициту нутритивных веществ (в том числе витамина B1, B12 и фолиевой кислоты), что способствует развитию периферической нейропатии. Курение негативно влияет на кровообращение и периферическую нервную систему.

4. Хроническое воспаление, некоторые бактерии и вирусы, такие как опоясывающий герпес, могут вызывать периферическую нейропатию.
5. Некоторые химиотерапевтические препараты и другие лекарственные средства, не применяемые для лечения рака, также могут вызывать периферическую нейропатию.⁶

Профилактика и лечение периферической нейропатии

Профилактика периферической нейропатии является простой, а лечение достаточно сложной задачей. Успех профилактики базируется на тщательной оценке исходного состояния периферической нервной системы, регулярном контроле симптомов и своевременной коррекции дозировок бортезомиба или других нейротоксичных препаратов с целью минимизации риска неприятных симптомов.¹⁷

При возникновении нейропатии иногда бывает трудно согласиться с необходимостью снизить дозу лекарства или прекратить его использование вовсе, особенно когда оно хорошо помогает в лечении основной болезни. В качестве одной из возможностей избежать тяжелой нейротоксичности следует рассматривать переход с терапии бортезомибом на ингибиторы протеасомы следующего поколения (например, на иксазомиб) или другие препараты, не несущие значимого риска периферической нейропатии. Этот шаг позволит выполнить программу лечения и рассчитывать на долгосрочный эффект. Поддерживайте тесный контакт со своим лечащим

врачом, чтобы определиться с оптимальной профилактикой нейропатии и тактикой лечения множественной миеломы.

В случае тяжелой нейропатии, сопровождающейся болевыми ощущениями, ваш врач может направить вас к консультирующему неврологу, чтобы оценить степень повреждения нервной системы и определиться с лечением этого осложнения.

При защемлении нервов в результате переломов позвонков или роста отдельных опухолей (плазмоцитом) в анатомической близости с нервными стволами применяют обезболивающие препараты (анальгетики), лучевую терапию и хирургические операции для стабилизации позвоночника или восстановления высоты сломанных позвонков.

Медикаментозное лечение симптомов периферической нейропатии

Существует множество средств, которые, по словам отдельных пациентов, позволяют облегчить неврологические симптомы. Большинство этих способов получены методом проб и ошибок. Для одного пациента подойдет один вариант, а для другого – сработает другой. К сожалению, существует очень мало научных данных, доказывающих эффективность какого-то конкретного метода. Далее в брошюре обсуждаются методы профилактики и лечения периферической нейропатии с более или менее доказанной эффективностью.^{18,19}

В 2020 году Американским обществом клинических онкологов (ASCO) были опубликованы

рекомендации по профилактике и лечению периферической нейропатии, вызванной химиотерапией. Основные рекомендации приведены в таблице 2.

Таблица 2. Рекомендации ASCO (2020) по предупреждению периферической нейропатии у пациентов, получающих химиотерапию¹⁸

Сила рекомендации	Препараты
Строго не рекомендуется к применению	Ацетил-L-карнитин, диэтилдитиокарбамат (DDTC), нимодипин
Относительно (умеренно) против применения	Амифостин, амитриптилин, внутривенные препараты кальция и магния, глутатион, габапентин, прегабалин, ретиноевая кислота, эмфилермин, витамин E
Нет четкого понимания баланса возможной пользы и вреда	Ацетилцистеин, альфа-липоевая кислота, карбамазепин, окскарбазепин, глутамин, глутамат, японские гранулы госядзинкиган, нейротропин, омега-3 жирные кислоты, венлафаксин, комплексы витаминов группы B
Относительно (умеренно) в пользу применения	Дулоксетин
Строго в пользу применения	Нет

Приведенные в таблице факты не следует рассматривать как абсолютное руководство к действию. Конкретные рекомендации может дать только ваш лечащий врач или консультирующий невролог.

Боли, обусловленные периферической нейропатией, могут сильно варьировать по интенсивности. Часто такую боль описывают терминами «острая», «жгучая» или «колющая». Легкую боль можно хорошо контролировать с помощью простых болеутоляющих, таких как парацетамол. Не следует самостоятельно принимать такие нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), как диклофенак, индометацин, напроксен или ибупрофен. Эти препараты при длительном использовании оказывают токсическое действие в отношении почек, а при множественной миеломе этот парный орган страдает в 50% случаев.

Наиболее доказанным обезболивающим эффектом в случае периферической нейропатии, вызванной химиотерапией, обладает препарат дулоксетин, относящийся к группе антидепрессантов. Препарат назначают внутрь в дозе 30 мг в день. Через неделю дозу повышают до 60 мг в день и лечат так еще 4 недели. В некоторых случаях доза дулоксетина может быть увеличена до 120 мг в день. Данные по эффективности этого лекарства были получены в результате специального клинического исследования. Пациентов с онкологическими заболеваниями, получавшими химиотерапию препаратами платины или таксанами, случайным образом распределяли (рандомизировали) на лечение невропатической боли дулоксетином или плацебо. Всего в этом проекте

участвовал 231 пациент. В итоге в группе дулоксетина отметили уменьшение боли 59% человек, а в группе плацебо – 38%.²⁰ Конечно, нельзя напрямую перенести эти результаты на пациентов с множественной миеломой, получающих лечение бортезомибом, но есть наблюдательное исследование реальной практики, которое подтверждает эффективность препарата и в этой категории людей.

Следующими группами препаратов, направленными на лечение боли при периферической нейропатии, обусловленной химиотерапией, являются противосудорожные средства (прегабалин, габапентин, карбамазепин и др.) и антидепрессанты (амитриптилин). Эффект от этих лекарств при множественной миеломе не был доказан с помощью контролируемых исследований, но опыт реальной практики также позволяет считать, что они эффективны. В тяжелых случаях врач может назначить опиоидные обезболивающие препараты.²¹

Обратите внимание, что описанные здесь препараты (дулоксетин, прегабалин, габапентин, карбамазепин и амитриптилин) относятся к сильнодействующим рецептурным препаратам, которые может назначить только врач.

Целый ряд лекарственных кремов и мазей может использоваться в качестве местного средства для уменьшения боли. Чаще всего используется:

- **Комбинация местных анестетиков – 2,5% лидокаина и 2,5% прилокаина.** Лекарство производится в виде крема для местного и наружного применения. Крем наносится толстым слоем на

внешне не поврежденную кожу, а сверху накладывается непромокаемая повязка. Препарат выпускается под разными торговыми названиями.

- **Меновазин** – спиртовой раствор для наружного применения. Содержит ментол, новокаин и анестезин. Применяется наружно, растирая болезненные участки кожи 2–3 раза в день. Курс лечения продолжается в зависимости от лечебного эффекта, но не более 3–4 недель.

Профилактика опоясывающего герпеса

Применение бортезомиба и других ингибиторов протеасомы (иксазомиб, карфилзомиб) сопряжено с риском активации герпетической инфекции. Опоясывающий герпес (опоясывающий лишай) — заболевание вирусной природы, характеризующееся односторонними высыпаниями на коже с сильным болевым синдромом. Возбудителем является вирус ветряной оспы (*Varicella zoster*), относящийся к семейству герпесвирусов. Первая встреча с этим вирусом чаще всего происходит в детстве в виде такого заболевания, как ветряная оспа. После этого вирус переходит в спящее (латентное) состояние и сохраняется в нервных клетках, а позднее активируется при ослаблении иммунитета.

У пациентов с множественной миеломой, получающих лечение бортезомибом, вирус ветряной оспы может повторно активизироваться и вызвать опоясывающий герпес в 13% случаев.

Эффективной профилактикой этого осложнения является назначение противовирусного

препарата ацикловир внутрь в дозе 400 мг 2 раза в день или близких препаратов в эквивалентных дозах. Профилактика назначается на весь период лечения, включая 4 недели после отмены бортезомиба.⁹

Методы рефлексотерапии и альтернативной медицины

Чрескожная электрическая стимуляция нервов (TENS) — стимуляция периферических нервов при помощи слабого электрического сигнала, который вырабатывается специальным прибором.²²



TENS - это один из видов рефлексотерапии. Основная идея заключается в воздействии короткими импульсами тока различной частоты. Электроды закрепляют в месте болевых ощущений, а затем электрические им-

пульсы начинают стимулировать нервные окончания. Раздраженные рецепторы посылают в головной мозг дополнительные сигналы, которые «заглушают» болевые импульсы. Аппараты TENS работают на батареях, имеют небольшие размеры и выпускаются как медицинские приборы домашнего назначения.

Акупунктура - одно из направлений традиционной китайской медицины. Некоторые люди отмечают облегчение симптомов периферической нейропатии в результате иглоукалывания. Проконсультируйтесь со своим лечащим врачом о возможности использования этого метода.²³



Особенности питания

К сожалению, нет убедительных доказательств, что какие-либо продукты питания или биологически активные добавки (БАДы) облегчают симптомы периферической нейропатии, вызванной химиотерапией. Чаще всего люди сами пробуют использовать отдельные витамины или биодобавки. Иногда подобные рекомендации можно получить от медицинских работников, но повторяюсь, что никаких четких рекомендаций с позиции доказательной медицины в этом отношении нет.

В плане питания и образа жизни можно дать лишь общие рекомендации. Старайтесь поддерживать свой организм в хорошем состоянии. Это позволяет периферическим нервам быстрее восстанавливаться. Разумные физические нагрузки способствуют улучшению кровообращения и снабжению нервов кислородом. Сбалансированная диета с обильными источниками витаминов B6, B12, витамина D, фолиевой кислоты и полезных жиров помогает

защитить нервную систему. По возможности избегайте продуктов с большим количеством консервантов. Старайтесь включать в свой рацион много свежих фруктов, овощей, цельнозерновых продуктов и рыбы, богатых омега-3 жирными кислотами. Пейте много воды и несладких безалкогольных напитков. Настоятельно рекомендуется бросить курить. Табачный дым сужает кровеносные сосуды, доставляющие питательные вещества к периферическим нервам.

Следует учитывать, что прием витамина С в больших количествах и частое употребление зеленого чая снижает противомиеломный эффект бортезомиба и других ингибиторов протеасомы.

Необходимо избегать чрезмерного употребления сахара и алкоголя. Повышенный уровень сахара в крови вызывает повреждение системы кровообращения и периферических нервов. Глюкокортикостероидные препараты, такие как дексаметазон и преднизолон, используются в большинстве схем лечения множественной миеломы. Наиболее частым побочным эффектом их применения является повышение артериального давления и концентрации сахара в крови.

Массаж

Местный массаж с питательным кремом уменьшает боль и дискомфорт. Массаж оптимально выполнять 2 раза в день. Эта простая процедура улучшает кровообращение и способствует расслаблению мышц в области болезненных ощущений.

Начните массировать пальцы рук или ног, осторожно двигаясь вверх по конечности. Это улучшает кровообращение и лимфодренаж пораженного участка тела.

В случае отека голеней и стоп рекомендуется держать ноги во время отдыха в возвышенном положении, что улучшает отток венозной крови и лимфатической жидкости. Ношение компрессионных чулок также является очень эффективным методом. Снижение давления жидкости в ногах облегчает симптомы периферической нейропатии.



Физические упражнения

Простые регулярные физические упражнения способствуют уменьшению проявлений периферической нейропатии. Сохранение привычной физической активности помогает поддерживать кровоснабжение рук и ног. Ежедневные прогулки по улице представляются очень хорошим решением. Идеально, если в клинике вам предложат

реабилитационные упражнения, специально разработанные для онкологических пациентов. Врач лечебной физкультуры или физиотерапевт может разработать подходящий план упражнений, учитывая ваш текущий уровень физической подготовки, выраженность болевого синдрома и состояние костей скелета. В случае распространенного поражения костей, характерного для множественной миеломы, как правило, физическая активность человека существенно ограничена. По мере выздоровления риск спонтанных переломов костей будет снижаться и физическую активность можно будет увеличить.²⁴

Простые физические упражнения очень эффективны для облегчения судорог и подергивания мышц. Подергивания и ощущения сокращений мышц под кожей (фасцикуляции) часто являются первыми проявлениями поражения двигательных нейронов. Спазмы и подергивания часто возникают по ночам, когда мышцы расслаблены.

Держась за спинку стула или опираясь о стену, отведите одну ногу назад, выпрямите колено и поставьте пятку на пол. Медленно согните руки в локтях и колено выставленной вперед ноги и двигайте бедра вперед, пока не почувствуете растяжение в икре. Удерживайте это положение от 30 до 60 секунд. Поменяйте положение и повторите упражнение с другой ногой.

Эффективным при судорогах и подергиваниях мышц может быть применение препаратов, содержащих калий и магний. Горячий душ и теплая ванна также снимают спазмы.

Заключение

Периферическая нейропатия представляет собой проблему, которая потенциально ограничивает возможности противоопухолевого лечения и серьезно влияет на качество жизни. Долгосрочный эффект от применения бортезомиба и других ингибиторов протеасомы зависит от суммарной дозы препарата, которую удалось набрать за время лечения. Множественная миелома – это хроническое заболевание. Люди с этим заболеванием живут долго, и поэтому контроль побочных эффектов, связанных с лечением, является очень важной стратегией. Профилактика и лечение ранних проявлений периферической нейропатии представляются очень важными задачами, которые следует решать в тесном взаимодействии пациента и медицинского персонала.

Оценка тяжести периферической нейропатии

Регулярно 1 раз в 2 недели просматривайте представленную далее таблицу и отвечайте на вопросы. Очень важно заполнить опросник до начала лечения бортезомибом, чтобы было понятно исходное состояние вашей периферической нервной системы. Укажите текущую дату и под ней в каждой ячейке записывайте значение от 0 до 3, где:

0 – это отсутствие данной проблемы,

1 – слабовыраженный симптом,

2 – чуть сильнее,

3 – очень сильно проявляющийся симптом.

Ф.И.О. _____

Укажите, были (было) ли у вас в течение последней недели:

№	Вопросы	Дата			
1	Онемение, покалывание или жжение в руках и/или ногах				
2	Стреляющие или жгучие боли в руках и/или ногах				
3	Проблемы при ходьбе в результате трудностей с ощущением земли под ногами				

Примечание: данный опросник представляет собой адаптированную версию опросника EORTC QLQ-CIPN20 (2003).

№	Вопросы	Дата			
4	Сложности с тем, чтобы ощутить разницу между горячей и холодной водой				
5	Сложности с тем, чтобы руками поднять мелкие предметы				
6	Проблемы со слухом или появление «звона/жужжания» в ушах				
7	Судороги в руках и/или ногах				
8	Трудности при ходьбе (ступни сами опускаются вниз)				
9	Сложности управления ручкой во время письма				
10	Трудности с открытием банки или бутылки из-за слабости рук				
11	Проблемы с подъемом по лестнице или вставанием со стула из-за слабости в ногах				
12	Головокружение при подъеме со стула или кровати				
13	Нечеткое зрение				
14	Запоры или диарея				

Список литературы:

1. Castelli G, Desai KM, Cantone RE. Peripheral Neuropathy: Evaluation and Differential Diagnosis. *Am Fam Physician*. 2020;102(12):732-739.
2. Сапин М.Р. Анатомия человека. Атлас. Учебное пособие в 3-х ч., 2-е издание, переработанное, том 3. Учение о нервной системе (2-е издание, переработанное). М., 2017. 384 с.
3. Сутягин П.В., Маслова Н.А., Овчинникова Т.В., Тихонова Т.А. Нервно-мышечные комплексы и их кровоснабжение. М.: Из-во РАМН, 2016. 82 с.
4. Левин О.С. Полиневропатии. М.: МИА, 2015. 469 с.
5. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г., и др. Множественная миелома. *Современная онкология*. 2020;22(4):6-28.
6. Семочкин С.В., Соловьев М.В., Менделеева Л.П. Профилактика и лечение бортезомибиндуцированной нейропатии у пациентов с множественной миеломой. *Онкогематология* 2022;17(2):141-150.
7. Бессмельцев С.С., Карягина Е.В., Стельмашенко Л.В., и др. Частота, характеристика и методы лечения периферической нейропатии у больных множественной миеломой, получающих бортезомиб (Велкейд). *Онкогематология*. 2008;52(3):52-62.
8. Dispenzieri A., Kyle R.A. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2005;18(4):673-88.
9. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Рехтина И.Г. Множественная миелома // Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению злокачественных лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. М., 2018. с. 213-241.
10. Семочкин С.В. Иксазомиб в лечении рецидивирующей множественной миеломы. *Медицинский совет*. 2018;10:84-91.
11. Moreau P., Masszi T., Grzasko N. et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* 2016;374(17):1621-34.
12. Семочкин С.В., Салогуб Г.Н., Бессмельцев С.С., Капланов К.Д. Практические аспекты применения карфилзомиба при множественной миеломе. *Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика*. 2019;12(1):21-31.
13. Stubblefield M.D., Burstein H.J., Burton A.W., et al. NCCN task force report: management of neuropathy in cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2009;7(S5):S1-S26.
14. Postma T.J., Aaronson N.K., Heimans J.J. The development of an EORTC quality of life questionnaire to assess chemotherapy-induced peripheral neuropathy: the QLQ-CIPN20. *Eur J Cancer*. 2005;41(8):1135-9.
15. Braschi C., Doucette J., Chariet A. Characteristics of Vitamin B12 Deficiency in Patients With Plasma Cell Disorders. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2017;17(12):e65-e69.
16. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет* 2018;21(3):144-59.
17. Velasco R., Alberti P., Bruna J., et al. Bortezomib and other proteasome inhibitors-induced peripheral neurotoxicity: From pathogenesis to treatment. *J Peripher Nerv Syst*. 2019;24(S2):S52-S62.
18. Loprinzi C.L., Lacchetti C., Bleeker J., et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020;38(28):3325-3348.
19. Li Y., Lustberg M.B., Hu S. Emerging Pharmacological and Non-Pharmacological Therapeutics for Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):766.
20. Smith E.M., Pang H., Cirrincione C., et al. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(13):1359-67.
21. Coluzzi F., Rolke R., Mercadante S. Pain Management in Patients with Multiple Myeloma: An Update. *Cancers (Basel)*. 2019;11(12):2037.
22. Gibson W., Wand B.M., O'Connell N.E. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 9(9): CD011976.
23. Zhi W.I., Ingram E., Li S.Q., et al. Acupuncture for Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy: Not Just for Pain. *Integr Cancer Ther*. 2018;17(4):1079-1086.
24. Jeevanantham D., Rajendran V., McGillis Z., et al. Mobilization and Exercise Intervention for Patients With Multiple Myeloma: Clinical Practice Guidelines Endorsed by the Canadian Physiotherapy Association. *Phys Ther*. 2021;101(1):pzaa180.ц