



УДК 616-006-08:616.833-002:615.9 (07)  
ББК 55.6я7

Ткаченко Е. В., Андреев В. В., Яценко А. В., Горбунова К.В., Кондратьев С. В., Желтухин А. А., Ключе В. А., Скрябин М. В., Каспаров Б. С., Бондарев Н. Э., Рогачев М. В., Семиглазов В. В., Семиглазова Т. Ю., Мимонов Е. А., Полторацкий А.Н. Нейротоксичность как побочный эффект при использовании современных цитостатических препаратов, диагностика и лечение. Постцитостатические полинейропатии: патогенез, клинические проявления, тактика ведения: учебное пособие для врачей и обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – СПб.: НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, 2020. – 98 с.

ISBN 978-5-6042210-4-4

Рецензент: академик РАН, доктор медицинских наук, профессор А. А. Скоромец, заведующий кафедрой неврологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

В настоящее время при лечении злокачественных новообразований растет роль таргетных и иммунологических препаратов, однако классические цитостатики остаются чрезвычайно востребованными. Различные группы препаратов отличаются своей токсичностью. Онкологические пациенты крайне индивидуально реагируют на проводимое лечение. У одного больного химиотерапия может не вызывать никаких проблем, в то время как другой будет страдать от множества побочных эффектов.

В пособии представлены наиболее важные аспекты возникновения поражения периферической нервной системы при проведении лечения цитостатиками. Авторами рассматриваются особенности нейротоксического действия различных классов химиопрепаратов. Изложены основные клинические проявления и принципы диагностики постцитостатических полинейропатий, предложены оптимальные подходы к лечению и профилактике данных осложнений.

Учебное пособие предназначено для врачей-онкологов, врачей-неврологов, врачей семейной медицины, терапевтов и других врачей, работающих с онкологическими больными, а также для обучающихся в системе высшего образования (аспирантура, ординатура, специалитет) и дополнительного профессионального образования (повышение квалификации, профессиональная переподготовка).

Утверждено  
в качестве учебного пособия  
Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии  
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России  
протокол № 7 от 10 сентября 2019 г.

ISBN 978-5-6042210-4-4

Ткаченко Е. В. Коллектив авторов, 2020



# Содержание

<b>Список сокращений</b> .....	5
<b>Введение</b> .....	6
<b>Глава 1. Топографические особенности нервной системы</b> .....	9
<b>Глава 2. Топическая диагностика поражений центральной и периферической нервной системы при использовании цитостатиков</b> ....	12
2.1. Топическая диагностика двигательных расстройств.....	12
2.2. Нарушения чувствительности и методы их исследований.....	13
2.3. Варианты нарушений чувствительности в клинической практике.....	15
<b>Глава 3. Клиническая характеристика, механизмы возникновения, факторы риска развития неврологических проявлений токсичности современных цитостатических препаратов и оценка их степени тяжести</b> .....	17
3.1. Общая характеристика цитотоксической нейропатии после химиотерапии.....	17
3.2. Механизм развития нейропатии при использовании различных цитостатических препаратов .....	18
3.3. Факторы риска развития периферической нейропатии.....	18
3.4. Виды полинейропатий после химиотерапии.....	19
<b>Глава 4. Оценка степени тяжести проявлений нейротоксичности при использовании современных цитостатических препаратов</b> .....	22
<b>Глава 5. Краткая характеристика основных цитостатических препаратов, обладающих нейротоксичностью</b> .....	25
5.1. Комплексные соединения платины.....	25
5.1.1. Цисплатин.....	25
5.1.2. Карбоплатин.....	28
5.1.3. Оксалиплатин.....	29
5.2. Винкаалкалоиды.....	31
5.2.1. Винорельбин.....	32
5.2.2. Винкристин.....	34
5.2.3. Винбластин.....	36
5.3. Таксаны.....	37
5.3.1. Паклитаксел.....	38
5.3.2. Доцетаксел.....	41



5.4. Этопозид.....	43
5.5. Иринотекан.....	45
5.6. Топотекан.....	47
5.7. 5-фторурацил.....	48
5.8. Тегафур.....	51
5.9. Капецитабин.....	52
5.10. Гемцитабин.....	54
5.11. Ифосфамид.....	55

**Глава 6. Лечение и профилактика проявлений нейротоксичности  
цитостатических препаратов.....** 57

6.1. Профилактика проявлений нейротоксичности цитостатических препаратов.....	57
6.2. Лечение нарушений периферической нервной системы.....	59
6.2.1. Лечение нарушений периферической нервной системы при I степени токсичности.....	59
6.2.2. Лечение нарушений периферической нервной системы при II степени токсичности.....	60
6.2.3. Лечение нарушений периферической нервной системы при III-IV степени токсичности.....	61
6.3. Лечение нарушений центральной нервной системы.....	62
6.3.1. Лечение токсических церебральных нарушений I степени тяжести.....	62
6.3.2. Лечение токсических церебральных нарушений II степени тяжести.....	63
6.3.3. Лечение токсических церебральных нарушений III-IV степени тяжести.....	64

**Заключение.....** 66

**Контрольные вопросы.....** 67

**Тестовые задания.....** 69

**Список литературы.....** 96



## Список сокращений

- 5-ФУ** – 5-фторурацил
- АД** – артериальное давление
- АЛТ** – аланинаминотрансфераза
- АСТ** – аспартатаминотрансфераза
- ГК** – глюкокортикоиды
- ГЭБ** – гематоэнцефалический барьер
- ДНК** – дезоксирибонуклеиновая кислота
- ЖКТ** – желудочно-кишечный тракт
- РМЖ** – рак молочной железы
- РНК** – рибонуклеиновая кислота
- СПИД** – синдром приобретенного иммунодефицита
- цАМФ** – циклический аденозинмонофосфат
- ЦНС** – центральная нервная система
- ЩФ** – щелочная фосфатаза
- ЭКГ** – электрокардиограмма
- CrCl** – клиренс креатинина



## Введение

Объем знаний, накопленных в области терапии онкологических заболеваний, огромен. Значительно увеличилось число новых цитостатических, таргетных, иммунологических препаратов. Для лечения злокачественных опухолей практически всех локализаций используется множество режимов лечения.

Необходимо помнить, что суммарный эффект определяется балансом между противоопухолевой эффективностью и токсичностью. Одним из наиболее существенных отличий препаратов противоопухолевого действия от других лекарственных средств является большая частота возникновения и выраженность побочных эффектов. В случае, если пациент прекращает терапию в связи с побочными эффектами, либо погибает от токсичности, либо (что наиболее важно в случае проведения паллиативного лечения) получает выигрыш в выживаемости ценой тяжелой токсичности, суммарная эффективность лечения представляется гораздо менее очевидной.

Многие современные цитостатики обладают различными видами токсичности, в том числе и нейротоксичностью, требующими модификации доз, отсрочки очередных циклов терапии и даже полного прекращения лечения.

Нейротоксичность считается одним из самых специфических системных осложнений практически любой противоопухолевой химиотерапии. Кроме того, после такого лечения значительно ухудшается качество жизни многих пациентов, поскольку нейротоксичность существенно ограничивает конкретные терапевтические возможности химиотерапии. Следствием этого является снижение дозы, нередко приходится полностью отменять необходимое лечение.

Пациент, тяжело переживающий само заболевание, сталкивается, кроме того, с физическими недостатками, которые вызывают дискомфорт и потерю уверенности в себе и собственных силах. Бесспорно, главная цель медицины – победить заболевание, однако поддержание высокого качества жизни пациента является одним из ключевых факторов процесса лечения и выздоровления.

Возникновение неврологических осложнений (полинейропатий) при проведении лекарственной противоопухолевой терапии связано с многокомпонентным повреждающим действием на



нервную систему.

Наиболее значимыми являются блокирование или снижение активности синтеза нейромедиаторов, нарушение аксонального транспорта. Более агрессивное применение цитостатиков приводит к повреждению непосредственно осевых цилиндров (аксонов) или дендритов нейронов на разном удалении от тела нейрона.

При многочисленных механизмах повреждающего действия противоопухолевой медикаментозной терапии полинейропатии клинически проявляются достаточно стереотипными симптомами: двигательными нарушениями в виде вялых параличей и парезов со снижением мышечной силы, мышечной гипотонией, появлением гипо- или атрофий, снижением или выпадением глубоких рефлексов; нарушением чувствительности дистальных отделов рук и ног по типу «перчаток» и «носков».

Нередко имеется сочетание симптомов выпадения и симптомов раздражения: боли, парестезии, другие варианты искажения сенсорных симптомов. Возможно возникновение вегетативно-трофических расстройств с изменением окраски кожи, появлением трофических нарушений, изменение регулирования потоотделения и структуры придатков кожи (волосяного покрова, сальных, потовых желез). Симптомы вовлечения дебютируют в дистальных отделах, распределяются симметрично и по мере прогрессирования имеют восходящий тип развития. Редко отмечается соучастие нервов туловища, изменение функции сфинктеров не характерно.

Центральная нейропатия сопровождается нарушениями функции движения, координации, патологией экстрапирамидной системы.

К другим симптомам поражения центральной нервной системы относятся:

- общемозговые симптомы с угнетением сознания разной длительности и степени выраженности: кратковременные обморочные состояния, оглушение или сонор;

- вегетативные и психовегетативные нарушения: дизцифальные пароксизмы, тревога, депрессия, патологическая астения;

- головные боли и нарушение когнитивных функций (памяти, внимания, речи).

Частота возникновения полинейропатии составляет более 30 %, ее сочетание с ототоксичностью – 11 %.

Другие перечисленные проявления нейротоксичности встре-



чаются значительно реже и составляют от 5 до 7 % наблюдений.

Значительно повышается вероятность развития полинейропатии в случае назначения нескольких препаратов. Прежде всего нейротоксическим действием обладают винкаалкалоиды и производные платины. Возможно возникновение подобных симптомов при использовании хлосиперазина (проспидина), подофиллотоксинов (этопозида), прокарбазина (натулана), таксанов (паклитаксела, доцитаксела), 5-фторурацила, капецитабина и других препаратов.

Особенностью возникновения нейротоксичности является ее отсроченное возникновение после окончания курса лечения цитостатиками.

Различные проявления токсичности, особенно нейротоксичности, могут усиливаться при наличии у пациентов сопутствующих соматических заболеваний.

Особенно важно учитывать нейротоксическое действие (центральное и периферическое) у пациентов с заболеваниями дисметаболического ряда – сахарный диабет, гипо- или гипертиреоз, декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы, гепатиты различной этиологии, профессиональные вредности в сочетании с контактированием пациента с промышленными веществами, наличие у пациента алкогольной интоксикации, полинейропатии другой этиологии или применение лекарственных препаратов с нейротоксической активностью ранее.

В данном пособии представлена информация о цитостатических препаратах, вызывающих нейротоксичность, ее основных клинических проявлениях, диагностике и лечении.



## Глава 1. Топографические особенности нервной системы

Основной структурной единицей центральной и периферической нервной системы является нейрон.

Особенностью этого типа клеток является функция и строение. В головном и спинном мозге расположены преимущественно тела этих клеток. В то время как периферическую нервную систему представляют отростки.

Различают два типа отростков нейронов. Отличия складываются из особенностей строения и функции. Так, осевой отросток или аксон обеспечивает передачу импульса от тела нейрона (центробежно), в то время как дендрит осуществляет распространение импульсации в обратном направлении – к телу нейрона (центростремительно).

В неврологии и нейрофизиологии достаточно часто используется термин «осевой цилиндр», которым обозначают периферический отросток.

Другое понятие – нервное волокно, обозначает осевой цилиндр и его миелиновую оболочку.

**Нейрон** или нервная клетка имеет тело и отростки. Осевой отросток – это аксон, ветвистый – дендрит. Большинство нейронов центральной и периферической нервной системы имеют только один аксон, который может быть покрыт миелиновой оболочкой.

Это обеспечивает большую скорость передачи нервного импульса. Совокупность отростков нейронов образует нервные волокна. Дендриты представляют собой отростки, которые разветвляются и осуществляют передачу импульса к телу нейрона. Передача импульса между нейронами или другими тканями обеспечивается синапсами опосредованно через гуморальные химические факторы – нейромедиаторы и их аналоги.

**Миелиновая оболочка** обладает свойствами электролизующего характера. Она содержится у значительного количества аксонов. В ее составе имеется основной белок – миелин. В центральной нервной системе миелиновую оболочку образуют олигодендроциты, в периферической – шванновские клетки.





Формирование миелиновой оболочки происходит путем многократного оборачивания плоского выроста глиальной клетки вокруг осевого отростка, в результате чего образуется многослойная клеточная мембрана. По аксону выстилка образует не сплошную мембрану, а имеются безмиелиновые участки – перехваты Ранвье. Наличие миелиновой оболочки определяет понятие «белое вещество», а тел и безмиелиновых отростков – «серое».

Процесс миелинизации аксонов имеет поэтапный характер и определяет особенности функционирования нервной системы плода, новорожденного и взрослого человека. Постепенная миелинизация центральных двигательных нейронов (пирамидных клеток прецентральной извилины) определяет большую упорядоченность, согласованность, точность выполняемых движений.

**Спинальный мозг** имеет сегментарное (метамерное) строение. Это проявляется распределением иннервирования мышечных групп (миотомов) из определенного уровня спинного мозга (сегмента), и чувствительной иннервацией соответствующими спинномозговыми корешками в сегментах спинного мозга (дерматомы и склеротомы). В структуре спинного мозга также имеется проводниковый аппарат – передние, боковые и задние канатики. Они представляют собой отростки нейронов, имеющих центробежное или центробежное направление передачи импульса. В частности, двигательная импульсация направлена к периферическим двигательным нейронам, а чувствительность – к таламусу. На поперечном разрезе спинного мозга определяется скопление серого вещества в виде буквы «Н» или бабочки. Оно представляет собой тела нейронов. В переднем роге расположены периферические мотонейроны –  $\alpha$ -мотонейроны, а в основании заднего рога – чувствительные нейроны для болевой и температурной чувствительности.

**Периферическая нервная система** обеспечивает проведение импульсов от рецепторных образований (экстра- и интерорецепторов) в соответствующий отдел сегментарного аппарата спинного мозга – афферентная импульсация. Также при ее участии осуществляется иннервация органов и тканей из соответствующих структур центральной нервной системы – эфферентная импульсация. Таким путем реализуется функция движения (передача импульса к скелетным мышцам) и функция чувствительности (поверхностная, глубокая и более сложные типы сенсорной информации).

Особенностью большинства волокон является наличие миелиновой оболочки. Эта эволюционная особенность в нервной си-



стеме животных и человека позволила значительно увеличить скорость передачи нервного импульса.

Другой особенностью наличия миелиновой оболочки, преимущественно клинико-патогенетической, является частая вовлекаемость шванновских клеток этого типа волокон в патологический процесс, возможность эффективного направления лечения на это звено патогенеза полинейропатий и других повреждений периферической нервной системы.



## Глава 2.

### Топическая диагностика поражений центральной и периферической нервной системы при использовании цитостатиков

#### 2.1. Топическая диагностика двигательных расстройств

Одной из базисных функций человеческого организма является двигательная активность. Эта функция выполняется при участии системы произвольных движений. Выполнение данной функции осуществляется скелетной мускулатурой, импульсы вырабатываются двигательными нейронами.

Система имеет двухнейронный путь – центральный (верхний) и периферический (нижний). Центральные двигательные нейроны расположены в прецентральной извилине.

Двигательная иннервация нижней конечности осуществляется из медиальной области прецентральной извилины, начиная с уровня выше мозолистого тела между полушариями.

Последующее расположение мотонейронов по конвексимальной (наружной) поверхности полушарий представлено в следующем порядке – туловище, плечо, предплечье, кисть, лицевая мускулатура, язык.

Зона представительства для разных отделов туловища и конечностей неравномерная. Она зависит от тонкости выполняемых движений. В частности, значительное представительство имеется для кисти и пальцев, а также, для лица и языка. Соответственно, кисть имеет большое количество мелких мышц, способных выполнять мелкие и точные движения, лицевая мускулатура обеспечивает функцию речепродукции. Шейный отдел спинного мозга обеспечивает иннервацию верхних конечностей, поясничные – нижних.

При поражении двигательных нейронов возникают параличи или парезы.

Степень нарушения двигательной иннервации определяется глубиной пареза. Полная сила соответствует 5 баллам, легкая уступчивость – 4, более значительное снижение мышечной силы,



при котором преодолевается вес конечности – 3 балла, невозможность преодолеть вес конечности – 2 балла, минимальные шевеления – 1 балл, отсутствие движений – 0 баллов.

Существует другая интерпретация этих данных: полное отсутствие движений – плегия, 4 балла – легкий парез, 3 балла – умеренный парез, 2-1 балл – глубокий парез или паралич.

Двигательные нарушения различной тяжести достаточно часто возникают при использовании медикаментозного лечения новообразований.

## **2.2. Нарушения чувствительности и методы её исследования**

В целом, чувствительность обеспечивает взаимодействие организма с окружающей средой. Среди различных источников сенсорной стимуляции различают болевую и температурную чувствительность, мышечно-суставное чувство и другие варианты сенсорной стимуляции. Прохождение проводников болевой и температурной чувствительности отличается от проводников мышечно-суставного и вибрационного чувства.

Тело первого нейрона для проводников болевой и температурной чувствительности располагается в спинномозговом ганглии и представляет собой псевдоуниполярный нейрон.

Дендрит проходит в составе периферических нервных стволов до рецепторного отдела соответствующего сегмента туловища или конечности (дерматома). Аксон проходит в составе заднего спинномозгового корешка и образует синапс со вторым нейроном в основании заднего рога. От него отходят аксоны, проходящие через переднюю спайку на уровне 1-2 сегмента выше на противоположную сторону.

В спинном мозге эти проводники расположены в боковом канатике. Они проходят компактным пучком по всей длине спинного мозга до таламуса. Здесь формируется синаптический контакт с телом 3-го чувствительного нейрона. Аксоны этих нейронов проходят через внутреннюю капсулу и заканчивают свой ход в постцентральной извилине. Здесь также имеется соматотопическое представление с расположением зон чувствительности для туловища и



нижней конечности по медиальной поверхности полушария, а также для руки и лица по конвекситальной поверхности этой области.

При прохождении проводников в пределах спинного мозга волокна от более дистальных отделов туловища находятся латерально в боковом канатике, а от краниальных отделов (верхние конечности) – медиально. Это определяет особенности чувствительных нарушений при экстра- и интрамедуллярном опухолевом поражении.

Внешнее сдавление бокового отдела спинного мозга при экстрамедуллярном поражении вызывает чувствительные нарушения восходящего типа (онемение, гипестезия) в стопе с последующим увеличением зоны распространения чувствительных нарушений до уровня поражения.

Например, менингиома на уровне нижнегрудных сегментов спинного мозга приводит к гипестезии в стопе, с последующим увеличением зоны распространения до уровня пупка (сегмент Th10). Это восходящий тип чувствительных нарушений.

При интрамедуллярном процессе наблюдается противоположная ситуация – возникающие чувствительные расстройства имеют нисходящий характер с уровня развития опухолевого процесса (нисходящий тип чувствительных нарушений).

Особенности расположения проводников чувствительности называются законом эксцентрического расположения более длинных проводников.

Чувствительность исследуется в клинической практике при помощи соответствующих раздражителей.

В качестве болевого раздражителя используются уколы иглой. Оценивается восприимчивость болевого раздражителя, особенности возникающих ощущений.

Температурное чувство исследуется при помощи пробирок с горячей (+40-50°C) и холодной водой (не выше +25°C).

Функционирование проводников мышечно-суставного чувства и вибрационной чувствительности исследуется при помощи изменения положения соответствующего сегмента конечности в пространстве со сгибанием и разгибанием в суставе пассивно, а также при помощи камертона с частотой колебаний 64-128 Гц. Исследование проводится от дистальных отделов конечности к проксимальным.

Больной должен определять направление перемещения в пределах 1-2°.



Аналогично исследуется вибрационная чувствительность. Ножка камертона располагается на дистальных костных выступах и определяется продолжительность ощущения вибрации в секундах. В норме у здорового человека вибрационная чувствительность колеблется в пределах от 9 до 11 с.

### **2.3. Варианты нарушений чувствительности в клинической практике**

При поражении центральных чувствительных нейронов постцентральной извилины развиваются ограниченные сенсорные нарушения. Например, при выключении зоны лица могут возникать гипестезия или онемение половины лица или приступообразные фокальные эпизоды онемения с последующей генерализацией судорожного приступа.

Поражение проводников в более глубоких отделах полушарий мозга приводит к нарушению чувствительности на противоположной половине туловища – гемигипестезия (разрушение волокон на уровне внутренней капсулы).

Поражение боковых отделов спинного мозга вызывает появление сенсорных расстройств ниже уровня поражения, разрушение нескольких сегментов спинного мозга (при сирингомиелии) приводит к возникновению сегментарных чувствительных нарушений по типу куртки, полукуртки.

Сдавление спинномозгового корешка при грыже межпозвонкового диска или при опухолевом процессе в межпозвонковом отверстии вызывает гипестезию или анестезию сегментарного типа в соответствующем дерматоме.

Поражение дистальных отделов периферических чувствительных волокон проявляется возникновением сенсорных нарушений в дистальных отделах конечностей – полиневритический тип чувствительных расстройств.

Значительное нарушение глубокой чувствительности (мышечно-суставное чувство) вызывает возникновение у больного неустойчивости при выключении контроля зрительного анализатора – сенситивная атаксия.

Эти симптомы могут возникать в структуре полиневритического синдрома, а также при поражении задних канатиков спинного



мозга (В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, спинная сухотка и др.).

Возникновение периферической нейропатии может вызывать возникновение сенсорных и моторных проявлений разной степени выраженности. Автономная дисфункция нередко провоцирует изнурительную постуральную гипотензию. Другие проявления поражения нервной системы наблюдаются при лучевом воздействии на головной мозг или периферические структуры, преимущественно сплетения, которые могут попадать в зону облучения при облучении регионарных лимфоузлов (пояснично-крестцовой или аксиллярной локализации).

Облучение же головного мозга в сочетании с химиотерапией нередко приводит к прогрессирующей утрате когнитивных функций с формированием деменции, психических или психоэмоциональных нарушений в различные сроки после окончания лечения. Подобные явления наиболее актуальны для лечения первичных опухолей головного мозга, мелкоклеточного рака легкого, особенно при профилактическом облучении головного мозга.

У выживших после лейкоза детей, которым проводилось облучение головного мозга, имеется высокий риск развития психических нарушений.

Данными различных исследований установлено, что в среднем у каждой пятой больной с РМЖ, получавшей химиотерапию, отмечается когнитивный дефицит с преимущественным ухудшением памяти или нарушением концентрации внимания. Прослеживается дозозависимый эффект – влияние высокодозной химиотерапии.

В меньшей степени подобные проявления имеются у пациентов с проведением стандартных дозировок препаратов.

К проявлениям нейротоксического действия относят и изменение в эмоционально-аффективной сфере – формирование тревоги, депрессии или их сочетание, повышение импульсивности эмоций и аффекта, тоска и, реже – агрессия (аутоагрессия), нарушения в мотивационных проявлениях – ангедония.

Наряду с проводниками, которые обеспечивают функцию движения и проведение афферентной импульсации, в головном мозге представлены структуры экстрапирамидной системы, координации. Имеется черепная иннервация. В предлагаемых методических рекомендациях эти темы не рассматриваются, поскольку имеют значительно меньшую частоту возникновения.



## **Глава 3.**

### **Клиническая характеристика, механизмы возникновения, факторы риска развития неврологических проявлений токсичности современных цитостатических препаратов и оценка их степени тяжести**

#### **3.1. Общая характеристика цитотоксической нейропатии после химиотерапии**

Нейропатия – одно из системных осложнений противоопухолевой терапии. Она ухудшает качество жизни и может вынуждать врачей снизить дозу цитостатиков, что в свою очередь снижает эффективность лечения.

Полностью предотвратить развитие нейропатии нельзя, но имеется возможность уменьшить ее проявления и эффективно их устранить.

Нейротоксичность считается одним из самых специфических системных осложнений практически любой противоопухолевой химиотерапии. Кроме того, после такого лечения значительно ухудшается и само качество жизни многих пациентов, поскольку нейротоксичность существенно ограничивает конкретные терапевтические возможности химиотерапии.

Поскольку при нейропатии после химиотерапии происходит прямое повреждение определенных нервных клеток, пациент ощущает боль в суставах, головную боль, сверхчувствительность кожи, а также мигреноподобные головные боли и ломоту во всем теле. В случаях серьезных повреждений это может привести к инвалидизации, в других – носить временный характер. Это напрямую зависит от тяжести основного заболевания, степени нанесения урона организму и его резервных возможностей. Имеющиеся нарушения обмена веществ, болезни кишечника и нарушение кровообращения могут сильно усилить нейропатию после химиотерапии.





## **3.2. Механизм развития нейропатии при использовании различных цитостатических препаратов**

Развитие неврологической симптоматики во время химиотерапии у больных злокачественными опухолями может быть результатом как прямого повреждения нервной ткани нейротоксичным препаратом, так и опосредованного развития осложнений.

Как правило, это метаболические и сосудистые расстройства, обострение сопутствующих неврологических и психосоматических заболеваний, инфекции, осложняющие миелосупрессию.

## **3.3. Факторы риска развития периферической нейропатии**

Частота и тяжесть полинейропатии после химиотерапии зависит от препарата, его разовой и суммарной дозы, наличия факторов риска.

К факторам риска развития периферической нейропатии относятся:

- 1) назначения нескольких препаратов (полихимиотерапия);
- 2) лечение нейротоксичными препаратами: винкаалкалоидами, производными платины, бортезомибом, хлорэтаном (проспидин), подофиллотоксинами (этопозид), прокарбазином (на-тулан), таксанами (паклитаксел, доцитаксел), 5-фторурацилом, капецитабином и др.;
- 3) наличие у пациентов сопутствующих заболеваний:
  - наследственные и приобретенные нейропатии другой этиологии,
  - сахарный диабет,
  - гипо- или гипертиреоз,
  - декомпенсированные заболевания сердечно-сосудистой системы,
  - гепатиты различной этиологии,
  - печеночная/почечная недостаточность;
- 4) злоупотребление алкоголем;
- 5) предшествующее лечение нейротоксичными препаратами;
- 6) курение;



- 7) негроидная раса;
- 8) некоторые опухоли: множественная миелома, неходжкинские лимфомы;
- 9) возраст старше 65 лет;
- 10) женский пол;
- 11) профессиональные вредности.

*Риск поражения периферической нервной системы повышен при химиотерапии:*

- 1) паклитакселом в разовой дозе  $\geq 175$  мг/м<sup>2</sup>, кумулятивная доза  $\geq 350$  мг/м<sup>2</sup>;
- 2) доцетакселом  $\geq 100$  мг/м<sup>2</sup>, кумулятивная доза  $\geq 300$  мг/м<sup>2</sup>;
- 3) цисплатином  $\geq 200$  мг/м<sup>2</sup>, кумулятивная доза  $\geq 400$  мг/м<sup>2</sup>;
- 4) оксалиплатином  $\geq 130$  мг/м<sup>2</sup>;
- 5) стандартными дозами винкаалкалоидов и при использовании комбинации 2 и более нейротоксичных препаратов.

*В группу риска развития токсических церебральных нарушений включают пациентов:*

- 1) страдающих энцефалопатией различного генеза, особенно сочетающейся с артериальной гипертензией;
- 2) ранее получавших любые препараты, оказывающие токсическое воздействие на ЦНС;
- 3) злоупотребляющих алкоголем;
- 4) пожилых.

Химиотерапия относительно противопоказана в первые 1-3 мес. (в зависимости от ситуации) после острого нарушения мозгового кровообращения.

Особенностью возникновения нейротоксичности является ее отсроченное возникновение после окончания курса лечения цитостатиками.

### **3.4. Виды полинейропатий после химиотерапии**

Для нейропатии после химиотерапии характерна ранняя манифестация. В исключительных случаях наблюдается поражение конечностей, мышечная слабость и достаточно быстрая потеря всех глубоких рефлексов.



При этом характерно постепенное нарастание определенной симптоматики расстройства. Наблюдается укорочение вибрационной чувствительности на период менее 2-3 секунд, снижение температурной и проприоцептивной чувствительности. Затем могут возникать и нарушения двигательных функций. Параллельно с развитием полинейропатии возможно развитие токсической миопатии.

**По срокам развития нейротоксичность** условно подразделяют на возникшую во время химиотерапии и проявившуюся после завершения лечения.

### **Виды цитотоксических нейропатий**

**Дистальная** – проявляется в симметричных нарушениях чувствительности и/или нарушениях двигательных функций у пациентов.

**Сенсорная** – проявляется в ощущениях онемения, покалывания, холода или жжения в разных частях тела; также в дизестезии – нарушении чувствительности нервных волокон, вследствие чего при прикосновении к коже человек испытывает неприятные, а иногда аномальные и извращённые ощущения. Например, холод может ощущаться теплом, простое прикосновение – как боль. Возможно проявление данного вида полинейропатии только в качестве болевых ощущений.

Все вышеперечисленные признаки начинаются со стоп и кончиков пальцев ног, с кистей и кончиков пальцев рук. Постепенно данные ощущения распространяются на руки и ноги, поднимаясь к туловищу.

**Моторная** – проявляется в снижении силы мышц, уменьшении их тонуса и атрофии, произвольных мышечных движениях, снижением или исчезновением глубоких рефлексов – ахиллового, коленного. Данные симптомы начинают возникать в области стопы, кончиков пальцев рук и ног, кистей рук и постепенно распространяются к туловищу. Больные не могут совершать простые движения – стоять, передвигаться на пятках, разгибать кисти рук; возникают симптомы «свисающих» стоп или кистей.



**Вегетативная/автономная** – проявляется нарушением ритма сердечной деятельности, снижением артериального давления, появлением головокружения, возможны поносы или запоры, сухость или потливость кожных покровов, нарушение слуха (снижение или ушной шум), недержание мочи.

**Центральная** – встречается в редких случаях и проявляется энцефалопатией с судорожным синдромом. Возможны мозжечковые расстройства, а также нарушение сознания – от появления сонливости до состояния комы. Могут возникать ощущения прохождения электрического заряда от шеи по рукам и по позвоночнику в ноги после того, как голова произвольно наклонилась вперед.

Следует отметить психовегетативные нарушения, поражения черепных нервов, различные эмоционально-аффективные расстройства и опасные астенические состояния. В такую группу риска следует причислить пациентов, страдающих диабетом, а также людей с приобретенными или наследственными нейропатиями.

Нейротоксичность может наблюдаться и при интратекальном введении химиопрепаратов (метотрексата, цитарабина, преднизолона) или после применения высоких доз некоторых препаратов, проникающих через гематоэнцефалический барьер. У больных могут возникать головная боль, тошнота, рвота, симптомы раздражения нервных корешков.

Весьма редкие осложнения при интратекальном введении – арахноидиты, параплегии, энцефалопатии, миелопатии. При интратекальном введении препаратов необходимо строго соблюдать правила предварительной эвакуации спинномозговой жидкости, концентрацию химиопрепарата в растворе, объем вводимого раствора, равный эвакуированному объему ликвора.

Преходящий характер реакций на интратекальное введение препаратов, как правило, не требует дополнительных корректирующих мероприятий.



## Глава 4.

### Оценка степени тяжести проявлений нейротоксичности при использовании современных цитостатических препаратов

Нейротоксичность может быть разной степени тяжести, выраженность которой находится в прямой зависимости от кумулятивной дозы химиопрепарата и возникает обычно через несколько недель или месяцев после начала лечения (с уменьшением выраженности симптомов после отмены вызвавшего её агента).

При **первой степени** нейротоксичности наблюдаются незначительные изменения, практически не влияющие на общую активность и качество жизни пациента, при этом вмешательства врача не требуется.

Для **второй степени** характерны умеренные изменения, представляющие собой ухудшение функций, которые несильно влияют на ежедневную жизнедеятельность человека. Требуется коррекция без отмены химиотерапии.

При **третьей степени** нейротоксичности наблюдаются выраженные нарушения, когда требуется активное симптоматическое лечение и даже возможна отсрочка или отмена химиотерапии.

При **четвертой степени** нейротоксичности наблюдаются угрожающие жизни нарушения, требующие немедленной отмены химиотерапии.

Многие используемые препараты вызывают неврологические нарушения необратимого характера. Непосредственное развитие такой неврологической симптоматики после химиотерапии является следствием прямых повреждений нервной ткани конкретным нейротоксичным препаратом, либо только опосредованным развитием осложнений.

К этим осложнениям следует отнести инфекции при тяжелых формах миелодепрессии, метаболические нарушения, различные сопутствующие психосоматические и неврологические проявления. В настоящее время наиболее распространены критерии токсичности CTC – NCIC (табл. 1).



Таблица 1

## Критерии токсичности СТС – NCIC

Степень Вид	0	1	2	3	4
мозжечковая	нет	слабая дис- координация	тремор, асимметрия, невнятная речь, ни- стагм	локомотор- ная атаксия	некроз мозжечка
запор	нет или без изменений	слабый	умеренный	сильный	парали- тический илеус > 96 часов
корковая	нет	легкая сон- ливость	умеренная сонливость	выраженная сонливость, путаница, дезориента- ция, галлю- цинации	кома, припадки, токсический психоз
головокруже- ние	нет	слабое	умеренное	сильное (включая обморок)	-
экстрапира- мидная	нет	небольшой тремор	умеренный тремор	мышечные спазмы, гла- зодвигатель- ный криз, выраженный тремор	-
головная боль	нет	слабая	умеренная или сильная преходящая	постоянная сильная	-
изменение слуха	нет	только при аудиометрии	шум в ушах, снижение слуха, не требующее лечения или слухового аппарата	потеря слуха, кор- ригируемая с помощью аппарата	некорри- гируемые изменения слуха или глухота
бессонница	нет	слабая	умеренная	сильная	-
настроение	без измене- ния	легкая обес- покоенность или депрес- сия	умеренная обеспоко- енность или депрессия	сильная обеспоко- енность или депрессия	мания самоубий- ства



Степень Вид	0	1	2	3	4
нарушение моторики	отсутствует или без изменения	субъективная слабость	легкая объективная слабость без значительного влияния на функционирование	объективная слабость со значительным влиянием на функционирование	паралич
невралгическая боль	нет	не требует лечения	контролируется ненаркотическими препаратами	контролируется наркотиками	неконтролируемая боль
изменения личности	нет	неразрушительные для пациента и семьи	разрушительные для пациента и семьи	опасные для других и для себя	психоз
сенсорные	отсутствуют или без изменений	слабые парестезии, потеря глубоких рефлексов	слабая или умеренная потеря чувствительности, умеренные парестезии	потеря чувствительности или парестезии, нарушающие функцию	-
нарушение зрения	отсутствует или без изменения	затрудненное зрение	-	симптоматическая или субтотальная потеря зрения	слепота
другие	нет	слабые	умеренные	сильные	угрожающие жизни



## Глава 5.

### Краткая характеристика основных цитостатических препаратов, обладающих нейротоксичностью

#### 5.1. Комплексные соединения платины

Основными представителями данной группы препаратов являются цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин. Такие препараты нарушают синтез ДНК путем образования внутри- и межнитевых сшивок ДНК, а также связывания с клеточными мембранами.

Обладают широким спектром действия. Для препаратов платины характерны такие побочные явления, как тошнота и рвота, угнетение миелопоэза, нефро- и нейротоксичность.

##### 5.1.1. Цисплатин

#### Характеристика

Противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.

Цисплатин представляет собой противоопухолевый препарат, содержащий тяжелый металл платину. Цисплатин обладает свойствами, сходными со свойствами бифункциональных алкилирующих агентов, образующих межнитевые и внутринитевые сшивки в ДНК, тем самым нарушая ее функции, что приводит к гибели клеток. При этом цисплатин не обладает циклической и фазовой специфичностью. Обладает иммуносупрессивными и радиосенсибилизирующими свойствами.

#### Показания к применению

Цисплатин, обычно в составе комбинированной химиотерапии, широко применяется при лечении следующих солидных опухолей:

- герминогенные опухоли женщин и мужчин;





- рак яичников и яичка;
- мелкоклеточный и немелкоклеточный рак легкого;
- плоскоклеточный рак головы и шеи;
- рак мочевого пузыря;
- рак шейки матки;
- остеосаркома;
- меланома;
- нейробластома;
- рак пищевода.

## Побочные реакции

Нейротоксичность: производные платины тропны к дорзальным нервным ганглиям и чувствительным нервам. Цисплатин снижает вольтаж активированных кальциевых и натриевых каналов спинных ганглиев. Гистологическое исследование при нейропатии, вызванной цисплатином, выявило потерю аксонов и атрофию дорзальных корешков. При длительном воздействии цисплатина возникает глиальное замещение задних канатиков спинного мозга.

Нейротоксичность считается дозопредельным осложнением цисплатина.

*Парестезии и потеря чувствительности могут развиваться при достижении кумулятивной дозы 200 мг/м<sup>2</sup>. Чаще всего полинейропатия возникает при достижении дозы 400 мг/м<sup>2</sup>.*

Цисплатин – препарат с широким спектром нейротоксичности, частота которой непосредственно зависит от его разовой и кумулятивной дозы, а также одновременного или предшествующего использования других нейротоксичных препаратов. При высоких дозах частота нейротоксичности возрастает практически до 100 %.

Осложнения развиваются примерно через месяц после введения.

*Проявления нейротоксичности:* периферическая нейропатия, судороги, лейкоэнцефалопатия (в т.ч. синдром задней обратной лейкоэнцефалопатии); потеря вкуса, вегетативная нейропатия.

Симптомы выпадения: снижение вибрационной и тактильной чувствительности, утрата сухожильных рефлексов, сенсорная атаксия.



Симптомы раздражения: парестезии. Интенсивность – от покалывания до нейропатической боли. При тяжелом поражении: мышечные подергивания. Повреждаются задние канатики спинного мозга, возникает ощущение прохождения тока по спине и вниз по конечностям, при наклоне головы (синдром Лермитта).

Нейротоксичность может манифестировать как периферическая нейропатия, вегетативная нейропатия, судорожный синдром, энцефалопатия, преходящая корковая слепота, ретробульбарный неврит и ретинальные повреждения.

Наиболее часто развивается периферическая полинейропатия в виде дистальных симметричных парестезий, снижение вибрационной и проприоцептивной чувствительности при относительной сохранности тактильной и температурной. Потеря проприоцептивной чувствительности может приводить к сенситивной атаксии. Первыми чаще страдают стопы.

Одним из ранних признаков токсичности является снижение ахилловых рефлексов и в последующем – снижение и выпадение сухожильных рефлексов в более проксимальных отделах. Двигательная функция обычно не нарушается, но может развиваться легкая слабость, мышечные судороги.

Также может развиваться острая энцефалопатия с нарушением сознания, судорожными припадками, ретинопатией, корковой слепотой, гемианопсией, нарушением речи в виде дизартрии и афазии, краниальной нейропатией, гемипарезом и гемигипестезией.

Частота достаточно грозного осложнения составляет до 2,7 %, кумулятивная доза цисплатина 200-700 мг/м<sup>2</sup>.

Как правило, данные нарушения носят транзиторный характер и в большинстве случаев исчезают в течение недели.

Поздняя токсичность цисплатина может проявиться транзиторными ишемическими атаками или церебральными инфарктами и синдромом Рейно.

Комбинация с такими препаратами, как *винкристин*, *этопозид*, *блеомицин*, *паклитаксел*, *доцетаксел*, *ифосфамид* может усилить как периферическую, так и центральную нейротоксичность.

**Офтальмотоксичность:** нечеткость зрения, изменение восприятия цветов, неврит зрительного нерва, отек диска зрительного нерва.

**Ототоксичность:** односторонний или двусторонний шум в ушах, снижение слуха.



*Гастроинтестинальная токсичность:* воспаление слизистой оболочки полости рта, тошнота, икота, рвота, диарея.

*Сердечно-сосудистая токсичность:* аритмия, брадикардия, тахикардия.

*Ренальная токсичность:* токсическое повреждение почек (в т.ч. тубулярное), проявляющееся повышением концентрации мочевины, мочевой кислоты, креатинина в плазме крови и/или снижением клиренса креатинина.

*Гематологическая токсичность:* тромбоцитопения, лейкопения, анемия, миелосупрессия.

### **5.1.2. Карбоплатин**

#### **Характеристика**

Противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.

Карбоплатин представляет собой неорганическое комплексное соединение, содержащее тяжелый металл – платину. Основным механизмом действия – связывание препарата с ДНК, в результате чего образуются преимущественно внутриспиральные сшивки, которые изменяют структуру ДНК и подавляют ее синтез (препятствуют разделению нитей ДНК).

Этот эффект проявляется вне зависимости от фазы клеточного цикла. Гидратация карбоплатина, в результате которой образуется активная форма (формы) препарата, происходит медленнее, чем гидратация цисплатина. Несмотря на это, карбоплатин и цисплатин вызывают образование одинакового количества сшивок в ДНК и оказывают эквивалентное биологическое действие.

#### **Показания к применению**

- герминогенные опухоли мужчин и женщин;
- рак яичника;
- рак шейки матки;
- переходно-клеточный рак мочевого пузыря;
- рак легкого;
- злокачественные опухоли головы и шеи.



## Побочные реакции

*Нейротоксичность:* периферическая нейропатия (парестезии, снижение глубоких сухожильных рефлексов, что более вероятно для пациентов старше 65 лет), головная боль, головокружение, менингизм, депрессия, бессонница. Нейротоксичность является ограничивающим дозу побочным явлением. Часто симптомы сенсорной нейропатии провоцируются холодом. Длительность этих симптомов, которые обычно купируются в промежутке между курсами, увеличивается в зависимости от суммарной дозы карбоплатина. Функциональные нарушения, которые выражаются трудностью выполнения точных движений, являются возможными последствиями сенсорного повреждения. Клиническая картина сходна с клинической картиной цисплатина, однако, все симптомы проходят легче.

*Токсические эффекты карбоплатина начинаются с кумулятивной дозы 400 мг/м<sup>2</sup>.*

*Гематологическая токсичность:* подавление функции костномозгового кроветворения (дозозависимо).

*Гастроинтестинальная токсичность:* тошнота, рвота, увеличение активности «печеночных» трансаминаз, воспаление слизистой оболочки полости рта, диарея, запоры, абдоминальные боли.

*Ототоксичность:* шум в ушах, ухудшение слуха.

*Ренальная токсичность:* временное повышение концентрации креатинина и мочевины в сыворотке крови.

*Прочие проявления токсичности:* алопеция, астения, артралгия, перемежающаяся лихорадка.

### 5.1.3. Оксалиплатин

#### Характеристика

Противоопухолевое средство, алкилирующее соединение.



Оксалиплатин обладает противоопухолевой активностью при различных видах опухолей, включая колоректальный рак. Он эффективен также при лечении опухолей, устойчивых к цисплатину. Действие проявляется вне зависимости от фазы клеточного цикла. При применении с фторурацилом наблюдается синергизм цитотоксического действия. Механизм противоопухолевого эффекта оксалиплатина основан на цитотоксическом действии и до конца не изучен. Предположительно, оксалиплатин образует меж- и внутри-тяжевые связи с ДНК, ингибируя тем самым фазы ее репликации и транскрипции.

### Показания к применению

- адьювантная терапия колоректального рака III стадии (С по Дьюку) после радикальной резекции первичной опухоли в комбинации с фторурацилом/кальция фолиноматом;
- диссеминированный колоректальный рак (в качестве монотерапии или комбинированной терапии в комбинации с фторурацилом/кальция фолиноматом);
- рак яичников (в качестве второй линии терапии).

### Побочные реакции

*Нейротоксичность:* периферическая сенсорная нейропатия, нарушения чувствительности, головная боль, астения, головокружение, депрессия, бессонница, нечасто – повышенная нервозность; редко – дизартрия, судороги.

Возникает хроническая и острая нейропатия. Хроническая нейропатия протекает как у цисплатина, но легче. Эффекты редуцируют через 3-4 мес. после прекращения лечения.

*Нейротоксичность является дозолимитирующим фактором. При кумулятивной дозе 850 мг/м<sup>2</sup> риск развития нарушений 15 %, при дозе 1200 мг/м<sup>2</sup> – более 50 %.*

Острая полинейропатия возникает через 30-60 мин после введения оксалиплатина, проходит через несколько дней. Частота развития – 80-85 %.

Проявляется дистальной парестезией, усиливающейся на холоде. Поражаются черепные нервы, в основном, языкоглоточный, что приводит к нарушениям ларингофарингеальной зоны. Возникает ощущение затруднения вдоха и глотания, изменяется голос. Также наблюдаются такие явления, как спазм мышц челюсти, дизестезия языка, дизартрия и ощущение давления в грудной клет-



ке. Обычно эти симптомы быстро купируются как без применения медикаментозной терапии, так и при введении антигистаминных и бронхолитических средств.

*Увеличение продолжительности инфузии при последующих циклах терапии оксалиплатином позволяет уменьшить частоту этих симптомов.*

Продолжительность этих симптомов, которые обычно купируются в промежутке между курсами, увеличивается в зависимости от суммарной дозы оксалиплатина. После прекращения лечения в большинстве случаев степень тяжести неврологических симптомов уменьшается или они полностью купируются. У 3 % больных через 3 года после окончания лечения наблюдаются или устойчивые локальные парестезии умеренной интенсивности (2,3 %), или парестезии, влияющие на функциональную активность (0,5 %).

*Гематологическая токсичность:* анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, лимфопения; часто – фебрильная нейтропения (включая 3-4 степень).

*Гастроинтестинальная токсичность:* тошнота, рвота, диарея, стоматит/мукозит, боли в области живота, запор, потеря аппетита, диспепсия, гастро-эзофагеальный рефлюкс.

*Бронхопульмональная токсичность:* кашель, одышка, инфекции верхних дыхательных путей.

*Сердечно-сосудистая токсичность:* боли за грудиной, тромбоз глубоких вен, тромбоз легочных артерий.

*Мочеполовая токсичность:* гематурия, дизурия.

*Кожная токсичность:* алопеция, кожные высыпания.

## **5.2. Винкаалкалоиды**

Основными средствами этой группы являются винбластин, винкристин, винорелбин.

Винкаалкалоиды связываются с внутриклеточным тубулином. Нарушается полимеризация тубулина. Тубулин-мономер по-



вышает осмотическое давление. Возникает отек нерва. Тубулин принимает участие в транспорте везикул и митохондрий по нерву. Нарушение формирования тубулиновых филаментов приводит к нарушению быстрого аксонального транспорта. Чем длиннее аксон, тем более он чувствителен к нарушениям аксонального транспорта. В связи с этим характерна дистальная нейропатия.

Под воздействием винкаалкалоидов снижается амплитуда потенциала действия.

При морфологическом исследовании обнаруживается аксональная дегенерация и демиелинизация.

*Первые симптомы:* дистальные парестезии. Затем снижается выраженность сухожильных рефлексов. Снижается сила разгибателей пальцев и кисти. Иногда возникает мононейропатия бедренного или малоберцового нерва. Расстройства черепных нервов: сенсоневральная тугоухость, парез голосовых связок, паралич лицевого нерва, офтальмоплегия. Возникает автономная нейропатия: запоры, которые могут приводить к мегаколону, атония мочевого пузыря, ортостатическая гипотензия, нарушение сердечного ритма, импотенция.

### 5.2.1. Винорельбин

#### Характеристика

Противоопухолевое средство растительного происхождения. Полусинтетическое производное винбластина – алкалоида барвинка розового (*Vinca rosea* L.). Противоопухолевый эффект винорельбина опосредован преимущественно его действием на микротрубочки. Связывается с тубулином, ингибирует его полимеризацию и тормозит образование митотического веретена. Подобно другим винкаалкалоидам может влиять на метаболизм аминокислот, цАМФ, глутатиона, активность кальмодулинзависимой  $Ca^{2+}$ -транспортной АТФазы, клеточное дыхание, биосинтез нуклеиновых кислот и липидов.

#### Показания к применению

- немелкоклеточный рак легкого;
- рак молочной железы;
- рак яичников;
- рак предстательной железы, резистентный к гормонотерапии (в комбинации с малыми дозами пероральных ГК).



## Побочные реакции

*Нейротоксичность:* снижение или выпадение глубоких сухожильных рефлексов, парестезия, гиперестезия, слабость в нижних конечностях, боль в челюстях, головная боль.

Ингибируя полимеризацию тубулина, он препятствует образованию митотического веретена, что приводит к остановке клеточного деления в метафазе. Данный механизм лежит и в основе нейротоксичности: блок полимеризации тубулина ведет к спирализации аксональных микротрубочек и нарушению проводимости нервного волокна. Клиническим проявлением данного процесса является развитие нейропатии различной выраженности.

Исследования препарата винорельбин показали, что он оказывает меньший повреждающий эффект на нервные клетки, так как имеет большую тропность к митотическим микротрубочкам, чем к аксональным. Данное свойство увеличивает терапевтический индекс препарата.

Нейротоксичность винорельбина проявляется периферической нейропатией и запором. Признаки токсичности чаще возникают после пятого введения (25-30 мг/м<sup>2</sup>) и носят сначала обратимый характер, а по мере продолжения лечения они могут стать постоянными и нарастающими по тяжести выраженности.

*Сердечно-сосудистая токсичность:* боль в грудной клетке, повышение/снижение АД, тахикардия.

*Гематологическая токсичность:* гранулоцитопения, нейтропения, анемия; редко – инфаркт миокарда, отек легких, тромбоцитопения.

*Гастроинтестинальная токсичность:* тошнота, рвота, анорексия, запор/диарея, дисфагия, мукозит, панкреатит, гипербилирубинемия, повышение активности печеночных трансаминаз, парез кишечника.

*Бронхопульмональная токсичность:* затруднение дыхания, одышка, бронхоспазм, интерстициальный пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром.

*Аллергические реакции:* кожная сыпь.





*Прочие проявления токсичности:* алопеция, миалгия, артралгия, приливы крови к лицу, местные реакции – боль или покраснение в месте инъекции; при экстравазации – воспаление подкожной клетчатки, флебит, некроз окружающих тканей в месте введения.

## 5.2.2. Винкристин

### Характеристика

Винкристин является алкалоидом барвинка розового (*Catharanthus roseus*), который, связываясь с белком – тубулином, приводит к нарушению микротубулярного аппарата клеток и к разрыву митотического веретена. Подавляет митоз в метафазе.

Винкристин селективно блокирует репарационный механизм ДНК в опухолевых клетках, а также блокирует синтез РНК путем блокировки действия ДНК-зависимой синтетазы РНК.

Нейротоксичный эффект винкристина зависит от интенсивности и режима дозирования. При высокой интенсивности дозирования 4 мг/м<sup>2</sup> раз в 3 недели первые проявления развиваются уже после первого введения. При достижении кумулятивной дозы 16 мг/м<sup>2</sup> возникают парестезии у 60 % пациентов (у 10 % серьёзные), онемение у 70 % (у 4 % серьёзные), нейропатическая боль у 62 % (у 16 % серьёзные), шаткость походки (у 12 %), неустойчивость в позе Ромберга (у 23 % легкая неустойчивость, у 4 % значительная неустойчивость), снижение силы разгибателя большого пальца (у 14 %), снижение чувствительности во время укола иглой (у 41 % легкое снижение, у 4 % – сильное снижение), снижение вибрационной чувствительности (у 19 %).

При низкоинтенсивном режиме дозирования 2 мг/м<sup>2</sup> раз в 3 недели частота развития побочных эффектов ниже, в том числе при достижении одинаковых суммарных доз. При достижении суммарной дозы 8 мг/м<sup>2</sup> парестезии развиваются у 34 % пациентов, онемение у 43 %, нейропатическая боль у 14 %. Совокупно оцененные побочные эффекты уменьшаются через месяц после отмены препараты на 7 % при низкой интенсивности дозирования и на 31 % при высокой интенсивности.



## Показания к применению

- острый лейкоз;
- болезнь Ходжкина;
- неходжкинские лимфомы;
- саркома Юинга;
- нейробластома;
- опухоль Вильмса;
- рабдомиосаркома;
- множественная миелома;
- саркома Капоши;
- хорионкарцинома;
- мелкоклеточный рак легкого.

## Побочные реакции

*Нейротоксичность:* часто – периферическая сенсомоторная нейропатия: парестезия, потеря глубоких сухожильных рефлексов, отвисание стоп, мышечная слабость, атаксия, паралич; невралгии, в том числе боли в челюстях, глотке, околоушных железах, спине, костях, мышцах и мужских половых железах; нарушение функций черепно-мозговых нервов: охриплость голоса, парез голосовых связок, птоз, нейропатия зрительного нерва и др. нейропатии; переходящая корковая слепота, нистагм, диплопия, атрофия зрительного нерва. Иногда – судороги с повышением артериального давления, головная боль, головокружение, депрессия, агитация, повышенная сонливость, спутанность сознания, психозы, галлюцинации, нарушение сна, снижение слуха.

*Нейротоксичность является ограничивающим дозу фактором.*

*Сердечно-сосудистая токсичность:* иногда – ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда (у пациентов, ранее получивших радиотерапию в области средостения, при применении комбинированной терапии, включающей винкристин); редко – повышение или понижение артериального давления.

*Гематологическая токсичность:* гранулоцитопения, нейтропения, анемия; редко – инфаркт миокарда, отек легких, тромбоцитопения.



*Гастроинтестинальная токсичность:* часто – запор, боли в брюшной полости; иногда – анорексия, снижение массы тела, тошнота, рвота, диарея.

*Мочевыделительная токсичность:* иногда – полиурия, дизурия, задержка мочеиспускания вследствие атонии мочевого пузыря, гиперурикемия, уратная нефропатия.

*Местные реакции:* часто – раздражение в месте инъекции; иногда – при попадании препарата под кожу – воспаление подкожно-жировой клетчатки, флебит, боль, некроз окружающих тканей.

*Прочие проявления токсичности:* миалгия, артралгия, повышение температуры тела.

### 5.2.3. Винбластин

#### Характеристика

Противоопухолевое средство растительного происхождения. Алкалоид, выделенный из растения барвинок розовый (*Vinca rosea* L.). Связывается с тубулином, тормозит образование митозного веретена и останавливает митотическое деление клеток на стадии метафазы.

#### Показания к применению

- лимфогранулематоз;
- лимфоцитарная лимфома, лимфосаркома, ретикулосаркома;
- неходжкинская лимфома, гистиоцитарная лимфома;
- хронический лейкоз;
- герминогенная опухоль яичек и яичников;
- миеломная болезнь;
- хорионэпителиома;
- саркома Капоши;
- рак почки;
- рак мочевого пузыря;
- рак легкого.



## Побочные реакции

*Нейротоксичность:* головная боль, головокружение, поражение VIII пары черепно-мозговых нервов, депрессия, парестезия, снижение глубоких сухожильных рефлексов, периферический неврит, судороги.

*Сердечно-сосудистая токсичность:* гипертензия, нарушение мозгового кровообращения, болезнь Рейно (усиление симптомов), инфаркт миокарда.

*Гематологическая токсичность:* лейкопения, гранулоцитопения, анемия, тромбоцитопения.

*Гастроинтестинальная токсичность:* потеря аппетита, тошнота, рвота, стоматит, боль в животе, паралитическая непроходимость кишечника, диарея, геморрагический энтероколит, желтуха, кровотечения из ЖКТ.

*Бронхопульмональная токсичность:* острая дыхательная недостаточность, бронхоспазм, прогрессирующая одышка, фарингит.

*Прочие проявления токсичности:* общая слабость, оссалгия, боль в челюстях, нарушение секреции антидиуретического гормона, альбуминурия, носовые кровотечения, изъязвление кожи, светобоязнь, алопеция, крапивница, воспаление, флебит и некроз в месте инъекции.

### 5.3. Таксаны

Таксаны стабилизируют тубулин в состоянии полимера. Появляется много ригидных дефектных микрофиламентов, которые не участвуют в аксональном транспорте. Повышается проницаемость мембраны к ионам. Снижается потенциал покоя. Это ведет к спонтанной деполяризации. Этим объясняются ранние симптомы раздражения.



### 5.3.1. Паклитаксел

#### Характеристика

Паклитаксел является противоопухолевым препаратом природного происхождения, получаемым полусинтетическим путем из растения *Taxus Vaccata*.

Механизм действия связан со способностью стимулировать «сборку» микротрубочек из димерных молекул тубулина, стабилизировать их структуру и тормозить динамическую реорганизацию в интерфазе, что нарушает митотическую функцию клетки. Вызывает дозозависимое подавление костномозгового кроветворения. По экспериментальным данным обладает мутагенными и эмбриотоксическими свойствами, вызывает снижение репродуктивной функции.

#### Показания к применению

- комбинированная с цисплатином терапия первой линии пациентов с распространенной формой или остаточной опухолью (> 1 см) рака яичников после лапаротомии;
- терапия второй линии при метастазах рака яичников после стандартной терапии, не давшей положительного результата;
- рак молочной железы при наличии пораженных лимфатических узлов после стандартной комбинированной терапии (адьювантное лечение);
- терапия первой линии после рецидива рака молочной железы, в течение 6 месяцев после начала адьювантной терапии;
- терапия второй линии при метастатическом раке молочной железы после неэффективной стандартной терапии;
- комбинированная с цисплатином терапия первой линии пациентов с немелкоклеточным раком легких, которым не планируется проведение хирургического лечения и/или лучевой терапии;
- терапия второй линии при саркоме Капоши у пациентов с СПИД после неэффективной терапии липосомальными антрациклинами.



## Побочные реакции

*Нейротоксичность:* главным образом – парестезии. Редко наблюдаются судорожные припадки типа grand mal, нарушения зрения, атаксия, энцефалопатия, вегетативная нейропатия, проявляющаяся паралитической непроходимостью кишечника и ортостатической гипотензией.

Механизм нейротоксичности обусловлен действием на микротрубочки нейронов и шванновские клетки, что приводит к аксональной дегенерации и демиелинизации.

Ранние симптомы: дизестезии и парестезии, боли в дистальных отделах рук и ног, нарушается письмо, возникают сложности в застегивании одежды. Возникает сенсорная атаксия. Нарушается вибрационная и тактильная чувствительность. Снижаются сухожильные рефлексы.

*Ранние симптомы развиваются через 24-72 часа после введения паклитаксела в дозе 100-200 мг/м<sup>2</sup>. Позже возникает дистальная мышечная слабость.*

В большинстве случаев нейротоксичность проявляется синдромом полинейропатии различной степени тяжести. Его частота непосредственно связана с разовой и кумулятивной дозой препарата и может достигать 100 %. Это симметричные, преимущественно сенсорные расстройства (обычно онемения) в дистальных отделах конечностей. Как правило, на первом месте стоит поражение ног. В процессе химиотерапии парестезии могут распространяться одновременно на дистальные отделы верхних и нижних конечностей. Встречаются жгучие боли в подошвах и стопах (чаще при разовой дозе 220 мг/м<sup>2</sup>). Регресс нарушений чувствительности наблюдается после завершения химиотерапии. Нейросенсорная дисфункция обычно сопровождается снижением или выпадением сухожильных рефлексов, особенно ахилловых, которое сохраняется и после регресса чувствительных расстройств. Восстановление сухожильных рефлексов происходит, как правило, в течение 6-12 месяцев после окончания химиотерапии.

Редко встречаются преходящие двигательные и вегетативные нарушения, краниальная нейропатия.

Острые нарушения функции ЦНС также встречаются редко и включают генерализованные эпилептические припадки, атаксию,



энцефалопатию в виде преходящей спутанности сознания, афазии. У больных, получавших большие дозы паклитаксела (250 мг/м<sup>2</sup> и более), описаны случаи зрительных расстройств в виде преходящих мерцающих скотом.

Пациенты, получающие паклитаксел в комбинации с другими нейротоксичными цитостатиками, например, с цисплатином, более склонны к развитию нейротоксичности. Риск осложнений также повышается у больных с сахарным диабетом, злоупотребляющих алкоголем и ранее леченных винкаалкалоидными препаратами и цисплатином. Такие пациенты предрасположены к быстрому развитию сенсорных расстройств и появлению двигательных и вегетативных нарушений. Уже до начала лечения паклитакселом у них могут быть проявления полинейропатии, которые обычно не являются противопоказанием для химиотерапии. В этих случаях необходимо правильно оценить соотношение потенциального риска развития тяжелой нейротоксичности и эффективности препарата.

Также следует отметить, что во время химиотерапии паклитакселом больные нередко отмечают артралгии и миалгии.

*Дерматологические реакции:* алопеция; редко – нарушение пигментации или обесцвечивание ногтевого ложа. Местные реакции: болевые ощущения, отек, эритема, индурация и пигментация кожи в месте инъекции; экстравазация может вызывать воспаление и некроз подкожной клетчатки.

*Гематологическая токсичность:* нейтропения, тромбоцитопения, анемия. Максимальное снижение уровня нейтрофилов обычно наблюдается на 8-11 день, нормализация наступает на 22 день.

*Сердечно-сосудистая токсичность:* снижение или повышение (реже) АД, брадикардия, тахикардия, АВ-блокада, изменения на ЭКГ, тромбоз сосудов, тромбоз флебит.

*Бронхопультмональная токсичность:* интерстициальная пневмония, фиброз легких, лучевой пневмонит у пациентов, одновременно проходящих курс лучевой терапии.

*Гастроинтестинальная токсичность:* тошнота, рвота, диарея, мукозиты, анорексия, запор, увеличение активности печеночных трансаминаз (чаще АСТ), ЩФ, билирубина в сыворотке крови;



единичные случаи – острая кишечная непроходимость, перфорация кишечника.

*Аллергические реакции:* в первые часы – реакции повышенной чувствительности, проявляющиеся бронхоспазмом, снижением АД, болями за грудиной, приливами крови к лицу, кожными высыпаниями, генерализованной крапивницей, ангионевротическим отеком.

### 5.3.2. Доцетаксел

#### Характеристика

Полусинтетическое противоопухолевое средство растительного происхождения, получаемое путем химического синтеза из природного сырья – иглы тиса европейского (*Taxus baccata*). Повреждает микротубулярную сеть в клетках на стадии митоза и в интерфазе. Связывается со свободным тубулином, стимулирует сбор тубулина в стабильные микротрубочки и препятствует их распаду. В результате образуются связки микротрубочек, которые стабилизируются, теряют способность к нормальному функционированию, что приводит к нарушению фазы митоза и межфазных взаимодействий в клетках. Гистологически обнаруживается утончение миелиновых нервных волокон, иногда вплоть до демиелинизации.

#### Показания к применению

- адьювантная терапия при операбельном раке молочной железы с поражением регионарных лимфоузлов в комбинации с доксорубицином и циклофосфамидом;
- местнораспространенный или метастатический рак молочной железы – в комбинации с доксорубицином в качестве первичного химиотерапевтического лечения (1-я линия) или в качестве терапии 2-й линии: в монотерапии, при неэффективности предшествующего лечения, включавшего в себя антрациклины или алкилирующие средства, и в комбинации с капецитабином, если предшествующее лечение включало в себя антрациклины;
- метастатический рак молочной железы с опухолевой экспрессией HER2 в комбинации с трастузумабом, в случае отсутствия предшествующей химиотерапии;
- неоперабельный местнораспространенный или метастати-





ческий немелкоклеточный рак легкого (в комбинации с цисплатином или карбоплатином) в качестве терапии 1-й линии или в монотерапии в качестве терапии 2-й линии при неэффективности химиотерапии, основанной на препаратах платины;

- метастатический рак яичников при неэффективности предшествующей терапии 1-й линии (2-я линия терапии);
- неоперабельный местнораспространенный плоскоклеточный рак головы и шеи (в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом) в качестве терапии 1-й линии;
- метастатический плоскоклеточный рак головы и шеи при неэффективности предшествующего лечения (терапия 2-й линии);
- метастатический гормонорезистентный рак предстательной железы (в комбинации с преднизоном или преднизолоном);
- метастатический рак желудка, включая кардиальный отдел (в комбинации с цисплатином и 5-фторурацилом), в качестве терапии 1-й линии.

## Побочные реакции

*Нейротоксичность:* периферическая нейропатия в виде легко или умеренно выраженных парестезии, гиперестезии, дизестезии или боли, включая жжение. Двигательные нарушения характеризуются слабостью. В случае возникновения этих симптомов необходима коррекция дозы. Если симптомы сохраняются, то лечение следует прекратить. Очень редко отмечается развитие судорог и преходящей потери сознания.

Механизм нейротоксичности доцетаксела схож с паклитакселом. Основным проявлением нейротоксичности доцетаксела также является синдром полинейропатии, тяжесть которого носит дозозависимый характер.

*Разовая доза развития нейротоксичности, как правило, составляет 100 мг/м<sup>2</sup>, кумулятивная – 300-400 мг/м<sup>2</sup>.*

В основном возникает аксональная нейропатия, затрагивающая крупные хорошо миелинизированные волокна, чаще сенсорные. При использовании высоких доз доцетаксела при морфологическом исследовании обнаруживается аксональная дегенерация и демиелинизация.

Признаки моторной нейропатии наблюдаются редко. Факто-



ры риска развития токсичности доцетаксела аналогичны таковым для паклитаксела. Характерный для доцетаксела синдром задержки жидкости усугубляет проявления периферической нейропатии. Из признаков центральной нейротоксичности можно выделить астенический синдром, тяжесть которого у 10-20 % больных достигает II-III степени.

*Гематологическая токсичность:* нейтропения, тромбоцитопения, анемия.

*Сердечно-сосудистая токсичность:* нарушение сердечного ритма, сердечная недостаточность, понижение или повышение АД, случаи венозной тромбоэмболии и инфаркта миокарда.

*Гастроинтестинальная токсичность:* тошнота, рвота, диарея/запор, анорексия, стоматит, нарушение вкуса, эзофагит, боль в области желудка, повышение сывороточных уровней АСТ, АЛТ, ЩФ, гипербилирубинемия; случаи желудочно-кишечного кровотечения.

*Кожная токсичность:* алопеция; кожная сыпь или ограниченная эритема, часто сопровождающиеся зудом, иногда с последующей десквамацией, приводящие в ряде случаев к прерыванию или прекращению терапии доцетакселом; гипо- или гиперпигментация ногтей и онихолизис.

*Аллергические реакции:* реакции гиперчувствительности легкой или умеренной степени выраженности (приливы крови к лицу, сыпь в сочетании с зудом, стеснение в груди, боль в спине, одышка и лекарственная лихорадка или озноб).

## 5.4. Этопозид

### Характеристика

Противоопухолевое средство растительного происхождения (*Podophyllum peltatum*). Полусинтетическое производное подофиллотоксина. Стабилизирует комплекс ДНК и топоизомеразы II во вре-



мя образования репликативной вилки. Нарушает процесс расплетения ДНК. Действует преимущественно в S- и G2-фазах клеточного цикла.

### Показания к применению

- герминогенные опухоли;
- немелкоклеточный рак легкого;
- мелкоклеточный рак легкого;
- неходжкинская лимфома;
- лимфогранулематоз;
- рак желудка;
- рак яичника.

### Побочные реакции

**Нейротоксичность:** нейротоксическое действие этопозида – редкое явление. В инструкции сообщается, о возникновении периферической нейротоксичности в 1-2 % случаев. Также указана возможность возникновения слепоты коркового генеза, затруднений при ходьбе и слабости. Однако, в нескольких исследованиях, изучавших монотерапию этопозидом при метастатическом раке яичника и саркоме Капоши, об этих явлениях не сообщалось. Возможно, сообщения о нейротоксических побочных эффектах связаны с влиянием других препаратов, например, цисплатина, которые назначаются совместно с этопозидом в составе полихимиотерапии.

При назначении этопозида следует учитывать клиренс креатинина и показатели печени. Требуется снижение дозы на 25 % при CrCl 10-50 мл/мин, снижение дозы на 50 % при CrCl < 10 мл/мин, снижение дозы на 50 % при повышении билирубина до 1,5-3 мг/дл и АСТ 60-180 мг/дл. Необходима полная отмена препарата при повышении билирубина более 3 мг/дл и АСТ более 180 мг/дл. Дополнительно стоит учитывать концентрацию сывороточного альбумина. Альбумин связывает этопозид в крови. При снижении альбумина уровень свободного этопозида повышается, это приводит к усилению побочных явлений.

**Гематологическая токсичность:** лейкопения менее  $1 \times 10^9/\text{л}$  (3-17 %), лейкопения менее  $4 \times 10^9/\text{л}$  (60-91 %), тром-



боцитопения менее  $50 \times 10^9/\text{л}$  (1-20 %), тромбоцитопения менее  $100 \times 10^9/\text{л}$  (22-41 %), анемия (0-33 %). Надир нейтропении приходится на 7-14 дней после введения препарата, а восстановление функции костного мозга возникает к 20-му дню.

*Гастроинтестинальная токсичность:* тошнота и рвота (31-43 %), боль в животе (0-2 %), анорексия (10-13 %), диарея (1-13 %), стоматит (1-6 %), гепатотоксичность (0-3 %), в т.ч. транзиторная гипербилирубинемия, повышение уровня печеночных трансаминаз.

*Гипотензия:* 1-2 % при быстром введении.

*Аллергические реакции:* 1-2 %.

*Дерматологические реакции:* обратимая алопеция (8-66 %), иногда приводящая к полной потере волос. При применении в рекомендованных дозах могут наблюдаться сыпь, крапивница и/или зуд. При использовании этопозида в дозах, находящихся в стадии исследования, сообщалось о развитии генерализованных зудящих эритематозных пятнисто-папулезных высыпаний, сопровождающихся периваскулитом.

## 5.5. Иринотекан

### Характеристика

Полусинтетическое производное камптотецина (алкалоид, выделенный из растения *Camptotheca acuminata*). Специфический ингибитор топоизомеразы I, действует преимущественно в S-фазе клеточного цикла. В организме метаболизируется с образованием активного метаболита SN-38, который превосходит по своей активности иринотекан. Иринотекан и его метаболит SN-38 стабилизируют комплекс топоизомеразы I с ДНК, что препятствует процессу репликации. Обладает антихолинэстеразной активностью.

### Показания к применению

- местнораспространенный или метастатический рак обо-



дочной и прямой кишки: в комбинации с фторурацилом и кальция фолилатом у пациентов, ранее не получавших химиотерапию;

- в монотерапии у пациентов с прогрессированием болезни после проведения стандартной противоопухолевой терапии.

## **Побочные реакции**

*Нейротоксичность:* непроизвольные мышечные подергивания или судороги, парестезии, астения, нарушение походки, спутанность сознания, головная боль.

Основное проявление нейротоксичности – острый холинергический синдром, развивающийся в первые сутки после введения иринотекана. Основные проявления данного синдрома: диарея, возникающая в течение 8 ч после введения иринотекана, боль в животе, конъюнктивит, ринит, снижение АД, брадикардия, вазодилатация, усиленная перистальтика кишечника, усиленное потоотделение, озноб, недомогание, головокружение, расстройство зрения, миоз, слезотечение, слюнотечение – наблюдаются у 9 % пациентов, получавших иринотекан в монотерапии, и в составе комбинированной химиотерапии – только у 1,4 % пациентов. Все эти симптомы исчезали после введения атропина. Это периферическая (сегментарная) вегетативная нейротоксичность, обусловленная способностью иринотекана ингибировать фермент антихолинэстеразу и активировать тем самым парасимпатическую иннервацию.

Кроме того, при лечении иринотеканом встречаются единичные случаи токсической полинейропатии легкой степени и психовегетативные проявления.

*Кожная токсичность:* алопеция, местные реакции.

*Сердечно-сосудистая токсичность:* очень часто – нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения. При применении иринотекана в монотерапии умеренная анемия развивается у 58,7 % пациентов. При применении иринотекана в составе комбинированной химиотерапии анемия наблюдается у 97,2 % пациентов.

*Гастроинтестинальная токсичность:* тошнота, рвота, диарея, боли в животе, анорексия, мукозит, запор, кандидоз ЖКТ, икота.

*Бронхопульмональная токсичность:* одышка, легочные инфильтраты, ринит.



*Аллергические реакции:* редко – кожная сыпь, анафилактический шок и анафилактоидные реакции.

## 5.6. Топотекан

### Характеристика

Полусинтетическое производное камптотецина (алкалоид, выделенный из растения *Camptotheca acuminata*). Стабилизирует комплекс ДНК и топоизомеразы I во время образования репликативной вилки. При движении репликативной вилки стабилизация комплекса ДНК-топоизомеразы I приводит к двухцепочечным разрывам ДНК, что ведет к гибели клетки. Действует преимущественно в S-фазе клеточного цикла.

### Показания к применению

- метастатическая форма рака яичника во второй и последующих линиях химиотерапии;
- метастатическая форма мелкоклеточного рака легкого во второй и последующих линиях химиотерапии;
- метастатический рак шейки матки в первой линии химиотерапии в комбинации с паклитакселом, с возможным добавлением бевацизумаба или в монотерапии во второй линии.

### Побочные реакции

*Нейротоксичность:* нейротоксическое действие топотекана проявляется слабо. В рандомизированном исследовании третьей фазы монотерапия топотеканом в сравнении с монотерапией паклитакселом проявляется меньшей частотой парестезий (0,9 % у топотекана и 29 % у паклитаксела), нейропатии (0,9 % у топотекана и 15,8 % у паклитаксела), миалгии (3,6 % у топотекана и 28 % у паклитаксела), артралгии (6,4 % у топотекана и 33,5 % у паклитаксела). Монотерапия топотеканом подходит ко второй линии рака яичников для пациентов с сохраняющимися показателями крови и фоновой нейропатией, например, при сахарном диабете.



*Миелотоксичность:* анемия (уровень гемоглобина не более 100 г/л – 95 %, до 80 г/л – 40 %), нейтропения (менее  $1,5 \times 10^9/\text{л}$  – 98 %, до  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  – 81 %), лейкопения (до  $3,0 \times 10^9/\text{л}$  – 98 %, менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  – 32 %), тромбоцитопения (менее  $75 \times 10^9/\text{л}$  – 63 %, до  $25 \times 10^9/\text{л}$  – 26 %), кровоточивость, кровотечение, в т.ч. скрытое.

При сравнении монотерапии топотекана в сравнении с монотерапией паклитакселом в рандомизированном исследовании третьей фазы выявлена большая частота гематологических осложнений 4 степени: нейтропения (79 % у топотекана и 23 % у паклитаксела), тромбоцитопения (25 % у топотекана и 2 % у паклитаксела), анемия (4 % у топотекана и 3 % у паклитаксела).

*Со стороны органов ЖКТ:* тошнота (79 %), рвота (58 %), диарея (42 %), запор (39 %), боль в животе (33 %), стоматит (24 %), анорексия, кишечная непроходимость.

*Аллергические реакции:* анафилактоидные реакции (изменение цвета кожи лица, сыпь, крапивница и др.), нарушение дыхания, ангионевротический отек, дерматит.

*Прочие проявления токсичности:* тотальная алопеция (42 %), диспноэ (20 %), сепсис (0,7 % – летальный), лихорадка, развитие инфекций, артралгия, кровоподтек и покраснение в месте инъекции (в случае экстравазации).

## 5.7.5-фторурацил

### Характеристика

Антиметаболит группы структурных аналогов пиримидина. Противоопухолевая активность обусловлена превращением фторурацила в тканях в активные метаболиты. Действие метаболитов связано с блокадой реакции метилирования дезоксиуридиловой кислоты и ее превращения в тимидиловую кислоту за счет ингибирования тимидилатсинтетазы, что приводит к дефициту тимидина и ингибированию синтеза ДНК. Легко проходит гистогематические барьеры, включая ГЭБ, и распределяется по тканям (опухоль, костный мозг, печень и др.) и жидкостям организма (спинномозговая, внеклеточная). Концентрация в опухолевой ткани через несколько



часов после введения выше, чем в здоровой. Активные метаболиты локализуются внутри клетки. Обладает высокой миелотоксичностью и гастроинтестинальной токсичностью. Оказывает обратимое токсическое действие на половые клетки.

## Показания к применению

- рак толстой и прямой кишки;
- рак молочной железы;
- рак пищевода;
- рак желудка;
- рак поджелудочной железы;
- первичный рак печени;
- рак мочевого пузыря, предстательной железы;
- рак яичников, шейки матки;
- злокачественные опухоли головы и шеи;
- рак надпочечников;
- рак вульвы;
- рак полового члена;
- карциноид.

## Побочные реакции

*Нейротоксичность:* нистагм, головная боль, вертиго, транзиторный обратимый церебральный синдром (атаксия, спутанность сознания, экстрапирамидальные двигательные и кортикальные расстройства), сонливость, эйфория, ретробульбарный неврит; очень редко: лейкоэнцефалопатия с такими симптомами, как атаксия, нарушение речи, нарушение ориентации, миастения, афазия, судороги, кома (после применения фторурацила в высоких дозах или у пациентов с недостаточностью дигидропиримидиндегидрогеназы), инфаркт головного мозга (при комбинированной терапии с митомицином или цисплатином).

Частота нейротоксичности мала и составляет 5-10 %. В основном это острая мозжечковая дисфункция (атаксия, нистагм, дисметрия, дизартрия). Наблюдается и диффузное поражение головного мозга в виде энцефалопатии, проявляющейся головной болью, нарушением сознания, дезориентацией, летаргией, судорогами, экстрапирамидными расстройствами, дефектами познавательной деятельности. Встречаются глазодвигательные нарушения (парезы





III и IV черепных нервов).

Периферическая нейропатия встречается также редко и может смешиваться с ладонно-подошвенным синдромом, который является проявлением кожной токсичности.

Нейротоксические эффекты цитостатика обычно дозозависимы и обратимы при отмене или редукции дозы. Нейротоксичность препарата фторурацил может быть потенцирована назначением альфа-интерферона, лейковорина, цисплатина, фолиевой кислоты. При сочетании с антигельминтным препаратом левомизол может развиваться воспалительная мультифокальная лейкоэнцефалопатия, ошибочно расцениваемая как мозговые метастазы.

*Кожная токсичность:* ладонно-подошвенная эритродизестезия (ощущение покалывания в кистях и стопах с последующим появлением боли, покраснением и опуханием), сухость и трещины кожи; в отдельных случаях – алопеция (обратимая), частичная потеря ногтей, гиперпигментация в области ногтевого ложа и других частей тела, фотосенсибилизация.

*Кардиотоксичность и гематологическая токсичность:* лейкопения (обычно возникает через 9-14 дней после каждого курса, число лейкоцитов восстанавливается примерно через 30 дней), нейтропения (в т.ч. гемолитическая), тромбоцитопения, аритмия, стенокардия, ишемия, инфаркт миокарда, кардиомиопатия, сердечная недостаточность, тромбофлебит.

*Пулмональная токсичность:* пневмонит (кашель, одышка), бронхоспазм.

*Гастроинтестинальная токсичность:* тошнота, рвота, изжога, мукозиты (язвенный стоматит, язвенные поражения слизистой оболочки ЖКТ, эзофагит, проктит), диарея.

*Аллергические реакции:* кожная сыпь, дерматит (зуд и кожная сыпь, обычно на конечностях и менее часто на туловище), анафилактический шок.

Применение фторурацила немедленно прекращают при первых признаках осложнений: диарея, воспаление слизистой оболочки пищевода и глотки, изъязвление и кровотечение в ЖКТ, кровоте-



ечение любой другой локализации, выраженная лейкопения или быстрое снижение числа лейкоцитов (особенно гранулоцитов). При разрешении (исчезновении) побочных явлений лечение продолжают в более низкой дозе.

## 5.8. Тегафур

### Характеристика

Противоопухолевое средство, антиметаболит. Противоопухолевое действие обусловлено нарушением синтеза ДНК и РНК. Образующийся в результате гидролиза фторурацил ингибирует фермент тимидилатсинтетазу и синтез ДНК, внедряется в структуру РНК вместо урацила, делая ее дефектной, и ингибирует клеточную пролиферацию. Обеспечивает его длительную концентрацию в тканях, проникающую через гематоэнцефалический барьер. Менее токсичен и лучше переносится больными, чем 5-фторурацил.

### Показания к применению

- рак толстой и прямой кишки;
- рак желудка;
- рак молочной железы;
- диффузный нейродермит;
- кожные лимфомы.

### Побочные реакции

*Нейротоксичность:* головокружение, спутанность сознания, сонливость, атаксия, эйфория. Тегафур может вызвать головную боль, эмоциональные нарушения, в частности, тревогу и депрессию.

*Гематологическая токсичность:* лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

*Гастроинтестинальная токсичность:* тошнота, рвота, анорексия, боли в животе, диарея; редко – стоматит, фарингит, эзофагит, изъязвления слизистой оболочки ЖКТ, кровотечения из ЖКТ,



нарушения функции печени, острый гепатит, острый панкреатит.

*Сердечно-сосудистая токсичность:* кардиалгия, стенокардия, ишемия миокарда, инфаркт миокарда.

*Офтальмотоксичность:* диплопия, слезотечение, фиброз слезных протоков.

*Кожная токсичность:* алопеция, нарушение регенерации кожи, ногтей.

*Прочие проявления токсичности:* аллергические реакции (в т.ч. анафилактический шок), нарушение функции почек, дегидратация организма, симптомы лейкоэнцефалита, интерстициальная пневмония, потеря обоняния.

## 5.9. Капецитабин

### Характеристика

Антиметаболит, производное фторпиримидина карбамата. Активируется в ткани опухоли и оказывает на нее селективное цитотоксическое действие; *in vitro* капецитабин цитотоксическим действием не обладает. В организме превращается в 5-фторурацил (5-ФУ), который подвергается дальнейшему метаболизму. Образование 5-ФУ из капецитабина происходит в ткани опухоли (под действием опухолевого ангиогенного фактора тимидинфосфоорилазы), что сводит к минимуму системное воздействие 5-ФУ на здоровые ткани организма. Подтверждена эффективность применения капецитабина в комбинации с доцетакселом для лечения местнораспространенного или метастазирующего рака молочной железы при неэффективности цитотоксической химиотерапии, включающей антрациклины.

### Показания к применению

- рак молочной железы (местнораспространенный или метастазирующий);
- монотерапия – при неэффективности химиотерапии препаратами из группы таксанов (паклитаксел) или антрациклинового ряда или при наличии противопоказаний к химиотерапии антра-



циклинами;

- комбинированная терапия с доцетакселом – при неэффективности химиотерапии, включающей препараты антрациклинового ряда;
- рак толстой кишки (метастазирующий).

## Побочные реакции

*Нейротоксичность:* более чем у 2 % больных – утомляемость, головная боль, парестезии, слабость, астения, головокружение, нарушение вкуса, периферическая нейропатия, бессонница, сонливость, усиление слезоотделения, конъюнктивит, раздражение глаз; менее чем у 2 % – спутанность сознания, энцефалопатия, мозжечковая симптоматика (атаксия, дизартрия, нарушение равновесия и координации).

*Кожная токсичность:* более чем у 2 % больных – ладонно-подошвенный синдром (онемение, парестезия, покалывание, отеки, покраснение, шелушение, образование волдырей и резкий болевой синдром), дерматит, сухость кожи, алопеция, зуд, гиперпигментация, поражение ногтей; менее чем у 2 % больных – трещины кожи, фотосенсибилизация, онихолизис, ломкость, обесцвечивание и дистрофия ногтей.

*Сердечно-сосудистая токсичность:* более чем у 2 % больных – анемия; менее чем у 2 % больных – кардиалгия, кардиомиопатия, стенокардия.

*Пулмональная токсичность:* более чем у 2 % больных – одышка, кашель, боль в горле; редко – бронхоспазм, диспноэ.

*Гастроинтестинальная токсичность:* более чем у 2 % больных – диарея, тошнота, рвота, стоматит, боль в животе, запор, диспепсия, сухость во рту, метеоризм, нарушение консистенции стула (мягкий стул); менее чем у 2 % больных – язвенно-воспалительное поражение слизистых оболочек (эзофагит, гастрит, дуоденит, колит, желудочно-кишечные кровотечения).



## 5.10. Гемцитабин

### Характеристика

Гемцитабин представляет собой антиметаболит группы аналогов пиримидина. Подавляет синтез ДНК. Проявляет циклоспецифичность, действуя на клетки в фазах S и G1/S. Метаболизируется внутри клетки под действием нуклеозидкиназ с образованием активных дифосфатных и трифосфатных нуклеозидов, которые ингибируют РНК. После встраивания внутриклеточных метаболитов гемцитабина в цепь ДНК к ее растущим нитям добавляется ещё один дополнительный нуклеотид, что приводит к полному ингибированию дальнейшего синтеза ДНК и запрограммированному лизису клетки, известному как апоптоз.

### Показания к применению

- немелкоклеточный рак легкого;
- рак молочной железы;
- рак мочевого пузыря;
- рак яичников;
- рак поджелудочной железы;
- рак шейки матки.

Гемцитабин в монотерапии или в комбинации с другими противоопухолевыми средствами также проявляет активность при местнораспространенном мелкоклеточном раке легкого, местнораспространенном рефрактерном раке яичка и раке желчевыводящих путей.

### Побочные реакции

*Нейротоксичность:* часто – головная боль, сонливость, бессонница, парестезии.

Нейропатия I-II степени выявляется лишь у 3 % больных. Осложнения со стороны ЦНС проявляются легкой или умеренной утомляемостью (10-15 %) и слабостью, которые наблюдаются при уровне разовых доз препарата около 1200 мг/м<sup>2</sup>.

Отмечены единичные транзиторные нарушения сознания с развитием переходящих церебральных симптомов и психовегетативных расстройств.



*Гематологическая токсичность:* часто – лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, анемия; очень редко – тромбоцитоз.

*Гастроинтестинальная токсичность:* очень часто – тошнота, рвота, повышение активности печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы; часто – анорексия, диарея, запор, стоматит, гипербилирубинемия.

*Мочеполовая токсичность:* очень часто – протеинурия и гематурия; редко – гемолитико-уремический синдром и/или почечная недостаточность.

*Кожная токсичность:* часто – кожные высыпания, кожный зуд, алопеция.

*Бронхопульмональная токсичность:* очень часто – одышка; часто – кашель, ринит; иногда – бронхоспазм, интерстициальная пневмония, отек легкого.

*Сердечно-сосудистая токсичность:* редко – снижение артериального давления, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, аритмия.

*Аллергические реакции:* очень редко – анафилактические реакции.

*Прочие проявления токсичности:* очень часто – гриппоподобный синдром, периферические отеки; часто – повышение температуры тела, озноб, астения, боли в спине, миалгия; иногда – отечность лица.

## 5.11. Ифосфамид

### Характеристика

Ифосфамид – алкилирующий цитостатик из группы азотистого иприта, производный оксазафосфоринов. Противоопухолевая активность обусловлена алкилированием нуклеофильных центров, нарушением синтеза ДНК и блокадой митотического деления опухолевых клеток. Повреждения ДНК наиболее часто происходят в



фазах G1 и G2 клеточного цикла. Симптомы обычно возникают в течение 24 часов после введения препарата и разрешаются к третьему-четвертому дню.

### **Показания к применению**

- герминогенные опухоли;
- рак яичников;
- злокачественные опухоли яичка;
- рак легкого;
- рак молочной железы;
- рак поджелудочной железы;
- рак эндометрия;
- рак шейки матки;
- злокачественные лимфомы, саркома мягких тканей;
- остеогенные саркомы, саркома Юинга.

### **Побочные реакции**

*Нейротоксичность:* дезориентация, спутанность сознания, галлюцинации, повышенная утомляемость, агитация, энцефалопатия; менее часто – головокружение; редко – судорожные припадки, кома, периферическая полинейропатия.

*Гематологическая токсичность:* лейкопения, тромбоцитопения, анемия.

*Гастроинтестинальная токсичность:* тошнота, рвота, стоматит.

*Мочеполовая токсичность:* геморрагический цистит, дизурия, частое мочеиспускание и другие симптомы воспаления мочевого пузыря.

*Местные реакции:* покраснение, отечность или боль в месте введения.

*Прочие проявления токсичности:* кардиотоксическое действие, иммуносупрессия, инфекционные осложнения, замедление скорости заживления ран, легочные симптомы (кашель или одышка).



## Глава 6.

### Лечение и профилактика проявлений нейротоксичности цитостатических препаратов

До начала химиотерапии, включающей нейротоксичные препараты, врач должен провести с пациентом разъяснительную беседу и информировать его о возможной нейротоксичности. Пациент должен знать, что ему не нужно опасаться таких осложнений и считать их прогрессированием опухоли. Необходимо подчеркнуть, что практически все симптомы нейротоксичности в той или иной степени обратимы. Больным с токсической периферической полиневропатией и их родственникам следует дать практические советы, помогающие защитить руки и ноги, в которых есть онемение.

#### 6.1. Профилактика проявлений нейротоксичности цитостатических препаратов

##### Предотвращение ожогов:

- определять температуру воды;
- использовать толстые резиновые перчатки для мытья посуды и других действий с горячей водой; при возможности приобрести посудомоечную машину;
- установить в доме краны и смесители с автоматической регулировкой температуры воды – термостатами;
- при приготовлении пищи всегда пользоваться ручками – держателями и прихватками для кастрюль и сковород.

##### Предотвращение падений:

- в ванной комнате, душевой и туалете положить специальные резиновые коврики, которые препятствуют скольжению;
- убрать все провода, ковры и всё то, что может послужить причиной для падения (если больной споткнётся об эти предметы);
- свести к минимуму самостоятельные перемещения по улицам вне дома (для тяжелобольных);
- приобрести и носить специальную ортопедическую обувь;
- в зимнее время передвигаться только по очищенным от снега и льда дорожкам;
- в ночное время включать ночные светильники по маршруту





передвижения из спальни в туалет, ванную комнату или на кухню.

### **С целью облегчения самообслуживания:**

- приобрести обувь и одежду на липучках, потому что завязывание шнурков и застёгивание пуговиц являются сложными действиями для больных с полинейропатией;
- носить хлопковые или шерстяные носки.

### **С целью профилактики усиления симптомов полинейропатии после химиотерапии:**

- необходимо прекратить курить;
- запрещается принимать алкоголь;
- при наличии сахарного диабета нужно постоянно наблюдать за уровнем сахара в крови;
- употреблять прописанные врачом нейротропные витамины, к которым относятся нейротрофические препараты, витамины группы В (комбилипен, комбилипен-табс.); препараты альфа-липоевой кислоты (октолипен).

**Для профилактики нейротоксических эффектов цитостатиков** в настоящее время разрабатывают протекторы, обеспечивающие избирательную защиту здоровой ткани без уменьшения противоопухолевого действия препарата. Это амифостин, глутаминовая кислота, нимодипин, адренкортикотропный гормон (АКТГ), нейротрофины, инсулиноподобный фактор роста-1, фактор роста нерва и др., использующиеся преимущественно в качестве протекторов периферической нервной системы при химиотерапии цисплатином, паклитакселом и винкаалкалоидами.

**Для профилактики острой нейротоксичности оксалиплатина** предложен карбамазепин (100-600 мг в течение 5 дней до инфузии оксалиплатина и 2 дня после нее или до момента исчезновения парестезий или дизестезий), соли кальция и магния (1 г глюконата кальция и 1 г сульфата магния внутривенно до и после введения оксалиплатина).

**Для уменьшения частоты и интенсивности токсических церебральных симптомов** пациентам старшей возрастной группы, страдающим энцефалопатией различного генеза, особенно в сочетании с артериальной гипертензией, на фоне



химиотерапии рационально проводить **профилактическое лечение** препаратами, улучшающими метаболические процессы в головном мозге и повышающими его устойчивость к токсическим воздействиям (гамма-аминомасляная кислота (аминалон) с глутаминовой кислотой, пирацетам, холина альфосцерат, винпоцетин, пентоксифиллин, ницерголин и др.). По показаниям к ним целесообразно добавлять психотропные и другие средства.

## **6.2. Лечение нарушений периферической нервной системы**

*Считается, что клинические проявления полинейропатии I степени до начала лечения не являются противопоказанием для назначения химиотерапии.*

Общепринятых схем лечения проявлений нейротоксичности в настоящее время нет, терапия, как правило, эмпирическая. Согласно канонам, принятым в химиотерапии, лечебные мероприятия, направленные на коррекцию токсичности, начинают проводить при достижении II (умеренной) степени тяжести. Однако, как показывает практика, в тех случаях, когда симптомы нейротоксичности ухудшают качество жизни пациентов, лечение следует начинать уже при I (легкой) степени.

### **6.2.1. Лечение нарушений периферической нервной системы при I степени токсичности**

Выпадение сухожильных рефлексов не требует корректирующей терапии. Больным с парестезиями, не ухудшающими качества жизни, следует носить удобную свободную обувь, держать кисти и стопы в тепле, делать контрастные ванночки, массаж кистей и стоп. Чувство жжения нередко облегчают ванночки с прохладной водой и холодные примочки. В течение 1-2 месяцев больные могут принимать таблетированные препараты, улучшающие микроциркуляцию в дистальных отделах конечностей и активирующие нейрометаболические процессы:



1) *сосудистые препараты:*

- пентоксифиллин 0,1 г 3 раза в день,
- винпоцетин 0,1 г 3 раза в день,
- ницерголин по 0,01 г 3 раза в день и др.;

2) *ноотропные и улучшающие тканевой обмен препараты:*

- пирацетам 0,8 г утром и 0,4 г днем,
- глутаминовая кислота 1 г 3 раза в день и др.,
- тиоктовая кислота (октолипен) 600 мг 1 раз в день;

3) *блокаторы кальциевых каналов:*

- нимодипин 60 мг 3-4 раза в день.

## **6.2.2. Лечение нарушений периферической нервной системы при II степени токсичности**

При умеренных парестезиях, сочетающихся с объективными расстройствами чувствительности, нарушающими функцию, рекомендуют внутримышечные введения сосудистых и ноотропных препаратов с последующим переходом на таблетированные формы в течение 1-3 месяцев:

- ницерголин 4 мг в/м (12 введений),
- пирацетам 20 % – 5 мл в/м (10-15 введений) и др.,
- а также витаминов группы В, в том числе комбилипен, 2 мл в/м (10-15 введений), комбилипен-табс, 1 т. 1-3 раза в день и др.

При присоединении объективных двигательных нарушений в рамках II степени нейротоксичности требуется включение в терапию *антихолинэстеразных* препаратов и витаминов:

- прозерин 0,05 % – 1 мл подкожно 1-2 раза в день (10-20 введений),
- амбенония хлорид 5 мг 2-3 раза в день в течение 2-3 недель,
- витамины группы В в/м, например, комбилипен (10-15 вве-



дений), комбилипен-табс и др.

### 6.2.3. Лечение нарушений периферической нервной системы при III-IV степени токсичности

При развитии симптомов, нарушающих функцию и ежедневную активность больного, показана детоксикационная терапия плазмозамещающими растворами, сосудистыми, ноотропными препаратами:

- 10 % раствор декстрана 400 мл в/в, капельно (5-7 капельниц),
- пентоксифиллин 5 мл и винпоцетин 2 мл в/в, капельно (7-10 капельниц),
- пирацетам 20 % – 10 мл в/в (15-20 введений), в дальнейшем назначают соответствующие таблетированные формы в течение 2-3 мес.

Показаны также вспомогательные препараты, стимулирующие метаболические процессы: аденозина фосфат 0,02-0,04 г в/м, 2-4 нед.

При токсичности, вызванной цисплатином, могут быть эффективны комплексоны: димеркапрол (унитиол) 5 % 5-10 мл в/м (10 введений).

**При парезах** назначают антихолинэстеразные средства и витамины:

- ипидакрин 1,5 % – 1 мл в/м № 10,
- амбенония хлорид 5 мг 2-3 раза в день в течение 3-4 недель,
- галантамин 1 % – 1 мл 2 раза в день и др.,
- витамины В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, комбилипен 2 мл в/м (10-15 введений), комбилипен-табс и др.

**При болях** показано применение ненаркотических анальгетиков и психотропных средств, дозы и длительность приема которых зависят от состояния больного.

В настоящее время для купирования нейропатических болей рекомендуется прием препарата габапентин (конвалис), который является препаратом первой линии терапии с уровнем доказательности I A

Режим дозирования: внутрь, проглатывая целиком, независимо от приема пищи и обильно запивая жидкостью. Если необ-



ходимо снизить дозу, отменить препарат или заменить его на альтернативное средство, это следует делать постепенно в течение минимум одной недели.

Начальная суточная доза составляет 900 мг, разделённая на три приёма. При необходимости дозу постепенно увеличивают до максимальной – 3600 мг/сут. Лечение можно начинать сразу с дозы 900 мг/сут (300 мг 3 раза в сут.) или в течение первых 3-х дней дозу можно увеличивать постепенно до 900 мг в сут. по следующей схеме:

1-й день: 300 мг 1 раз в сут.;

2-й день: 300 мг 2 раза в сут.;

3-й день: 300 мг 3 раза в сут.

При проведении терапии, направленной на коррекцию неврологических проявлений периферической токсичности, необходимо учитывать, что регресс симптоматики наблюдается, как правило, после завершения химиотерапии. Так как больные солидными злокачественными опухолями наряду с химиотерапией нередко получают и другое сопутствующее лечение, целесообразно ограничить назначение препаратов, направленных на коррекцию проявлений нейротоксичности, необходимым минимумом.

### **6.3. Лечение нарушений центральной нервной системы**

Эмпирическое лечение токсических церебральных нарушений необходимо начинать уже при I степени тяжести. При достижении II степени следует решать вопрос о редукации дозы цитостатического препарата, прерывании или в некоторых случаях прекращении химиотерапии. Нейротоксичность III-IV степени требует прекращения химиотерапии.

#### **6.3.1. Лечение токсических церебральных нарушений I степени тяжести**

Лечение токсических церебральных нарушений **I степени тяжести** включает прием таблетированных средств в течение 1-2 мес:

*ноотропных препаратов:*



- холина альфосцерат (глиатилин) 400 мг 2-3 раза в день,
  - пирацетам (ноотропил) по 0,8 г утром и днем,
  - аминалон (гаммалон) по 0,15-1,25 г 3 раза в день,
  - семакс 1 % 2-3 капли интраназально 3-4 раза в день и др.,
- сосудистых препаратов:

- пентоксифиллин (пентоксиллин, агапурин) 0,1 г 3 раза в день,
- винпоцетин 0,1 г 3 раза,
- ницерголин 0,01 г 3 раза,
- инстенон 1-2 т 3 раза и др.

Используют также средства, улучшающие тканевой обмен (глутаминовую кислоту 1 г 3 раза в день и др.) и блокаторы кальциевых каналов (нимодипин 60 мг 3-4 раза).

По показаниям назначают:

*психотропные препараты:*

*транквилизаторы*

- оксазепам 5-10 мг 1-3 раза в день,
- алпразолам 0,25-0,5 мг 1-3 раза,

*антидепрессанты:*

- amitриптилин 12,5-25 мг 1-2 раза,
- флуоксетин 20 мг и др.

*противосудорожные,*

*гипотензивные,*

*мочегонные препараты, а также  $\beta$ -блокаторы.*

### **6.3.2. Лечение токсических церебральных нарушений II степени тяжести**

При токсических церебральных нарушениях II степени тяжести целесообразны внутримышечные введения пирацетама (ноотропила) 20 % – 5 мл (10-15 введений), далее таблетки по 0,8 г утром и днем, ницерголина 4 мг (12 введений), далее таблетки по 10 мг 3 раза. По показаниям применяют противосудорожные и психотропные препараты, описанные выше (транквилизаторы, антидепрессанты и др.), гипотензивные средства,  $\beta$ -блокаторы, дофаминовые препараты, витамины и др. В редких случаях при необходимости проводят детоксикацию.



### 6.3.3. Лечение токсических церебральных нарушений III-IV степени тяжести

Развитие токсических церебральных нарушений III-IV степени тяжести требует активной инфузионной детоксикационной терапии:

- 10 % раствор декстрана 400 мл в/в,
- альбумин 10 % – 200 мл в/в,
- глюкоза 5 % – 500 мл в/в,
- полиглюкин 200 мл в/в и др. с применением форсированного диуреза или гемодиализа (по показаниям).

В ряде случаев назначают короткие курсы:

*кортикостероидов:*

- метилпреднизолон до 30 мг/кг массы тела в сутки в/в или в/м,

- дексаметазон 8-24 мг/сут в/в или в/м и др.,

*антиоксидантов и антигипоксантов:*

- токоферол 30 % – 6-8 мл/сут в/в,
- цитохром С 0,25% – 4-8 мл/сут в/в,
- тиоктовая кислота (октолипен 600 мг/сут в/в)
- актовегин (солкосерил) 200-800 мг/сут в/в и др.,

*препаратов, снижающих энергетические потребности*

*мозга:*

- diazepam 0,5 % – 2-4 мл/сут в/в или в/м,
  - галоперидол 0,5 % – 1-2 мл/сут в/в или в/м и др.,
- курсовые инфузии препаратов (10-15 инфузий), улучшающих метаболические процессы мозга:*

- церебролизин 5-20 мл/сутки в/в,
- пирацетам (ноотропил) 20 % – 10-20 мл/сут в/в и

др.),

*сосудистые средства:*

- пентоксифиллин 5 мл,
- винпоцетин 2 мл в/в, капельно на 200 мл 5 %

раствора глюкозы или физиологического раствора 2 раза в сутки (5-10 капельниц),

- аминофиллин 2,4 % – 10 мл в/в,
- никотиновая кислота 1 % – 1 мл 2 раза в сутки, в/в

(3-7 введений) с последующим переходом на соответствующие та-



блетированные формы в течение 1-3 мес.

Желательна комбинированная терапия препаратами ноотропного и сосудистого действия. По показаниям назначают противосудорожные и психотропные препараты (транквилизаторы, антидепрессанты и др.), гипотензивные средства,  $\beta$ -блокаторы, дофаминовые препараты, витамины и др.).

При своевременно начатой корригирующей терапии церебральные симптомы токсичности цитостатиков, как правило, обратимы.

Рекомендованное лечение представляет собой лишь общую схему, подразумевающую вариабельность в зависимости от характера и тяжести нейротоксичности и соматического статуса пациента. Так как больные злокачественными солидными опухолями наряду с химиотерапией нередко получают другое сопутствующее лечение, целесообразно ограничить назначение препаратов, направленных на коррекцию проявлений нейротоксичности, необходимым минимумом.





## Заключение

В последние годы медицина достигла значительных успехов в области лечения онкологических заболеваний. Но, несмотря на это, существующие на сегодняшний день методики не позволяют защитить пациента от серьезных побочных эффектов.

Поэтому уменьшение выраженности побочных эффектов химиотерапевтического лечения и улучшение качества жизни наших пациентов – актуальное направление исследований онкологии.



## Контрольные вопросы:

1. Строение структурной единицы нервной системы.
2. Строение, функция миелиновой оболочки.
3. Строение спинного мозга.
4. Строение периферической нервной системы.
5. Аfferентная импульсация.
6. Эfferентная импульсация.
7. Назовите основы топической диагностики двигательных расстройств.
8. Степени нарушения двигательной иннервации.
9. Строение пути болевой, температурной чувствительности.
10. Методы исследования нарушений чувствительности.
11. Сенсорные нарушения при поражении центральных чувствительных нейронов.
12. Сенсорные нарушения при поражении периферических чувствительных нейронов.
13. Общая характеристика нейропатии.
14. Варианты развития нейропатии при использовании цитостатических препаратов.
15. Факторы риска развития периферической нейропатии.
16. Виды нейропатии.
17. Степени тяжести нейротоксичности.
18. Критерии токсичности CTC-NCIC.
19. Показания к применению цисплатина.
20. Особенности нейротоксичности цисплатина.
21. Показания к применению карбоплатина.
22. Особенности нейротоксичности карбоплатина.
23. Показания к применению оксалиплатина.
24. Особенности нейротоксичности оксалиплатина.
25. Винкаалкалоиды. Общая характеристика.
26. Показания к применению винорельбина.
27. Особенности нейротоксичности винорельбина.
28. Показания к применению винкристина.
29. Особенности нейротоксичности винкристина.
30. Показания к применению винбластина.



31. Особенности нейротоксичности винбластина.
32. Таксаны. Общая характеристика.
33. Показания к применению паклитаксела.
34. Особенности нейротоксичности паклитаксела.
35. Показания к применению доцетаксела.
36. Особенности нейротоксичности доцетаксела.
37. Показания к применению этопозида.
38. Особенности нейротоксичности этопозида.
39. Показания к применению иринотекана.
40. Особенности нейротоксичности иринотекана.
41. Показания к применению топотекана.
42. Особенности нейротоксичности топотекана.
43. Показания к применению 5-фторурацила.
44. Особенности нейротоксичности 5-фторурацила.
45. Показания к применению тегафура.
46. Особенности нейротоксичности тегафура.
47. Показания к применению капецитабина.
48. Особенности нейротоксичности капецитабина.
49. Показания к применению ифосфамида.
50. Особенности нейротоксичности ифосфамида.
51. На что следует обращать внимание пациентов с проявлениями полинейропатии?
52. Препараты, применяемые для профилактики острой нейротоксичности цисплатина.
53. Препараты, применяемые с целью уменьшения частоты и интенсивности токсических церебральных симптомов.
54. Терапия периферической полинейропатии I степени токсичности.
55. Терапия периферической полинейропатии II степени токсичности.
56. Терапия периферической полинейропатии III степени токсичности.
57. Терапия при парезах, болевом синдроме.
58. Терапия нарушений центральной нервной системы I степени тяжести.
59. Терапия нарушений центральной нервной системы II степени тяжести.
60. Терапия нарушений центральной нервной системы III-IV степени тяжести.



## Тестовые задания:

### Инструкция:

выберите один или несколько правильных ответов

1. Какие из перечисленных цитостатических препаратов вызывают нейротоксичность

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	метотрексат	
б	паклитаксел	+
в	дактиномицин	
г	цисплатин	+

2. Риск поражения периферической нервной системы повышен при химиотерапии доцетакселом в кумулятивной дозе

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	$\geq 400 \text{ мг/м}^2$	
б	$\geq 300 \text{ мг/м}^2$	+
в	$\geq 280 \text{ мг/м}^2$	
г	$\geq 150 \text{ мг/м}^2$	

3. При какой степени нейротоксичности наблюдаются незначительные изменения, практически не влияющие на общую активность и качество жизни самого пациента

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	первой	+
б	второй	
в	третьей	
г	четвертой	



4. При какой степени нейротоксичности наблюдаются угрожающие жизни нарушения, требующие немедленной отмены химиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	первой	
б	второй	
в	третьей	
г	четвертой	+

5. Одним из ранних признаков нейротоксичности цисплатина является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	снижение вибрационной чувствительности	
б	снижение ахилловых рефлексов	+
в	двигательная дисфункция	

6. Риск развития нейропатии повышается у следующих групп пациентов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	страдающих сахарным диабетом	+
б	имеющих хроническую почечную/печеночную недостаточность	+
в	злоупотребляющих алкоголем	+
г	имеющих энцефалопатию	+

7. Острая мозжечковая дисфункция (атаксия, нистагм, дисметрия, дизартрия) чаще наблюдается при применении

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	фторурацила	+
б	паклитаксела	
в	доксорубицина	
г	гемицитабина	



8. Для профилактики острой нейротоксичности оксалиплатина предложен следующий препарат

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	галоперидол	
б	пентоксифиллин	
в	карбамазепин	+
г	церебролизин	

9. При развитии острого холинэргического синдрома используют следующие препараты

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	амбенония хлорид	+
б	пирацетам	
в	прозерин	+
г	актовегин	

10. Одним из эффективных антидепрессантов в лечении цитостатической нейропатии признан

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	амитриптилин	
б	пиразидол	
в	дулоксетин	+
г	миртазапин	

11. Какое нарушение чувствительности при химиотерапии возникает чаще всего

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гемианестезия	
б	проксимальные тетраанестезии	
в	по типу перчаток-носков	+
г	моноанестезии	



12. Какое утверждение верно в отношении полинейропатии при введении таксанов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	приводит к большему повреждению коротких волокон по сравнению с длинными	
б	приводит к большему повреждению длинных волокон по сравнению с короткими	+
в	аксоны поражаются чаще, чем дендриты	

13. Какие утверждения про нейротоксические проявления оксалиплатина верны

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	вызывает острую нейропатию	+
б	вызывает хроническую нейропатию	+
в	имеет кумулятивный эффект	+

14. Какие утверждения про нейротоксические проявления оксалиплатина верны

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	хроническая полинейропатия обычно редуцируется через 3-4 мес.	+
б	при кумулятивной дозе 850 мг/м <sup>2</sup> риск развития нарушений – 15 %	+
в	при кумулятивной дозе 1200 мг/м <sup>2</sup> риск развития нарушений – более 50 %	+
г	острая полинейропатия возникает через 30-60 мин после введения, проходит через несколько дней; частота развития – 80-85 %.	+

15. Какие утверждения про нейротоксические проявления цисплатина верны

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	иногда приводит к мозжечковой атаксии	+
б	при тяжелом поражении возможны мышечные подергивания	+
в	не вызывает сенсорных нарушений	+



16. Какой препарат может вызвать синдром Лермитта

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цисплатин	+
б	оксалиплатин	
в	топотекан	
г	иринотекан	

17. К чему тропны препараты платины

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	клеткам глии	
б	корешкам чувствительных нервов	+
в	микротрубочкам	
г	топоизомеразе I	
д	топоизомеразе II	

18. Влияет на аксональный транспорт за счет нарушения работы микротрубочек

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	иринотекан	
б	оксалиплатин	
в	винкристин	+
г	фторурацил	

19. Действует на топоизомеразу второго типа

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	топотекан	+
б	фторафур	
в	оксалиплатин	
г	доцетаксел	





20. В случае уже имеющейся периферической нейропатии во второй линии химиотерапии рака яичника следует начать с

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	иринотекана	
б	топотекана	+
в	паклитаксела	
г	винбластина	

21. Что НЕ характерно для симптомов нарушения чувствительности

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	парестезии	
б	анестезии	
в	мышечные подергивания	+
г	нейропатическая боль	

22. Действует на топоизомеразу второго типа

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	топотекан	
б	иринотекан	
в	гемцитабин	
г	этопозид	+

23. Нейротоксическое действие оксалиплатина усиливается на

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	холоде	+
б	жаре	
в	солнце	
г	местах частого введения препарата	



24. Ранним симптомом нейротоксического действия цисплатина является

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	миалгии	
б	синдром Лермитта	
в	мозжечковая атаксия	
г	ослабление сухожильных рефлексов	+

25. Длительная инфузия оксалиплатина

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	усиливает острую нейротоксичность	
б	ослабляет острую нейротоксичность	+
в	усиливает хроническую нейротоксичность	
г	ослабляет хроническую нейротоксичность	

26. Ифосфамид чаще вызывает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	центральную нейропатию, проявляющуюся атаксией, экстрапирамидными нарушениями	
б	центральную нейропатию, нарушающую сознание	+
в	периферическую моторную нейропатию	
г	периферическую чувствительную нейропатию	

27. Для 5-фторурацила характерны

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	парестезии	
б	мозжечковая атаксия	+
в	нарушения сознания	+
г	нейропатические боли	



28. 5-фторурацил не вызывает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	ладонно-подошвенный синдром	
б	судороги	
в	выпадение сухожильных рефлексов	+
г	спутанность сознания	

29. 5-фторурацил

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	вызывает головную боль	+
б	не проходит через ГЭБ	
в	приводит к острой периферической дистальной нейропатии	
г	не влияет на черепно-мозговые нервы	

30. Острый холинергический синдром

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	возникает при приеме капецитабина	+
б	возникает при введении иринотекана	
в	возникает в течение 8 часов после приема капецитабина	+
г	лечится атропином	+

31. На что следует обращать внимание пациентов с нейропатией

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	профилактика падений	+
б	профилактика безболевого ожога	+
в	контроль глюкозы при наличии сахарного диабета	+



32. Что не является фактором риска полинейропатии при химиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	полихимиотерапия	
б	лечение таксанами	
в	лечение препаратами платины	
г	лечение доксорубицином	+

33. Что не является фактором риска полинейропатии при химиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	злоупотребление алкоголем	
б	предшествующее лечение нейротоксичными препаратами	
в	прием опиатов	+
г	курение	

34. Что не является фактором риска полинейропатии при химиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	некоторые опухоли: базальноклеточный рак кожи, фолликулярный рак щитовидной железы	+
б	некоторые опухоли: множественная миелома, неходжкинские лимфомы	
в	возраст пациента старше 65 лет	
г	негроидная раса пациента	

35. Что не является фактором риска полинейропатии при химиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	возраст пациента старше 65 лет	
б	женский пол	
в	фотодинамическая терапия в анамнезе	+
г	профессиональные вредности в сочетании	



36. Что не является фактором риска полинейропатии при химиотерапии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	наследственные и приобретенные нейропатии другой этиологии	
б	метастатическая болезнь	+
в	сахарный диабет	
г	гипо- или гипертиреоз	

37. Какие симптомы относятся к центральной нейропатии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нарушения экстрапирамидной системы	+
б	депрессия	+
в	астения	+

38. Какие симптомы относятся к центральной нейропатии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	обмороки	+
б	головные боли	+
в	снижение памяти	+
г	гипертензия	

39. Пациенты с полинейропатией, вызванной введением таксанов, испытывают затруднение с

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	завязыванием шнурков, застегиванием пуговиц	+
б	оценкой температуры горячих предметов	+
в	хождением босиком	+



40. При лечении высокими дозами цисплатина вероятность возникновения полинейропатии

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	65 %	
б	80 %	
в	90 %	
г	100 %	+

41. Атаксия при лечении цисплатином

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	сенситивная	
б	мозжечковая	
в	не возникает	
г	смешанная	+

42. Причины стойкой нейропатии при лечении цисплатином

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	воспаление	
б	атрофия дорсальных корешков	+
в	глиальное замещение задних канатиков спинного мозга	+
г	нарушение работы аппарата микротрубочек	

43. Частота возникновения острой энцефалопатии при лечении цисплатином

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	22,8 %	
б	4,2 %	
в	14,87 %	
г	2,7 %	+



44. Острая энцефалопатия при лечении цисплатином может проявиться

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	дизартрией	+
б	псевдогаллюцинациями	
в	синдромом Туретта	
г	гемипарезом	+
д	судорожными припадками	+

45. Нейропатические боли при лечении цисплатином

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	не возникают	
б	могут лечиться дулоксетином	+
в	проявление синдрома раздражения	+
г	обычно сочетаются с парестезиями	+

46. Неврит зрительного нерва, отек диска зрительного нерва характерны для лечения

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	топотеканом	
б	карбоплатином	
в	цисплатином	+
г	винбластином	

47. Нейропатия при лечении карбоплатином

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	проходит легче, чем при лечении цисплатином	+
б	имеет дозозависимый эффект	+
в	тяжелее, чем при лечении цисплатином	
г	проявляется остро	



48. Кумулятивная доза карбоплатина, при которой развивается нейротоксичность

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	228 мг/м <sup>2</sup>	
б	400 мг/м <sup>2</sup>	+
в	550 мг/м <sup>2</sup>	
г	100 мг/м <sup>2</sup>	

49. Выберите верные утверждения о нейротоксических проявлениях оксалиплатина

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	острая нейропатия проявляется поражением языкоглоточного нерва	+
б	нейропатия черепных нервов усиливается при вдыхании холодного воздуха	+
в	возникают дизартрия, нарушение вдоха	+
г	возникает дизестезия языка	+
д	купируется бронхолитиками и антигистаминными препаратами	+

50. Нейротоксическое действие винкаалкалоидов возникает из-за

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	прямого повреждающего действия на мембрану нейрона	
б	нарушения синтеза ДНК	
в	нарушения сборки микротрубочек из-за связывания с тубулином	+
г	стабилизации собранных микротрубочек	





51. Нейротоксическое действие таксанов возникает из-за

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	прямого повреждающего действия на мембрану нейрона	
б	нарушения синтеза ДНК	
в	нарушения сборки микротрубочек, из-за связывания с тубулином	
г	стабилизации собранных микротрубочек	+

52. Воздействие на микротрубочковый аппарат при лечении таксанами и винкаалкалоидами приводит к

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нарушению аксонального транспорта	+
б	кариорексису	
в	поперечным сшивкам ДНК	
г	нарушению деления нейрона	

53. Патоморфологические проявления нейропатий при лечении винкаалкалоидами

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	аксональная дегенерация	+
б	демиелинизация	+
в	гиалиноз тела нейрона	
г	жировая дистрофия тела нейрона	

54. Кумулятивная доза винорельбина, приводящая к первым проявлениям нейротоксичности

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5-10 мг/м <sup>2</sup>	
б	25-30 мг/м <sup>2</sup>	+
в	10-20 мг/м <sup>2</sup>	
г	400 мг/м <sup>2</sup>	



55. Нейротоксический эффект винкристина зависит от

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	кумулятивной дозы	+
б	интенсивности дозирования	+
в	наличия уже имеющейся нейропатии	+

56. При режиме дозирования винкристина 4 мг/м<sup>2</sup> раз в три недели нейротоксические проявления возникают после

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	первого введения	+
б	второго введения	
в	третьего введения	
г	четвертого введения	

57. Нейротоксические проявления винкристина

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нейропатическая боль	+
б	парестезии	+
в	сенситивная атаксия	+
г	онемение	+

58. При достижении суммарной дозы винкристина 16 мг/м<sup>2</sup> при режиме дозирования 4 мг/м<sup>2</sup> раз в 3 недели парестезии, нейропатическая боль, онемение развиваются примерно у

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	15 % пациентов	
б	30 % пациентов	
в	60 % пациентов	+
г	90 % пациентов	



59. Основные проявления нейротоксичности гемцитабина

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	нейропатия I-II степени (3 %)	+
б	головная боль	+
в	утомляемость (10-15 %)	+
г	синдром Лермитта	+

60. При лечении ифосфамидом возможны

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	галлюцинации	+
б	энцефалопатия	+
в	ажитация	+
г	утомляемость	+

61. Капецитабин –

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	антиметаболит, производное 5-фторурацила	+
б	таблетированный препарат	+
в	вызывает ладонно-подошвенный синдром	+
г	препарат растительного происхождения	

62. Капецитабин может вызывать

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	головокружение	+
б	нарушение вкуса	+
в	периферическую нейропатию	+
г	бессонницу	+



63. При лечении капецитабином спутанность сознания, энцефалопатия, мозжечковая симптоматика возникают

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	никогда	
б	в 93-97 % случаев	+
в	менее, чем в 2 % случаев	
г	примерно в 50 % случаев	

64. К антиметаболитам относятся все, кроме

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	гемцитабина	
б	5-фторурацила	
в	капецитабина	
г	винбластин	+

65. Атаксию могут вызывать все препараты, кроме

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цисплатина	
б	фторурацила	
в	топотекана	+
г	винкристина	

66. 5-Фторурацил вызывает нейротоксические проявления в

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	5-10 % случаев	+
б	15-20 % случаев	
в	35 % случаев	
г	примерно в половине случаев	



67. 5-фторурацил вызывает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	судороги	+
б	головную боль	+
в	парезы III и IV черепных нервов	+
г	вертиго	+

68. Спинномозговой нерв сформирован

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	чувствительными волокнами, выходящими из задних рогов	
б	двигательными волокнами, выходящими из передних рогов	
в	соединением этих волокон	+
г	только симпатическими нервами	

69. Альфа-мотонейроны

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	находятся в передних рогах	+
б	находятся в задних рогах	
в	иннервируют мышцы	+
г	их периферическая часть представлена миелиновыми волокнами	+

70. При поражении двигательных волокон возникают

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	парестезии	
б	нейропатическая боль	
в	параличи и парезы	+
г	вегетативные нарушения	



### 71. Чувствительные волокна

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	выходят из передних рогов	
б	выходят из задних рогов	+
в	при полинейропатии, вызванной химиотерапией, повреждаются значительно чаще двигательных	+
г	при полинейропатии, вызванной химиотерапией, повреждаются значительно реже двигательных	

### 72. Синдромы выпадения при поражении чувствительных нервов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	парестезии	
б	анальгезии	+
в	снижение вибрационной и тактильной чувствительности	+
г	парезы	

### 73. Синдромы раздражения чувствительных нервов

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	парезы	
б	анальгезии	
в	парестезии	+
г	нейропатическая боль	+

### 74. Поражение чувствительности при химиотерапии, как правило

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	проксимальное	
б	дистальное	+
в	одностороннее	
г	сегментарное	



75. Сенситивную атаксию можно отличить от мозжечковой

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	попросив пациента закрыть глаза – симптомы усилятся	+
б	попросив пациента закрыть глаза – симптомы ослабятся	
в	по снижению сухожильных рефлексов	
г	по снижению мышечной силы	

76. Нарушение чувствительности в пределах нескольких соседних дерматомов, вероятно, вызвано

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цисплатином	
б	инсультом	
в	сдавлением спинномозгового корешка о пухолью или при компрессии межпозвонкового диска	+
г	повреждением внутренней капсулы	

77. Гемиянестезия всей половины тела может быть вызвана повреждением

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	чувствительных нервов	
б	ганглиев спинномозговых нервов	
в	сдавлением спинномозгового корешка опухолью или при компрессии межпозвонкового диска	
г	повреждением внутренней капсулы	+



78. Поражение головного мозга при химиотерапии может проявляться

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	мозжечковой атаксией	+
б	когнитивными нарушениями	+
в	эмоциональными нарушениями	+
г	экстрапирамидными расстройствами	+

79. Нарушение ритма сердечной деятельности, изменение артериального давления, появление головокружения, возникновение поносов или запоров, сухости или потливости кожи, нарушение потенции и недержание мочи – проявления

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	сенсорной нейропатии	
б	энцефалопатии	
в	вегетативной нейропатии	+
г	моторной нейропатии	

80. Симптом свисающей кисти/стопы характерен для

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	моторной нейропатии	+
б	сенсорной нейропатии	
в	энцефалопатии	
г	вегетативной нейропатии	

81. Снижение слуха, шум в ушах у молодого пациента, получающего паклитаксел и цисплатин, требует редукции дозы

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	паклитаксела	
б	цисплатина	+
в	обоих препаратов	
г	ни одного препарата	





82. При наличии атаксии пациентам рекомендуется

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	в ванной комнате, душевой и туалете положить специальные резиновые коврики, которые препятствуют скольжению	+
б	убрать все провода, ковры и всё то, что может послужить причиной для падения	+
в	в зимнее время передвигаться только по очищенным от снега и льда дорожкам	+
г	в ночное время включать ночные светильники по маршруту передвижения из спальни в туалет, ванную комнату или на кухню	+

83. При нарушении температурной чувствительности пациентам рекомендуется

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	определять температуру воды	+
б	использовать толстые резиновые перчатки для мытья посуды и других действий с горячей водой, при возможности приобрести посудомоечную машину	+
в	установить в доме краны и смесители с автоматической регуляцией температуры воды – термостатами	+
г	при приготовлении пищи всегда пользоваться ручками – держателями и прихватками для кастрюль и сковород	+

84. Ноотропные препараты целесообразно использовать при

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	церебральных нарушениях	+
б	сенситивной атаксии	
в	парестезиях	
г	моторной нейропатии	



85. К ноотропам относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пирацетам	+
б	габапентин	
в	семакс	+
г	дулоксетин	

86. К сосудистым препаратам относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	пентоксиллин	+
б	габапентин	
в	семакс	
г	дулоксетин	

87. К антидепрессантам относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	флуоксетин	+
б	габапентин	
в	дулоксетин	+
г	амитриптилин	

88. К транквилизаторам относятся

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	флуоксетин	
б	алпразолам	+
в	дулоксетин	
г	оксазепам	+



89. Для профилактики нейротоксичности применяются

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	антидепрессанты	
б	транквилизаторы	
в	витамины группы В	+
г	сосудистые средства	

90. До начала химиотерапии необходимо

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	рассказать пациенту о проявлениях нейротоксичности препаратов, входящих в его схему лечения	+
б	рассказать пациенту о мерах поведенческой профилактики: избегании ожогов и падений	+
в	назначить антидепрессанты	
г	назначить транквилизаторы	

91. Фторафур

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	токсичней 5-фторурацила, плохо переносится больными	
б	менее токсичен, чем 5-фторурацил и лучше переносится больными	+
в	является антрациклиновым антибиотиком	
г	является препаратом растительного происхождения	



92. Фторафур вызывает

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	головокружение	+
б	сенсорные нарушения	
в	спутанность сознания	+
г	острый церебральный синдром	

93. Боль в животе, конъюнктивит, ринит, снижение АД, брадикардия, вазодилатация, усиленная перистальтика кишечника, усиленное потоотделение, озноб, недомогание, головокружение, расстройство зрения, миоз, слезотечение, слюнотечение развивается примерно в 9% случаев в течении 8 часов после введения

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	оксалиплатина	+
б	этопозид	
в	топотекана	+
г	иринотекана	

94. Почему при применении препаратов, влияющих на аппарат микротрубочек (таксаны, винкаалкалоиды) возникает полинейропатия в дистальных отделах

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	препараты лучше доходят до активно кровоснабжаемых кистей и стоп	
б	в дистальных отделах больше нервных окончаний	
в	чем длиннее аксон, тем более он чувствителен к нарушению аксонального транспорта	+



95. Дистальная мышечная слабость характерна для

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	карбоплатаина	
б	этопозида	
в	таксанов	+
г	иринотекана	

96. При применении схем, содержащих цисплатин и паклитаксел, явления энцефалопатии может вызывать

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цисплатин	
б	паклитаксел	
в	растворители	
г	оба компонента схемы	+

97. При применении схем, содержащих цисплатин и паклитаксел, нарушения зрения может вызывать

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цисплатин	
б	паклитаксел	
в	растворители	
г	оба компонента схемы	+

98. При применении схем, содержащих цисплатин и паклитаксел, нечеткость зрения, изменение восприятия цветов, неврит зрительного нерва, отек диска зрительного нерва характерны для

Поле для выбора ответа	Варианты ответов	Поле для отметки правильного ответа (+)
а	цисплатина	+
б	паклитаксела	
в	растворителей	
г	обоих компонентов схемы	



99. При применении схем, содержащих цисплатин и паклитаксел, преходящие мерцающие скотомы вызывает

<b>Поле для выбора ответа</b>	<b>Варианты ответов</b>	<b>Поле для отметки правильного ответа (+)</b>
а	цисплатин	
б	паклитаксел	+
в	растворители	
г	оба компонента схемы	

100. При применении схем, содержащих цисплатин и паклитаксел, жгучие боли в подошвах и стопах (чаще при разовой дозе 220 мг/м<sup>2</sup>) возникают из-за

<b>Поле для выбора ответа</b>	<b>Варианты ответов</b>	<b>Поле для отметки правильного ответа (+)</b>
а	цисплатина	
б	паклитаксела	+
в	растворителей	
г	обоих компонентов схемы	



## Список литературы

1. Андреев В.В., Баранцевич Е.Р., Кодзаев Ю.К. Основы неврологического обследования врачом общей практики. – СПб.: РИЦ ПСПбГМУ, 2016. – 40 с.
2. Жулев Н. М., Осетров Б. А., Жулев С. Н., Лалаян Т. В. Невропатии: руководство для врачей / СПб.: Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования, 2005. – 416 с.
3. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н. И. Переводчиковой, В. А. Горбуновой. – 4-е изд., расшир. и доп. – М.: Практическая медицина, 2018. – 686 с.
4. Семиглазова Т. Ю., Филатова Л. В., Семенова А. И., Латипова Д. Х., Телетаева Г. М., Жабина А. С., Проценко С. А., Ключе В. А., Семиглазов В. В., Семилетова Ю. В., Криворотко П. В., Палтуев Р. М., Ульрих Е. А., Семиглазов В. Ф., Рогачев М. В., Урманчеева А. Ф., Глущенко В. А., Луфт В. М., Беляев А. М. Сопроводительная и поддерживающая терапия в лечении больных злокачественными опухолями: учебно-методическое пособие для обучающихся в системе высшего и дополнительного профессионального образования. – 2-е изд., доп. – СПб.: НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова, 2017. – 132 с.
5. Сопроводительная терапия в онкологии: практическое руководство / под ред. С. Ю. Мооркрафта, Д. Л. Ю. Ли, Д. Каннингэма. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 432 с.
6. Холодова Н. Б., Сотников В. М., Добровольская Н. Ю., Понкратова Ю. А. Особенности клинических проявлений и лечения полинейропатии, развившейся после химиотерапии // Журнал неврологии и психиатрии. – 2005. – № 5. – С. 20-24.
7. Addington J., Freimer M. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an update on the current understanding // F1000 Research. – 2016. – № 5. – P. 1466.
8. Chu E., DeVita Jr., Vincent T. Physicians' Cancer Chemotherapy Drug Manual 2019 / Sudbury, United States: Jones and Bartlett Publishers, 2019. – 694 с.
9. Dasari S., Tchounwou P. B. Cisplatin in cancer therapy: molecular mechanisms of action // European journal of pharmacology. – 2014. – № 740. – P. 364-378.
10. Dawn L. H. et al. Prevention and Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Summary // Journal of Clinical Oncology. – 2014. – № 18. – P. 1941-1967.



11. Eljack N. D. et al. Mechanisms of cell uptake and toxicity of the anticancer drug cisplatin // *Metallomics: integrated biometal science*. – 2014. – № 6 (11). – P. 2126-2133.

12. Kleckner I. R. et al. Effects of exercise during chemotherapy on chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a multicenter, randomized controlled trial // *Supportive Care in Cancer*. – 2018. – № 26 (4). – P. 1019-1028.

13. Park S. B. et al. Long-term neuropathy after oxaliplatin treatment: challenging the dictum of reversibility // *Supportive Care in Cancer*. – 2011. – № 16 (5). – P. 708-716.

14. *Peripheral nerve disorders: Handbook of clinical neurology* / Ed. by G. Said, C. Krarup. – 3rd ed. – Oxford, United Kingdom: Elsevier Science Ltd, 2014. – 1008 p.

15. Suzuki H. et al. The effect of duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy in advanced pancreatic cancer patients receiving gemcitabine plus nab-paclitaxel treatment // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – №35 (4). – P. 453-453.

16. Verstappen C. C. et al. Dose-related vincristine-induced peripheral neuropathy with unexpected off-therapy worsening // *Neurology*. – 2005. – № 64 (6). – P. 1076-1077.

17. Verstappen C. C. et al. Neurotoxic complications of chemotherapy in patients with cancer: clinical signs and optimal management // *Drugs*. – 2003. – №63 (15). – P. 1549-1563.





ISBN 978-5-6042210-4-4



9 785604 221044