

# Возможности терапии нейропатической боли, обусловленной химиоиндуцированной полинейропатией

С.В. Чубыкина<sup>✉1</sup>, М.Ю. Татаринова<sup>1</sup>, Г.Г. Авакян<sup>1</sup>, Р.И. Князев<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

## Аннотация

**Обоснование.** В онкологической практике актуальным является изучение нейропатического болевого синдрома (НБС) у пациентов, получающих химиотерапию (ХТ). Данное нарушение сопровождается значительными двигательными и вегетативными расстройствами в верхних и нижних конечностях, что негативно влияет на качество жизни и повседневную активность пациентов.

**Цель.** Изучить формирование и оценку эффективности терапии НБС у онкологических больных с химиоиндуцированной полинейропатией (ХИПНП) на различных этапах ХТ.

**Материалы и методы.** Обследованы 63 онкологических пациента с различной локализацией и стадией злокачественного новообразования, имеющие НБС и проходящие ХТ. Средний возраст составил 56,3±9,4 года. Наиболее часто у больных встречался рак желудка, молочной железы, яичников. Основными нейротоксическими препаратами, используемыми в лечении опухолевого процесса, являлись оксалиплатин, доцетаксел, паклитаксел, в комбинированной терапии преобладала схема карбоплатин + паклитаксел. В качестве терапии НБС 31 пациенту назначался препарат с антиоксидантной активностью азоксимера бромид; 32 пациентам – дулоксетин. Группу контроля составили 30 пациентов со злокачественными новообразованиями и ХИПНП, которым не проводилась сопутствующая симптоматическая терапия.

**Результаты.** На фоне применения симптоматической терапии у всех больных основных групп по сравнению с группой контроля наблюдалось снижение выраженности НБС. Отмечено достоверное уменьшение чувствительных нарушений, особенно в группе дулоксетина. В группе пациентов, получающих азоксимера бромид, также удалось стабилизировать патологический процесс в рефлекторной сфере.

**Заключение.** ХИПНП и связанный с ней НБС представляют собой ятрогенное осложнение у онкологических пациентов, подвергающихся ХТ. Полинейропатия не только значительно ухудшает качество жизни пациентов, но также приводит к снижению эффективности лечения в связи с необходимостью коррекции терапевтических режимов. Таким образом, раннее выявление, надлежащий мониторинг и компетентное управление ХИПНП представляют собой важные аспекты ухода за онкологическими пациентами, направленные на улучшение результатов терапии и общего благополучия больных.

**Ключевые слова:** нейропатический болевой синдром, химиоиндуцированная полинейропатия, химиотерапия, цитостатическая терапия, противоопухолевая терапия, азоксимера бромид, дулоксетин

**Для цитирования:** Чубыкина С.В., Татаринова М.Ю., Авакян Г.Г., Князев Р.И. Возможности терапии нейропатической боли, обусловленной химиоиндуцированной полинейропатией. *Consilium Medicum*. 2024;26(6):381–385. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202823

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Нейропатическая боль (НБ) представляет собой значительную проблему для онкологических больных, которым приходится обращаться к врачам различных специальностей. Она часто оказывает негативное влияние на качество жизни, социальную адаптацию и трудоспособность пациентов, подчеркивая важность своевременной диагностики и лечения.

Согласно определению, представленному Международной ассоциацией по изучению боли, НБ представляет собой дискомфорт, обусловленный нарушениями или повреждениями соматосенсорной нервной системы [1]. В зависимости от места повреждения нервной системы НБ классифицируется как периферическая или центральная. Болевой синдром при НБ часто сопровождается чувствительными,

локальными автономными и двигательными нарушениями разной степени выраженности и может развиваться и сохраняться даже при отсутствии очевидного болевого раздражителя. Для нее характерны различные расстройства поверхностной чувствительности, включая позитивные (аллодиния, гипералгезия, гиперестезия, гиперпатия, дизестезия, парестезия, спонтанная боль) и негативные сенсорные (гипоалгезия, аналгезия, гипоестезия, анестезия) симптомы [2].

НБ часто вызывается повреждениями нервной системы, такими как травма, злокачественные новообразования (ЗНО), диабет, вирусная инфекция, аутоиммунное заболевание или химиотерапия (ХТ) [3]. За исключением цитостатической терапии, большинство этих состояний возникает неожиданно. Однако, поскольку ХТ запланирована и

## Информация об авторах / Information about the authors

<sup>✉</sup>Чубыкина Светлана Вячеславовна – аспирант каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: svetaveta@bk.ru

Татаринова Марина Юрьевна – д-р мед. наук, доц., проф. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: nevrollog.marinay@gmail.com

Авакян Георгий Гагикович – д-р мед. наук, доц. каф. неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики ФГАУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: avakyan\_georgy@mail.ru

Князев Ростислав Игоревич – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», доц. каф. онкологии и паллиативной медицины им. акад. А.И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: sluwba@mail.ru

<sup>✉</sup>Svetlana V. Chubykina – Graduate Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: svetaveta@bk.ru; ORCID: 0000-0001-5196-8992

Marina Yu. Tatarinova – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: nevrollog.marinay@gmail.com; ORCID: 0000-0002-2701-7326

Georgy G. Avakyan – D. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: avakyan\_georgy@mail.ru; ORCID: 0000-0002-8985-8227

Rostislav I. Knyazev – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: sluwba@mail.ru; ORCID: 0000-0002-6341-0897

# Possibilities of therapy for neuropathic pain caused by chemo-induced polyneuropathy

Svetlana V. Chubykina<sup>✉1</sup>, Marina Yu. Tatarinova<sup>1</sup>, Georgy G. Avakyan<sup>1</sup>, Rostislav I. Knyazev<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

## Abstract

**Background.** In oncological practice, the study of neuropathic pain syndrome (NPS) in patients receiving chemotherapy (CT) is relevant. This disorder is accompanied by significant motor and autonomic disorders in the upper and lower extremities, which negatively affects the quality of life and daily activity of patients.

**Aim.** To study the formation and evaluation of the effectiveness of NPS therapy in cancer patients with chemo-induced polyneuropathy (CIPN) at various stages of CT.

**Materials and methods.** Sixty three oncological patients with different localization and stage of malignant neoplasm, having NPS and undergoing CT were examined. The average age was 56.3±9.4 years. Most often, patients had cancer of the stomach, breast, and ovaries. The main neurotoxic drugs used in the treatment of the tumor process were oxaliplatin, docetaxel, paclitaxel. The combination therapy was dominated by the carboplatin + paclitaxel scheme. As a therapy for NPS, 31 patients were prescribed a drug with antioxidant activity of azoximer bromide; 32 patients were prescribed duloxetine. The control group included 30 patients with cancer and CIPN who did not receive concomitant symptomatic therapy.

**Results.** During the use of symptomatic therapy, a decrease in the severity of NPS was observed in all patients in the main groups compared with the control group. There was a significant decrease in sensitive disorders, especially in the duloxetine group. In the group of patients receiving azoximer bromide, it was also possible to stabilize the pathological process in the reflex sphere.

**Conclusion.** CIPN and the associated NPS is an iatrogenic complication in cancer patients undergoing CT. Polyneuropathy not only significantly worsens the quality of life of patients, but also leads to a decrease in the effectiveness of treatment due to the need to correct therapeutic regimens. Therefore, early detection, proper monitoring and competent management of CIPN are important aspects of cancer patient care aimed at improving therapy outcomes and the overall well-being of patients.

**Keywords:** neuropathic pain syndrome, chemo-induced polyneuropathy, chemotherapy, cytostatic therapy, antitumor therapy, azoximer bromide, duloxetine

**For citation:** Chubykina SV, Tatarinova MYu, Avakyan GG, Knyazev RI. Possibilities of therapy for neuropathic pain caused by chemo-induced polyneuropathy. *Consilium Medicum.* 2024;26(6):381–385. DOI: 10.26442/20751753.2024.6.202823

проводится по схеме, данная причина боли является единственной, которую можно предотвратить [4].

Из химиотерапевтических препаратов наиболее нейротоксичными являются препараты таксанового, платинового рядов, винкаалкалоиды, ингибиторы протеасом, эпитолоны, ингибиторы факторов роста, иммуномодулирующие агенты. Следует отметить, что таксаны вызывают более тяжелые воспалительные явления по сравнению, например, с производными платины. Несмотря на схожие фенотипы, применение каждого цитостатического препарата становится предпосылкой для химиоиндуцированной полинейропатии (ХИПНП) посредством различных механизмов. Поэтому важно понимать механизмы патогенеза, характерные для конкретного препарата, и разрабатывать меры против каждого механизма ХИПНП [4].

Согласно мировым данным приблизительно 30% пациентов с онкологическими заболеваниями испытывают НБ в составе хронического болевого синдрома, возникающую, как правило, в результате инфильтрации опухолью нервных структур, ятрогенного повреждения нервов во время обширных хирургических вмешательств, химио- и лучевой терапии [2]. При этом общая распространенность ХИПНП и связанного с ней нейропатического болевого синдрома (НБС) составляют около 70% [5].

Необходимо отметить, что в большинстве случаев симптомы НБ постепенно уменьшаются после прекращения приема препаратов [6]. Однако у 60% пациентов отмечается сохранение ХИПНП и связанного с ней НБС в течение 3 мес, и в 30–35% – в течение от полугода до 5–6 лет после завершения курса лекарственной противоопухолевой терапии, в частности оксалиплатином [7–9]. В некоторых случаях сочетание двух или более нейротоксичных цитостатиков, таких как препараты платинового и таксанового ряда, например при лечении рака яичников и молочной железы, ассоциируется с возникновением неврологических осложнений у 70% пациентов [10].

В научной литературе также упоминается «движение по инерции», или «coasting-эффект», – феномен, связанный с усилением и прогрессированием симптомов ХИПНП после завершения терапии, вызвавшей первоначальные нарушения. Длительность этого явления может составлять от 2 до 6 мес [11]. Более того, усиление нейропатии может наблюдаться независимо от снижения дозы лекарств или отказа от проведения ХТ [12].

В соответствии с рекомендациями Американского общества клинической онкологии и Европейского общества медицинской онкологии, опубликованными в 2014 и 2020 г., эффективность терапии НБС у пациентов со ЗНО остается недостаточной [13, 14]. Эти данные подтверждают необходимость поиска и разработки новых фармакологических препаратов, которые способны улучшить качество жизни пациентов с онкологическими заболеваниями и обеспечить им доступ к противоопухолевому лечению с более низкими побочными эффектами.

Несмотря на накопленные знания об этиологии НБ, этот вид хронической боли продолжает вызывать затруднения в эффективной терапии у приблизительно 50% пациентов. Это обстоятельство подчеркивает продолжающийся интерес у исследователей в области физиологии, неврологии, онкологии, медицинской химии, фармакологии и других специальностей, стремящихся найти более эффективные методы лечения данного изнурительного состояния [5].

По этой причине основными целями статьи стали изучение формирования и оценка эффективности терапии НБС у онкологических больных с ХИПНП на различных этапах проведения противоопухолевой терапии.

## Материалы и методы

В соответствии с критериями включения в исследование вошли 63 онкологических пациента на разных этапах ХТ, разделенные на две группы: 1-я группа – 31 пациент с симптоматической терапией препаратом азоксимера бромид

Таблица 1. Критерии включения/невключения в исследование

Критерии включения	Критерии неключения
1. ЗНО, впервые проведенная ХТ	1. Компрессия нервных структур на различных уровнях ПНС
2. Подписанное информированное согласие на исследование	2. Заболевания ЦНС различного генеза в анамнезе или в настоящее время
3. НБС на фоне ХТ (DN4 более 4)	3. Тяжелые ургентные состояния или декомпенсированные соматические заболевания
4. Общее состояние более 40% по шкале Карновского и менее 2 баллов по шкале ECOG	4. Сахарный диабет
5. Предполагаемая продолжительность жизни более 6 мес	5. Другие полинейропатии экзогенного/эндогенного происхождения
	6. Применение препаратов с анальгезирующей активностью
	7. Проведение чрескожной электроннойростимуляции, иглорефлексотерапия в течение исследования

Примечание. ЦНС – центральная нервная система.

(6 мг внутримышечно через день №10) и 2-я группа – 32 пациентам – дулоксетин (60 мг внутрь ежедневно на протяжении всей ХТ); табл. 1.

Группу сравнения составили 30 человек с ЗНО и ХИПНП без сопутствующей симптоматической терапии. Пациенты группы контроля являлись сопоставимыми по полу, возрасту, общему состоянию, количеству курсов и типу ХТ (моно/комбинированная); табл. 2.

Наиболее часто встречались рак желудка: азоксиме-ра бромид – 14 (45,2%), дулоксетин – 10 (31,3%), контроль – 8 (26,7%); молочной железы: азоксиме-ра бромид – 11 (35,5%), дулоксетин – 10 (31,3%), контроль – 14 (46,7%); яичников (азоксиме-ра бромид – 3 (9,7%), дулоксетин – 2 (6,3%), контроль – 7 (23,3%); остальные локализации представлены единичными случаями.

При лечении ЗНО в качестве монохимиотерапии использовались паклитаксел, оксалиплатин, доцетаксел, при комбинированной ХТ применены режимы – карбоплатин + доцетаксел, оксалиплатин + доцетаксел, карбоплатин + паклитаксел, цисплатин + доцетаксел.

Все пациенты подвергнуты двойному осмотру: в момент выявления и постановки диагноза, а также после завершения ХТ. Диагноз ХИПНП поставлен в соответствии с критериями Всемирной организации здравоохранения, принятыми в 1999 г.

Клинико-неврологическое обследование проводили по общепринятому протоколу с акцентом на периферическую нервную систему (ПНС). Для оценки степени тяжести ХИПНП использовали критерии токсичности NCI CTCAE v5.0 [15, 16]. Оценка НБС выполняли по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ) [17], диагностическому опроснику НБ DN4 [18] и опроснику PainDetect [19].

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS 26.0. Данные представлены в форме средних значений (M) со среднеквадратичными отклонениями (SD), медианой (Me) и межквартильного размаха или в виде процентного соотношения. Анализ количественных признаков проводили по критерию Шапиро–Уилка. При сравнении групп по количественным и качественным порядковым признакам использовали критерий Манна–Уитни, номинальным признакам – критерий хи-квадрат. Для анализа изменений до и после лечения в парных повторных наблюдениях использовали критерий Уилкоксона, а в случае многомерного анализа – критерий Краскела–Уоллиса.

Таблица 2. Общая характеристика пациентов

Показатель	Азоксиме-ра бромид (n=31)	Дулоксетин (n=32)	Группа контро-ля (n=30)
Возраст, лет (M±SD)	56,8±11,2	55,8±7,4	51,5±12,1
Мужчины/Женщины, абс. (%)	11/20 (35,5/64,5)	9/23 (28,1/71,9)	6/24 (20/80)
ECOG-ВОЗ – 1/Индекс Карновского – 90%, абс. (%)	31/31 (100/100)	32/29 (100/90,6)	30/29 (100/96,7)
Монотерапия химиопрепаратами, абс. (%)	21 (67,7)	22 (68,8)	16 (53,3)
Комбинированная ХТ, абс. (%)	10 (32,3)	10 (31,3)	14 (46,7)
Количество курсов ХТ, n Me [LQ;HQ]	8 [8; 9]	8 [5,25; 12]	8 [8; 8]
Манифестация клинических проявлений, M±SD	2,29±1,37	2,62±1,7	2,23±1,54

Таблица 3. Динамика НБС, Me [LQ; HQ]

Показатель	Азоксиме-ра бромид (n=31)	Дулоксетин (n=32)	Группа контро-ля (n=30)	
Первоначальное обследование	ВАШ, мм	60 [50; 70]	60 [50; 70]	50 [50; 50]
	DN4, баллы	4 [4; 6]	4,5 [4; 5,75]	4 [4; 5]
	PainDetect, баллы	12 [9; 13]	12 [10; 13]	10 [7; 12]
По окончании ХТ	ВАШ, мм	30 [20; 40]	35 [30; 40]	50 [50; 60]
	DN4, баллы	4 [3; 4]	4 [3; 4]	5 [4; 6]
	PainDetect, баллы	7 [5; 10]	7 [5; 10]	13 [11,25; 13,25]

## Результаты и обсуждение

Для объективизации наличия болевого синдрома в конечностях, возникшего в процессе проведения ХТ, осуществлен скрининговый осмотр всех пациентов, включенных в исследование на различных этапах лечения (табл. 3). По всем болевым шкалам (DN4, PainDetect, ВАШ) группы оказались однородными ( $p>0,05$ ). Наиболее часто в группах исследования отмечалась 2-я степень тяжести ХИПНП по NCI CTCAE v5.0: азоксиме-ра бромид – 29 (93,5%) больных, дулоксетин – 29 (90,6%) больных, группа контроля – 29 (93,5%) больных.

При анализе клинико-неврологического статуса обнаружено, что двигательная функция клинических нарушений не имела, выраженные изменения тонуса и трофики мышц отсутствовали, медиана мышечной силы в дистальных и проксимальных отделах как нижних, так и верхних конечностей составляла 5 баллов (отсутствие пареза);  $p>0,05$ . Однако стоит отметить наличие симметричного снижения сухожильных рефлексов у всех пациентов исследуемых групп, наиболее часто выявлялось снижение либо полное отсутствие рефлексов с ахилловых, коленных и карпорадиальных сухожилий. По степени угнетения сухожильно-периостальных рефлексов группы между собой не различались ( $p>0,05$ ). Данные нарушения связаны, как правило, с нарушением проводимости по нервным волокнам как проявлением демиелинизирующего процесса.

На фоне применения цитостатической ХТ отмечены наиболее нарушения поверхностной чувствительности по полиневритическому типу в виде «перчаток и носков», что отражало повреждения тонких миелинизированных

Аβ- и С-волокон (рис. 1). В то же время нарушения глубокой чувствительности (вибрационной, температурной и проприоцептивной), связанные с поражением толстых миелинизированных Аβ-волокон, проявлялись менее выражено и встречались на более поздних стадиях ЗНО.

При анализе выявлены более выраженные проявления гипестезии, дизестезии и гипоалгезии, снижение интенсивности парестезии и гиперестезии в подгруппе дулоксетина ( $p < 0,05$ ). В контрольной группе отмечена тенденция к снижению выраженности гипералгезии и аллодинии по сравнению с группой дулоксетина ( $p < 0,05$ ). Данная симптоматика говорит о манифестации НБС у пациентов с ХИПНП.

На основании данных как зарубежных, так и отечественных авторов установлено, что имеется несколько основных молекулярных механизмов, приводящих к ХИПНП и связанному с ней НБС. В первую очередь они ассоциированы с нарушением аксонального транспорта и выраженными процессами оксидативного стресса. В последние годы появилось множество работ, посвященных дисфункции потенциалзависимых ионных каналов, являющейся одним из ведущих механизмов в развитии патологического процесса. Немаловажную роль играют индукция апоптоза и нарушение структуры ДНК, которые также могут лежать в основе развития ХИПНП [5, 20, 21].

Установлено, что нейротоксические химиопрепараты и их метаболиты способны диффузно проникать из интерстициальной жидкости в нервные клетки, накапливаться в них и тем самым повреждать такие внутриклеточные белки, как тубулин, кинезин и актин. Данные нарушения связаны с отсутствием в ПНС гематоэнцефалического барьера. В основном большинство проявлений полинейропатии связано с нарушением структуры микротрубочек в аксонах, их повреждением в дистальных отделах и в дорсальных ганглиях, что может привести к аксонопатии, диффузной или сегментарной демиелинизации нейронов, образованию миелинопатии и дегенерации нейронов (нейронопатии) [22]. Различные химиопрепараты оказывают различное воздействие на ПНС. Препараты платины преимущественно вызывают аксонопатию и нейропатию, в то время как применение средств таксанового ряда часто связано с тотальным разрушением периферических нейронов [20].

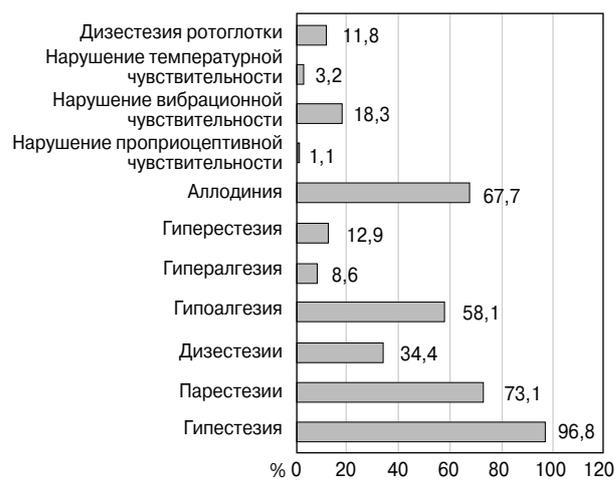
На основании представленных данных можно сделать вывод о более выраженном НБС среди всех неврологических нарушений у пациентов, включенных в выборку в рамках клинико-неврологического обследования. Сенсорные изменения характеризовались в основном нарушением поверхностной чувствительности.

В настоящее время антидепрессант дулоксетин представляет собой эффективный препарат в лечении НБ, обусловленной ХИПНП, препарат также входит в рекомендации Американского общества клинической онкологии и Европейского общества медицинской онкологии в качестве лечения данной патологии [13, 14]. Отечественный препарат азоксимера бромид, обладающий антиоксидантным действием, в ряде исследований продемонстрировал дополнительные возможности патогенетической терапии НБС и дальнейшее предотвращение развития ХИПНП.

В результате анализа характеристик НБС после завершения курса ХТ отмечено статистически значимое снижение выраженности симптомов, измеренных с помощью опросников DN4, PainDetect и ВАШ, у больных основных групп, в то же время в группе контроля наблюдалась обратная ситуация ( $p < 0,05$ ); см. табл. 3. Полученные результаты указывают на равнозначную эффективность обоих используемых лекарственных препаратов в снижении проявлений НБС.

При исследовании двигательной функции все группы показали отсутствие отрицательной динамики за период наблюдения. Медианы мышечной силы составляли 5 баллов (норма) во всех исследуемых группах, статистически достоверной разницы не получено ( $p > 0,05$ ).

Рис. 1. Частота чувствительных нарушений.



При анализе пациентов основных групп отмечены изменения в рефлекторной функции. За период проведения лекарственной терапии зафиксированы ухудшения биципитальных, триципитальных, карпорадиальных и ахилловых рефлексов в группе дулоксетина ( $p < 0,05$ ). У пациентов группы азоксимера бромид удалось достигнуть стабилизации данного процесса ( $p > 0,05$ ). Получено достоверное различие между группами дулоксетина и азоксимера бромид при анализе ахилловых рефлексов ( $p < 0,05$ ). Вероятнее всего, полученные результаты могут быть связаны с детоксицирующими, антиоксидантными и мембраностабилизирующими свойствами препарата азоксимера бромид.

При динамической оценке клинических показателей чувствительной сферы на момент окончания ХТ в группе пациентов с дулоксетинотерапией показано статистически значимое уменьшение выраженности гипестезии, парестезии, дизестезии и аллодинии ( $p < 0,05$ ). В группе азоксимера бромид получены аналогичные результаты в виде уменьшения степени гипестезии, парестезии, гипоалгезии и аллодинии ( $p < 0,05$ ).

Нарастание НБ по окончании ХТ у пациентов группы контроля коррелировало с угнетением рефлекторных функций, зарегистрировано достоверное снижение сухожильных и периостальных рефлексов (биципитальных, триципитальных, карпорадиальных и ахилловых;  $p < 0,05$ ). При контрольном обследовании больных после проведения противоопухолевого лечения отмечено значительное ухудшение и в чувствительной сфере, которое проявлялось в виде нарастания парестезии, дизестезии, гипоалгезии и аллодинии ( $p < 0,05$ ).

## Заключение

Таким образом, знания о ХИПНП и ассоциированной с ней НБ врачей-онкологов, динамическое наблюдение врача-невролога с применением набора клинических шкал и опросников, включая DN4, PainDetect и ВАШ, для оценки интенсивности НБ чрезвычайно важны и могут оказать существенное положительное влияние на общее благополучие пациентов на фоне проведения нейротоксической ХТ, облегчая проведение корректирующей терапии и повышая качество сопроводительной помощи, в рамках которой могут быть рекомендованы к применению дулоксетин и азоксимера бромид.

**Раскрытие интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of interest.** The authors declare that they have no competing interests.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. С.В. Чубыкина – разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме статьи, проверка критически важного содержания, написание текста рукописи; М.Ю. Татарина – отбор, обследование пациентов, обработка, анализ и интерпретация данных; Г.Г. Авакян – обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных, статистическая обработка данных; Р.И. Князев – редактирование, оформление списка литературы.

**Authors' contribution.** The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. S.V. Chubykina – development of the study design, literature review, verification of critical content, writing the text of the manuscript; M.Yu. Tatarinova – selection and examination of patients, data processing, analysis, and interpretation; G.G. Avakyan – literature review, data processing, analysis, and interpretation, statistical data processing; R.I. Knyazev – editing, compiling bibliographical references.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

**Информированное согласие на публикацию.** Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

**Consent for publication.** Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

## Литература/References

- Jensen TS, Baron R, Haanpää M, et al. A new definition of neuropathic pain. *Pain*. 2011;152(10):2204-5. DOI:10.1016/j.pain.2011.06.017
- Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018;4(58):5-41 [Davydov OS, Yakhno NN, Kukushkin ML, et al. Neuropathic pain: clinical guidelines on the diagnostics and treatment from the Russian Association for the Studying of Pain. *Rossiiskii Zhurnal Boli*. 2018;4(58):5-41 (in Russian)]. DOI:10.25731/RASP.2018.04.025
- Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;16(3):17002. DOI:10.1038/nrdp.2017.2
- Yamamoto S, Egashira N. Drug Repositioning for the Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Mechanism- and Screening-Based Strategy. *Front Pharmacol*. 2021;14(11):607780. DOI:10.3389/fphar.2020.607780
- Kinga S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: part 1-current state of knowledge and perspectives for pharmacotherapy. *Pharmacol Rep*. 2020;72(3):486-507. DOI:10.1007/s43440-020-00109-y
- Холодова Н.Б., Понкратова Ю.А., Синкин М.В. Клинические и электронейромиографические особенности постхимиотерапевтической полинейропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2017;117(9):59-66 [Kholodova NB, Ponkratova YuA, Sinkin MV. Clinical and electromyography characteristics of chemotherapy-induced polyneuropathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii im. SS Korsakova*. 2017;117(9):59-66 (in Russian)]. DOI:10.17116/jnevro20171179159-66
- Seretny M, Currie GL, Sena ES, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy induced peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis. *Pain*. 2014;155(12):2461-70. DOI:10.1016/j.pain.2014.09.020
- Brouwers EE, Huitema AD, Boogerd W, et al. Persistent neuropathy after treatment with cisplatin and oxaliplatin. *Acta Oncologica*. 2009;48:832-41. DOI:10.1080/02841860902806609
- Pietrangeli A, Leandri M, Terzoli E, et al. Persistence of high-dose oxaliplatin-induced neuropathy at long-term follow-up. *Eur Neurol*. 2006;56(1):13-6. DOI:10.1159/000094376
- Vilholm OJ, Christensen AA, Zedan AH, et al. Drug-Induced Peripheral Neuropathy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115(2):185-92. DOI:10.1111/bcpt.12261
- Argyriou A, Bruna J, Marmiroli P, et al. Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity (CIPN): An update. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;82(1):51-77. DOI:10.1016/j.critrevonc.2011.04.012
- Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, Arnold HP. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: Multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *PNAS*. 2000;97(7):3473-8. DOI:10.1073/pnas.97.7.3473
- Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. American Society of Clinical Oncology. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1941-67. DOI:10.1200/JCO.2013.54.0914
- Loprinzi CL, Lacchetti C, Bleeker J, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2020;38(28):3325-48. DOI:10.1200/JCO.20.01399
- Freites-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, et al. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE – Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;12(1):90-2. DOI:10.1016/j.ad.2019.05.009
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. Publish Date: November 27, 2017 Available at: [https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf). Accessed: 22.03.2024.
- Wewers ME, Lowe NK. A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena. *Res Nurs Health*. 1990;13(4):227-36. DOI:10.1002/nur.4770130405
- Bouhassira D, Attal N, Alchaar N, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. 2005;114(1):29-36. DOI:10.1016/j.pain.2004.12.010
- Freyhagen R, Baron R, Gockel U. PainDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain. *Curr Med Res Opin*. 2006;22(10):1911-20. DOI:10.1185/030079906X132488
- Ватутин Н.Т., Склянная Е.В., Эль-Хатиб М.А., и др. Периферические полинейропатии, индуцированные различными химиотерапевтическими агентами: современное состояние проблемы. *Гематология и трансфузиология*. 2016;61(2):105-9 [Vatutin NT, Sklyannaya EV, El-Khatib MA, et al. Peripheral neuropathies induced by various chemotherapeutic agents: current state of the problem. *Hematology and Transfusiology*. 2016;61(2):105-9 (in Russian)]. DOI:10.18821/0234-5730-2016-61-2-105-109
- Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, et al. Mechanisms of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(6):1451. DOI:10.3390/ijms20061451
- Семенова А.И. Кардио- и нейротоксичность противоопухолевых препаратов (патогенез, клиника, профилактика, лечение). *Практическая онкология*. 2009;10(3):168-76 [Semenova AI. Cardio- and neurotoxicity of anticancer drugs (pathogenesis, clinic, prevention, treatment). *Practical Oncology*. 2009;10(3):168-76 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.12.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 08.07.2024



OMNIDOCTOR.RU