

Винницький обласний клінічний онкологічний диспансер

ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ МЕДІТАН ДЛЯ ЛІКУВАННЯ НЕЙРОПАТІЇ, ВИКЛИКАНОЇ ЗАСТОСУВАННЯМ ЦИТОСТАТИКІВ У ПАЦІЄНТІВ ОНКОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ



С.П. Шевня, І.В. Мацішевська,
П.Ю. Шнайдерман

Адреса:
Шевня Сергій Петрович
21029, Вінниця, Хмельницьке шосе, 84
Винницький обласний клінічний онкологічний
диспансер

Ключові слова: нейропатія,
Медітан, протипухлинна
хіміотерапія.

Кількість випадків нейропатії в онкології постійно зростає у зв'язку із застосуванням нової агресивної хіміотерапії. Використання препаратів для успішного лікування нейропатичних ускладнень дозволяє значно покращити якість життя пацієнтів онкологічного профілю, дає їм можливість не відмовлятися від продовження ефективної протипухлинної терапії та таким чином сприяє подовженню їхнього життя.

ВСТУП

Нейропатія як ускладнення, що виникає при лікуванні раку за допомогою цитостатиків, є актуальною проблемою в клінічній онкології [4, 5, 10]. Кількість випадків розвитку нейропатії при терапії протипухлинними препаратами сягає 48–53% від загальної кількості пролікованих хворих. Нейропатія не тільки погіршує якість життя пацієнтів, які одержують протиракову терапію, але досить часто, при розвитку важкого ступеня нейропатії без її лікування, змушує онкологів відмовлятися від найбільш ефективних протипухлинних препаратів та їх комбінацій, що може призводити до зниження якості лікування та, відповідно, скорочення тривалості життя пацієнтів. Тому ефективне лікування цитостатичної нейропатії є нагальною потребою в онкології [5, 6].

Зумовлене хіміотерапією ураження периферичної, центральної та вегетативної нервової системи може бути як ізольованим, так і поєднаним. Периферична нейротоксичність проявляється дистальною та краніальною нейропатією і сегментарними вегетативними порушеннями, зокрема холінергічним синдромом, синдромом Рейно, порушенням функції кишечника і сечового міхура, імпотенцією, порушенням потовиділення, ознаками ортостатичної гіпотензії. Найчастіше розвивається токсична полінейропатія — сенсорна, моторна або змішана, в основі якої лежить ураження аксонів (аксонопатія), їх мієлінових оболонок (мієлінопатія) або тіл нейронів (нейронопатія). До групи ризику розвитку периферичної нейротоксичності слід включати пацієнтів, що зловживають

алкоголем, хворих на цукровий діабет, а також тих, які раніше отримували нейротоксичні препарати. Вже до початку хіміотерапії у них можуть бути прояви полінейропатії, які, як правило, не є протипоказанням для цитостатичного лікування [1, 4, 5].

Центральна нейротоксичність може проявитися на рівні спинного мозку мієлопатією (виникає вкрай рідко при інтра-текальному введенні препаратів), на рівні головного мозку — різними психовегетативними порушеннями і гострою, підгострою чи прогресуючою енцефалопатією з розвитком синдрому порушеної свідомості; судомним синдромом; руховими порушеннями (пірамідними, екстрапірамідними, мозочковими); когнітивними розладами та ін. Часто відзначають такі прояви токсичності, як головний біль і запаморочення. Центральні вегетативні (надсегментарні) і психовегетативні порушення включають вегетативну лабільність, вегетативні кризи (панічні атаки), емоційно-афективні розлади й астеничні стани. До групи ризику розвитку центральної нейротоксичності слід включати пацієнтів старшої вікової групи з енцефалопатією, що поєднується з артеріальною гіпертензією [1, 4, 5].

Неврологічний контроль і терапія нейротоксичності, зумовленої прийомом цитостатиків, у хворих із солідними злоякісними пухлинами в кожному конкретному випадку мають бути індивідуальними. Загальноприйнятих схем лікування наразі немає, терапія має в основному симптоматичний характер і проводиться при досягненні II (помірного) ступеня нейропатії. Однак, як показує досвід, в тих випадках, коли симптоми пери-

феричної нейротоксичності погіршують якість життя пацієнтів, їх лікування варто починати вже при I (легкому) ступені тяжкості. При досягненні II ступеня слід вирішувати питання про редукацію дози цитостатика, переривання або, в деяких випадках, припинення хіміотерапії. Центральна нейротоксичність III–IV ступеня вимагає припинення хіміотерапії [5].

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

До дослідження залучено 183 пацієнтів, які отримували протипухлинну терапію у відділенні хіміотерапії Вінницького обласного клінічного онкологічного диспансеру та у яких з'явилася клінічна картина нейропатичного синдрому під час або після введення цитостатиків. Розвиток нейропатії, її симптоми, ступінь тяжкості, причини виникнення та препарат для лікування останніх, дозування та час застосування — все це оцінювали за допомогою опитувальника, який заповнював лікар при виявленні у хворого перших ознак нейропатії та аналізував у динаміці. Зразок опитувальника представлено в табл. 1.

Для визначення інтенсивності болю використовували візуально-аналогову шкалу (табл. 2).

Діагностику нейропатичного болю проводили за опитувальником (табл. 3).

До дослідження включено пацієнтів незалежно від локалізації та ступеня розповсюдження пухлини, стадії захворювання, віку та статі. Усі схеми лікування та комбінації препаратів, їх дози розра-

ховували та використовували відповідно до стандартів Міністерства охорони здоров'я України та рекомендацій Європейської асоціації медичних онкологів (European Society for Medical Oncology — ESMO). Нам не вдалося оцінити частоту розвитку нейропатії при введенні кожного окремого цитостатика, оскільки більшість схем хіміотерапії містили комбінації двох або більше препаратів. Тому вивчали нейропатичний ефект здебільшого при введенні поліхіміотерапевтичної комбінації. Ступінь тяжкості нейропатії оцінювали при вивченні скарг та об'єктивному обстеженні пацієнта (згідно з міжнародною класифікацією Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE), версія 4.0) фіксували у додатковому опитувальнику (див. табл. 3).

Лікування препаратом Медітан починали з прийому 300 мг у 1-й день, у 2-й день — 600 мг, розділивши на 2 прийоми, у 3-й день — 900 мг, розділивши на 3 прийоми. За необхідності добову дозу поступово підвищували до 1800 мг/добу для досягнення знеболювального ефекту (розділивши на 3 прийоми). У тяжких випадках ефективність препарату відзначали при вищих дозах (від 1800 до 3600 мг/добу) [2, 8, 10].

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ МЕДІТАНУ (GABAPENTIN) ПРИ ЛІКУВАННІ НЕЙРОПАТІЇ

Габапентин — амінокислота, яка за хімічним складом подібна до гальмів-

ного медіатора ГАМК (γ-аміномасляна кислота). Однак габапентин не взаємодіє з рецепторами до ГАМК, не перетворюється в процесі метаболічних реакцій ні на ГАМК, ні на агоністи ГАМК, не інгібує захоплення чи розщеплення ГАМК [6].

Механізм анальгезивної дії габапентину невідомий, однак у досліджах габапентин запобігав алодинії у тварин (больова поведінка, що виникає у відповідь на подразнення, яке зазвичай не має спричинити біль) та гіпералгезію (посилена відповідь на звичайний больовий подразник) [2, 3, 6, 8].

Із зазначеного вище випливає, що Медітан досить ефективно вгамовує нейропатичний синдром при цукровому діабеті, однак унікальні властивості препарату можна використати при лікуванні нейропатії іншої етіології (спричиненої дією цитостатиків) [7–10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Найчастіше нейропатія розвивалася при введенні комбінації паклітакселу з цисплатином та цисплатину з доцетакселом, трохи меншу кількість випадків фіксували при комбінації карбоплатину з доцетакселом і застосуванні паклітакселу в монорежимі. Досить високий процент нейропатичного синдрому відзначено при введенні оксаліплатину з 5-флуороурацилом. Відносно незначний процент нейропатії виявлено при комбінації цисплатину з 5-флуороурацилом (табл. 4).

Нейропатія I ступеня практично не впливала на загальний стан пацієнта

Таблиця 1. Опитувальник пацієнта хіміотерапевтичного відділення

Дата заповнення: _____

П. І. Б.	Вік, років	Зріст, см	Маса тіла, кг	BSA, m²		
Які хіміопрепарати приймали:						
Препарат	Доза, мг	Який раз	Препарат	Доза, мг	Який раз	
Оксаліплатин			Цисплатин			
Карбоплатин			Паклітаксел			
Доцетаксел			5-Флуороурацил			
Які скарги з'явилися після прийому хіміопрепаратів:						
Що турбувало	Незначно	Значно	Дуже	Чим лікувалися (назва ліків)		
Оніміння рук, ніг, тіла						
Порушення чутливості шкіри (жар, холод, поколювання)						
Проблеми з ходьбою						
Біль у суглобах						
Біль у м'язах						
Біль у кістках						
Порушення руху кінцівок						
Слабкість						
Запаморочення						
Зниження слуху						
Підвищене потовиділення						
Безсоння						
Сонливість						
Зниження артеріального тиску						
Підвищення артеріального тиску						
Порушення зору						
Чи допомогло лікування побічної дії хіміопрепаратів?						
Який препарат	Доза, мг/добу	К-ть днів прийому	Не допоміг	Трохи допоміг	Значно допоміг	Вилікував

Таблиця 2. Візуально-аналогова шкала інтенсивності болю

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Легкий		Помірний		Середній		Сильний		Сильний нестерпний	

Таблиця 3. Опитувальник для діагностики нейропатичного болю

Будь ласка, заповніть цей опитувальник, зазначивши галочкою відповідь (одна відповідь для кожного пункту в наведених нижче 4 питаннях).

Співбесіда з пацієнтом

Питання 1: Чи відповідає біль, який відчуває пацієнт, одному або декільком з таких визначень?

	Так	Ні
1 Відчуття печіння		
2 Хворобливе відчуття холоду		
3 Відчуття як від ударів струмом		

Питання 2: Чи супроводжується біль одним або декількома з таких симптомів у ділянці його локалізації?

	Так	Ні
4 Пощипуванням, відчуттям повзання мурашок		
5 Поколюванням		
6 Онімінням		
7 Свербінням		

Огляд пацієнта

Питання 3: Локалізований біль у тій самій ділянці, де при огляді виявлено один чи обидва симптоми:

	Так	Ні
8 Знижена чутливість до дотику		
9 Знижена чутливість до поколювання		

Питання 4: Чи можна викликати чи посилити біль у ділянці його локалізації:

	Так	Ні
10 Провівши в цій ділянці пензлик		

Сума балів (кількість відповідей «Так»): _____

Якщо сума становить 4 і більше балів, це вказує на те, що біль у пацієнта — нейропатичний або наявний нейропатичний компонент болю (при змішаних ноцицептивно-нейропатичних больових синдромах).

та якість його життя, однак для профілактики розвитку тяжчого ступеня

Таблиця 4. Частота розвитку нейропатії при застосуванні різних комбінацій протипухлинних препаратів

Комбінація хіміопрепаратів	Кількість випадків	%
Цисплатин + паклітаксел	68	37
Цисплатин + доцетаксел	33	18
Карбоплатин + паклітаксел	38	21
Карбоплатин + доцетаксел	13	7
Оксаліплатин + 5-флуороурацил	20	11
Цисплатин + 5-флуороурацил	11	6

нейропатії терапевтичну корекцію починали вже при початкових її симптомах. Нейропатію IV ступеня не відзначали у жодного пацієнта. Таким чином, медикаментозному лікуванню підлягали пацієнти з нейропатичними ускладненнями I–III ступеня.

Пацієнтам призначали Медітан згідно з рекомендаціями виробника, поступово підвищуючи дозу (починаючи з 300–400 мг до 1800–2400 мг — до розвитку терапевтичного ефекту). Після отримання терапевтичного ефекту (значного зменшення чи зникнення симптомів нейропатії) хворі продовжували прийом препарату до закінчення курсу хіміотерапії. У 89 (49%) пацієнтів, які отримували Медітан, явища нейропатії зникли повністю. У 75 (41%) хворих ступінь нейропатії знизився з II–III до I. У 20 (11%) пацієнтів ефект лікування був незначним, однак частина з них приймала препарат нерегулярно та порушувала дозовий режим прийому ліків. У жодному випадку застосування Медітану на фоні протипухлинної хіміотерапії не відмічали суттєвої побічної дії препарату (навіть при використанні у високих дозах). Не виключно, що їх було важко оцінити на фоні розвитку інших побічних явищ, зумовлених саме цитостатиками, які зазвичай практично постійно мають місце в онкологічній практиці. На фоні ефективного лікування нейропатичного синдрому не було жодного випадку відмови від застосування цитостатичної протипухлинної терапії у зв'язку з розвитком побічної дії у вигляді нейропатичного синдрому. У 4 випадках виникла необхідність корекції дози цитостатику

(однак вона була пов'язана з комплексом причин — не тільки нейропатією).

ВИСНОВКИ

Медітан є ефективним препаратом для лікування нейропатичного синдрому, викликаного протипухлинними цитостатиками.

Препарат добре переноситься пацієнтами (навіть у високих терапевтичних дозах). Застосування вітчизняного препарату Медітан (ПАТ «Фармак») є набагато дешевшим порівняно з аналогічними препаратами іноземного виробництва.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Яворская В.А., Пустовит Л.Н. (2002) Полинейропатия: тактика и лечение. Международный медицинский журнал, 6(2): 72–77.
2. Габапентин — описание, противопоказания, применение (2004) Клиническая фармакология и терапия, 13(4): 7.
3. Бадалян О.Л., Бурд С.Г., Савенков А.А. и др. (2005) Оптимизация фармакотерапии эпилепсии. Возможности применения габапентина. Рос. мед. журн., 710.
4. Морозова О.Г. (2007) Полинейропатии в соматической практике. Внутренняя медицина, № 4(4): 37–39.
5. Левин О.С. (2011) Полиневропатии: Клиническое руководство. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство». 469 с.
6. Зиновьева О.Е., Казанцева Ю.Ф. (2011) Патогенетическая терапия дисметаболических полиневропатий. Трудный пациент, № 7.
7. Neuropathic Pain: Pathophysiology and Treatment, Progress in Pain Research and Management (2001) Ed. by P. Hansson, H. Fields, R. Hill, P. Marchettini. Seattle, WA: IASP Press: 151–167.
8. Martinez-Raga J., Sabater A., Perez-Galvez B. et al. (2004) Add-on gabapentin in the treatment of opiate withdrawal. Prog. Neuropharmacol. Biol. Psych., 28(3).
9. Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. et al. (2010) Diabetic neuropathies: updates on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments on behalf of the Toronto Diabetic Neuropathy Expert Group. Diabetes Care, 33: 2285–2293.
10. Онкология (2008) Пер. с англ. под ред. Д. Касчатю. Практика, Москва, 1039 с.

Использование препарата Медитан для лечения нейропатии, вызванной применением цитостатиков у пациентов онкологического профиля

С.П. Шевня, И.В. Мацисhevская, П.Ю. Шнайдерман

Винницкий областной клинический онкологический диспансер

Резюме. Количество случаев нейропатии в онкологии постоянно увеличивается в связи с применением новой агрессивной химиотерапии. Использование препаратов для успешного лечения нейропатических осложнений позволяет значительно улучшить качество жизни пациентов онкологического профиля, дает им возможность не отказываться от продолжения эффективной противоопухолевой терапии и таким образом способствует продлению их жизни.

Ключевые слова: нейропатия, Медитан, противоопухолевая химиотерапия.

The treatment of cytostatic-induced neuropathy in using Meditan in cancer patients

S.P. Shevnya, I.V. Matsishevskaya, P.Y. Schnaiderman

Vinnitsa Regional Clinical Oncological Dispensary

Summary. The occurrences of neuropathy are constantly increasing due to the application of the new aggressive chemotherapy. The medication aimed at the neuropathic complications allows to improve the quality of life for the patients during their treatment and to continue the effective anticancer therapy, thus prolonging the patients' lives.

Key words: neuropathy, Meditan, antitumor chemotherapy.