

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ БОРТУЗОМИБА

Каххарова Насибахон Ходжиакбаровна.,

Каюмов Абдурахмон Абдумавлянович,

Республиканский специализированный

научно-практический медицинский центр гематологии

Введение

Бортузомиб представляет собой первый в классе ингибиторов протеасом, одобренный для лечения рецидивирующей/рефрактерной множественной миеломы. Мишенью препарата является 26S-протеасома, ферментный комплекс, разрушающий поврежденные и ненужные белки в клетках [1]. Ингибируя протеасому, бортузомиб препятствует разрушению регуляторных белков, контролирующих клеточный рост и апоптоз, что приводит к гибели опухолевых клеток [2]. Помимо множественной миеломы, бортузомиб используется для лечения других гемобластозов, включая неходжкинские лимфомы.

Несмотря на высокую клиническую эффективность, терапия бортузомибом нередко осложняется развитием побочных эффектов. Согласно результатам клинических исследований, наиболее распространенными из них являются [3]:

- Периферическая нейропатия
- Тромбоцитопения
- Анемия
- Тошнота и рвота
- Диарея
- Утомляемость
- Лихорадка

Цель данного обзора - проанализировать частоту и механизмы развития основных побочных эффектов бортузомиба, а также подходы к их профилактике и лечению.

Основная часть

Частота и тяжесть основных побочных эффектов. По данным регистрационных исследований, частота побочных эффектов 3-4 степени тяжести при использовании бортузомиба в стандартных режимах (1,3 мг/м² два раза в неделю на протяжении 2 недель с последующим 12-14 дневным перерывом) составляет [4]:

- Периферическая нейропатия - до 35%
- Тромбоцитопения 23–33%
- Нейтропения 16–20%
- Анемия 20%

При этом тяжелая (3-4 степени) периферическая нейропатия является причиной снижения дозы или отмены бортузомиба примерно у 15–25% пациентов [5].

Частота других важных побочных эффектов составляет [4]:

- Тошнота 43%, рвота 32%
- Диарея 46%
- Утомляемость и слабость 37%
- Лихорадка не менее 38°C 11%

Ниже мы более подробно рассмотрим основные побочные эффекты бортузомиба.

Периферическая нейропатия. Наиболее характерным проявлением токсичности бортузомиба является развитие чувствительной периферической нейропатии. Обычно она развивается после 2–6 циклов терапии. Клинически проявляется жгучими болями, покалыванием, онемением в области дистальных отделов конечностей. Боль имеет симметричный характер, чаще поражаются стопы и кисти рук [6].

Распространенность тяжелой нейропатии достигает 30% среди пациентов, получающих бортузомиб, и является дозолимитирующим фактором [7]. Риск ее развития увеличивается при наличии сопутствующего сахарного диабета, предшествующей химиотерапии, возрасте старше 65 лет [8].

Механизмы развития нейропатии при применении бортузомиба до конца не ясны. Предполагается прямое токсическое действие на клетки шванна и нервные окончания, нарушение аксонального транспорта, усиление окислительного стресса, альтерация митохондрий и накопление токсичных метаболитов.

С целью профилактики бортузомиб-индуцированной нейропатии в настоящее время активно изучается подкожное введение препарата. Результаты исследований демонстрируют достоверное снижение частоты тяжелой нейропатии по сравнению со стандартным внутривенным введением. Другие профилактические стратегии в настоящее время разработаны недостаточно.

Тромбоцитопения. Бортузомиб, как правило, вызывает обратимую тромбоцитопению с nadиром на 8-11 день после введения очередной дозы. Механизм развития тромбоцитопении недостаточно ясен, предполагается прямое ингибирующее действие на мегакариопоэз.

Тяжелая степень тромбоцитопения (менее 50×10^9 тромбоцитов/л) отмечается у примерно 30% больных, получающих бортузомиб. Риск геморрагических осложнений при развитии изолированной тромбоцитопении невысок, однако при сочетании с другими нарушениями гемостаза (антикоагулянтная терапия, снижение уровня факторов свертывания) повышается.

Для предотвращения геморрагических осложнений показан тщательный гематологический мониторинг, особенно в период максимального снижения тромбоцитов; при развитии тяжелой тромбоцитопении может потребоваться временная отмена бортузомиба и назначение гемостатической и трансфузионной терапии [3].

Анемия. Анемия, связанная с терапией бортузомибом, обычно носит нормохромный нормоцитарный характер. Механизм ее развития многофакторный: прямое ингибирование эритропоэза в костном мозге, нарушения метаболизма железа, повреждение эритроцитов под действием лекарственного препарата [4].

Развитие анемии усугубляет проявления общей слабости и утомляемости у пациентов, получающих бортузомиб, приводит к снижению толерантности к физическим нагрузкам [5]. Для лечения анемии могут применяться трансфузии эритроцитарной массы, эритропоэз-стимулирующие агенты.

Тошнота и рвота. Тошнота и рвота - одни из наиболее распространенных ранних побочных эффектов бортузомиба. Их патогенез связан с активацией рвотного центра химеотерапевтическими препаратами. Клинические проявления в виде дискомфорта в животе, тошноты, рвоты обычно возникают в первые часы–сутки после инфузии препарата [6].

Для профилактики тошноты и рвоты используются противорвотные средства – антагонисты серотониновых рецепторов (ондансетрон), блокаторы дофаминовых и H₁-гистаминовых рецепторов (метоклопрамид). Эффективность этих препаратов по данным исследований составляет 70-80% [7].

Диарея. Диарея отмечается почти у половины больных, получающих бортузомиб, и обычно развивается в первые циклы терапии. Клинически проявляется учащением дефекаций (до 10-12 раз в сутки) с изменением консистенции стула [8].

Механизм развития диареи при применении бортузомиба до конца не ясен, предполагается как прямое повреждающее действие на энтероциты, так и вторичный характер вследствие нарушения всасывания и моторики кишечника.

Для лечения диареи применяются препараты, замедляющие моторику и секрецию (лоперамид), энтеросорбенты, пробиотики для восстановления нормальной микрофлоры. При длительной и выраженной диарее может возникнуть необходимость временной отмены бортузомиба и дополнительной симптоматической терапии.

Утомляемость. Утомляемость отмечают до трети пациентов, получающих бортузомибсодержащие режимы. Клинически проявляется чрезмерной слабостью, снижением работоспособности, усталостью [4]. Механизм развития обусловлен

накоплением токсических метаболитов на фоне нарушения детоксикационной функции печени, снижением уровня гемоглобина.

Лечение в основном симптоматическое, в тяжелых случаях возможно временное снижение дозы бортузомиба. Дополнительно назначаются анемизирующие препараты, гепатопротекторы.

Лихорадка

Одним из частых проявлений токсичности бортузомиба является лихорадка с подъемами температуры тела до 38°C и выше. Обычно она возникает в первые 48 ч после инфузии препарата и сопровождается ознобом, слабостью [2].

Механизм лихорадки связан с развитием воспалительной реакции и выбросом провоспалительных цитокинов под влиянием бортузомиба. Ключевую роль играет интерлейкин-6, уровень которого резко повышается в первые часы после введения препарата [3].

Лихорадочные реакции, как правило, носят самоограниченный характер и не требуют специфической терапии. В случае выраженного повышения температуры, озноба назначаются жаропонижающие средства (парацетамол, ибупрофен). При повторных эпизодах лихорадки может потребоваться профилактическое назначение нестероидных противовоспалительных препаратов перед очередным введением бортузомиба [5].

Заключение

Таким образом, бортузомиб обладает широким спектром побочных эффектов, наиболее значимыми из которых являются: периферическая нейропатия, тромбоцитопения, анемия. К другим распространенным проявлениям токсичности относят тошноту и рвоту, диарею, утомляемость, лихорадку.

Несмотря на значительную токсичность, бортузомиб является одним из ключевых компонентов терапии множественной миеломы и других гематологических заболеваний. Знание и своевременная профилактика побочных эффектов позволяет продолжить лечение и добиться максимального клинического эффекта. Дальнейшее изучение особенностей фармакокинетики бортузомиба, разработка оптимальных режимов и способов введения препарата будут способствовать повышению безопасности терапии ингибиторами протеасом.

Список литературы:

- [1] Kisselev AF, Goldberg AL. Proteasome inhibitors: from research tools to drug candidates. Chem Biol. 2001 Aug;8(8):739-58. doi: 10.1016/s1074-5521(01)00056-4. PMID: 11514224.
- [2] Chen D, Frezza M, Schmitt S, Kanwar J, Dou QP. Bortezomib as the first proteasome inhibitor anticancer drug: current status and future perspectives. Curr Cancer Drug Targets.

2011 Mar;11(3):239-53. doi: 10.2174/156800911794519752. PMID: 21247388; PMCID: PMC3088077.

[3] Moreau P, Pylypenko H, Grosicki S, Karamanesht I, Leleu X, Grishunina M, Rekhman G, Masliak Z, Robak T, Shubina A, Arnulf B, Kropff M, Cavet J, Esseltine DL, Feng H, Girgis S, van de Velde H, Deraedt W, Harousseau JL. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomised, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol*. 2011 May;12(5):431-40. doi: 10.1016/S1470-2045(11)70081-X. Epub 2011 Apr 18. PMID: 21507716.

[4] О.Л. Меньшикова и др. Клиническая эффективность и безопасность бортезомиба в лечении рецидивирующей и рефрактерной множественной миеломы. *Клиническая онкогематология*. 2010;3(1):72–78.

[5] Bringhen S, Larocca A, Rossi D, Cavalli M, Genuardi M, Ria R, Gentili S, Patriarca F, Nozzoli C, Levi A, Guglielmelli T, Benevolo G, Callea V, Rizzo V, Cangialosi C, Musto P, De Rosa L, Liberati AM, Grasso M, Falcone AP, Evangelista A, Cavo M, Gaidano G, Boccadoro M, Palumbo A. Efficacy and safety of once-weekly bortezomib in multiple myeloma patients. *Blood*. 2010 Dec 2;116(23):4745-53. doi: 10.1182/blood-2010-07-294969. Epub 2010 Aug 13. PMID: 20709907.

[6] Delforge M, Bladé J, Dimopoulos MA, Facon T, Kropff M, Ludwig H, Palumbo A, Van Osselaer A, Zojer N, Kropshofer G. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol*. 2010 Nov;11(11):1086-95. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70217-4. PMID: 20965677.

[7] Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Siegel DS, Irwin D, Schuster M, Srkalovic G, Alexanian R, Rajkumar SV, Limentani S, Alsina M, Orlowski RZ, Najarian K, Esseltine D, Anderson KC, Amato AA. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol*. 2006 Oct 1;24(28):3113-20. doi: 10.1200/JCO.2005.04.7779. Epub 2006 Sep 5. PMID: 16954542.

[8] Badros AZ, Philip S, Niesvizky R, Zimmerman TM, Kolla SS, Rampersaud EN, Goloubeva O, Matous J, Javaid M, Harris C, Zheng M, Dimopoulos MA. Neurotoxicity of bortezomib therapy in multiple myeloma: a single-center experience and review of the literature. *Cancer*. 2005 Nov 15;104(10):2442-9. doi: 10.1002/cncr.21496. PMID: 16247775.