Proceedings of the 5th International Scientific and Practical Conference «Society and Science: Interconnection»
(February 16-18, 2025).
Porto, Portugal

No 235

MEDICINE AND PHARMACY

Патогенетично обгрунтована корекція та намагання запобігти розвитку нейротоксичності внаслідок застосування хіміотерапевтичних препаратів

Кулинич Галія Богданівна[1]

[1] кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри гістології, цитології та ембріології;
Івано-Франківський національний медичний університет; Україна

Анотація. Наведено огляд даних літератури стосовно перспектив складання ефективних схем профілактики та/або запобігання розвитку периферичної нейропатії, індукованої хіміотерапією. Авторка навела дані про окремі клінічні рандомізовані дослідження, які демонструють використання досліджуваних препаратів для профілактики периферичної нейропатії, індукованої хіміотерапією, демонструючи багатообіцяючі докази їх ефективності. Нею наведені окремі дані щодо клінічних рандомізованих контрольованих досліджень ефективності окремих фармакологічних сполук стосовно намагань запобігти розвиткові периферичної нейропатії, індукованої хіміотерапією. Проте, аналіз наявних в наукових виданнях даних не виявив перспектив зниження ризику розвитку периферичної нейропатії, індукованої хіміотерапією, при проведенні курсів хіміотерапії в онкологічних хворих та лікування проявів периферичних нейропатій, ініційованих за вказаних умов. Авторка висловлює, що в цьому вона бачить «нішу» для проведення експериментальних досліджень, які в разі досягнення бажаного результату дадуть статистично обраховані валідні дані стосовно комплексних схем профілактики розвитку та/або фармакологічного лікування периферичної нейропатії, індукованої хіміотерапією.
Ключові слова: *хіміотерапія, нейротоксичність, профілактиак, ліуквання, патофізіологічні механізми, патогенетично обумовлена фармакологічна корекція.*

Периферичні нейропатії у онкологічних хворих найчастіше викликані нейротоксичними хіміотерапевтичними речовинами – в таких випадках йдеться про так звану периферичну нейропатію, індуковану хіміотерапією (ПНІХ) [1-4]. Індукована хіміотерапією периферична нейропатія часто є болісним побічним ефектом, що вимушує зменшити дозування вжитої хіміотерапевтичної сполуки. Проте, поширеність ПНІХ, ймовірно, зростатиме завдяки прогресу, досягнутому у виживанні хворих на рак пацієнтів. У 30-40% пацієнтів, які

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

отримують нейротоксичну хіміотерапію, ПНІХ є поширеною клінічною проблемою [5, 6]. Кілька класичних хіміопрепаратів (платина, алкалоїди барвінку, таксани) здатні ініціювати ПНІХ [2-4, 7].

На жаль, не існує профілактичних методів лікування ПНІХ [8]. Складно зрозуміти, чому препарати, спрямовані на знищення ракових клітин, що швидко діляться, також націлені на постмітотичні нейрони, які взагалі не підпадають під процес поділу. Розробка профілактичних або лікувальних схем ПНІХ є складним завданням, яке ускладнюється ще й занепокоєнням ймовірного зниження ефективності хіміотерапевтичного ефекту. Профілактичні та/або лікувальні напрямки мають залежати або від відділення механізму нейротоксичності від механізму цитотоксичності раку, або від ідентифікації клітинних властивостей, унікальних для нейрональних клітин (наприклад, сенситизація рецепторів до чинників росту нейронів). Незважаючи на триваючі експериментально-клінічні зусилля, відсутні теперішнім часом ефективні терапевтичні або профілактичні підходи щодо усунення або корекції ПНІХ.

Мета роботи – огляд існуючих в сучасній науковій літературі даних стосовно стратегії запобігання або лікування периферичної нейропатії, індукованої хіміотерапією, на прикладі хіміотерапевтичних препаратів групи таксанів.

Існують дані про окремі клінічні рандомізовані дослідження, які демонструють використання досліджуваних препаратів для профілактики ПНІХ, демонструючи багатообіцяючі докази їх ефективності. З їх числа доцільно, на наш погляд, розглянути наступні групи.

1. Протисудомні препарати.

Доведено здатність прегабаліну та габапентину пригнічувати вираженість невропатичного болю. Проте, рандомізоване подвійне сліпе клінічне пілотне дослідження з використання прегабаліну для профілактики ПНІХ не виявило суттєвої різниці у вираженості больового синдрому між контрольною групою та у пацієнтів, які отримували прегабалін [9].

В іншому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні 40 пацієнтів з раком молочної залози були випадковим чином розподілені на групи з прийомом габапентину або плацебо [10]. У пацієнтів, які приймали габапентін вираженість нейропатії реєструвалася найнижчою, переважно 1 ступеня, без повідомлень про випадки більш клінічно вираженої нейропатії. Введення габапентіну пацієнтам після чотирьох циклів паклітакселу відновлювало швидкість проведення

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

збудження по ікроножному нерву та по для малогомілковому нерву.

2. Вітаміни.

Нейропротекторну дію вітаміну Е оцінювали у трьох рандомізованих контрольних дослідженнях, в яких захворюваність на ПНІХ та модифіковану периферичну нейропатію були суттєво нижчими. Прояви нейротоксичності були більш вираженими у контрольній групі пацієнтів, ніж у тих хворих, які отримували вітамін Е [11].

Уведення комплексу вітамінів групи В при спільному застосуванні з хіміотерапевтичним препаратами не виявило ефективності в аспекті розвитку ПНІХ [12].

3. Протеїни

Рандомізоване контрольоване дослідження з вивчення ефективності глутаміну при ПНІХ виявило здатність цього препарату зменшувати вираженість нейропатії через шість місяців, коли відзначали 10% пацієнтів із ПНІХ 3 степеня вираженості та у 20% пацієнтів жодних симптомів ПНІХ не було виявлено. Але при цьому були відсутні розбіжності між хворими, яким проводили хіміотерапію паклітакселом, та пацієнтами, яким уводили глутамін [13].

В іншому подвійному сліпому дослідженні було виявлено неефективність обраного режиму дозування глутамату у профілактиці ПНІХ. Відзначаєтьсяя при цьому, що симптоми нейротоксичності в групі пацієнтів, які отримували глутамат, мали тенденцію до зменшення вираженості [14].

Подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження не виявило профілактичної ефективності глутатіону при індукованих паклітакселом/карбоплатиною периферичних нефропатіях [15].

4. Цитокіни

Ще одне подвійне сліпе рандомізоване контрольоване дослідження виявило індиферентність рекомбінантного фактору інгібування лейкемії людини при периферичній нейропатії, індукованій карбоплатином/паклітакселом [16].

5. Антидепресанти

Ефективність дулоксетину було оцінено в подвійному сліпому рандомізованому контрольованому дослідженні з метою запобігання ПНІХ. За даними опитувальника нейротоксичності пацієнта були отримані порівняльні фактичні дані, які засвідчили клінічні та електрофізіологічні ознаки зменшення вираженості ПНІХ у групі хворих, які отримували дулоксетин. Отже, було зроблено висновок, що дулоксетин може бути корисним в аспекті профілактики ПНІХ у пацієнтів з раком молочної

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

залози [17].

6. Інгібітори фосфодіестерази

При з'ясуванні профілактичної ефективності цилостазолу при ПНІХ було доведено його суттєвий вплив у зменшенні вираженості периферичної нейропатії 2 і 3 ступеня вираженості [18].

7. Антагоністи H_2 гістамінових рецепторів

Було проведено рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження з метою оцінки ефективності лафутидину в профілактиці ПНІХ. Отримані результати не виявили вираженої клінічної ефективності лафутидину у зменшенні вираженості невралгії, периферичної сенсорної нейропатії, тощо [19].

8. Нестероїдні протизапальні сполуки.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є конкурентними інгібіторами ЦОГ, яка перетворює арахідонову кислоту у простагландин. НПЗП, які безпосередньо пригнічують активність ЦОГ-2 [20], ефективно гальмують активність прозапальних патобіохімічних механізмів та сприяють покращенню симптомів експериментальної депресії, шизофренії, афективного розладу та обсесивно-компульсивного розладу [21]. Були проведені дослідження для підтвердження зв'язку між хронічним запаленням і психічними розладами, вираженість яких було значно зменшено завдяки застосуванню інгібіторів ЦОГ-2 - целекоксибу, рофекоксибу і еторикоксибу. Доведено, що інгибітори ЦОГ-2 значно підвищують ризик інфаркту та інсульту, що вимагає обережного підходу до застосування препарату, і деякі препарати були скасовані [21, 22].

В свою чергу, є дані, що одними із патофізіологічних механізмів ПНІХ є розвиток нейрозапалення, що з патофізіологічної точки зору висвітлює перспективи тестування нейропротекторних ефектів фармакологічних сполук, яким притаманні протизапальні ефекти [23, 24]. При цьому є обмаль подібних експериментальних досліджень за умов ініційованої хіміотерапією периферичної нейропатії та, відповідно, клінічних спостережень також.

Таким чином, аналіз наявних в наукових виданнях даних не виявив перспектив зниження ризику розвитку ПНІХ при проведенні курсів хіміотерапії в онкологічних хворих та лікування проявів периферичних нейропатій, ініційованих за вказаних умов.

Ми можемо обговорювати причини подібного стану, який склався. Потенційні труднощі в багатьох клінічних випробуваннях стосовно дослідження профілактики ПНІХ, включають незначні за об'ємом клінічні групи, відсутність

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

контрольних груп та/або груп плацебо, різні режими дозування досліджуваних речовин, нестандартизовані визначення та різні клінічні, візуальні та електрофізіологічні оцінки ПНІХ та залучення до вказаних контрольованих досліджень різних онкологічних пацієнтів, які отримують різні протоколи хіміотерапії.

Зазначені фактори обмежують можливість узагальнення, аналізу та інтерпретації результатів дослідження. Ми згодні з думкою окремих дослідників, що для подолання означених труднощів слід застосовувати однакову адекватну статистичну оцінку отриманих результатів. Стандартизація об'єктивних оцінок нейропатії та визначення клінічно значущої ПНІХ у дослідженнях уможливить порівняння між дослідженнями, які проходять незалежно.

В свою чергу, ми бачимо в цьому «нішу» для проведення експериментальних досліджень, які в разі досягнення бажаного результату дадуть статистично обраховані валідні дані стосовно комплексних схем профілактики розвитку та/або фармакологічного лікування ПНІХ. Наведені вище групи та класи ймовірних потенційних нейропротекторних фармакологічних речовин мають всі шанси бути протестовані за експериментальних умов і в разі отримання позитивних результатів всі це може слугувати експериментальним підґрунтям доцільності тестування їх профілактичної та/або терапевтичної ефективності в клінічних умовах.

Висновки.

На сьогоднішній день відсутні ефективні схеми профілактики та/або лікування периферичної нейропатії, індукованої хіміотерапією.

Існують дані про окремі клінічні рандомізовані дослідження, які демонструють використання досліджуваних препаратів для профілактики ПНІХ, демонструючи багатообіцяючі докази їх ефективності. З їх числа можна вказати протисудомні препарати, вітаміни, протеїни, цитокіним, антидепресанти тощо, нейропротекторна ефективність яких не є вираженою.

Аналіз наявних в наукових виданнях даних не виявив перспектив зниження ризику розвитку периферичної нейропатії, індукованої хіміотерапією, при проведенні курсів хіміотерапії в онкологічних хворих та лікування проявів периферичних нейропатій, ініційованих за вказаних умов.

Ми бачимо в цьому «нішу» для проведення експериментальних досліджень, які в разі досягнення бажаного результату дадуть статистично обраховані валідні дані стосовно комплексних схем профілактики розвитку та/або фармакологічного лікування

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

периферичної нейропатії, індукованої хіміотерапією.

В разі отримання позитивних результатів всі це може слугувати експериментальним підґрунтям доцільності тестування їх профілактичної та/або терапевтичної ефективності в клінічних умовах.

References:

[1] Banach M, Juranek JK, Zygulska AL. Chemotherapy-induced Neuropathies-A Growing Problem for Patients and Health Care Providers. Brain Behav. 2017; 7(1): e00558.
[2] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. Cancer Journal for Clinicians. 2020; 70: 7-30.
[3] Was H, Borkowska A, Bagues A, Tu L, Liu JYH, Lu Z et al. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Neurotoxicity. Front Pharmacol. 2022; 13: 750507.
[4] Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, Wrzosek A, Mika J, Wordliczek J. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. Int J Mol Sci. 2019; 20: 1451.
[5] Hershman DL, Weimer LH, Wang A. Association between patient reported outcomes and quantitative sensory tests for measuring long-term neurotoxicity in breast cancer survivors treated with adjuvant paclitaxel chemotherapy. Breast Cancer Res Treat. 2011; 125: 767-774.
[6] Cavaletti G, Zanna C. Current status and future prospects for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. Eur J Cancer. 2002; 38: 1832-1837.
[7] Кузнєцова ОВ, Степула ВВ, Нікель Б, Шандра ОА, Васьянов РС. Дослідження порівняльної нейротоксичності за умов застосування різних протипухлинних препаратів. Одеський медичний журнал. 2005; 3: 21-25.
[8] Majithia N, Temkin SM, Ruddy KJ, Beutler AS, Hershman DL, Loprinzi CL. National Cancer Institute-supported chemotherapy-induced peripheral neuropathy trials: outcomes and lessons. Support Care Cancer. 2016; 24 (3): 1439-1447.
[9] Shinde SS, Seisler D, Soori G, Atherton PJ, Pachman DR, Lafky J. et al. Can pregabalin prevent paclitaxel-associated neuropathy? - an ACCRU pilot trial. Support Care Cancer. 2016; 24(2): 547-553.
[10] Aghili M, Zare M, Mousavi N, Ghalehtaki R, Sotoudeh S, Kalaghchi B. et al. Efficacy of gabapentin for the prevention of paclitaxel induced peripheral neuropathy: a randomized placebo controlled clinical trial. Breast J. 2019; 25 (2): 226-231.
[11] Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Ellul J, Papapetropoulos S, Katsoulas G. et al. Vitamin E for prophylaxis against chemotherapy-induced neuropathy: a randomized controlled trial. Neurology. 2005; 64(1): 26-31
[12] Schloss JM, Colosimo M, Airey C, Masci P, Linnane AW, Vitetta L. A randomised, placebo-controlled trial assessing the efficacy of an oral B group vitamin in preventing the development of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). Support Care Cancer. 2017; 25(1): 195-204.
[13] Abbas W, Rao RR, Agarwal A, Saha R, Bajpai P, Qureshi S, Mittal A.

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

Incidence of neuropathy with weekly paclitaxel and role of oral glutamine supplementation for prevention of paclitaxel induced peripheral neuropathy randomized controlled trial. Indian J Med Paediatr Oncol. 2018; 39(3): 339-348.
[14] Loven D, Levavi H, Sabach G, Zart R, Andras M, Fishman A. et al. Long-term glutamate supplementation failed to protect against peripheral neurotoxicity of paclitaxel. Eur J Cancer Care (Engl).2009; 18(1): 78-83.
[15] Leal AD, Qin R, Atherton PJ, Haluska P, Behrens RJ, Tiber CH. et al. North Central Cancer Treatment Group/Alliance trial N08CA-the use of glutathione for prevention of paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cancer. 2014; 120 (12): 1890-1897.
[16] Davis ID, Kiers L, MacGregor L, Quinn M, Arezzo J, Green M. et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase ii trial of recombinant human leukemia inhibitory factor (rhuLIF, Emfilermin, AM424) to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Clin Cancer Res. 2005; 11(5):1 890-1898.
[17] Aghabozorgi R, Hesam M, Zahed G, Babaee M, Hashemi M, Rayegani SM. Efficacy of Duloxetine on electrodiagnostic findings of Paclitaxelinduced peripheral neuropathy, does it have a prophylactic effect? A randomized clinical trial. Anticancer Drugs. 2023; 34(5): 680-685.
[18] Haroun EA, Mansour NO, Eltantawy A, Shams MEE. Effect of cilostazol on preventing paclitaxel-induced neuropathy in patients with breast cancer: a randomized controlled trial. Pharmacotherapy. 2023; 43(9): 872-882.
[19] Cho K, Saikawa H, Hashimoto T, Katagiri H, Owada Y, Yakuwa K. et al. A randomized trial to evaluate the preventive effect of lafutidine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients treated with carboplatin and paclitaxel for lung cancer. Ann Palliat Med. 2023; 12(6):1136-1145.
[20] Sethi R, Gomez-Coronado N, Walker AJ, Robertson OD, Agustini B, Berk M. et al. Neurobiology and Therapeutic Potential of Cyclooxygenase-2 (COX-2) Inhibitors for Inflammation in Neuropsychiatric Disorders. Front. Psychiatry. 2019; 10: 605.
[21] Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA et al. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs: An update for clinicians: A scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2007; 115: 1634-1642.
[22] Schmidt FM, Kirkby KC, Lichtblau N. Inflammation and Immune Regulation as Potential Drug Targets in Antidepressant Treatment. Curr. Neuropharmacol. 2016; 14: 674-687.
[23] Клименко МО. Низькоступеневе дифузне хронічне запалення. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2022; 3(69): 7-19.
[24] Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. Physiology. Vinnytsia : Nova Knyha, 2016: 722.

This work is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).