

УДК 616

doi:10.18720/SPBPU/2/id22-286

Григорий Алексеевич Чиж
Дарья Сергеевна Орлова
Иван Владимирович Рыков
Алим Баширович Эльмурзаев
Сергей Олегович Кузин

*Федеральное государственное бюджетное учреждение
здравоохранения Санкт-Петербургская клиническая
больница Российской академии наук,
г. Санкт-Петербург*

ПОИСК НОВЫХ ПУТЕЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ХИМИОТЕРАПИЮ

Аннотация. В работе освещаются причины, механизмы и сроки появления химиотерапия – индуцированной полинейропатии (ХИПН) среди пациентов с онкопатологией, получающих химиотерапию. Возможности медикаментозной коррекции ХИПН на сегодняшний день ограничены и недостаточно изучены.

С учетом высокой распространенности и стойкого характера ХИПН, сопряженного с ней снижения качества жизни пациентов, необходим поиск и внедрение новых способов медикаментозной коррекции данного нежелательного явления. Обсуждается целесообразность изучения эффективности тиоктовой кислоты как метода медикаментозной коррекции ХИПН.

Ключевые слова: полинейропатия, сенсорная нейропатия, химиотерапия, тиоктовая кислота, ХИПН.

Grigoriy A. Chizh

Darya S. Orlova

Ivan V. Rykov

Alim B. El'murzaev

Sergey O. Kuzin

*Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences,
Saint-Petersburg*

SEARCH OF NEWWAYS FOR TREATMENT OF PERIPHERAL NEUROPATHY IN CANCER PATIENTS DURING CHEMOTHERAPY

Abstract. The article highlight scause, mechanisms and timing of occurrence of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) among cancer patients during chemotherapy. Today capabilities of medical correction of CIPN are restricted and insufficiently studied.

It is very important to find and implement new methods of treatment of CIPN because of high prevalence and long – term negative impact on quality of cancer patient's life. In this article we have discussed possible benefits of studying thioctic acid efficacy in CIPN treatment.

Keywords: polyneuropathy, sensory neuropathy, chemotherapy, thioctic acid, CIPN.

За последнее десятилетие стандарты лечения онкологических пациентов сильно изменились, благодаря внедрению новых вариантов противоопухолевой терапии – таргетной и иммунотерапии. Несмотря на это, химиотерапия остается важной и незаменимой составляющей лекарственной терапии наиболее распространенных заболеваний – рака толстой кишки, предстательной железы и молочной железы, а также онкогинекологических заболеваний. [1]

Большинство пациентов в ходе химиотерапевтического лечения испытывают нежелательные явления. Одним из наиболее частых нежелательных явлений выступает химиоиндуцированная периферическая нейропатия (ХИПН).

Причины и сроки возникновения ХИПН. ХИПН описана при применении множества препаратов, обладающих разными механизмами противоопухолевого действия. Наиболее часто описания ХИПН относятся к препаратам платины (оксалиплатин, карбоплатин, цисплатин), таксанов (доцетаксел, паклитаксел, кабазитаксел) и винкаалкалоидам (винбластин, винкристин, винорелбин). Однако, существуют немногочисленные описания периферической нейротоксичности, связанной с применением фторпиримидинов [2–4].

Механизмы реализации ХИПН и «точка поражения» при различных химиотерапевтических режимах неодинаковая, а детально патогенез ХИПН лишь продолжает изучаться. Наиболее известен патогенез ХИПН при использовании оксалиплатина:

– оксалиплатин аккумулируется в телах нейронах чувствительных ганглиев через ОСТ-белки – переносчики органических катионов [5];

– в нейронах оксалиплатин инактивирует натриевые каналы, чем компенсаторно заставляет нейроны экспрессировать TPRM и VGKC-каналы. Это и лежит в основе таких явлений, как парастезия, холодовая гиперестезия и нейропатическая боль;

– оксалиплатин нарушает биоэнергетику нейронов за счет повреждения митохондриальной ДНК и угнетения работы электрон-транспортной цепи [6]. Потенциально, это путь к апоптозу нейронов и необратимости неврологических нарушений;

– на определенном этапе присоединяется повреждение воспалительного иммуноопосредованного генеза (по видимому, через DAMP-опосредованные механизмы).

Также достаточно известен механизм развития нейропатии в отношении таксанов:

– паклитаксел способен связываться с Toll-likereceptor 4 на поверхности мембраны макрофагов, что служит пусковым механизмом для продукции провоспалительных цитокинов [7]. Это позволяет рассматривать нейровоспалительный компонент как один из ключевых и ранних патогенетических элементов таксан-индуцированной нейропатии. Причем в большей степени, чем для платино-индуцированной нейропатии;

– в рамках доклинических экспериментов, паклитаксел повышает экспрессию потенциал-зависимых кальциевых каналов (Cv) 3.2, натриевых каналов, что ведет к росту амплитуды кальциевого тока [7, 8]. Неминуемо это приводит к снижению порога возбудимости сенсорных нейронов, что потенциально объясняет явление парестезии и нейропатической боли;

– как и оксалиплатин, таксаны нарушают биоэнергетику нейронов и блокируют функционирование электрон-транспортной цепи [6];

– таксаны нарушают полимеризацию микротрубочек – структурной основы аксонального транспорта в нейронах [9].

ХИПН является кумулятивным явлением, т. е. возникающим и усугубляющимся по мере увеличения количества проведенных циклов химиотерапии. Об этом свидетельствуют ряд данных:

– при достижении суммарной дозы оксалиплатина в 850 мг/м^2 , нейропатия grade 2 – 3 встречается у 12 – 18 пациентов из ста, а при достижении $1000 – 1150 \text{ мг/м}^2$ – у половины пациентов [3, 10];

– в отношении цисплатина, суммарная доза, в среднем, оказывается сравнительно высокой – около 350 мг/м^2 [13];

– появление ХИПН описано при достижении кумулятивной дозы паклитаксела в 300 мг/м^2 , доцетаксела – в 100 мг/м^2 , т. е. по мере проведения двух циклов таксан – содержащей химиотерапии [11, 12];

– достижение кумулятивной дозы в $2–6 \text{ мг/м}^2$ при применении винкристина также приводит к развитию сенсорной нейропатии [12].

Нейропатия и влияние на качество жизни пациентов. ХИПН представляет собой последствие химиотерапевтического лечения, способное значительно снизить качество жизни пациентов и даже стать причиной отказа пациентов от лечения. Это делает ХИПН дозу лимитирующим осложнением.

Несмотря на то, что у большинства пациентов, ХИПН постепенно разрешается по мере окончания химиотерапевтического лечения, у части пациентов те или иные проявления ХИПН могут сохраняться длительное время после окончания противоопухолевого лечения [10, 13]:

– об этом свидетельствуют ограниченные по своей выборке ($N = 108$) данные SR Park et al., согласно которым у 79 % пациентов сохраняются резидуальные проявления сенсорной нейропатии спустя 29 месяцев после окончания лечения оксалиплатином [14];

– о сохранении резидуальных проявлений нейропатии 3 степени у 26 % пациентов спустя 28 месяцев было сообщено A de Gramont et al. [10];

– похожие данные отмечались в исследовании NSABP C-07, где явления нейропатии спустя 18 месяцев от окончания лечения сохранялись у 22 % пациентов [15];

– до 44 % пациенток с II–III стадиями рака молочной железы отмечали сохранение периферической нейропатии спустя два года после окончания лечения с применением таксан-содержащей химиотерапии [14].

Столь высокая распространенность нейропатии и стойкость сохраняющихся нарушений даже спустя месяцы после окончания лекарственного лечения заставляет искать пути медикаментозной профилактики и лечения ХИПН.

Возможности медикаментозной коррекции. Несмотря на актуальность и распространенность проблемы ХИПН, эффективные методы медикаментозной профилактики данного осложнения отсутствуют, вопреки большому количеству исследований, проведенных по этому поводу [16].

Дулоксетин в лечении ХИПН. Наиболее крупные данные в отношении возможностей медикаментозной коррекции уже развившейся ХИПН получены в отношении дулоксетина в плацебо-контролируемом исследовании с участием 231 пациента с ХИПН, проведенного Ellen M. Lavoie Smith et al. и опубликованного в 2013 году (рис. 1) [17].

В данном исследовании применение дулоксетина в течение пяти недель способствовало снижению выраженности болевого компонента ХИПН: 59 % пациентов, получавших дулоксетин, по сравнению с 38 % пациентов, получавших плацебо, сообщили об уменьшении боли.

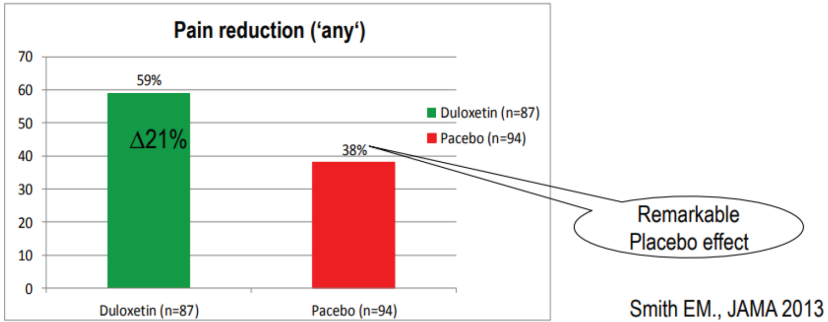


Рис. 1. Эффективность дулоксетина при ХИПН в сравнении с плацебо*

* Иллюстрация из исследования Ellen M. Lavoie Smith et al., [17] в котором оценивалась эффективность дулоксетина при ХИПН в сравнении с плацебо. Графически отражена степень уменьшения выраженности боли (pain reduction) при применении дулоксетина (duloxetine) в сравнении с плацебо (placebo). Различия в выраженности противоболевого эффекта составляли 21 % в пользу дулоксетина. Между тем, отмечается замечательный эффект при применении плацебо (remarkable placebo effect) в виде исчезновения или уменьшения выраженности боли у 38 % пациентов; n – количество пациентов в группе дулоксетина (87) и плацебо (94).

Помимо этого, дулоксетин сравнивался с венлафаксином в двойном заслепленном рандомизированном исследовании, где продемонстрировал преимущество в более выраженном снижении нейропатической боли и моторных нарушений [18].

Результаты данных исследований обусловили включение дулоксетина в рекомендации Европейского общества медицинской онкологии по коррекции ХИПН и сделали его стандартной терапевтической опцией при данном нежелательном явлении [16].

Рекомендации же на русском языке в отношении коррекции ХИПН отсутствуют. Что свидетельствует о необходимости поиска новых терапевтических возможностей при нейропатии. Одним из препаратов, в отношении которого есть данные о потенциальной эффективности при ХИПН, является тиоктовая кислота.

Тиоктовая кислота (альфа-липоевая кислота). Роль тиоктовой кислоты при ХИПН также изучалась в нескольких исследованиях:

– впервые потенциальная польза тиоктовой кислоты была продемонстрирована в пилотном исследовании C Gedlicka в 2002 году, где у 8 из 15 пациентов на фоне введения тиоктовой кислоты (сначала 600 мг в/в капельно 1 раз в неделю на протяжении 3–5-ти недель, далее – 600 мг 3 раза в день перорально) отмечалось снижение тяжести ХИПН, вызванной оксалиплатином [19];

– однако, в исследовании, проведенным Ying Guo et al, пероральное введение тиоктовой кислоты в дозе 1800 мг/сут до 24 недель в сравнении с плацебо, не привело к статистически значимой редукции симптомов ХИПН. Между тем, ограничением в интерпретации исследования выступает высокая доля пациентов (71 %), не завершивших курс лечения тиоктовой кислотой [20];

– в исследовании, проведенным Zheng ZG et al., тиоктовая кислота в сочетании с мекобаламином сравнивалась с плацебо и мекобаламином среди 127 пациентов с ХИПН. В течение двух недель от начала лечения, в группе с тиоктовой кислотой отмечалась редукция проявлений ХИПН по сравнению с группой контроля: 80,95 % (51/63) против 47,62 % (30/63). Примечательным в отношении данного исследования стало то, что тиоктовая кислота вводилась внутривенно ежедневно в дозе 600 мг, что возможно демонстрирует значимость фармакокинетики в отношении достижения положительного эффекта при ХИПН [21].

Однако, представленных данных недостаточно для однозначного суждения о эффективности тиоктовой кислоты у пациентов с ХИПН. Для верификации эффективности препарата – необходимо проведение проспективных рандомизированных исследований, в которых тиоктацид сравнивался бы с дулоксетином (группа контроля) и с комбинацией данных препаратов.

Список литературы

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J Clin. 2021 Jan;71(1):7-33. doi: 10.3322/caac.21654. Epub 2021 Jan 12. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2021 Jul;71(4):359. PMID: 33433946.

2. **Burgess J., Ferdousi M., Gosal D. et al.** Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. *OncolTher* 9, 385–450 (2021). <https://doi.org/10.1007/s40487-021-00168-y>

3. **Fortuna M, Tavcar P, Sonc M, Virant I, Kovacevic M, Rozman S, Eberl A, Dolenc J.** 5PSQ-056 Evaluation of oxaliplatin-specific neurotoxicity based on total cumulative dose. *Eur J Hosp Pharm.* 2018 Mar 2;25(Suppl 1):A190–1. doi: 10.1136/ejhpharm-2018-eahpconf.410. PMID: PMC7535812.

4. **Werbrouck BF, Pauwels WJ, De Bleecker JL.** A case of 5-fluorouracil-induced peripheral neuropathy. *ClinToxicol (Phila).* 2008 Mar;46(3):264–6. doi: 10.1080/15563650701438763. PMID: 18344111.

5. **Sprowl JA, Ciarimboli G, Lancaster CS, Giovinazzo H, Gibson AA, Du G, Janke LJ, Cavalletti G, Shields AF, Sparreboom A.** Oxaliplatin-induced neurotoxicity is dependent on the organic cation transporter OCT2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013 Jul 2;110(27):11199–204. doi: 10.1073/pnas.1305321110. Epub 2013 Jun 17.

6. **Zheng H, Xiao WH, Bennett GJ.** Functional deficits in peripheral nerve mitochondria in rats with paclitaxel- and oxaliplatin-evoked painful peripheral neuropathy. *ExpNeurol.* 2011 Dec;232(2):154–61. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.08.016. Epub 2011 Aug 30

7. **Vázquez-Carballo C, Guerrero-Hue M, García-Caballero C, Rayego-Mateos S, Opazo-Ríos L, Morgado-Pascual JL, Herencia-Bellido C, Vallejo-Mudarra M, Cortegano I, Gaspar ML, de Andrés B, Egido J, Moreno JA.** Toll-Like Receptors in Acute Kidney Injury. *Int J Mol Sci.* 2021 Jan 15;22(2):816. doi: 10.3390/ijms22020816.

8. **Krukowski K, Ma J, Golonzhka O, Laumet GO, Gutti T, van Duzer JH, Mazitschek R, Jarpe MB, Heijnen CJ, Kavelaars A.** HDAC6 inhibition effectively reverses chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Pain.* 2017 Jun;158(6):1126–1137. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000893. PMID: 28267067; PMID: PMC5435512.

9. **Nicolini G, Monfrini M, Scuteri A.** Axonal Transport Impairment in Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Toxics.* 2015 Aug 7;3(3):322–341. doi: 10.3390/toxics3030322. PMID: 29051467; PMID: PMC5606679.

10. **de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, Boni C, Cortes-Funes H, Cervantes A, Freyer G, Papamichael D, Le Bail N, Louvet C, Hendlér D, de Braud F, Wilson C, Morvan F, Bonetti A.** Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J ClinOncol.* 2000 Aug;18(16):2938–47. doi: 10.1200/JCO.2000.18.16.2938. PMID: 10944126.

11. **Forsyth PA, Balmaceda C, Peterson K, Seidman AD, Brasher P, DeAngelis LM.** Prospective study of paclitaxel-induced peripheral neuropathy

with quantitative sensory testing. *J Neurooncol.* 1997 Oct;35(1):47-53. doi: 10.1023/a:1005805907311. PMID: 9266440.

12. **Park SB, Goldstein D, Krishnan AV, Lin CS, Friedlander ML, Cassidy J, Koltzenburg M, Kiernan MC.** Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a critical analysis. *CA Cancer J Clin.* 2013 Nov-Dec;63(6):419-37. doi: 10.3322/caac.21204. PMID: 24590861.

13. **Mols F, Beijers T, Lemmens V, van den Hurk CJ, Vreugdenhil G, van de Poll-Franse LV.** Chemotherapy-induced neuropathy and its association with quality of life among 2- to 11-year colorectal cancer survivors: results from the population-based PROFILES registry. *J ClinOncol.* 2013 Jul 20;31(21):2699-707. doi: 10.1200/JCO.2013.49.1514. Epub 2013 Jun 17. PMID: 23775951.

14. **Park SB, Lin CS, Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander ML, Kiernan MC.** Long-term neuropathy after oxaliplatin treatment: challenging the dictum of reversibility. *Oncologist.* 2011;16(5):708-16. doi: 10.1634/theoncologist.2010-0248. Epub 2011 Apr 8. PMID: 21478275; PMCID: PMC3228192.

15. **Land SR, Kopec JA, Cecchini RS, Ganz PA, Wieand HS, Colangelo LH, Murphy K, Kuebler JP, Seay TE, Needles BM, Bearden JD 3rd, Colman LK, Lanier KS, Pajon ER Jr, Cella D, Smith RE, O'Connell MJ, Costantino JP, Wolmark N.** Neurotoxicity from oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: NSABP C-07. *J ClinOncol.* 2007 Jun 1;25(16):2205-11. doi: 10.1200/JCO.2006.08.6652. Epub 2007 Apr 30. PMID: 17470850.

16. **Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, Haugnes HS, Jahn P, Le Rhun E, Preusser M, Scotté F, Taphoorn MJB, Jordan K;** ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; EONS Education Working Group. Electronic address: eons.secretariat@cancernurse.eu; EANO Guideline Committee. Electronic address: office@eano.eu. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO-EONS-EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *AnnOncol.* 2020 Oct;31(10):1306-1319. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.003. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32739407.

17. **Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N, Gilman PB, Shapiro CL;** Alliance for Clinical Trials in Oncology. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2013 Apr 3;309(13):1359-67. doi: 10.1001/jama.2013.2813. PMID: 23549581; PMCID: PMC3912515.

18. **Farshchian, N., Alavi, A., Heydarheydari, S.** et al. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral

neuropathy. *CancerChemothPharmacol* 82, 787–793 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00280-018-3664-y>

19. **Gedlicka C, Scheithauer W, Schüll B, Kornek GV.** Effective treatment of oxaliplatin-induced cumulative polyneuropathy with alpha-lipoic acid. *J Clin Oncol.* 2002 Aug 1;20(15):3359–61. doi: 10.1200/JCO.2002.99.502. PMID: 12149316.

20. **Guo Y, Jones D, Palmer JL, Forman A, Dakhil SR, Velasco MR, Weiss M, Gilman P, Mills GM, Noga SJ, Eng C, Overman MJ, Fisch MJ.** Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer.* 2014 May;22(5):1223–31. doi: 10.1007/s00520-013-2075-1. Epub 2013 Dec 22. PMID: 24362907; PMCID: PMC5924730.

21. **Dinicola S, Fuso A, Cucina A, Santiago-Reyes M, Verna R, Unfer V, Monastri G, Bizzarri M.** Natural products - alpha-lipoic acid and acetyl-L-carnitine - in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *EurRevMedPharmacolSci.* 2018 Jul;22(14):4739-4754. doi: 10.26355/eurrev_201807_15534. PMID: 30058711.

Сведения об авторах

Чиж Григорий Алексеевич, врач-онколог отделения онкологии, реабилитации и паллиативной помощи Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург

E-mail: ya.grisha234@yandex.ru

Орлова Дарья Сергеевна, врач-терапевт отделения онкологии, реабилитации и паллиативной помощи Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург

E-mail: doc_orlova@vk.ru

Рыков Иван Владимирович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкологии, реабилитации и паллиативного лечения Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург

E-mail: rykov.ivan@gmail.com

Эльмурзаев Алим Баширович, врач-онколог отделения онкологии, реабилитации и паллиативной помощи Федерального государственного

бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург

E-mail: el_alim@mail.ru

Кузин Сергей Олегович, врач-онколог отделения онкологии, реабилитации и паллиативной помощи Федерального государственного бюджетного учреждения здравоохранения Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург

E-mail: dr.kuzin@bk.ru

Grigory A. Chizh, Oncologist of the Department of Oncology, Rehabilitation and Palliative Treatment of the Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Saint-Petersburg

E-mail: ya.grisha234@yandex.ru

Daria S. Orlova, Therapist of the Department of Oncology, Rehabilitation and Palliative Treatment of the Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Saint-Petersburg

E-mail: doc_orlova@vk.ru

Ivan V. Rykov, Candidate of Sciences in Medicine, Head of the Department of Oncology, Rehabilitation and Palliative Treatment of the Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Saint-Petersburg

E-mail: rykov.ivan@gmail.com

Alim B. El'murzaev, Oncologist of the Department of Oncology, Rehabilitation and Palliative Treatment of the Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Saint-Petersburg

E-mail: el_alim@mail.ru

Kuzin Sergey Olegovich, Oncologist of the Department of Oncology, Rehabilitation and Palliative Treatment of the Saint-Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, Saint-Petersburg

E-mail: dr.kuzin@bk.ru