

І.С. Голотюк

С.І. Голотюк

Івано-Франківський
національний медичний
університет,
Івано-Франківськ, Україна

Ключові слова: паклітаксел,
хіміотерапія, нейропатія,
опитувальник, patient
neurotoxicity questionnaire,
альфа-ліпоєва кислота,
інгібітори ацетилхолінестерази.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ТА ІПІДАКРИНУ ГІДРОХЛОРИДУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПАКЛІТАКСЕЛ-ІНДУКОВАНОЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ ЗА ДАНИМИ ОПИТУВАЛЬНИКА PATIENT NEUROTOXICITY QUESTIONNAIRE

Мета: оцінити ефективність призначення комбінації препарату альфа-ліпоєвої кислоти та інгібітора ацетилхолінестерази (іпідакрину гідрохлориду) для запобігання розвитку та покращення перебігу паклітаксел-індукованої периферичної нейропатії у пацієнтів з раком молочної залози (РМЗ) за даними самоопитувальника Patient Neurotoxicity Questionnaire. **Об'єкт і методи:** 70 хворих на РМЗ T1–4N0–3M0–I, яким була показана поліхіміотерапія (ПХТ) за схемою АТ (паклітаксел, доксорубіцин) або ЕТ (паклітаксел, епірубіцин), рандомізовано у дві групи. Перша група (n=35) — хворі на РМЗ T1–4N0–3M0–I, які отримали 6 циклів ПХТ за схемами АТ або ЕТ у неoad'ювантному, ад'ювантному або паліативному режимі без застосування досліджуваної схеми профілактики нейропатії (альфа-ліпоєва кислота в комбінації з іпідакрину гідрохлоридом). Друга група (n = 35) — хворі на РМЗ T1–4N0–3M0–I, які отримали 6 циклів ПХТ за вказаними схемами із застосуванням досліджуваних засобів профілактики нейропатії. Пацієнтки заповнювали самоопитувальник Patient Neurotoxicity Questionnaire до початку хіміотерапії, після 3-го та 6-го циклів ПХТ. **Результати:** внаслідок застосування ПХТ у хворих виникала сенсорна та моторна периферична нейропатія верхніх та/або нижніх кінцівок, яка прогресувала з підвищенням кумулятивної дози. Сенсорна периферична нейропатія вищих ступенів тяжкості впливала на звичайну повсякденну діяльність пацієнтів. У першу чергу у хворих із паклітаксел-індукованою периферичною нейропатією виникали проблеми з тими видами повсякденної діяльності, які потребують залучення дрібної моторики. Під час порівняння результатів самоопитування пацієнтів досліджуваних груп встановлено статистично достовірне покращення у відповідях жінок з II групи (застосування досліджуваної схеми профілактики паклітаксел-індукованої периферичної нейропатії) порівняно з I групою стосовно симптомів сенсорної периферичної нейропатії, як після 3, так і 6 циклів ПХТ із паклітакселем — на 18,95% (p<0,05) та 31,42% (p<0,01) відповідно. Натомість, не спостерігали статистично достовірного покращення симптомів моторної периферичної нейропатії у хворих II групи, як після 3, так і 6 циклів ПХТ. **Висновки:** застосування препарату альфа-ліпоєвої кислоти в поєднанні з інгібітором ацетилхолінестерази (іпідакрину гідрохлорид) покращує перебіг паклітаксел-індукованої сенсорної периферичної нейропатії.

З часу встановлення протипухлинної активності на початку 1990-х років паклітаксел став одним із хіміопрепаратів, які найчастіше застосовують для лікування хворих на рак молочної залози (РМЗ), яєч-

ника та легені [1]. Механізм дії паклітакселу полягає у зв'язуванні з мікротрубочками цитоскелетного та веретеноподібного апарату пухлинних клітин, які за своєю структурою є фібрилярними полімера-

ми з мономерів альфа- і бета-тубуліну. Зв'язування таксанів з мікротрубочками призводить до їх агрегації в результаті гіперполяризації мономерів бета-тубуліну. Як наслідок — руйнуються мітотичні веретена, зупиняється цикл поділу клітини у фазах G0/G1 і G2/M та апоптоз клітин, що діляться. Результатом порушення функціонування мікротубулярного апарату клітини є не лише блокування процесу поділу, але і ушкодження скелету клітини, порушення її рухливості, внутрішньоклітинного транспорту та передачі трансмембранних сигналів [2]. Механізм нейротоксичності зумовлений дією препарату на мікротрубочки нейронів та шванівських клітин, що викликає аксональну дегенерацію та демієлінізацію [3]. Нейротоксичність паклітакселу посідає друге місце за частотою після гематологічних ускладнень, корекція яких доволі успішно проводиться за допомогою гранулоцитарних колонієстимулювальних факторів росту, у той час як токсичне ураження периферичних нервів залишається «ахілесовою п'ятою» хіміотерапії таксанами [4].

У більшості випадків паклітаксел-індукована периферична нейропатія (ППН) проявляється синдромом полінейропатії різного ступеня тяжкості. Типовими симптомами ППН є оніміння, парестезії і нейропатичний біль, а також алодинія або гіпералгезія, спричинені механічними чи тепловими подразниками [5]. Характерною для ППН є симетричність ураження, як правило, спочатку в кінчиках пальців ніг, а потім у пальцях рук, хоча нерідко сенсорна симптоматика з'являється одночасно на верхніх та нижніх кінцівках. У подальшому симптоми периферичної нейропатії поширюються у проксимальному напрямку на нижню поверхню стоп та долоні з розподілом за типом «панчохи та рукавиці» [6]. На відміну від сенсорної, моторна нейропатія не є частим ускладненням при хіміотерапії паклітакселем; вона спостерігається у пацієнтів, які отримують високі дози препарату. Як правило, моторна нейропатія характеризується м'язовою слабкістю, яка може проявлятися як проксимально, так і дистально [7].

Враховуючи наявність успіхів у розробці нових протипухлинних препаратів та підвищення показників виживаності пацієнтів онкологічного профілю, зацікавленість науковців все більше спрямовується на підвищення якості життя хворих, розробку новітніх засобів профілактики ускладнень та лікування у разі їх виникнення, у тому числі хіміотерапевтично-індукованої периферичної нейропатії (ХІПН). Таксани застосовують у якості першої лінії хіміотерапії при ранній, місцево-поширеній та метастатичній формах РМЗ. Оскільки РМЗ посідає перше місце у структурі захворюваності жінок на злоякісні новоутворення, питання якості життя пацієнток саме за цієї локалізації є надзвичайно актуальним [8].

На практиці лікування хворих із ХІПН носить симптоматичний характер, здебільшого є безуспішним і проводиться зазвичай вже за II ступеня нейро-

патії (помірного). Типовим шляхом попередження периферичної нейропатії є редукція попередньо запланованої дози паклітакселу або відмова від застосування таксанів, що, безумовно, впливає на потенціал лікування. Лікарські засоби, що застосовують при ХІПН є малоефективними та, більше того, викликають численні побічні ефекти. Пошук новітніх, більш дієвих методів профілактики та лікування є ускладненим, оскільки точний механізм ХІПН до кінця не з'ясований. Із 19 досліджуваних до цього часу препаратів для профілактики нейропатії жоден не показав стійких та системних клінічно значущих результатів у порівнянні з плацебо [9, 10].

Мета роботи: оцінити ефективність призначення комбінації препарату альфа-ліпоевої кислоти (АЛК) та інгібітора ацетилхолінестерази (іпідакрину гідрохлориду — ІГХ) для запобігання розвитку та покращення перебігу ППН у пацієнток з РМЗ за даними самоопитувальника Patient Neurotoxicity Questionnaire (PNQ).

ОБ'ЄКТ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Програма дослідження була схвалена комісією з питань біоетики Івано-Франківського національного медичного університету. Усі пацієнти надали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні. Діагноз «РМЗ» (код МКХ-10: C50) хворим було встановлено до моменту початку проведення спеціального лікування на підставі гістологічного підтвердження карциноми в біоптаті пухлини. У дослідження включали лише пацієнтів з відсутністю в анамнезі даних про проведення хіміотерапії нейротоксичними засобами, із загальним функціональним статусом за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (Eastern Cooperative Oncology Group ECOG) — не вище 1 та індексом активності за шкалою Карновського не нижче 80.

Критеріями виключення хворих у дослідження були: цукровий діабет будь-якого типу та тяжкості; відмова пацієнта брати участь у дослідженні; загальний тяжкий стан, зумовлений наявністю супутніх соматичних захворювань у стадії декомпенсації; індивідуальна непереносимість препаратів, що застосовувалися в дослідженні; наявність симптомів нейропатії до початку хіміотерапії; вертеброгенний больовий синдром; наявність тунельного синдрому, хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок.

У дослідженні брали участь 70 хворих на РМЗ T1–4N0–3M0–1, які перебували на стаціонарному лікуванні в Комунальному некомерційному підприємстві «Прикарпатський клінічний онкологічний центр Івано-Франківської обласної ради» у 2014–2022 рр. Усі пацієнтки отримали 6 циклів поліхіміотерапії (ПХТ) за схемами АТ чи ЕТ: паклітаксел 175 мг/м², 3-годинна інфузія + доксорубіцин 60 мг/м² (схема АТ), або паклітаксел в аналогічній дозі + епірубіцин 90 мг/м² (схема ЕТ) 1 раз на 3 тиж у неoad'ювантному, ад'ювантному або паліативному режимі.

Хворих було рандомізовано у 2 групи: 1-ша група (n = 35) — пацієнти, які отримували ПХТ без застосування препаратів для профілактики нейропатії; 2-га група (n = 35) — хворі, яким проводили профілактику нейропатії. Рандомізацію пацієнтів здійснювали випадковим чином методом конвертів у співвідношенні 1:1. Статистично значущої різниці між двома групами за віком, супутніми захворюваннями, стадіями РМЗ, складом та режимами проведеної ПХТ не виявлено.

Додатково обстежено групу практично здорових осіб (ПЗО) (n = 30). До цієї групи віднесено жінок, які не скаржилися на стан здоров'я, брали активну участь у трудовій діяльності, в анамнезі у них не було відмічено хронічних соматичних і неврологічних захворювань, під час обстеження не виявлено відхилень у неврологічному статусі.

Згідно з розробленою нами схемою профілактики ППН пацієнтки 2-ї групи перорально приймали препарат АЛК по 2 капсули (600 мг) 1 раз на добу зранку до вживання їжі в поєднанні з ІГХ — 1 таблетка (20 мг) 3 рази на добу під час хіміотерапії, за винятком 2 діб до та 4 діб після введення хіміопрепаратів у зв'язку з прийомом у ці дні препаратів супроводу та стандартної премедикації.

З метою оцінки отриманих результатів застосовували самоопитувальник PNQ. Його розроблено компанією BioNumerik Pharmaceuticals за участю Управління з контролю за харчовими продуктами та ліками США (FDA), яке ухвалило використання PNQ в якості одного з основних критеріїв оцінки ХІПН у онкологічних клінічних дослідженнях, що включа-

ють застосування хіміотерапії нейротоксичними препаратами [11]. У порівнянні із Загальними термінологічними критеріями побічних ефектів Національного інституту раку США (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events — NCI-CTCAE) опитувальник PNQ включає більший набір параметрів щодо визначення тяжкості нейропатії, оцінку впливу симптомів нейропатії на повсякденну діяльність [12, 13].

Самоопитувальник PNQ містить два запитання, перше стосується симптомів сенсорної периферичної нейропатії (оніміння, біль, поколювання у кистях рук та/або стопах), друге — проявів моторної нейропатії (слабкості у верхніх та/або нижніх кінцівках) (табл. 1).

Відповіді пацієнтів оцінюються балами від 1 до 5, при цьому відсутність симптомів відповідає 1 балу, легкі симптоми — 2, помірні симптоми — 3, симптоми від помірної до сильної інтенсивності — 4, тяжкі симптоми високої інтенсивності — 5. Загальна оцінка PNQ коливається від 2 до 10 балів, при цьому високий загальний бал відповідає тяжкій ХІПН. Також самоопитувальник PNQ передбачає розмежування між наявністю та відсутністю впливу ХІПН на визначені види повсякденної діяльності пацієнта. Ця межа «проходить» між ступенями C і D і відповідає відсутності (ступінь C або менше) або наявності (ступінь D або вище) нейросенсорних або нейромоторних симптомів, які викликають труднощі у здійсненні повсякденної діяльності хворим. Таким чином, пацієнтів, які вказують про ступінь тяжкості сенсорних або моторних симптомів D або E, про-

Таблиця 1

Самоопитувальник PNQ				
А	В	С	Д	Е
У мене немає оніміння, болю або поколювання у кистях рук або стопах	У мене легке поколювання, біль або оніміння у кистях рук або стопах. Це не створює труднощів у моїй щоденній життєдіяльності	У мене помірне поколювання, біль або оніміння у кистях рук або стопах. Це не створює труднощів у моїй щоденній життєдіяльності	У мене поколювання, біль або оніміння у кистях рук або стопах від помірної до сильної інтенсивності. Це перешкоджає моїй щоденній життєдіяльності	У мене сильне поколювання, біль або оніміння у кистях рук або стопах. Це повністю перешкоджає моїй щоденній життєдіяльності
А	В	С	Д	Е
У мене немає слабкості в руках або ногах	У мене легка слабкість в руках або ногах. Це не створює труднощів у моїй щоденній життєдіяльності	У мене помірна слабкість у руках або ногах. Це не створює труднощів у моїй щоденній життєдіяльності	У мене слабкість в руках або ногах від помірної до сильної інтенсивності. Це перешкоджає моїй щоденній життєдіяльності	У мене сильна важкість в руках або ногах. Це повністю перешкоджає моїй щоденній життєдіяльності

Таблиця 2

Додаткова інформація у самоопитувальнику PNQ про конкретні види повсякденної діяльності, які порушені у пацієнтів	
Будь ласка, вкажіть, розмістивши X у клітинці або написавши у порожній графі, якщо в результаті хіміотерапії було порушено якийсь із видів повсякденної діяльності. Якщо елемент не стосується вас, залиште поле порожнім	
☐ Користування ложкою	☐ Одягання та зняття контактних лінз
☐ Користування ножем	☐ Відкривання дверей
☐ Користування виделкою	☐ Використання сенсорного мобільного телефону
☐ Використання іншого посуду	☐ Застібання гудзиків
☐ Використання пульта дистанційного керування	☐ Здійснення важливих для мене повсякденних дій
☐ Закривання пряжки ременя	☐ Сон
☐ Піднімання сходами	☐ Набір тексту на клавіатурі
☐ Письмо	☐ Ходьба
☐ Одягання прикрас	☐ В'язання
☐ Шиття	☐ Робота
☐ Зав'язування краватки	☐ Зав'язування шнурків на взутті
Інше, будь ласка, вкажіть: _____	

сять позначити у списку, які саме види повсякденної діяльності порушуються в результаті хіміотерапії (табл. 2). Хворі заповнювали самоопитувальник PNQ до початку хіміотерапії, після 3-го та 6-го циклів ПХТ із застосуванням паклітакселу.

Для статистичної обробки матеріалу використовувалися ліцензійні пакети статистичного аналізу Microsoft Excel, зокрема програми описової статистики та графічного зображення. Статистичну значущість різниці даних у порівнюваних групах, враховуючи велику кількість спостережень і наближеність внаслідок цього до нормального розподілу, перевіряли на підставі обчислення коефіцієнта *t* (Ст'юдента) і визначення за таблицею точності безпомилкового прогнозу (*p*).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами самоопитувальника PNQ на запитання стосовно симптомів сенсорної периферичної нейропатії усі пацієнтки (100,0%) групи ПЗО, 1-ї та 2-ї груп до ПХТ із застосуванням паклітакселу вказали на відсутність відчуття болю, поколювання та оніміння в кистях рук та/або стопах. Під час порівняння відповідей пацієнток після 3 циклів ПХТ та даних до її початку ми спостерігали достовірно значуще зростання тяжкості симптомів сенсорної нейропатії у хворих 1-ї та 2-ї груп на 151,0 (*p* < 0,001) та 111,0% (*p* < 0,001) відповідно. При цьому середнє значення відповідей на запитання стосовно симптомів сенсорної нейропатії для пацієнток 1-ї групи після 3 циклів ПХТ становило $2,51 \pm 0,14$ на противагу $2,11 \pm 0,14$ балів для пацієнток 2-ї групи (табл. 3). Таким чином, порівнюючи середні значення відповідей стосовно сенсорних симптомів периферичної нейропатії після 3 циклів ПХТ, можна зробити висновок, що застосування препаратів АЛК та ІГХ

у пацієнток 2-ї групи порівняно з хворими 1-ї групи сприяло статистично достовірному покращенню (на 18,9%, *p* < 0,05). Після 6 циклів ПХТ спостерігали подальше зростання тяжкості сенсорних симптомів, при порівнянні з даними після 3 циклів у 1-й групі — на 46,6% (*p* < 0,01), у 2-й групі — на 32,7% (*p* < 0,01). При цьому середній показник симптомів сенсорної нейропатії у пацієнток 1-ї групи після 6 циклів ПХТ становив $3,68 \pm 0,14$, на противагу $2,80 \pm 0,20$ для хворих 2-ї групи. Таким чином, середнє значення сенсорних симптомів у пацієнток 2-ї групи після 6 циклів ПХТ порівняно з пацієнтками 1-ї групи статистично значущо покращилося (на 31,4%, *p* < 0,01).

На запитання стосовно симптомів моторної периферичної нейропатії усі пацієнтки (100,0%) груп ПЗО, 1-ї та 2-ї до ПХТ вказали на відсутність слабкості у верхніх та/або нижніх кінцівках. Під час порівняння відповідей пацієнток після 3 циклів ПХТ з даними до початку терапії ми спостерігали достовірно значуще зростання тяжкості моторних симптомів у хворих 1-ї та 2-ї груп: на 60,0% (*p* < 0,001) та 48,0% (*p* < 0,001) відповідно. При цьому середній показник симптомів моторної нейропатії для пацієнток 1-ї групи після 3 циклів ПХТ становив $1,60 \pm 0,09$ на противагу $1,48 \pm 0,08$ для хворих 2-ї групи. Таким чином, порівнюючи середні значення відповідей стосовно моторних симптомів після 3 циклів ПХТ досліджуваних груп, можна зробити висновок, що застосування препаратів АЛК та ІГХ зумовило статистично недостовірне покращення на 8,1% (*p* > 0,05) (табл. 4).

Після 6 циклів ПХТ тяжкість моторних симптомів у порівнянні з даними після 3 циклів статистично значуще зросла (на 53,1 (*p* < 0,001) у 1-й групі та на 46,6% (*p* < 0,001) — у 2-й групі). При цьому

Таблиця 3

Розподіл хворих у досліджуваних групах за ступенем тяжкості сенсорних симптомів

Ступінь тяжкості сенсорних симптомів за даними PNQ	Після 3 циклів ПХТ				Після 6 циклів ПХТ			
	1-ша група (n = 35)		2-га група (n = 35)		1-ша група (n = 35)		2-га група (n = 35)	
	абсолютне значення	<i>P</i> ± <i>m</i>	абсолютне значення	<i>P</i> ± <i>m</i>	абсолютне значення	<i>P</i> ± <i>m</i>	абсолютне значення	<i>P</i> ± <i>m</i>
0	3	$8,57 \pm 4,73$	10	$28,57 \pm 7,64^*$	0	$0,00 \pm 0,00$	8	$22,86 \pm 7,10^*$
I	17	$48,57 \pm 8,45$	12	$34,29 \pm 8,02$	2	$5,71 \pm 3,92^*$	4	$11,43 \pm 5,38^*$
II	9	$25,71 \pm 7,39$	12	$34,29 \pm 8,02$	14	$40,00 \pm 8,28$	11	$31,43 \pm 7,85$
III	6	$17,14 \pm 6,37$	1	$2,86 \pm 2,82^*$	12	$34,29 \pm 8,02$	11	$31,43 \pm 7,85^*$
IV	0	$0,00 \pm 0,00$	0	$0,00 \pm 0,00$	7	$20,00 \pm 6,76^*$	1	$2,86 \pm 2,82^*$

Примітки: *достовірність різниці показників досліджуваних груп з 1-ю групою після 3 циклів ПХТ (*p* < 0,05); * — достовірність різниці показників досліджуваних груп з 1-ю групою після 6 циклів ПХТ (*p* < 0,05); ^ — достовірність різниці показників досліджуваних груп з 2-ю групою після 3 циклів ПХТ (*p* < 0,05)

Таблиця 4

Розподіл хворих у досліджуваних групах за ступенем тяжкості моторних симптомів

Ступінь важкості моторних симптомів за даними PNQ	Після 3 циклів ПХТ				Після 6 циклів ПХТ			
	1-ша група (n = 35)		2-га група (n = 35)		1-ша група (n = 35)		2-га група (n = 35)	
	абсолютне значення	<i>P</i> ± <i>m</i>	абсолютне значення	<i>P</i> ± <i>m</i>	абсолютне значення	<i>P</i> ± <i>m</i>	абсолютне значення	<i>P</i> ± <i>m</i>
0	15	$42,86 \pm 8,36$	18	$51,43 \pm 8,45$	3	$8,57 \pm 4,73^*$	8	$22,86 \pm 7,10^*$
I	19	$54,29 \pm 8,42$	17	$48,57 \pm 8,45$	15	$42,86 \pm 8,36$	13	$37,14 \pm 8,17$
II	1	$2,86 \pm 2,82$	0	$0,00 \pm 0,00$	15	$42,86 \pm 8,36^*$	14	$40,00 \pm 8,28^*$
III	0	$0,00 \pm 0,00$	0	$0,00 \pm 0,00$	2	$5,71 \pm 3,92$	0	$0,00 \pm 0,00$
IV	0	$0,00 \pm 0,00$	0	$0,00 \pm 0,00$	0	$0,00 \pm 0,00$	0	$0,00 \pm 0,00$

середній показник симптомів моторної нейропатії у пацієток 1-ї групи після 6 циклів ПХТ становив $2,45 \pm 0,12$, на противагу $2,17 \pm 0,13$ балів для представниць 2-ї групи. Таким чином, середнє значення відповідей стосовно наявності моторних симптомів у хворих 2-ї групи після 6 циклів ПХТ мало тенденцію до покращення (на 12,9%, $p > 0,05$).

Пацієнтки, у яких відповідь на запитання стосовно сенсорних та моторних симптомів периферичної нейропатії відповідала ступеню тяжкості D або E, додатково позначали у списку, які саме види їх повсякденної діяльності порушилися. Загалом після 3 циклів ПХТ у 1-й групі 6 (17,14%) хворих вказали на наявність нейросенсорних симптомів від помірної до високої інтенсивності (ступінь D) та жодна не вказала на нейросенсорні симптоми високої інтенсивності (ступінь E). Серед пацієток 2-ї групи тільки у 1 (2,85%) відмічено нейросенсорні симптоми від помірної до високої інтенсивності (ступінь D) та у жодної — високої інтенсивності (ступінь E). Слід зазначити, що після 3 циклів ПХТ жодна хвора не вказала на наявність нейромоторних симптомів зі ступенем важкості D або E. Загалом після 3 циклів ПХТ найчастіше порушувалися наступні види повсякденної діяльності: застібання гудзиків (85,7%), одягання прикрас (85,7%), в'язання (42,9%), здійснення важливих повсякденних дій (42,9%), ходьба (42,9%), спання (42,9%), робота (28,6%), шиття (28,6%), використання пульту дистанційного керування (14,3%), письмо (14,3%), використання сенсорного мобільного телефону (14,3%).

Після 6 циклів ПХТ у 1-й групі 12 (34,28%) пацієнток вказали на наявність нейросенсорних симптомів від помірної до високої інтенсивності (ступінь D) та 7 (20,0%) — високої інтенсивності (ступінь E). Серед хворих 2-ї групи у 11 (31,42%) встановлено нейросенсорні симптоми від помірної до високої інтенсивності (ступінь D) та тільки у 1 (2,85%) — високої інтенсивності (ступінь E). Натомість після 6 циклів ПХТ 2 пацієнтки у 1-й групі вказали на нейромоторні симптоми від помірної до високої інтенсивності (ступінь D) та жодна — на слабкість у руках та/або ногах високої інтенсивності (ступінь E). У 2-й групі хворі не вказували на наявність нейромоторних симптомів ступеня тяжкості D або E.

Після 6 циклів ПХТ у пацієнтів найчастіше порушувалися такі види повсякденної діяльності: застібання гудзиків (96,8%), одягання прикрас (80,6%), шиття (67,7%), здійснення важливих повсякденних дій (58,1%), письмо (48,4%), використання сенсорного мобільного телефону (32,3%), спання (25,8%), ходьба (19,4%), користування виделкою, ложкою, ножем та іншим посудом (16,1%), в'язання (12,9%), робота (12,9%), використання пульту дистанційного керування (9,7%), зав'язування шнурків на взутті (6,5%), одягання та зняття контактних лінз (3,2%). Стосовно нейромоторних симптомів, 2 хворі 1-ї групи зі слабкістю у верхніх та/або нижніх кінцівках

від помірної до високої інтенсивності (ступінь D) вказали на важкість під час піднімання сходами.

На цей час немає стандартизованого підходу до клінічної оцінки ХІПН. Існує консенсус, що оцінка периферичної нейропатії має включати як об'єктивні ознаки неврологічних розладів, так і оцінку симптомів з точки зору пацієнта. Причиною саме такого підходу є розбіжності між результатами клінічного обстеження та самооцінкою хворими тяжкості свого стану. Проведені наукові дослідження показали, що пацієнти повідомляють про наявність значно тяжчої ХІПН, ніж вважають клініцисти [14, 15]. Зокрема, в одному з досліджень, у якому брали участь 85 осіб, що отримували хіміотерапію, 19,0% повідомляли про наявність симптомів нейропатії, при цьому 56,0% із них — нейропатії помірної та тяжкого ступеня. Натомість, у тій же когорті лікарі оцінювали як таких, що мають клінічну симптоматику нейропатії, тільки 12,0%, з них 90,0% осіб були класифіковані як такі, що мають симптоми легкої нейропатії [16]. За результатами іншого дослідження, в якому взяли участь 696 пацієнтів, які отримували оксаліплатин, узгодженість між результатами анкетування та висновками клініцистів на основі критеріїв нейротоксичності NCI-CTCAE була на рівні 65,0%; до того ж пацієнти повідомляли про початок нейропатії на 2 міс раніше, ніж це встановлювали клініцисти [17]. Таким чином, можна зробити висновок, що анкетування із самооцінкою хворими свого стану в рамках клінічного дослідження стає все більш важливим для забезпечення комплексного встановлення значущості та тяжкості ХІПН [18].

Застосована нами комбінація препаратів АЛК та ІГХ для профілактики ПІПН обґрунтована науковими даними про успішне застосування останніх у профілактиці ХІПН та периферичних нейропатій іншого генезу [19–24]. Ефективність препаратів АЛК та ІГХ для профілактики ПІПН у пацієнтів з РМЗ була показана нами і на основі даних оціночної шкали Total Neuropathy Score [25].

ВИСНОВКИ

1. Внаслідок ПХТ із застосуванням паклітакселу у пацієнток з РМЗ виникала сенсорна та моторна периферична нейропатія верхніх та/або нижніх кінцівок, яка прогресувала з підвищенням кумулятивної дози. Сенсорна периферична нейропатія мала провідне значення та за вищих ступенів тяжкості впливала на звичайну повсякденну діяльність.

2. У пацієнток з ПІПН у першу чергу порушувалися ті види повсякденної діяльності, які потребують дрібної моторики і точних рухів. Очевидно, що порушення дрібної моторики у цієї категорії хворих відбувається за рахунок нейросенсорних симптомів, зокрема, таких як оніміння різного ступеня тяжкості у кінчиках пальців рук.

3. Встановлено статистично достовірні покращення у відповідях під час самоопитування пацієн-

ток, у яких застосовували профілактичну терапію, стосовно симптомів сенсорної периферичної нейропатії, як після 3, так і після 6 циклів ПХТ з використанням паклітакселу. Натомість у разі застосування дослідженої схеми профілактичного лікування не зареєстровано статистично достовірного зменшення вираженості симптомів моторної периферичної нейропатії.

4. З огляду на отримані результати опитування пацієнток з РМЗ можна зробити висновок, що застосування препарату АЛК в поєднанні з інгібітором ацетилхолінестерази ІГХ покращує перебіг ППН, більшою мірою її сенсорного компонента.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Kudlowitz D, Muggia F. Defining risks of taxane neuropathy: insights from randomized clinical trials. *Clin Cancer Res* 2013; 19 (17): 4570–7. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0572.
- Klein I, Lehmann HC. Pathomechanisms of paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Toxics* 2021; 9 (10): 229. doi: 10.3390/toxics9100229.
- Park SB, Kwok JB, Loy CT, *et al.* Paclitaxel-induced neuropathy: potential association of MAPT and GSK3B genotypes. *BMC Cancer* 2014; 14: 993. doi: 10.1186/1471-2407-14-993.
- Hershman DL, Unger JM, Crew KD, *et al.* Two-year trends of taxane-induced neuropathy in women enrolled in a randomized trial of acetyl-L-carnitine (SWOG S0715). *J Natl Cancer Inst* 2018; 110 (6): 669–76. doi: 10.1093/jnci/djx259.
- Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain* 2019; 160: 1–10. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001540.
- Zhang H, Dougherty PM. Enhanced excitability of primary sensory neurons and altered gene expression of neuronal ion channels in dorsal root ganglion in paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Anesthesiology* 2014; 120 (6): 1463–75. doi: 10.1097/ALN.000000000000176.
- Freilich RJ, Balmaceda C, Seidman AD, *et al.* Motor neuropathy due to docetaxel and paclitaxel. *Neurology* 1996; 47 (1): 115–8. doi: 10.1212/wnl.47.1.115.
- Hershman DL, Unger JM, Crew KD, *et al.* Randomized double-blind placebo-controlled trial of acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in women undergoing adjuvant breast cancer therapy. *J Clin Oncol* 2013; 31 (20): 2627–33. doi: 10.1200/JCO.2012.44.8738.
- Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, *et al.* 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.
- Bachegowda LS, Makower DF, Sparano JA. Taxanes: impact on breast cancer therapy. *Anticancer Drugs* 2014; 25 (5): 512–21. doi: 10.1097/CAD.000000000000090.
- Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, *et al.* Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol* 2006; 33 (1): 15–49. doi: 10.1053/j.seminoncol.2005.12.010.
- Shimozuma K, Ohashi Y, Takeuchi A, *et al.* Taxane-induced peripheral neuropathy and health-related quality of life in postoperative breast cancer patients undergoing adjuvant chemotherapy: N-SAS BC 02, a randomized clinical trial. *Support Care Cancer* 2012; 20: 3356–64. doi: 10.1007/s00520-012-1492-x.
- Hong JS, Tian J, Wu LH. The influence of chemotherapy-induced neurotoxicity on psychological distress and sleep disturbance in cancer patients. *Curr Oncol* 2014; 21 (4): 174–80. doi: 10.3747/co.21.1984.
- Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, *et al.* Chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity assessment: a critical revision of the currently available tools. *Eur J Cancer* 2010; 46 (3): 479–94. doi: 10.1016/j.ejca.2009.12.008.
- Griffith KA, Merkies ISJ, Hill EE, *et al.* Measures of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a systematic review of psychometric properties. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15 (4): 314–25. doi: 10.1111/j.1529-8027.2010.00292.x.
- Cirillo M, Venturini M, Ciccarelli L, *et al.* Clinician versus nurse symptom reporting using the National Cancer Institute–Common Terminology Criteria for Adverse Events during chemotherapy: results of a comparison based on patient's self-reported questionnaire. *Ann Oncol* 2009; 20 (12): 1929–35. doi: 10.1093/annonc/mdp287.
- Morton RF, Sloan JA, Grothey A, *et al.* A comparison of simple single-item measures and the common toxicity criteria in detecting the onset of oxaliplatin-induced peripheral neuropathy in patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16): 8087.
- Sasane M, Tencer T, French A, *et al.* Patient-reported outcomes in chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review. *J Support Oncol* 2010; 8: 15–21.
- Gedlicka C, Kornek GV, Schmid K, *et al.* Amelioration of docetaxel/cisplatin induced polyneuropathy by alpha-lipoic acid. *Ann Oncol* 2003; 14 (2): 339–40. doi: 10.1093/annonc/mdg051.
- Melli G, Taiana M, Camozzi F, *et al.* Alpha-lipoic acid prevents mitochondrial damage and neurotoxicity in experimental chemotherapy neuropathy. *Exp Neurol* 2008; 214 (2): 276–84. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.08.013.
- Schloss J, Colosimo M, Vitetta L. New insights into potential prevention and management options for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Asia Pac J Oncol Nurs* 2016; 3 (1): 73–85. doi: 10.4103/2347-5625.170977.
- Kyte SL, Toma W, Bagdas D, *et al.* Nicotine prevents and reverses paclitaxel-induced mechanical allodynia in a mouse model of CIPN. *J Pharmacol Exp Ther* 2018; 364(1): 110–9. doi: 10.1124/jpet.117.243972.
- Toma W, Kyte SL, Bagdas D, *et al.* The $\alpha 7$ nicotinic receptor silent agonist R-47 prevents and reverses paclitaxel-induced peripheral neuropathy in mice without tolerance or altering nicotine reward and withdrawal. *Exp Neurol* 2019; 320: 113010. doi: 10.1016/j.expneurol.2019.113010.
- Ishii N, Tsubouchi H, Miura A, *et al.* Ghrelin alleviates paclitaxel-induced peripheral neuropathy by reducing oxidative stress and enhancing mitochondrial anti-oxidant functions in mice. *Eur J Pharmacol* 2018; 819: 35–42. doi: 10.1016/j.ejphar.2017.11.024.
- Holotiuk IS, Kryzhanivska AY, Holotiuk SI, *et al.* Evaluation of the efficiency of alpha-lipoic acid and ipidacrine hydrochloride for the prevention of paclitaxel-induced peripheral neuropathy according to the Total Neuropathy Score. *Exp Oncol* 2022; 44 (1): 75–82. doi: 10.32471/exp-oncology.2312-8852.vol-44-no-1.17257.

THE ASSESSMENT OF THE EFFICIENCY OF ALPHA-LIPOIC ACID AND IPIDACRINE HYDROCHLORIDE TREATMENT IN THE PREVENTION OF PACLITAXEL-INDUCED PERIPHERAL NEUROPATHY BASED ON THE PATIENT NEUROTOXICITY QUESTIONNAIRE

I.S. Golotyuk, S.I. Golotyuk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Summary. Aim: to evaluate the efficiency of the combination of alpha-lipoic acid and acetylcholinesterase inhibitor ipidacrine hydrochloride in the prevention of the development of paclitaxel-induced peripheral

neuropathy and improvement of its course in breast cancer patients using the data of the Patient Neurotoxicity Questionnaire. **Object and Methods:** 70 patients with breast cancer (T1–4N0–3M0–1) who underwent chemotherapy with the AT regimen (paclitaxel, doxorubicin) or ET regimen (paclitaxel, epirubicin) in neoadjuvant, adjuvant or palliative mode were randomized into two groups. The first group ($n = 35$) received the chemotherapy alone while the second group ($n = 35$) received the chemotherapy plus the treatment for prevention of neuropathy (alpha-lipoic acid in combination with ipidacrine hydrochloride). The patients completed the Patient Neurotoxicity Questionnaire before the chemotherapy and after the 3rd and the 6th cycles of paclitaxel polychemotherapy. **Results:** the paclitaxel-based polychemotherapy brought about sensory and motor peripheral neuropathy of the upper and/or lower extremities in the patients which progressed with increasing cumulative dose. Sensory peripheral neuropathy at higher severity levels affected the normal daily activities of the patients. First of all, those daily activities that require fine motor skills were disrupted in the patients with paclitaxel-induced peripheral neuropathy. Comparing the study groups, statistically significant improvements, according to the responses, were found in patients' group II (who received studied scheme of prevention of paclitaxel-in-

duced peripheral neuropathy) as to the symptoms of sensory peripheral neuropathy, both after 3 and after 6 cycles of paclitaxel chemotherapy. In particular, in group II, in contrast to group I, neurosensory symptoms significantly improved by 18.95% ($p < 0.05$) and 31.42% ($p < 0.01$) respectively after 3 and 6 cycles of the chemotherapy with paclitaxel. However, there was not observed a statistically significant improvement in motor peripheral neuropathy symptoms in group II patients both after 3 and after 6 cycles of chemotherapy. **Conclusion:** the use of alpha-lipoic acid in combination with acetylcholinesterase inhibitor ipidacrine hydrochloride improves the course of paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy.

Key words: paclitaxel, chemotherapy, neuropathy, patient neurotoxicity questionnaire, alpha-lipoic acid, acetylcholinesterase inhibitors.

Адреса для листування:

Голотюк І.С.

76018, Івано-Франківськ, вул. Галицька, 2

Івано-Франківський національний

медичний університет

E-mail: ivan.holotiuk@gmail.com

Одержано: 21.06.2022