

Substancje neuroprotektcyjne o potencjalnym zastosowaniu w neuropatii obwodowej indukowanej chemioterapią

Neuroprotective agents with a potential application in chemotherapy-induced peripheral neuropathy

Agnieszka Skotnicka, Edmund Grześkowiak

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wiele leków przeciwnowotworowych wykazuje klinicznie istotne działanie niepożądane w postaci neuropatii obwodowej. Typ i stopień neuropatii obwodowej zależy od rodzaju leku, dawki jednorazowej i kumulacyjnej oraz chorób towarzyszących. Neuropatia obwodowa istotnie wpływa na obniżenie jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową, dlatego też istnieje konieczność poszukiwania metod zapobiegania neurotoksyczności związanej ze stosowaniem leków przeciwnowotworowych. W ostatnich latach przeprowadzono wiele badań nad substancjami wykazującymi właściwości neuroprotektcyjne, które mogą znaleźć zastosowanie w profilaktyce i leczeniu neuropatii obwodowej wywołanej chemioterapią. Celem tej pracy jest przegląd współczesnych doniesień literaturowych dotyczących leczenia i prewencji neuropatii obwodowej indukowanej chemioterapią (NOICH). (*Farm Współ 2009; 2: 86-90*)

Słowa kluczowe: neurotoksyczność, substancje neuroprotektcyjne, neuropatia obwodowa indukowana chemioterapią

Summary

Many chemotherapy drugs are known to cause serious side effect in a form of peripheral neuropathy. The type and the degree of peripheral neuropathy depend on chemotherapy agent, dose-intensity and cumulative dose as well as comorbidities. Peripheral neuropathy have a significant negative impact on quality of life in cancer patients, which is why there is a need for investigation of neuroprotection methods against chemotherapy induced neurotoxicity. In recent years, as a result of several studies on neuroprotective activity, neuroprotective agents have been discovered and could be applied as prevention and treatment of peripheral neuropathy. The aim of this work was to present the results of current studies on prevention and management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN). (*Farm Współ 2009; 2: 86-90*)

Keywords: neurotoxicity, neuroprotective agents, chemotherapy induced peripheral neuropathy

W onkologii klinicznej częstym powikłaniem występującym w trakcie lub po zastosowanej farmakoterapii jest neurotoksyczność, która może objawiać się między innymi ciężkimi zaburzeniami świadomości, drgawkami, chorobą niedokrwienną mózgu, zaburzeniami słuchu czy neuropatią. W większości przypadków neurotoksyczność występuje pod postacią neuropatii obwodowej, co może wynikać z faktu,

iż większość leków z trudem przenika przez barierę krew-mózg [1].

Neuropatia obwodowa indukowana chemioterapią (NOICH; ang.: *Chemotherapy Induced Peripheral Neuropathy – CIPN*) jest poważnym działaniem niepożądanym, której wystąpienie wiąże się z koniecznością redukcji dawki leków przeciwnowotworowych czy przerwaniem leczenia nawet u 90% pacjentów [1-3].

Neuropatia obwodowa towarzysząca chemioterapii występuje w wyniku stosowania alkaloidów *Vinca sp.* (winkrystyna, winblastyna, winorelbina), taksanów (paklitaksel, docetaksel), pochodnych platyny (cisplatyna, oksaliplatyna), talidomidu, lenalidomidu czy bortezomibu. Częstość występowania neuropatii obwodowej nie jest dokładnie znana i zależnie od źródeł, waha się między 10% a 100%. Ryzyko wystąpienia neuropatii obwodowej wzrasta u pacjentów powyżej 50 roku życia, z cukrzycą, nadużywających alkoholu, z niewydolnością nerek i wątroby czy u pacjentów z już istniejącą neuropatią. Typ i stopień neuropatii zależy od leku, dawki jednorazowej i kumulacyjnej [4-6]. Szacuje się, iż w przypadku raka piersi częstość występowania NOICH o niskim i średnim nasileniu wynosi około 88%, w 21% przypadków zachodzi potrzeba redukcji dawki, a w 3% występuje ciężka neuropatia [5]. Poważnym problemem jest terapia wysokimi dawkami leków cytotoksycznych stosowana podczas transplantacji szpiku, czy terapia skojarzona, w której skład wchodzi leki o podobnych właściwościach neurotoksycznych, w wyniku czego dochodzi do zwiększenia działań niepożądanych, co prowadzi do wystąpienia ciężkich powikłań ze strony układu nerwowego [1,7,8].

Pacjenci, u których wystąpiło działanie uboczne chemioterapii w postaci neuropatii obwodowej, doświadczają szeregu objawów ze strony układu nerwowego o różnym nasileniu zarówno podczas chemioterapii, jak i po jej zakończeniu. Najczęstsze objawy neuropatii obwodowej to postępujące parestezje i nadwrażliwości, które obejmują głównie dystalne części kończyn dolnych. Ból związany z neuropatią obwodową może wystąpić podczas chemioterapii i trwać po jej zakończeniu oraz nabywać oporności na leczenie farmakologiczne jak i postępowanie nefarmakologiczne. W efekcie, objawy te obniżają jakość życia pacjentów, ograniczają ich codzienną aktywność, co może mieć negatywny wpływ na proces leczenia oraz powrót pacjentów do zdrowia [4].

Znaczny postęp w leczeniu choroby nowotworowej, jej skuteczniejsza kontrola oraz wzrost wyleczalności niektórych typów nowotworów niosą ze sobą konieczność poprawy jakości życia pacjenta w okresie wolnym od choroby [9]. W związku z tym, iż neuropatia obwodowa, obok zaparć i innych zaburzeń gastrojelitowych jest jednym z głównych czynników obniżających jakość życia pacjentów z chorobą nowotworową, niezwykle istotnym jest jej szybkie rozpoznanie, leczenie i zapobieganie.

Zapobieganie wystąpieniu NOICH można realizować poprzez redukcję dawki, modyfikację schematu leczenia czy w skrajnych przypadkach przez wyłączenie z terapii leku o działaniu neurotoksycznym. W większości przypadków postępowanie to jest mało skuteczne, stąd istnieje potrzeba poszukiwania innych metod postępowania z NOICH [10].

Negatywnym skutkiem działania leków neurotoksycznych można zapobiec poprzez inhibicję określonego etapu procesu uszkodzenia komórki nerwowej lub/i przez stosowanie substancji neuroprotektoryjnych o innym mechanizmie działania [4,9]. Wykazująca korzystne działanie neuroprotektoryjne substancja powinna zapewniać skuteczną i swoistą dla tkanki ochronę przy jednoczesnym braku wpływu na efektywność terapii przeciwnowotworowej [11,12].

Intensywne badania nad poszukiwaniem substancji o właściwościach neuroprotektoryjnych, pozwoliły ustalić, że właściwości takie wykazują substancje zarówno egzogenne, jak i endogenne [13]. Główne grupy substancji neuroprotektoryjnych to substancje chelatujące, antyapoptotyczne, antyoksydacyjne oraz czynniki neurotropowe (Tabela 1). Z wyżej wymienionych grup największym zainteresowaniem cieszą się czynniki neurotropowe ze względu na to, iż nie tylko chronią komórki nerwowe przed działaniem substancji toksycznych, ale również powodują ich regenerację. Różnice w ekspresji receptorów dla czynników neurotropowych zależne od stanu tkanki (patofizjologia) oraz możliwość dodatkowej regulacji tych receptorów stanowią podstawy do dalszych badań nad tymi czynnikami [10].

Dzięki efektom badań prowadzonych w ostatnich latach udało się określić kilka potencjalnych szlaków neuroprotektoryjnych, które mogą pomóc zminimalizować występowanie zjawiska neurotoksyczności indukowanej przez leki przeciwnowotworowe. Szczególnie interesujące działanie, zwiększające przeżywalność komórek nerwowych wykazuje neurotropina, której aktywność i skuteczność w prewencji uszkodzenia komórek nerwowych została potwierdzona w badaniach klinicznych [16]. Stosując odpowiednie markery (np. MAP2, Tau-1) i neurotoksyny o znanym kierunku działania neurotoksycznego np.: cisplatynę (rozgałęzianie dendrytów, spadek ich całkowitej liczby, skrócenie dendrytów pierwszo- i drugorzędowych), paklitaksel (spadek całkowitej liczby dendrytów, skrócenie dendrytów pierwszorzędowych) oraz metotreksat (tworzenie wierzchołkowatego dendrytu i spadek całkowitej

Tabela 1. Substancje neuroprotektoryjne o potencjalnym zastosowaniu w NOICH [1,5,9,10,14,15]

Substancja	Charakter chemiczny i mechanizm działania	Zastosowanie i efekt kliniczny
Amifostyna	<ul style="list-style-type: none"> • prolek, aktywowany przez błonową fosfatazę alkaliczną ALP (wyższe stężenie ALP w tkankach zdalnych w porównaniu z nowotworowymi) • właściwości cytoprotekcyjne, zmiatacz wolnych rodników powstających w tkankach po podaniu leku cytotoksycznego 	<ul style="list-style-type: none"> • stosowana przed każdym cyklem chemioterapii cisplatiną, cyklofosfamidem powoduje ↓ ototoksyczności i neurologicznych skutków ubocznych podczas terapii, ↓ toksyczności kumulacyjnej • podczas terapii paklitakselem – redukcja częstości występowania neurotoksyczności • podawana pozajelitowo 15 minut przed chemioterapią • problemy z tolerancją – możliwe ciężkie niedociśnienie tętnicze
Wapń i magnez	<ul style="list-style-type: none"> • metabolit oksaliplatinu hamuje zależne od napięcia kanały sodowe oraz chelatuje wapń 	<ul style="list-style-type: none"> • podczas terapii oksaliplatiną zmniejszają neurotoksyczność szczególnie zaburzenia sensoryczne w obrębie krtani i gardła, pozwalają na stosowanie większej dawki kumulacyjnej oraz wydłużenie czasu trwania terapii • podawane jako chlorek magnezu i glukonian wapnia
Glutation	<ul style="list-style-type: none"> • tiol • uczestniczy w procesie detoksykacji i ochrony przed działaniem utleniających (antyoksydant) 	<ul style="list-style-type: none"> • obniża toksyczność cisplatinu i oksaliplatinu (niektóre badania nie potwierdzają korzystnego wpływu glutationu podczas terapii cisplatiną) • podczas terapii oksaliplatiną zapobiega kumulacji adduktów platyny w zwoju korzenia grzbietowego • podwyższony poziom wewnątrzkomórkowego glutationu wiąże się z powstawaniem oporności na pochodne platyny (niepotwierdzone w badaniach klinicznych)
Glutamina	<ul style="list-style-type: none"> • aminokwas, podstawowe źródło energii dla szybko proliferujących komórek • dochodzi do spadku stężenia glutaminy w chorobie nowotworowej 	<ul style="list-style-type: none"> • stosowana doustnie podczas terapii paklitakselem zmniejsza nasilenie wywołanej paklitakselem neurotoksyczności, szczególnie pod postacią neuropatii obwodowej
Acetylo-l-karnityna	<ul style="list-style-type: none"> • reguluje kontrolę poziomu neurotrofowego czynnika wzrostu w OUN • reguluje proces transkrypcji genu dla p75^{NGFR} 	<ul style="list-style-type: none"> • skutecznie chroni i leczy neuropatię wywołaną paklitakselem, winkrystyną, cisplatiną • stosowanie wraz z chemioterapią nie wpływa negatywnie na efekt leczenia
Witamina E	<ul style="list-style-type: none"> • antyoksydant 	<ul style="list-style-type: none"> • obniża neurotoksyczność wywołaną paklitakselem oraz cisplatiną
Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (TLP)	<ul style="list-style-type: none"> • wzmagają aktywność neuronów adrenergicznych i serotonergicznych w OUN, co wpływa modulującą na segmentarne i nadsegmentarne układy nocycyptywne 	<ul style="list-style-type: none"> • redukują ból neuropatyczny o około 50% • źle tolerowane
Gabapentyna	<ul style="list-style-type: none"> • wykazuje podobieństwo strukturalne do neuroprzekaznika (kwasu γ-aminomasłowego) • zmniejsza napływ Ca²⁺ do zakończeń nerwowych i redukuje uwalnianie pobudzających neurotransmiterów 	<ul style="list-style-type: none"> • brak efektu leczenia NOICH wywołanej cisplatiną oraz taksanami • zdecydowanie lepiej tolerowana od TLP przy zachowaniu podobnej skuteczności leczenia bólu neuropatycznego
Neurotropiny – czynnik wzrostu komórki nerwowej (NGF)	<ul style="list-style-type: none"> • Neurotropina 3 i Neurotropina 4/5 - interakcja z receptorem o niskim powinowactwie (p75^{NGFR}) oraz z receptorem dla kinazy tyrozynowej o wysokim powinowactwie 	<ul style="list-style-type: none"> • neuroregeneracja • obecnie na etapie badań klinicznych (problemy z biodostępnością)
Erytropoetyna	<ul style="list-style-type: none"> • hormon wykazujący działanie neuroprotektoryjne na uszkodzone komórki nerwowe • zapobiega apoptozie • zapobiega degeneracji aksonalnej 	<ul style="list-style-type: none"> • podczas terapii cisplatiną (badania na modelu zwierzęcym - szczur), wykazały korzystny wpływ, jednak typ neuropatii wywołanej cisplatiną u szczura różni się od typu neuropatii u człowieka
Kwas α-liponowy	<ul style="list-style-type: none"> • zmiatacz wolnych rodników 	<ul style="list-style-type: none"> • powoduje poprawę u pacjentów z NOICH wywołaną docetakselem i cisplatiną
Kapsaicyna	<ul style="list-style-type: none"> • zmniejszenie ilości substancji P we włóknach czuciowych nerwowych, odpowiedzialnej za transmisję bólu neuropatycznego (rwącego, piekącego, kłującego) 	<ul style="list-style-type: none"> • stosowana zewnętrznie przez kilka tygodni wykazała redukcję bólu neuropatycznego w cukrzycy (potencjalny kandydat do leczenia NOICH)

liczby dendrytów oraz skrócenie dendrytów pierwszo- i drugorzędowych), udało się określić rolę specyficznego inhibitora Rho-kinazy/p160^{ROCK} (neurotropina), który może odwrócić zmiany wywołane niektórymi lekami przeciwnowotworowymi w zależności od ich mechanizmu działania [1].

NOICH jest narastającym problemem klinicznym, co motywuje do efektywniejszego poszukiwania odpowiednich strategii minimalizowania zjawiska neuropatii. Wiele prób otrzymania zmodyfikowanego strukturalnie leku przeciwnowotworowego, który charakteryzowałby się mniejszą neurotoksycznością niż lek wyjściowy, nie dało jak na dotąd satysfakcjonujących rezultatów. Przykładem tego typu działań było wprowadzenie pochodnej cisplatyny - oksaliplatyny, czy pochodnej paklitakselu - docetakselu. Strategia ta powinna być kontynuowana, ale istnieje również konieczność równoczesnego prowadzenia badań nad substancjami o właściwościach neuroprotektyjnych [10]. Na etapie badań przedklinicznych analizuje się również neuroprotekcję poprzez inhibicję COX-2, stosowanie wenlafaksyny, okskarbazepiny, ksaliprodenu czy substancji pochodzenia roślinnego [9,17,18].

Innym kierunkiem poszukiwania sposobów zapobiegania neurotoksyczności są badania genetyczne, polegające na identyfikacji genotypu pacjentów ze zwiększoną wrażliwością na neurotoksyny, przejawiającą się wyższym ryzykiem wystąpienia neuropatii obwodowej [9].

Pomimo licznych badań prowadzonych w kierunku znalezienia efektywnych substancji neuroprotektyjnych, istnieje potrzeba przeprowadzenia badań klinicznych na dużej grupie pacjentów celem oceny nie tylko skuteczności tych substancji, ale również bezpieczeństwa ich stosowania.

Adres do korespondencji:

Agnieszka Skotnicka

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji

Wydział Farmaceutyczny

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

ul. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań

Tel.: (+48 61) 668 78 65

E-mail: askotnic@ump.edu.pl

Piśmiennictwo

1. James SE, Burden H, Burgess R, Xie Y, Yang T, Massa SM, Longo FM, Lu Q. Anti-cancer drug induced neurotoxicity and identification of Rho pathway signaling modulators as potential neuroprotectants. *Neurotoxicology* 2008; 29(4): 605-12.
2. Fischer SJ, Podratz JL, Windebank AJ. Nerve growth factor rescue of cisplatin neurotoxicity is mediated through the high affinity receptor: studies in PC12 cells and p75 null mouse dorsal root ganglia. *Neurosci Lett* 2001; 308(1): 1-4.
3. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *J Neurol* 2002; 249(1): 9-17.
4. Dunlap B, Paice JA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A need for standardization in measurement. *J Support Oncol* 2006; 4(8): 398-9.
5. Rock E, DeMichele A. Nutritional approaches to late toxicities of adjuvant chemotherapy in breast cancer survivors. *J Nutr* 2003; 133(11 Suppl 1): 3785S-3793S.
6. Cata JP, Weng HR, Lee BN i wsp. Clinical and experimental findings in humans and animals with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 151-69.
7. Beinert T, Masuhr F, Mwela E i wsp. Neuropathy under chemotherapy. *Eur J Med Res* 2000; 30; 5(10): 415-23.
8. Chaudhry V, Rowinsky EK, Sartorius SE i wsp. Peripheral neuropathy from taxol and cisplatin combination chemotherapy: clinical and electrophysiological studies. *Ann Neurol* 1994; 35(3): 304-11.
9. Ocean AJ, Vahdat LT. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: pathogenesis and emerging therapies. *Support Care Cancer* 2004; 12(9): 619-25.
10. Cavaletti G, Marmiroli P. The role of growth factors in the prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *Curr Drug Saf* 2006; 1(1): 35-42.
11. Links M, Lewis C. Chemoprotectants: a review of their clinical pharmacology and therapeutic efficacy. *Drugs* 1999; 57(3): 293-308.
12. van den Bent MJ. Prevention of chemotherapy-induced neuropathy: leukemia inhibitory factor. *Clin Cancer Res* 2005; 11(5): 1691-3.
13. Segura-Aguilar J, Kostrzewa RM. Neurotoxins and neurotoxicity mechanisms. An overview. *Neurotox Res* 2006; 10(3-4): 263-87.
14. Flatters SJ, Xiao WH, Bennett GJ. Acetyl-L-carnitine prevents and reduces paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy. *Neurosci Lett* 2006; 397(3): 219-23.
15. Ghirardi O, Vertechy M, Vesci L i wsp. Chemotherapy-induced allodynia: neuroprotective effect of acetyl-L-carnitine. *In Vivo* 2005;

- 19(3): 631-7
16. Bowers WJ, Chen X, Guo H i wsp. Neurotrophin-3 transduction attenuates cisplatin spiral ganglion neuron ototoxicity in the cochlea. *Mol Ther* 2002; 6: 12-8.
 17. Halat KM, Dennehy CE. Botanicals and dietary supplements in diabetic peripheral neuropathy. *J Am Board Fam Pract* 2003; 16(1): 47-57.
 18. Wolf S, Barton D, Kottschade L i wsp. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer* 2008; 44(11): 1507-15.