

DOI: 10.21802/artm.2022.3.23.28
УДК 616-08+615.277.3+616-084+616.85

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ТА ІПІДАКРИНУ ГІДРОХЛОРИДУ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ПАКЛІТАКСЕЛ-ІНДУКОВАНОЇ ПЕРИФЕРИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ ЗА ДАНИМИ ОПИТУВАЛЬНИКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ EQ-5D 5L

І.С. Голотюк¹, С.І. Голотюк²

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра онкології,
м. Івано-Франківськ, Україна,*

¹ORCID ID: 0000-0002-3054-3140, e-mail: ivan.holotyiuk@gmail.com;

²ORCID ID: 0000-0002-6712-2913

Резюме. Паклітаксел є найбільш поширеним хіміопрепаратом сімейства таксанів, які є ефективними в лікуванні багатьох локалізацій злоякісних новоутворень, включно із раком грудної залози (РГЗ). Незважаючи на переваги таксанвмісних схем лікування, у пацієнтів виникають нейросенсорні та нейромоторні симптоми, асоційовані із лікуванням – стан, відомий як хімотерапевтично-індукована периферична нейропатія (ХПН). З метою оцінки якості життя та ефективності застосування досліджуваної схеми профілактики паклітаксел-індукованої периферичної нейропатії (ППН) у пацієнтів із РГЗ, проводили анкетування згідно з опитувальником якості життя EQ-5D 5L до початку, після 3-го та 6-го циклів поліхіміотерапії (ПХТ) із паклітакселом. Досліджувана схема профілактики ППН включала комбінацію препаратів альфа-ліпоєвої кислоти із інгібітором ацетилхолінестерази – іпідакрину гідрохлоридом. Результати опитування пацієнтів із РГЗ продемонстрували статистично достовірне погіршення усіх п'яти аспектів якості життя, включених в опитувальник якості життя EQ-5D 5L, яке прогресувало із збільшенням кумулятивної дози паклітакселу. Крім того, застосування досліджуваної схеми профілактики ППН до пацієнтів II-ої групи, на противагу пацієнтам I-ої групи, призвело до статистично достовірного покращення відповідей на запитання стосовно болю або дискомфорту, як після 3-ох, так і після 6-ти циклів ПХТ із паклітакселом на 14,09 % ($p < 0,05$) та 19,49 % ($p < 0,01$), відповідно. Відповіді пацієнтів II-ої групи стосовно догляду за собою, на противагу пацієнтам I-ої групи після 6-ти циклів ПХТ, статистично достовірно покращились на 21,21 % ($p < 0,05$).

Ключові слова: хімотерапія, периферична нейропатія, опитувальник якості життя EQ-5D, альфа-ліпоєва кислота, інгібітори ацетилхолінестерази.

Вступ. Таксани (паклітаксел і доцетаксел) – це клас цитотоксичних препаратів, які протягом багатьох років широко застосовуються в клінічній практиці для лікування різних злоякісних пухлин, включаючи РГЗ, недрібноклітинний рак легені, рак яєчників та передміхурової залози [1]. Вперше діюча речовина, названа згодом паклітакселом, була виділена з кори тихоокеанського тисового дерева (*Taxus brevifolia*) у 1967р., а у 1971р. M.Wall та співавт. розшифрували його хімічну структуру. У 1986р. фармацевтична компанія Rhone-Poulenc Roger синтезувала доцетаксел із баккагину – алкалоїду, виділеного з голок європейського тиса (*Taxus baccata*). Клінічне застосування паклітакселу в якості хімотерапії 2-ої лінії почалося з 1992р. в США для лікування хворих на рак яєчників. На даний час таксани стали частиною класичних схем лікування широкого спектру злоякісних новоутворень. Незважаючи на переваги, лікування таксанами супроводжується низкою побічних реакцій, серед яких зафіксовано розвиток реакції гіперчутливості, пригнічення кістково-мозкового кровотворення (нейтропенія), гастроінтестинальна токсичність (нудота, блювання, діарея, мукозити), алопеція, нейротоксичність (периферична нейропатія). Основним дозолімітуючим побічним ефектом паклітакселу є нейтропенія, однак у ряді випадків, особливо при використанні високих доз гранулоцитарних колонієстимулюючих факторів, на

перший план виходить нейротоксичність, яка обмежує подальше застосування препарату [2]. Це нерідко вимагає зменшення дози, аж до відміни препарату, що, зі свого боку, негативно впливає на безпосередню ефективність та віддалені результати лікування. Відповідно до різних досліджень, ППН різного ступеня вираженості зустрічається досить часто: за даними дослідження Y.Tanabe і співавт., у 97 % жінок, яким проводилося лікування паклітакселом з приводу РГЗ, нейропатія 1-го ступеня тяжкості відзначалася у 75 %, 2-го ступеня – у 21 %, 3-го ступеня – у 4 % пацієнток (по NCI-CTCAE, версія 3.0) [3].

Обґрунтування дослідження. На даний час патогенез ХПН достеменно невідомий. На відміну від центральної нервової системи аксони периферичних нервів не захищені гематоенцефалічним бар'єром, що дозволяє метаболітам цитостатиків шляхом прямої дифузії проникати в нервові волокна з навколишньої інтерстиціальної рідини та акумулюватись у них, викликаючи їх пошкодження. Найімовірніше, більшість проявів периферичної нейропатії є результатом порушення мікротубулярної архітекτονіки аксонів поряд з прямим ушкодженням дистальних відділів аксонів (аксонопатія), дифузної або сегментарної демієлінізації нейронів (мієлінопатія) або дегенерації їх тіл (нейронопатія). Деякі цитостатики викликають лише один вид ушкодження периферичної нервової системи, тоді

як інші, в тому числі таксани, можуть руйнувати периферичні нейрони тотально [4].

Клінічно ППН проявляється комплексом моторних, сенсорних та вегетативних порушень, які залежно від характеру та глибини ураження відповідного типу волокон можуть бути негативними (симптоми випадання) або позитивними (симптоми подразнення). Симптоми можуть бути ізольованими, проте частіше вони перебувають у комбінації і мають різну міру вираженості. Першими з'являються позитивні сенсорні симптоми (відчуття печіння та інші парестезії) в області стоп, найчастіше в кінчиках пальців. Надалі приєднуються негативні сенсорні симптоми (оніміння та зниження чутливості), які поступово поширюються у проксимальному напрямку, у міру того, як уражаються дедалі коротші волокна. Порушення поверхневої чутливості верхніх кінцівок зазвичай з'являються лише після того, як симптоми у нижніх кінцівках піднімуться до середини гомілок, що призводить до появи класичного розповсюдження по типу «шкарпеток та рукавичок». До позитивних сенсорних розладів відносять також біль, дизестезію, гіперестезію, гіперпатію, гіпералгію. На відміну від сенсорної, моторна нейропатія не є частою знахідкою при хіміотерапії паклітакселом, але вона спостерігається у тих пацієнтів, які отримали високі дози препарату. Типово, моторна нейропатія представлена м'язевою слабкістю, яка може проявлятися як проксимально, так і дистально. Дистальна моторна нейропатія зазвичай описується як відносно легка, проте вона прогресує в процесі лікування. Для порівняння, проксимальна моторна нейропатія може бути більш важкою та виникає на будь-якій стадії лікування, незалежно від сенсорної нейропатії. Вегетативна дисфункція проявляється ортостатичною гіпотензією, фіксованим пульсом (тахікардією спокою), порушенням потовиділення та зінічними реакціями, порушенням моторики травного тракту. Однак, як правило, вегетативна дисфункція відходить у клінічній картині на другий план [5].

ППН є дозозалежним побічним ефектом, важкість якої напряму залежна від величини разової, кумулятивної дози та тривалості інфузії препарату. P.A. Forsyth та співавтори, вивчаючи периферичну нейропатію, викликану паклітакселом (200-250 мг/м²), виявили, що порушення чутливості з'являються у 84 % хворих на РГЗ після середнього числа циклів, що дорівнює 1,7, та середньої кумулятивної дози 371,5 мг/м² [6].

Слід зазначити, що ризик ураження периферичної нервової системи підвищений у хворих із спадковими та набутими нейропатіями, а також у тих, які страждають на цукровий діабет, зловживають алкоголем, мають печінкову та/або ниркову дисфункцію, раніше отримували якісь нейротоксичні препарати (особливо вінкалалоїди, таксани, похідні платини, метотрексат) [7].

Незважаючи на численні наукові дослідження, достеменно відомих засобів профілактики та лікування ХПН не винайдено, а усі, до цих пір досліджувані засоби, не виявились ефективними. Із 19-ти досліджуваних до цього часу препаратів для профілактики ХПН жоден не показав стійких та систематизованих клінічно значимих результатів у порівнянні із групою плацебо [8].

Одним із сучасних напрямків розвитку наукових досліджень у медицині є дослідження якості життя, пов'язаної зі здоров'ям. Зацікавленість фахівців різних галузей науки якістю життя, пов'язаної зі здоров'ям, обумовлена можливістю використовувати надійний та ефективний метод оцінки не тільки здоров'я та благополуччя населення, а й ефективності методів лікування (реабілітації), надання медичної допомоги та в цілому системи охорони здоров'я. У зв'язку з цим, світовим науковим співтовариством проводиться робота з узагальнення та впровадження міжнародного досвіду щодо проведення дослідження якості життя, вироблення універсальної та єдиної методології оцінки якості життя в різних галузях медицини та охорони здоров'я. У рамках заходів, що проводяться в різних країнах світу, функціонують інститути, центри, асоціації, товариства з вивчення якості життя (напр., Центр дослідження якості життя і здоров'я, Нью-Джерсі, США), створюються бази даних, видаються науково-практичні журнали (напр., Журнал досліджень якості життя – Quality of Life Research Journal) [9].

На даний час у світі існує понад 50 наукових груп та інститутів, що займаються розробкою методів дослідження якості життя. Велику роль при формуванні у фахівців знань та єдиних підходів у галузі дослідження якості життя відіграє Міжнародне товариство дослідження якості життя (International Society for Quality of Life Research, ISOQOL). З метою систематизації діяльності з вивчення якості життя у 1995 р. у Франції було створено MAPI Research Institute, який координує дослідження в цій галузі, затверджує розроблені опитувальники та рекомендує їх до застосування. За останні десятиліття у світі створено та функціонують різні бази даних для вивчення якості життя населення, його різних напрямків, які включають: бази даних з окремих індикаторів здоров'я та хвороб (Статистика ВООЗ: база даних Глобальної обсерваторії охорони здоров'я, EurLIFE), бази даних із досліджень задоволеності та щастя (World Happiness Database, World Values Survey), бази даних з інструментів оцінки якості життя і здоров'я (ProQolid Quality of life, Medical outcome trust, RAND Health, Rehabilitation Measures Database, American Thoracic Society, Statistics Solutions) та ін. [10].

Основними інструментами вивчення якості життя в сучасній медицині є стандартизовані опитувальники, складені з допомогою психометричних методів. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, опитувальники якості життя відображають три основні сфери: фізичне здоров'я, психічне/психологічне здоров'я та соціальні функції, а також узагальнювану оцінку людиною свого здоров'я та благополуччя. Слід зазначити, що вони не оцінюють рівень порушення стану здоров'я, тяжкість захворювання, а відображають те, як пацієнт адаптується і переносить свою хворобу.

До найбільш застосовуваних загальних опитувальників, призначених для вивчення якості життя у пацієнтів, відносяться SF-36 (Item Short Health Status Survey), SF-12 (Short form Health Survey, SF-12v2) та EuroQoL (EQ-5D). Україномовні версії опитувальників SF-36, SF-12, EuroQoL (EQ-5D) створені відповідно до міжнародних стандартів. Їхньою перевагою є широка поширеність, простота проведення анкетування та висока валідність, універсальність [11].

Мета дослідження: оцінити ефективність застосування комбінації препарату альфа-ліпоевої кислоти та інгібітора ацетилхолінестерази іпідакрину гідрохлориду для зменшення проявів ППН у хворих на РГЗ за даними опитувальника якості життя EQ-5D 5L.

Матеріали і методи. Програма дослідження була схвалена комісією з питань біотики Івано-Франківського національного медичного університету. Всі пацієнти надали інформовану письмову згоду на участь у дослідженні. Діагноз «рак грудної залози» (код МКХ-10: C50) хворим було встановлено до початку проведення спеціального лікування на підставі гістологічного підтвердження карциноми в біоптаті пухлини. У дослідження включали лише пацієнтів з відсутністю даних про проведення хіміотерапії нейротоксичними середниками в анамнезі, загальним функціональним статусом за шкалою ECOG не вище I та індексом активності за шкалою Карновського не нижче 80.

Критеріями невключення хворих у дослідження були: цукровий діабет будь-якого типу та важкості, відмова хворого брати участь у дослідженні, загальний важкий стан хворих, зумовлений наявністю супутніх соматичних захворювань у стадії декомпенсації, індивідуальна непереносимість препаратів, що застосовувались у дослідженні, наявність симптомів передіснуючої нейропатії до початку хіміотерапії, вертеброгенний больовий синдром, наявність тунельного синдрому, хронічної венозної недостатності нижніх кінцівок.

Дослідження проведено 70 хворим на РГЗ T₁-N₀-M₀, які перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «Прикарпатський клінічний онкологічний центр ІФ ОР» упродовж 2014-2022 рр. Усі пацієнти отримали шість циклів ПХТ згідно з схемами АТ чи ЕТ: паклітаксел у дозі 175 мг/м² поверхні тіла у вигляді 3-ох годинної інфузії + доксорубіцин 60 мг/м² поверхні тіла (схема АТ) або паклітаксел в аналогічній дозі + епірубіцин 90 мг/м² поверхні тіла (схема ЕТ) 1 раз на 3 тижні у неoad'ювантному, ад'ювантному або паліативному режимах.

Хворих було рандомізовано у дві групи: I група (n=35) – хворі, які отримували ПХТ без застосування препаратів для профілактики нейропатії і II група (n=35) – яким профілактику нейропатії проводили. Рандомізацію включених у дослідження хворих на РГЗ у дослідні групи проводили випадковим чином методом конвертів у співвідношенні 1:1. Статистично значимої різниці між двома групами за стадіями раку, віком, супутніми захворюваннями, складом та режимами проведеної ПХТ не виявлено.

Додатково обстежено групу практично здорових осіб (ПЗО) (n=30). До цієї групи віднесені ті обстежені, які не скаржились на стан здоров'я, активно брали участь у трудовій діяльності, в анамнезі яких не було хронічних соматичних і неврологічних захворювань, при обстеженні яких не виявлено відхилень з боку неврологічного статусу.

Згідно з розробленою нами схемою профілактики ППН, пацієнти II-ої групи перорально приймали препарат альфа-ліпоевої кислоти по 2 капсули (600 мг) 1 раз на добу зранку до вживання їжі, в поєднанні з інгібітором ацетилхолінестерази іпідакрину

гідрохлоридом – 1 таблетка (20 мг) 3 рази на добу протягом хіміотерапії, за виключенням 2-ох днів до- та 4-х днів після введення хіміопрепаратів у зв'язку із прийомом у ці дні супровідних препаратів та стандартної премедикації.

З метою оцінки результатів, отриманих від пацієнта, застосовували опитувальник якості життя EQ-5D 5L до хіміотерапії, після 3-ох та після 6-ти циклів ПХТ із паклітакселом. Перша базова частина опитувальника EQ-5D 5L призначена для оцінки стану здоров'я пацієнта по 5 компонентах, які відображають рухливість (проблеми з пересуванням пішки), догляд за собою (миття або одягання), звичайну повсякденну діяльність (робота, навчання, хатня робота, участь у справах сім'ї або дозвілля), наявність болю або дискомфорту, а також тривоги або депресії. Дані компоненти представлені у вигляді окремих пунктів (запитань), у кожному з яких респондент повинен вказати ступінь вираженості проблеми за 5-бальною шкалою: від відсутності проблеми (1 бал) до крайньої її вираженості (5 балів). Наприклад, неможливість ходити або неможливість виконання повсякденної діяльності оцінюється у 5 балів [12].

Друга частина опитувальника є візуально-аналоговою шкалою, так званою «термометр здоров'я», на якій обстежуваний робить позначку, що відповідає його стану здоров'я на момент заповнення. Це 20-сантиметрова вертикальна градуйована лінійка, на якій 0 – означає найгірший, а 100 – найкращий стан здоров'я. Результати відповідей досліджуваних можуть бути представлені як у вигляді профілю стану здоров'я (наприклад 12122), так і зручного в розрахунках кількісного показника «індексу здоров'я» [13].

Для статистичної обробки матеріалу використовувались ліцензовані пакети статистичного аналізу Microsoft Excel, зокрема програми описової статистики та графічного зображення. Статистичну значущість різниці даних у порівнюваних групах, враховуючи велику кількість спостережень і наявність внаслідок цього до нормального розподілу, перевіряли на підставі обчислення коефіцієнта t (Стьюдента) і визначення за таблицею точності безпомилкового прогнозу (p).

Результати дослідження. На запитання стосовно рухливості, усі пацієнти (100,00 %) групи ПЗО, I-ої та II-ої групи до ПХТ із паклітакселом вказали на відсутність проблем із пересуванням пішки. При порівнянні відповідей пацієнтів після 3-ох циклів ПХТ із паклітакселом та даними до початку хіміотерапії, ми спостерігали достовірно значиме зростання важкості порушення рухливості у пацієнтів I-ої та II-ої групи на 34,00 % (p<0,001) та 17,00 % (p<0,05), відповідно. При цьому, середнє значення відповідей на запитання стосовно рухливості після 3-ох циклів ПХТ для пацієнтів I-ої та II-ої групи становило 1,34±0,09 та 1,17±0,06, відповідно. Застосування досліджуваної схеми профілактики ППН у пацієнтів II-ої групи, на противагу пацієнтам I-ої групи, призвело до статистично недостовірного покращення відповідей стосовно рухливості після 3-ох циклів ПХТ із паклітакселом на 14,52 % (p>0,05) (табл. 1). Після 6-ти циклів ПХТ із паклітакселом зберігалась тенденція до зростання порушення рухливості, яка при порівнянні із даними після 3-ох

циклів статистично значимо зросла у пацієнтів I-ої та II-ої групи на 35,82 % ($p < 0,01$) та 31,62 % ($p < 0,05$), відповідно. При цьому, середнє значення відповідей на запитання стосовно рухливості після 6-ти циклів ПХТ для пацієнтів I-ої та II-ої групи становило $1,82 \pm 0,13$ та $1,54 \pm 0,11$, відповідно. Таким чином, після 6-ти циклів ПХТ відповіді пацієнтів II-ої групи стосовно рухливості, на противагу пацієнтам I-ої групи, статистично

недостовірно покращились на 18,18 % ($p > 0,05$). Слід зазначити, що пацієнти пов'язували проблеми з пересуванням пішки не тільки із м'язовою слабкістю у нижніх кінцівках, але і з відчуттям поколювання, онімінням та пекучим болем у стопах із розподілом за типом «панчохи», а також із порушенням та «незграбністю» ходи, що притаманне для ПППН.

Таблиця 1

Розподіл хворих у досліджуваних групах за ступенем важкості порушення рухливості

Ступінь важкості порушення рухливості за даними EQ-5D	Після 3-ох циклів поліхіміотерапії				Після 6 циклів поліхіміотерапії			
	I група (n = 35)		II група (n = 35)		I група (n = 35)		II група (n = 35)	
	абс.	$P \pm m$	абс.	$P \pm m$	абс.	$P \pm m$	абс.	$P \pm m$
0 ступінь	25	$71,43 \pm 7,64$	29	$82,86 \pm 6,37$	13	$37,14 \pm 8,17^*$	19	$54,29 \pm 8,42^\wedge$
I ступінь	8	$22,86 \pm 7,10$	6	$17,14 \pm 6,37$	16	$45,71 \pm 8,42^*$	13	$37,14 \pm 8,17$
II ступінь	2	$5,71 \pm 3,92$	0	$0,00 \pm 0,00$	5	$14,29 \pm 5,91$	3	$8,57 \pm 4,73$
III ступінь	0	$0,00 \pm 0,00$	0	$0,00 \pm 0,00$	1	$2,86 \pm 2,82$	0	$0,00 \pm 0,00$
IV ступінь	0	$0,00 \pm 0,00$	0	$0,00 \pm 0,00$	0	$0,00 \pm 0,00$	0	$0,00 \pm 0,00$

Примітки:

- * - достовірність різниці показників досліджуваних груп з групою I після 3-ох циклів ПХТ ($p < 0,05$);
- # - достовірність різниці показників досліджуваних груп з групою I після 6-ох циклів ПХТ ($p < 0,05$);
- ^ - достовірність різниці показників досліджуваних груп з групою II після 3-ох циклів ПХТ ($p < 0,05$) (тут і надалі).

На запитання стосовно догляду за собою усі пацієнти (100,00 %) групи ПЗО, I-ої та II-ої групи до ПХТ із паклітакселом вказали на відсутність проблем із миттям або одяганням. При порівнянні відповідей пацієнтів після 3-ох циклів ПХТ із паклітакселом та даними до початку хіміотерапії, ми спостерігали достовірно значиме зростання важкості догляду за собою у пацієнтів I-ої та II-ої групи на 40,00 % ($p < 0,001$) та 20,00 % ($p < 0,01$), відповідно. При цьому середнє

значення відповідей на запитання стосовно догляду за собою після 3-ох циклів ПХТ для пацієнтів I-ої та II-ої групи становило $1,40 \pm 0,10$ та $1,20 \pm 0,06$, відповідно. Таким чином, середнє значення відповідей стосовно догляду за собою у пацієнтів II-ої групи після 3-ох циклів ПХТ із паклітакселом, на противагу пацієнтам I-ої групи, статистично достовірно покращилось на 16,66 % ($p > 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2

Розподіл хворих у досліджуваних групах за ступенем важкості догляду за собою

Ступінь важкості догляду за собою за даними EQ-5D	Після 3-ох циклів поліхіміотерапії				Після 6 циклів поліхіміотерапії			
	I група (n = 35)		II група (n = 35)		I група (n = 35)		II група (n = 35)	
	абс.	$P \pm m$	абс.	$P \pm m$	абс.	$P \pm m$	абс.	$P \pm m$
0 ступінь	23	$65,71 \pm 8,02$	28	$80,00 \pm 6,76$	12	$34,29 \pm 8,02^*$	20	$57,14 \pm 8,36^\wedge$
I ступінь	10	$28,57 \pm 7,64$	7	$20,00 \pm 6,76$	12	$34,29 \pm 8,02$	7	$22,00 \pm 6,76$
II ступінь	2	$5,71 \pm 3,92$	0	$0,00 \pm 0,00$	10	$28,57 \pm 7,64^*$	8	$22,86 \pm 7,10^\wedge$
III ступінь	0	$0,00 \pm 0,00$	0	$0,00 \pm 0,00$	1	$2,86 \pm 2,82$	0	$0,00 \pm 0,00$
IV ступінь	0	$0,00 \pm 0,00$	0	$0,00 \pm 0,00$	0	$0,00 \pm 0,00$	0	$0,00 \pm 0,00$

Після 6-ти циклів ПХТ із паклітакселом зберігалась тенденція до зростання важкості догляду за собою, яка при порівнянні із даними після 3-ох циклів статистично значимо зросла у пацієнтів I-ої та II-ої групи на 42,85 % ($p < 0,01$) та 37,50 % ($p < 0,01$), відповідно. При цьому середнє значення відповідей на запитання стосовно догляду за собою після 6-ти циклів ПХТ для пацієнтів I-ої та II-ої групи становило $2,00 \pm 0,14$ та $1,65 \pm 0,14$, відповідно. Таким чином,

відповіді пацієнтів II-ої групи стосовно догляду за собою, на противагу пацієнтам I-ої групи після 6-ти циклів ПХТ статистично достовірно покращились на 21,21 % ($p < 0,05$). Слід зазначити, що такі відповіді на запитання стосовно догляду за собою після 3-ох та 6-ти циклів ПХТ із паклітакселом, більшою мірою, формувались за рахунок труднощів у одяганні, зокрема, тих елементів, які вимагають задіявання дрібної моторики, а саме: важкості при застібанні гудзиків,

застібанні гапликів бюстгальтера, застібанні пряжки ремня, одяганні прикрас, зав'язуванні шнурівок на взутті і т.д. Очевидно, порушення дрібної моторики у даної категорії пацієнтів відбувається за рахунок нейросенсорних симптомів ПППН, зокрема таких як оніміння у кінчиках пальців рук різного ступеня важкості. Натомість труднощі із самостійним миттям у пацієнтів виникали рідше.

На запитання стосовно звичайної повсякденної діяльності всі пацієнти (100,00 %) групи ПЗО, I-ої та II-ої групи до ПХТ із паклітакселом вказали на відсутність труднощів у виконанні роботи, навчанні, хатній роботі, участі у справах сім'ї або дозвіллі. При порівнянні відповідей пацієнтів після 3-ох циклів ПХТ із паклітакселом та даними до початку хіміотерапії, ми

спостерігали достовірно значиме зростання важкості виконання звичайної повсякденної діяльності у пацієнтів I-ої та II-ої групи на 108,00 % ($p < 0,001$) та 80,00 % ($p < 0,001$), відповідно. Середнє значення відповідей на запитання стосовно виконання звичайної повсякденної діяльності після 3-ох циклів ПХТ для пацієнтів I-ої групи становило $2,08 \pm 0,14$, на противагу $1,80 \pm 0,11$ у пацієнтів II-ої групи. Таким чином, застосування досліджуваної схеми профілактики ПППН до пацієнтів II-ої групи, на противагу пацієнтам I-ої групи, призвело до статистично недостовірного покращення відповідей стосовно звичайної повсякденної діяльності після 3-ох циклів ПХТ із паклітакселом на 15,55 % ($p > 0,05$) (табл. 3).

Таблиця 3

Розподіл хворих у досліджуваних групах за ступенем важкості виконання звичайної повсякденної діяльності

Ступінь важкості виконання звичайної повсякденної діяльності за даними EQ-5D	Після 3-ох циклів поліхіміотерапії				Після 6 циклів поліхіміотерапії			
	I група (n = 35)		II група (n = 35)		I група (n = 35)		II група (n = 35)	
	абс.	$P \pm m$	абс.	$P \pm m$	абс.	$P \pm m$	абс.	$P \pm m$
0 ступінь	9	$25,71 \pm 7,39$	12	$34,29 \pm 8,02$	4	$11,43 \pm 5,38$	6	$17,14 \pm 6,37$
I ступінь	16	$45,71 \pm 8,42$	18	$51,43 \pm 8,45$	4	$11,43 \pm 5,38^*$	8	$22,86 \pm 7,10^{\wedge}$
II ступінь	8	$22,86 \pm 7,10$	5	$14,29 \pm 5,91$	16	$45,71 \pm 8,42^*$	13	$37,14 \pm 8,17^{\wedge}$
III ступінь	2	$5,71 \pm 3,92$	0	$0,00 \pm 0,00$	11	$31,43 \pm 7,85^*$	8	$22,86 \pm 7,10^{\wedge}$
IV ступінь	0	$0,00 \pm 0,00$	0	$0,00 \pm 0,00$	0	$0,00 \pm 0,00$	0	$0,00 \pm 0,00$

Після 6-ти циклів ПХТ із паклітакселом зберігалась тенденція до зростання важкості виконання звичайної повсякденної діяльності, яка при порівнянні із даними після 3-ох циклів статистично значимо зросла в пацієнтів I-ої та II-ої групи на 42,78 % ($p < 0,01$) та 47,22 % ($p < 0,01$), відповідно. Середнє значення відповідей на запитання стосовно виконання звичайної повсякденної діяльності після 6-ти циклів ПХТ для пацієнтів I-ої групи становило $2,97 \pm 0,16$, на противагу $2,65 \pm 0,17$ у пацієнтів II-ої групи. Таким чином, застосування досліджуваної схеми профілактики ПППН у пацієнтів II-ої групи, у порівнянні із пацієнтами I-ої групи, призвело до статистично недостовірного покращення відповідей стосовно звичайної повсякденної діяльності після 6-ти циклів ПХТ із паклітакселом на 12,07 % ($p > 0,05$).

Усі пацієнти (100,00 %) групи ПЗО, I-ої та II-ої групи до ПХТ із паклітакселом вказали на відсутність болю та дискомфорту. При порівнянні відповідей пацієнтів після 3-ох циклів ПХТ із паклітакселом та даними до початку хіміотерапії, ми спостерігали достовірно значиме зростання важкості болю або дискомфорту в пацієнтів I-ої та II-ої групи на 151,00 % ($p < 0,001$) та 120,00 % ($p < 0,001$), відповідно. Середнє значення відповідей на запитання стосовно болю або дискомфорту після 3-ох циклів ПХТ для пацієнтів I-ої групи становило $2,51 \pm 0,09$, на противагу $2,20 \pm 0,12$ у пацієнтів II-ої групи. Застосування досліджуваної схеми профілактики ПППН до пацієнтів II-ої групи, у

порівнянні із пацієнтами I-ої групи, призвело до статистично достовірного покращення відповідей стосовно болю та дискомфорту після 3-ох циклів ПХТ із паклітакселом на 14,09 % ($p < 0,05$) (табл. 4).

Після 6-ти циклів ПХТ із паклітакселом зберігалась тенденція до зростання важкості болю та дискомфорту, яка при порівнянні з даними після 3-ох циклів статистично значимо зросла у пацієнтів I-ої та II-ої групи на 31,87 % ($p < 0,001$) та 25,90 % ($p < 0,01$), відповідно. Середнє значення відповідей на запитання стосовно болю або дискомфорту після 6-ти циклів ПХТ для пацієнтів I-ої та II-ої групи становило $3,31 \pm 0,12$ та $2,77 \pm 0,13$, відповідно. Застосування досліджуваної схеми профілактики ПППН до пацієнтів II-ої групи, на противагу пацієнтам I-ої групи, призвело до статистично достовірного покращення відповідей стосовно болю та дискомфорту після 6-ти циклів ПХТ із паклітакселом на 19,49 % ($p < 0,01$).

Стосовно тривоги або депресії 25 (83,33 %) пацієнтів групи ПЗО вказали на відсутність скарг із даного приводу та 5 (16,67 %) пацієнтів – на незначну тривогу або депресію, що відповідає нормативним даним. При порівнянні відповідей групи ПЗО із даними, отриманими від пацієнтів у досліджуваних групах до хіміотерапії, спостерігалось статистично достовірне зростання частоти та важкості тривоги або депресії, зокрема, середнє значення відповідей пацієнтів I-ої та II-ої групи зросло на 97,00 % ($p < 0,001$) та 102,00 % ($p < 0,001$), відповідно.

Таблиця 4

Розподіл хворих у досліджуваних групах за ступенем важкості болю або дискомфорту, %

Ступінь важкості болю або дискомфорту за даними EQ-5D	Після 3-ох циклів поліхіміотерапії				Після 6 циклів поліхіміотерапії			
	I група (n = 35)		II група (n = 35)		I група (n = 35)		II група (n = 35)	
	абс.	P±m	абс.	P±m	абс.	P±m	абс.	P±m
0 ступінь	1	2,86±2,82	5	14,29±5,91	0	0,00±0,00	1	2,86±2,82
I ступінь	15	42,86±8,36	19	54,29±8,42	3	8,57±4,73*	13	37,14±8,17#
II ступінь	19	54,29±8,42	10	28,57±7,64*	18	51,43±8,45	14	40,00±8,28
III ступінь	0	0,00±0,00	1	2,86±2,82	13	37,14±8,17*	7	20,00±6,76^
IV ступінь	0	0,00±0,00	0	0,00±0,00	1	2,86±2,82	0	0,00±0,00

Такі результати ми пов'язуємо із тим, що усім пацієнтам у досліджуваних групах на момент першого анкетування вже було надано інформацію про діагноз РГЗ, план лікування, можливі ускладнення лікування та інше, що відповідним чином позначилось на

їхньому психологічному стані. Середнє значення відповідей на запитання стосовно тривоги або депресії до хіміотерапії для пацієнтів I-ої групи становило 1,97±0,09, на противагу 2,02±0,11 у пацієнтів II-ої групи, різниця 2,53 % (p>0,05) (табл. 5).

Таблиця 5

Розподіл хворих у досліджуваних групах за ступенем важкості тривоги або депресії, %

Ступінь важкості тривоги або депресії за даними EQ-5D	До хіміотерапії						Після 3-ох циклів поліхіміотерапії				Після 6 циклів поліхіміотерапії			
	ПЗО (n = 30)		I група (n = 35)		II група (n = 35)		I група (n = 35)		II група (n = 35)		I група (n = 35)		II група (n = 35)	
	абс.	P±m	абс.	P±m	абс.	P±m	абс.	P±m	абс.	P±m	абс.	P±m	абс.	P±m
0 ступінь	25	83,33 ±6,80	6	17,14 ±6,37	7	20,00 ±6,76	4	11,43 ±5,38	5	14,29 ±5,91	1	2,86 ±2,82	2	5,71 ±3,92
I ступінь	5	16,67 ±6,80	24	68,57 ±7,85	20	57,14 ±8,36	8	22,86 ±7,10	12	34,29 ±8,02	6	17,14 ±6,37	7	20,00 ±6,76
II ступінь	0	0,00 ±0,00	5	14,29 ±5,91	8	22,86 ±7,10	21	60,00 ±8,28	17	48,57 ±8,45	19	54,29 ±8,42	2	60,00 ±8,28
III ступінь	0	0,00 ±0,00	0	0,00 ±0,00	0	0,00 ±0,00	2	5,71 ±3,92	1	2,86 ±2,82	8*	22,86 ±7,10	5	14,29 ±5,91
IV ступінь	0	0,00 ±0,00	0	0,00 ±0,00	0	0,00 ±0,00	0	0,00 ±0,00	0	0,00 ±0,00	1	2,86 ±2,82	0	0,00 ±0,00

При порівнянні відповідей пацієнтів після 3-ох циклів ПХТ із паклітакселом та даними до початку хіміотерапії, ми спостерігали достовірно значиме зростання важкості тривоги або депресії у пацієнтів I-ої та II-ої групи на 31,97 % (p<0,001) та 18,81 % (p<0,05), відповідно. Середнє значення відповідей на запитання стосовно тривоги або депресії після 3-ох циклів ПХТ із паклітакселом для пацієнтів I-ої та II-ої групи становило 2,60±0,13 та 2,40±0,13, відповідно. Таким чином, застосування досліджуваної схеми профілактики ППН до пацієнтів II-ої групи, порівняно із пацієнтами I-ої групи, призвело до статистично недостовірного покращення відповідей стосовно тривоги або депресії після 3-ох циклів ПХТ із паклітакселом на 8,33 % (p>0,05).

Після 6-ти циклів ПХТ із паклітакселом зберігалась тенденція до зростання важкості тривоги або депресії, яка при порівнянні з даними після 3-ох циклів зросла у пацієнтів I-ої та II-ої групи на 17,30 % (p<0,05) та 17,50 % (p>0,05), відповідно. Середнє значення відповідей на запитання стосовно тривоги або депресії

після 6-ти циклів ПХТ для пацієнтів I-ої групи становило 3,05±0,13, на противагу 2,82±0,12 у пацієнтів II-ої групи. Застосування досліджуваної схеми профілактики ППН до пацієнтів II-ої групи, на противагу пацієнтам I-ої групи, призвело до статистично недостовірного покращення відповідей стосовно тривоги або депресії після 6-ти циклів ПХТ із паклітакселом на 8,15 % (p>0,05).

Друга частина опитувальника EQ-5D є візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), так званої «термометр здоров'я», на якій обстежуваний робить позначку, що відповідає його стану здоров'я на момент заповнення. Середнє значення стану пацієнтів згідно ВАШ для групи ПЗО становило 96,00±0,90, для I-ої групи до ПХТ із паклітакселом – 95,71±0,84 та для II-ої групи – 97,14±0,77. Статистично значимої різниці в оцінці стану згідно з ВАШ між групою ПЗО, I-ою та II-ою групами до початку ПХТ із паклітакселом не було (p>0,05). Після 3-ох циклів ПХТ із паклітакселом пацієнти I-ої та II-ої групи оцінили свій стан у 71,42±1,09 та 76,28±0,82, відповідно. Таким чином,

середнє значення показників ВАШ пацієнтів II-ї групи, на противагу пацієнтам I-ї групи, статистично достовірно покращилось на 6,80 % ($p < 0,001$). Після 6-ти циклів ПХТ із паклітакселом пацієнти I-ї групи оцінили свій стан у $55,42 \pm 1,49$, на противагу $62,85 \pm 1,20$ для II-ї групи, покращення на 13,40 % ($p < 0,001$).

Обговорення результатів. Точний механізм ХІПН не є до кінця з'ясованим. Наукові дослідження вказують на недостатність гемато-енцефалічного бар'єру в дорзальних корінцевих сенсорних гангліях, як на одну із можливих причин селективної сенсорної токсичності паклітакселу, на противагу руховим нейронам у передніх рогах спинного мозку, які є більш захищені [14]. Протягом останніх років, все більше значення надається окислювальному стресу як потенційно важливому фактору, відповідальному за виникнення ХІПН. Доведено, що низька активність антиоксидантних ферментів у нейронах зумовлює більшу чутливість останніх до окислювального стресу [15]. В одному із наукових досліджень застосування альфа-ліпоевої кислоти значно зменшило окислювальний стрес та периферичну нейропатію в експериментальній моделі на щурах, яким вводили паклітаксел [16]. В іншому науковому дослідженні, первинні культури дорзальних корінцевих сенсорних гангліїв піддавали впливу паклітакселу та цисплатину [17]. У результаті, альфа-ліпоева кислота захищала сенсорні нейрони завдяки своїм антиоксидантним та мітохондріальним регуляторним функціям. Серед можливих препаратів, які можуть застосовуватись при ХІПН, розглядаються сполуки фенілпіримідину, такі як інгібітори ацетилхолінестерази, які використовуються при лікуванні хвороби Альцгеймера. Було показано, що інгібітори ацетилхолінестерази захищають нейронні клітини та зменшують нейротоксичність глутамату, що відкриває для дослідників новий шлях для захисту периферичних нервів при ХІПН. В інших наукових дослідженнях доведено участь ацетилхолінових сигналів в ураженнях нервової системи, спричинених застосуванням паклітакселу та оксаліплатину [18].

Висновки:

1. Результати опитування хворих на РГЗ продемонстрували статистично достовірне погіршення усіх п'яти аспектів якості життя, включених в опитувальник якості життя EQ-5D 5L, яке прогресувало із збільшенням кумулятивної дози паклітакселу.
2. Застосування досліджуваної схеми профілактики ПІПН до пацієнтів II-ї групи призвело до статистично достовірного покращення відповідей на запитання стосовно болю або дискомфорту як після 3-ох, так і після 6-ти циклів ПХТ із паклітакселом на 14,09 % ($p < 0,05$) та 19,49 % ($p < 0,01$), відповідно. Крім того, відповіді пацієнтів II-ї групи стосовно догляду за собою, на противагу пацієнтам I-ї групи після 6-ти циклів ПХТ, статистично достовірно покращились на 21,21 % ($p < 0,05$). Відповіді пацієнтів на запитання стосовно інших трьох аспектів якості життя пацієнта (рухомість, звичайна повсякденна діяльність, тривога або депресія) не продемонстрували статистично достовірного покращення у пацієнтів II-ї групи як після 3-ох, так і після 6-ти циклів ПХТ із паклітакселом.

3. Середнє значення оцінки загального стану згідно з візуально-аналоговою шкалою в пацієнтів II-ї групи на фоні профілактики ПІПН, у порівнянні із пацієнтами I-ї групи, статистично достовірно покращилось після 3-ох та 6-ти циклів ПХТ із паклітакселом на 6,80 % ($p < 0,001$) та 13,40 % ($p < 0,001$), відповідно.

References:

1. Škubník J, Pavlíčková V, Ruml T, Rimpelová S. Current Perspectives on Taxanes: Focus on Their Bioactivity, Delivery and Combination Therapy. *Plants* (Basel). 2021; 10(3):569.
2. 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):669-676.
3. Tanabe Y, Hashimoto K, Shimizu C, et al. Paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Int J Clin Oncol*. 2013; 18(1):132-138.
4. Klein I, Lehmann HC. Pathomechanisms of Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy. *Toxics*. 2021; 9(10):229.
5. Salgado TM, Quinn CS, Krumbach EK, et al. Reporting of paclitaxel-induced peripheral neuropathy symptoms to clinicians among women with breast cancer: a qualitative study. *Support Care Cancer*. 2020; 28(9):4163-4172.
6. 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; 35(1):47-53.
7. Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now? *Pain*. 2019; 160(1):1-10.
8. Bachegowda LS, Makower DF, Sparano JA. Taxanes: impact on breast cancer therapy. *Anticancer Drugs*. 2014; 25(5):512-521.
9. PROQOLID, the Patient-Reported Outcome and Quality Of Life [Electronic resource]. 2001–2022. Available from: <http://www.proqolid.org>
10. Pinotti R. PROQOLID. *J Med Libr Assoc*. 2016; 104(1):91-92.
11. Tawiah AK, Al Sayah F, Ohinmaa A, Johnson JA. Discriminative validity of the EQ-5D-5L and SF-12 in older adults with arthritis. *Health Qual Life Outcomes*. 2019; 17(1):68.
12. Shiroiwa T, Fukuda T, Shimozuma K, et al. Long-term health status as measured by EQ-5D among patients with metastatic breast cancer: comparison of first-line oral S-1 and taxane therapies in the randomized phase III SELECT BC trial. *Qual Life Res*. 2017; 26(2):445-453.
13. Prevolnik Rupel V, Srakar A, Rand K. Valuation of EQ-5D-3L Health States in Slovenia: VAS Based and TTO Based Value Sets. *Zdr Varst*. 2019; 59(1):8-17.
14. Andersen Hammond E, Pitz M, Shay B. Neuropathic Pain in Taxane-Induced Peripheral Neuropathy: Evidence for Exercise in Treatment. *Neurorehabil Neural Repair*. 2019; 33(10):792-799.
15. Karpińska A, Gromadzka G. Oxidative stress and natural antioxidant mechanisms: the role in

- neurodegeneration. From molecular mechanisms to therapeutic strategies. Postepy Hig Med Dosw. 2013; 67:43-53 (in Polish).
16. Gedlicka C, Kornek GV, Schmid K, et al. Amelioration of docetaxel/cisplatin induced polyneuropathy by alpha-lipoic acid. Ann Oncol. 2003; 14:339-40.
 17. Melli G, Taiana M, Camozzi F, et al. Alpha-lipoic acid prevents mitochondrial damage and neurotoxicity in experimental chemotherapy neuropathy. Exp Neurol. 2008; 214:276-84.
 18. Holotyiuk IS, Kryzhanivska AY, Holotyiuk SI, Maliborska SV, Holotyiuk VV. 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.

UDC 616-08+615.277.3+616-084+616.85

**ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF
ALPHA-LIPOIC ACID AND IPIDACRINE
HYDROCHLORIDE TREATMENT FOR
PREVENTION OF PACLITAXEL-INDUCED
PERIPHERAL NEUROPATHY USING THE
EQ-5D 5L QUALITY OF LIFE QUESTIONNAIRE**

I.S. Holotyuk¹, S.I. Holotyuk²

*Ivano-Frankivsk National Medical University,
Department of Oncology,*

Ivano-Frankivsk, Ukraine,

¹*ORCID ID: 0000-0002-3054-3140,*

e-mail: ivan.holotyuk@gmail.com;

²*ORCID ID: 0000-0002-6712-2913*

Abstract. Introduction. Paclitaxel is the most common chemotherapeutic agent from the taxane family, which is effective in treating many cancer types, including breast cancer. Despite the benefits of taxane-containing treatment regimens, patients develop neurosensory and neuromotor symptoms associated with the treatment, a condition known as chemotherapy-induced peripheral neuropathy.

The aim of the study. To evaluate the efficacy of a combination of alpha-lipoic acid and acetylcholinesterase inhibitor ipidacrine hydrochloride to prevent the development of paclitaxel-induced peripheral neuropathy and improve its course in patients with breast cancer using the data of the EQ-5D 5L Quality of Life Questionnaire.

Materials and methods. The study was conducted on 70 patients with breast cancer (T₁₋₄N₀₋₃M₀₋₁), who were hospitalized at the Precarpathian Clinical Oncology Center of Ivano-Frankivsk Regional Council in 2014-2022. All patients received six cycles of chemotherapy according to the AT or ET regimens: paclitaxel at a dose of 175 mg/m² as a 3-hour infusion + doxorubicin 60 mg/m² (AT), or paclitaxel at a similar dose + epirubicin 90 mg/m² (ET) once in 3 weeks in neoadjuvant, adjuvant or palliative modes. Patients were randomized into two groups: patients of group I (n = 35) received polychemotherapy without the use of drugs for the prevention of neuropathy, and patients of group II (n = 35) received polychemotherapy and a preventive treatment of neuropathy. The scheme for the prevention of paclitaxel-induced peripheral neuropathy included a combination of alpha-lipoic acid with an acetylcholinesterase inhibitor ipidacrine hydrochloride. In order to assess the quality of life and effectiveness of the studied paclitaxel-induced peripheral neuropathy prevention regimen in patients with breast cancer, we have used the EQ-5D 5L quality of life questionnaire before and after the 3rd and 6th cycles of paclitaxel chemotherapy.

Results. The study of breast cancer patients showed a statistically significant deterioration in all five aspects of quality of life included in the EQ-5D 5L quality of life questionnaire, which progressed with increasing cumulative dose of paclitaxel. In addition, the application of the study scheme for the prevention of paclitaxel-induced peripheral neuropathy in patients of group II, in contrast to patients of group I, led to a statistically significant improvement according to their answers to questions about pain or discomfort, both after 3 and after 6 cycles of chemotherapy with paclitaxel - by 14.09 % (p < 0.05) and 19.49 % (p < 0.01), respectively. According to the questionnaire data, after 6 cycles of chemotherapy self-care of patients of group II in contrast to patients of group I significantly improved (by 21.21 %, p < 0.05). Patients' answers to questions about the other three aspects of quality of life (mobility, normal daily activities, anxiety or depression) did not show a significant improvement in patients of group II, both after 3 and 6 cycles of paclitaxel chemotherapy. The mean value of the assessment of the general condition according to the visual-analog scale significantly improved after 3 and 6 cycles of chemotherapy with paclitaxel in patients of group II, in contrast to patients of group I - by 6.80 % (p < 0.001) and 13.40 % (p < 0.001), respectively.

Keywords: chemotherapy, peripheral neuropathy, EQ-5D quality of life questionnaire, alpha-lipoic acid, acetylcholinesterase inhibitors.

Стаття надійшла в редакцію 01.08.2022 р.

Стаття прийнята до друку 27.09.2022 р.