Anna Furgała-Wojas

Wybrane terapie eksperymentalne w zapobieganiu i zwalczaniu bólu neuropatycznego wywołanego oksaliplatyną

STRESZCZENIE

Neuropatia obwodowa indukowana chemioterapią (ang. *chemotherapy-induced peripheral neuropathy*, CIPN) jest powszechnym działaniem niepożądanym, które występuje u ponad 60% pacjentów przyjmujących chemioterapię różnymi lekami przeciwnowotworowymi, w tym m.in. oksaliplatyną. Terapia łagodząca objawy CIPN jest mało skuteczna i problematyczna.

Celem niniejszej pracy była ocena skuteczności analgetycznej leków i wybranych nowych związków chemicznych w zwierzęcym modelu CIPN. Chcąc osiągnąć wyższą skuteczność analgetyczną tych substancji wykorzystano różne schematy podania, w tym: podanie jednorazowe, wielokrotne oraz skojarzone. Ponadto oceniono działanie profilaktyczne niektórych leków w modelu CIPN, a wykorzystując nową aparaturę badawczą oznaczono preferencje temperaturowe zwierząt przed i po podaniu oksaliplatyny i dwóch leków stosowanych w farmakoterapii CIPN.

W pracy udowodniono, iż w celu indukcji modelu CIPN z użyciem oksaliplatyny wystarczające jest jednorazowe podanie tego leku w dawce 10 mg/kg, które wywołuje zauważalne zmiany behawioralne zwierząt w teście zimnej płytki i teście von Freya, a zmiany te obserwowane są w pierwszym i siódmym dniu po podaniu cytostatyka.

Wykazano, że leki takie jak: duloksetyna (30 mg/kg), pregabalina (30 mg/kg), amitryptylina (2.5 i 10 mg/kg), cebranopadol (10 mg/kg), lakozamid (30 mg/kg) oraz ambroksol (37.5 mg/kg, *i.v.*) łagodzą objawy nadwrażliwości termicznej i ujawniają działanie przeciwbólowe w teście zimnej płytki. Skuteczność w łagodzeniu objawów nadwrażliwości mechanicznej została oznaczona dla wszystkich przebadanych w niniejszej pracy leków i związków chemicznych. Co więcej, po podaniu niektórych leków zauważono efekt hamujący rozwój nadwrażliwości po siedmiu dniach od podania oksaliplatyny. Efekt ten w teście zimnej płytki uzyskano dla wielokrotnie podanej: duloksetyny (30 mg/kg), bromheksyny (150 mg/kg), simwastatyny (100 mg/kg) oraz minocykliny (100 mg/kg), natomiast w teście von Freya taką aktywność wykazano dla: duloksetyny (10 i 30 mg/kg) po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, jak również ambroksolu (90 i 150 mg/kg), bromheksyny (90 i 150 mg/kg), ceftriaksonu (200 mg/kg) oraz minocykliny (50 i 100 mg/kg) po podaniu wielokrotnym.

Zastosowanie schematu podania skojarzonego umożliwiło oznaczenie działania przeciwbólowego, łagodzącego objawy nadwrażliwości termicznej, w przypadku podania połączenia pregabaliny (10 mg/kg) i ambroksolu (37.5 mg/kg). W łagodzeniu objawów nadwrażliwości mechanicznej skuteczność analgetyczną wykazały wszystkie zastosowane skojarzone podania leków. Dodatkowo, wielokrotne podanie minocykliny (50 mg/kg) i duloksetyny (10 mg/kg) hamowało rozwój nadwrażliwości termicznej, natomiast wielokrotne podanie połączeń: aripiprazolu (10 mg/kg) i ceftriaksonu (50 mg/kg), minocykliny (50 mg/kg) i duloksetyny (10 mg/kg) oraz minocykliny (50 mg/kg) i ambroksolu (90 mg/kg) hamowało rozwój nadwrażliwości mechanicznej po siedmiu dniach od podania oksaliplatyny.

Ocena profilu ochronnego duloksetyny, ambroksolu i bromheksyny w schemacie podania profilaktycznego potwierdziła zasadność zastosowania duloksetyny (10 i 30 mg/kg) jako profilaktyki rozwoju objawów CIPN podczas terapii oksaliplatyną. W przypadku podania ambroksolu i bromheksyny badanie pozwoliło wykazać potencjał ochronny, hamujący rozwój nadwrażliwości termicznej i mechanicznej po jednorazowym podaniu ambroksolu (90 i 150 mg/kg) oraz nadwrażliwości mechanicznej po jednorazowym podaniu bromheksyny (150 mg/kg) w zwierzęcym modelu CIPN indukowanej podaniem oksaliplatyny.

Zastosowanie w ostatnim etapie badań nowej aparatury eksperymentalnej umożliwiło ocenę preferencji temperaturowych zwierząt w zależności od zastosowanej temperatury płytek oraz podanych leków. Innowacyjne podejście i wykorzystanie metod komputerowych usprawniło pozyskiwanie i interpretację wyników. Ten etap badań pozwolił dokładniej ocenić aktywność farmakologiczną duloksetyny i pregabaliny w zakresie ich działania przeciwbólowego w zwierzęcym modelu CIPN.

Podsumowując, niniejsza praca doktorska pozwoliła wyselekcjonować leki i związki chemiczne o potencjalnej skuteczności w łagodzeniu objawów CIPN oraz wykazujące działanie profilaktyczne - hamujące rozwój objawów bólowych CIPN u myszy. Ponieważ powikłanie to dotyka coraz większą liczbę pacjentów, a etiopatogeneza i występujące objawy są częściowo zbliżone u gryzoni i ludzi, badania przedkliniczne mogą być istotnym źródłem informacji i wstępem do ewentualnych badań klinicznych.

ABSTRACT

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a common side effect that occurs in more than 60% of patients receiving chemotherapy with various anticancer drugs, including oxaliplatin. The therapy to alleviate the symptoms of CIPN is generally ineffective and problematic.

The aim of this doctoral dissertation was to evaluate the analgesic efficacy of drugs and selected new chemical compounds in the animal CIPN model. To maximize the analgesic efficacy of these substances, various administration schedules were used, including single, multiple, and combined administration. In addition, the prophylactic effect of some drugs was assessed in the CIPN model, and the temperature preferences of animals before and after the administration of oxaliplatin and two drugs used in CIPN pharmacotherapy were determined with the use of new research equipment.

The study proved that to induce the CIPN model with oxaliplatin, a single administration of this drug at a dose of 10 mg/kg is sufficient, which causes noticeable behavioral changes in animals in the cold plate test and the von Frey test, and these changes are observed in the first and seventh day after administration of the cytostatic.

Drugs, such as duloxetine (30 mg/kg), pregabalin (30 mg/kg), amitriptyline (2.5 and 10 mg/kg), cebranopadol (10 mg/kg), lacosamide (30 mg/kg) and ambroxol (37.5 mg/kg, *i.v.*) have shown to alleviate the symptoms of thermal hypersensitivity and reveal an analgesic effect in the cold plate test. The effectiveness in moderating symptoms of mechanical hypersensitivity was determined for all drugs and chemical compounds tested in this study. In addition, after administration of some drugs, an inhibitory effect on the development of hypersensitivity was noted 7 days after the administration of oxaliplatin. This effect was determined in the cold plate test for multiple dosing: duloxetine (30 mg/kg), bromhexine (150 mg/kg), simvastatin (100 mg/kg) and minocycline (100 mg/kg), while in the von Frey test this activity has been demonstrated for: duloxetine (10 and 30 mg/kg) after single and multiple dosing, ambroxol (90 and 150 mg/kg) after multiple dosing, bromhexine (90 and 150 mg/kg) after multiple dosing, ceftriaxone (200 mg/kg) after multiple dosing and minocycline (50 and 100 mg/kg) after multiple dosing.

The use of the combination drug protocol made it possible to determine the analgesic effect in the relief of symptoms of thermal hypersensitivity in the case of administration of the combination of pregabalin (10 mg/kg) and ambroxol (37.5 mg/kg), while the analgesic efficacy symptoms of mechanical hypersensitivity was demonstrated by all the combined drug administrations. Additionally, repeated administration of minocycline (50 mg/kg) and duloxetine (10 mg/kg) inhibited the development of thermal hypersensitivity, while repeated administration of the combination of aripiprazole (10 mg/kg) and ceftriaxone (50 mg/kg), minocycline (50 mg/kg) and duloxetine (10 mg/kg) and minocycline (50 mg / kg) and ambroxol (90 mg/kg) inhibited the development of mechanical hypersensitivity 7 days after administration of oxaliplatin.

The assessment of the protective profile of duloxetine, ambroxol and bromhexine in the prevention protocol confirmed the use of duloxetine (10 and 30 mg/kg) as a prophylaxis of the development of CIPN symptoms during oxaliplatin therapy. Ambroxol and bromhexine, demonstrated the protective potential, inhibiting the development of thermal and mechanical

hypersensitivity after a single administration of ambroxol (90 and 150 mg/kg) and mechanical hypersensitivity after a single administration of bromhexine (150 mg/kg) in an animal model of CIPN induced by oxaliplatin.

The use of new experimental equipment, in the last part of the research, made it possible to evaluate the thermal preferences of animals depending on the plates temperature and administered drugs. The innovative approach and the use of computer methods have improved the acquisition and interpretation of results. This last step of the study allowed a more accurate assessment of the pharmacological activity of duloxetine and pregabalin in terms of their analgesic effect in an animal model of CIPN.

In conclusion, this doctoral dissertation allows to select drugs and chemical compounds with potential efficacy in alleviating symptoms and showing a preventive effect - inhibiting the development of CIPN pain symptoms in mice. Because this drug complication affects an increasing number of patients, and the etiopathogenesis and symptoms are partially similar in rodents and humans, preclinical studies may be an important source of information and introduction for clinical trials.