

ارزیابی اثر تیامین در کاهش علائم عارضه‌ی نوروپاتی حاصل از داروی بورتزوماب در بیماران

مبتلا به Multiple Myeloma

ولی‌اله مهرزاد^۱، غزال رفیعیایی^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: نوروپاتی محیطی، یکی از شایع‌ترین عوارض جانبی شیمی‌درمانی با داروی بورتزوماب می‌باشد که این دارو، امروزه نقش بسیار مهمی در درمان بیماران مبتلا به Multiple myeloma ایفا می‌کند. تاکنون، عوامل مختلفی نظیر انواع گروه ویتامین B به منظور پیش‌گیری و درمان نوروپاتی محیطی مورد تحقیق قرار گرفته‌اند، اما هیچ کدام از موارد آزمایش به طور قطعی به مرحله‌ی اثبات و توصیه‌های بالینی نرسیده‌اند. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی نقش تیامین در کاهش علائم نوروپاتی محیطی حاصل از داروی بورتزوماب در بیماران مبتلا Multiple myeloma بود.

روش‌ها: این مطالعه، یک مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی مورد-شاهدی بود. بیماران مبتلا به Multiple myeloma که بر اساس برنامه‌ی شیمی‌درمانی کاندیدای دریافت درمان چهار ماهه‌ی بورتزوماب بودند، در این مطالعه وارد شدند. این بیماران، به ۲ گروه تقسیم شدند. گروه مورد مطالعه که تیامین را از ابتدای شروع شیمی‌درمانی با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم در روز دریافت نمودند و گروه شاهد که تنها رژیم استاندارد شیمی‌درمانی بورتزوماب را دریافت کردند. جهت ارزیابی بیماران، از پرسش‌نامه‌ی تجربی مبتنی بر علائم استفاده گردید.

یافته‌ها: ۲۹ بیمار در گروه مورد (مصرف کننده‌ی تیامین) و ۲۹ بیمار در گروه شاهد قرار گرفتند. شدت علائم نوروپاتی محیطی به طور مشخص بعد از مصرف تیامین در گروه مورد در مقایسه با گروه شاهد کاهش یافت ($P < 0.001$).

نتیجه‌گیری: تیامین نقش مؤثری در کاهش علائم نوروپاتی محیطی در بیماران تحت درمان با بورتزوماب دارد.

واژگان کلیدی: بورتزوماب، ویتامین B1، نوروپاتی، Multiple myeloma

ارجاع: مهرزاد ولی‌اله، رفیعیایی غزال. ارزیابی اثر تیامین در کاهش علائم عارضه‌ی نوروپاتی حاصل از داروی بورتزوماب در بیماران مبتلا به

Multiple Myeloma. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۵۵): ۱۳۴۷-۱۳۵۳

در طی یک دهه‌ی گذشته، درمان‌های جدیدی نظیر مهار کننده‌های پروتئازای و داروهای تعدیل کننده‌ی سیستم ایمنی برای Multiple myeloma معرفی شده است. داروی بورتزوماب، اولین مهار کننده‌ی پروتئازای است که توسط سازمان غذا و داروی آمریکا در سال ۲۰۰۳ مورد تأیید قرار گرفت (۹). امروزه، این داروها مرحله‌ی مهمی از درمان Multiple myeloma در تشخیص اولیه می‌باشند (۱۰-۹).

یکی از عوارض مهم به دنبال این بیماری، نوروپاتی محیطی است که ثانویه به خود دیسکرازی پلاسماسلی یا فشار موضعی مستقیم روی طناب عصبی یا رسوب زنجیره‌های سبک پروتئینی،

مقدمه

Multiple myeloma، یک بیماری بدخیم خونی است که منشأ آن از سلول‌های پلاسماسل می‌باشد (۱-۲) و ویژگی آن، تکثیر کلونال پلاسماسل‌ها در مغز استخوان و تولید مونوکلونال رده‌های پروتئینی در خون و ادرار است (۳). شیوع بیماری در کل دنیا، ۵ نفر از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر در سال می‌باشد و ۱۰ درصد کل بدخیمی‌های خونی را شامل می‌شود (۴). Multiple myeloma، به ۲ دسته بیماری علامت دار و بدون علامت تقسیم می‌شود (۵-۶). بیماری علامت دار، باید به طور حتمی درمان شود؛ در حالی که بیماری بدون علامت فقط نیازمند پی‌گیری بالینی است (۷-۸، ۳).

۱- استاد، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: غزال رفیعیایی

کرایوگلوبولینمی و یا به علت یک فرایند خود ایمنی می‌باشد (۱۰-۱۲). مطالعات نشان می‌دهد که در حدود ۱/۳-۱/۲ بیماران تحت درمان با بورتزوماب، دچار نوروپاتی می‌شوند (۱۳-۱۴) و این عارضه، مهم‌ترین علت کاهش دز و یا قطع درمان بورتزوماب می‌باشد (۱۵-۱۶). طبق مطالعات انجام شده، عواملی نظیر تغییرات متابولیک به علت تجمع بورتزوماب در سلول‌های گانگلیونی دورسال (۱۷)، اختلال هموستاز کلسیم در میتوکندری‌ها (۱۸) و اختلال در نوروتروپین‌ها (۱۳) و همچنین، آسیب به میکروتوبول‌ها (۱۹) در ایجاد این عارضه دخیل می‌باشند (۱۹).

تظاهر نوروپاتی محیطی به صورت خواب رفتگی، گزگز، حساسیت به لمس یا ضعف عضلات می‌باشد (۹، ۱۴، ۴) و همچنین، می‌تواند باعث علائم حسی شدیدتری از جمله دردهای سوزشی یا تحلیل عضلانی یا فلج نیز بشود (۱۴). نوروپاتی محیطی همچنین، ممکن است به صورت کاهش رفلکس‌های وتری تظاهر یابد (۲۰). این عارضه، یک نگرانی مهم بیماران و درمانگران می‌باشد که به طور شایع منجر به کاهش در دز مصرف دارو، به تأخیر انداختن درمان و یا حتی قطع درمان می‌شود. بنابراین، پیش‌گیری و کنترل این عارضه بسیار اهمیت می‌یابد (۲۱). با وجود تحقیقات گسترده در جهت رویکردهای دارویی و غیر دارویی برای پیش‌گیری از این عارضه، همچنان شواهد و نتایج بسیار محدود است (۱۰).

در مطالعات بالینی انجام شده، اثرات مواد مختلفی نظیر آمینوفوستین‌ها، گلوکاتایون، ویتامین E، گلوکوتامیک اسید، کلسیم و منیزیم داخل عروقی و عوامل رشد نوتروپنیک در پیش‌گیری و درمان نوروپاتی بررسی شده‌اند (۲۲-۲۳)، اما همچنان، اثرات این موارد اثبات نشده است (۲۴-۲۶، ۲۲).

مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که ویتامین‌های گروه B، تداخلی با اثرات عوامل شیمی درمانی ندارد. این ویتامین در سیستم عصبی بدن انسان به عنوان کوآنزیم در بسیاری از مسیرهای متابولیک نقش‌های مهمی ایفا می‌کند (۲۷).

تاکنون عوارض جانبی زیادی از مصرف تیماین دیده نشده است؛ مگر واکنش‌های آنافیلاکتیک که آن هم بیشتر با تجویز تیماین به روش وریدی و بولوس دیده شده است (۲۷). بنابراین، مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی تصادفی مورد-شاهدی حاضر، با هدف بررسی نقش تیماین در کاهش علائم نوروپاتی محیطی حاصل از بورتزوماب انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی مورد-شاهدی است که با کد IR.mui.rec.1396.3.051 در کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده است و دارای کد مطالعه‌ی

کارآزمایی بالینی به شماره‌ی IRCT20190116042379N1 می‌باشد. این تحقیق، به ارزیابی کارایی ویتامین B₁ در کاهش علائم نوروپاتی محیطی در مبتلایان به Multiple myeloma تحت درمان با داروی بورتزوماب پرداخته است.

جامعه‌ی هدف این مطالعه، تعداد ۵۸ بیمار زن و مرد مبتلا به Multiple myeloma بودند که در بیمارستان سیدالشهدا (ع) با داروی بورتزوماب تحت شیمی‌درمانی قرار گرفتند. حجم نمونه با استفاده از فرمول مربوط و با مقایسه‌ی نسبت‌ها و در نظر گرفتن مقادیر مربوط به فراوانی نسبی نوروپاتی در مطالعه‌ی Velasco و همکاران (۱۳) به تعداد ۲۹ بیمار در هر گروه برآورد گردید.

معیارهای ورود به مطالعه شامل مردان و زنان مبتلا به Multiple myeloma در شهر اصفهان، تحت شیمی‌درمانی با بورتزوماب، و عدم ابتلا به بیماری زمینه‌ای ایجادکننده‌ی نوروپاتی محیطی نظیر دیابت و بیماری عصبی-عضلانی به صورت هم‌زمان و نارسایی عملکرد کلیه و نیز عدم مصرف الکل هم‌زمان با دوره‌ی شیمی‌درمانی بودند.

معیارهای خروج از مطالعه شامل عدم تمایل بیمار جهت همکاری با طرح تحقیقاتی و انطباق پایین بیماران در مصرف ویتامین B₁ و قطع دوره‌ی شیمی‌درمانی به علت فوت یا هر دلیل دیگر بودند. بیماران مورد مطالعه به صورت تصادفی و با استفاده از نرم‌افزار Random allocation به دو گروه ۲۹ نفره تقسیم شدند.

گروه اول، بیمارانی بودند که تحت درمان با بورتزوماب با دز ۱/۳ میلی‌گرم/مترمکعب بدن و ویتامین B₁ با دز ۳۰۰ میلی‌گرم در روز به صورت خوراکی به طور هم‌زمان بودند. در ویزیت‌های هفتگی بیماران، قرص تیماین با دز ۳۰۰ میلی‌گرم به بیماران تحویل داده شد و از مصرف آن‌ها اطمینان حاصل گردید. کلیه‌ی بیماران با آگاهی کامل اقدام به مصرف تیماین نمودند و علت تجویز آن و عوارض جانبی احتمالی به آن‌ها توضیح داده شد.

گروه دوم، بیمارانی بودند که تحت درمان با بورتزوماب با دز ۱/۳ میلی‌گرم/مترمکعب بدن به تنهایی بودند و هیچ داروی دیگری به منظور پیش‌گیری از عارضه‌ی نوروپاتی دریافت نمی‌کردند.

از آن جایی که نوروپاتی در بیماران دریافت‌کننده‌ی بورتزوماب با دز ۱/۳ میلی‌گرم/مترمربع سطح بدن حدود ۳۷ درصد و در بیماران تحت درمان با دز ۱ میلی‌گرم/مترمربع سطح بدن حدود ۲۱ درصد بوده است (۲۸، ۱۶)، به نظر می‌رسد که نوروپاتی محیطی ناشی از بورتزوماب بیشتر از دز تجویزی دارو، با دز تجمع‌ی آن مرتبط است (۱۶). از این رو، در مطالعه‌ی حاضر تمام بیماران تحت درمان با رژیم استاندارد ۴ ماهه‌ی بورتزوماب با دز ۱/۳ میلی‌گرم/مترمربع سطح بدن و دگزامتازون قرار گرفتند.

که کاندیدای مناسبی جهت شیمی‌درمانی با رژیم ۴ ماهه‌ی بورتزوماب بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. ویژگی‌های دموگرافیک بیماران در جدول ۱ آمده است.

میانگین سنی افراد شرکت‌کننده در مطالعه در گروه دریافت‌کننده‌ی تیمین $8/9 \pm 63/4$ و در گروه شاهد $12/2 \pm 61/4$ سال بوده است. اختلاف معنی‌داری بین میانگین سنی افراد در دو گروه دیده نشد ($P = 0/478$).

میانگین مدت ابتلا به بیماری Multiple myeloma در گروه دریافت‌کننده‌ی تیمین ۶ ماه و در گروه شاهد ۵/۵ ماه بود و اختلاف معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت.

میانگین عدد کراتینین که شاخص کلیانس کلیوی می‌باشد، در هر دو گروه ۰/۹ بود و اختلاف معنی‌داری از نظر عملکرد کلیه بین دو گروه در ابتدای ورود به مطالعه مشاهده نشد.

در حین انجام مطالعه، بیماران از نظر ابتلا به دیابت به توجه به هم‌زمانی شیوه‌نامه‌ی درمان بورتزوماب با دگزامتازون مورد ارزیابی قرار گرفتند. در گروه مورد، ۴ نفر و در گروه شاهد، ۱ نفر مبتلا به دیابت بودند. همچنین، یک مورد اختلال عملکرد کلیوی به صورت کاهش قدرت کلیانس کلیوی در حین مطالعه در گروه مورد دیده شد. ۴ نفر از بیماران در گروه شاهد به دلایل مختلفی از جمله شکستگی ستون فقرات کم‌ری، در حین درمان دچار اختلالات عصبی-عضلانی شدند.

طبق پرسش‌نامه‌های تکمیل‌شده توسط بیماران، میانگین امتیاز نوروپاتی در گروه مورد ۱ و در گروه شاهد ۱۰ بود. بنابراین، ارتباط معنی‌داری بین شدت علایم نوروپاتی محیطی در گروه مورد با گروه شاهد وجود داشت ($P < 0/001$).

در بسیاری از مطالعاتی که تاکنون انجام شده است، در مورد نوروپاتی حاصل از شیمی‌درمانی از پرسش‌نامه‌ی Functional Assessment of Cancer Therapy/Gynecologic Oncology Group (FACT/GOG) جهت اثبات نوروپاتی استفاده شده است. این پرسش‌نامه، در اواخر دهه‌ی ۱۹۹۰ ابداع شد و در آن، ۱۱ سؤال بالینی از بیماران پرسیده می‌شود و بیماران به این سؤالات، امتیازی بین ۱-۴ می‌دهند. طبق این پرسش‌نامه، تنها امتیاز صفر طبیعی (عدم وجود نوروپاتی) در نظر گرفته می‌شود (۲۹).

Tariman و همکاران، جهت بررسی نوروپاتی از فرم ساده شده‌ی این پرسش‌نامه استفاده کردند (۱۴). به همین دلیل، در مطالعه‌ی حاضر برای ارزیابی نوروپاتی محیطی بعد از یک رژیم چهار ماهه‌ی درمان، بیماران با استفاده از پرسش‌نامه‌ی Tariman ارزیابی شدند. لازم به توضیح است که در ابتدای مطالعه، تنها بیماران با امتیاز صفر برای ورود به مطالعه انتخاب شدند.

واکاوای آماری: داده‌های به دست آمده در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۴ (version 24, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. توصیف داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار، میانه (دامنه‌ی بین چهارگی) و یا تعداد (درصد) گزارش شده‌اند. جهت تحلیل نتایج، از آزمون‌های Independent t و χ^2 و Mann-Whitney استفاده گردید. در تمام آزمون‌ها، سطح معنی‌داری $P < 0/050$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۵۸ بیمار مبتلا به Multiple myeloma در سال ۱۳۹۶

جدول ۱. ویژگی‌های دموگرافیک و شاخص‌های بالینی جمعیت مورد مطالعه

مقدار P	گروه‌ها		شاخص‌ها
	شاهد (n = ۲۹)	مورد (n = ۲۹)	
۰/۴۷۸	۶۱/۴ ± ۱۲/۲	۶۳/۴ ± ۸/۹	سن (سال) میانگین \pm انحراف معیار
† ۰/۰۸۹	۱۲ (۴۱/۴)	۶ (۲۰/۷)	جنس
	۱۷ (۵۸/۶)	۲۳ (۷۹/۳)	
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
† ۰/۱۶۰	۱ (۳/۴)	۴ (۱۳/۸)	دیابت
† ۰/۰۳۸	۴ (۱۳/۸)	۰ (۰)	اختلال عصبی-عضلانی
† ۰/۳۲۲	۰ (۰)	۱ (۳/۴)	نارسایی کلیه
	تعداد (کمینه-بیشینه)	تعداد (کمینه-بیشینه)	
†† < ۰/۰۰۱	۱۰ (۶-۱۷)	۱ (۰-۳/۷۵)	امتیاز شدت نوروپاتی
†† ۰/۱۵۰	۵/۵ (۴-۷)	۶ (۴-۷/۵)	مدت ابتلا به Multiple myeloma (ماه)
†† ۰/۵۲۸	۰/۹ (۰/۷-۱/۱)	۰/۹ (۰/۸-۱)	کراتینین

t[†] Independent t^{††}; χ^2 ; Mann-Whitney

بحث

در بین دهه‌های گذشته، ظهور داروهای جدید در درمان Multiple myeloma مثل مهار کننده‌های پروتئازی و داروهای تعدیل کننده ایمنی، انقلاب بزرگی در زمینه‌ی درمان بیماری Multiple myeloma ایجاد کرده‌اند که باعث افزایش بقای بیماران شده‌اند، اما همپنان برخی از عوارض جانبی آن‌ها نگرانی مهم جامعه‌ی پزشکی و بیماران می‌باشد (۳۰).

مهم‌ترین عارضه‌ی جانبی این داروهای نسل جدید که امروزه بروز آن رو به افزایش است، انواع نوروپاتی محیطی می‌باشد. اگر بتوان در حین درمان، بروز این عوارض جانبی را تحت کنترل قرار داد و از پیشرفت آن جلوگیری کرد، می‌توان با اطمینان بیمار را در برنامه‌ی شیمی‌درمانی نگه داشت. امروزه، در کل دنیا، همچنان به دنبال راه‌کاری جهت کنترل و کاهش این عوارض می‌باشند و مطالعات زیادی در این زمینه انجام شده است. به عنوان مثال، در یک مطالعه در ژاپن که توسط Onk و همکاران انجام شد، هدف از مطالعه، مقایسه‌ی قدرت تیامین پیروفسفات در برابر تیامین به منظور پیش‌گیری از نوروپاتی محیطی حاصل از درمان با سیسپلاتین در موش‌ها بوده است و نتایج مطالعه بیان کرد که ترکیب تیامین پیروفسفات در پیش‌گیری از نوروپاتی حاصل از سیسپلاتین قوی‌تر می‌باشد (۳۱).

Tsukaguchi و همکاران، در زمینه‌ی اثرات لافوتیدین در پیش‌گیری از نوروپاتی محیطی حاصل از بورتزوماب مطالعه‌ای انجام دادند که نتایج حاصل از آن امیدوار کننده بود (۳۲).

Wang و Han در مورد نقش ویتامین B₁₂ در درمان نوروپاتی محیطی حاصل از شیمی‌درمانی در بیماران مبتلا به Multiple myeloma تحقیق کردند. آن‌ها ۵۰۰ میکروگرم متیل کوبالامین را به صورت تزریق عضلانی هر دو روز یک بار به مدت ۲۰ روز برای بیماران تجویز می‌کردند و در ادامه، بیماران تحت درمان خوراکی متیل کوبالامین ۱/۵ میکروگرم روزانه به مدت دو ماه قرار می‌گرفتند. یک گروه از بیماران، هم‌زمان با درمان ویتامین B₁₂، تحت درمان با طب سوزنی قرار می‌گرفتند. در پایان، گروهی که درمان ترکیبی با ویتامین B₁₂ و طب سوزنی داشتند، بهتر از درمان به تنهایی با ویتامین B₁₂ بوده است (۳۳).

با وجود مطالعاتی که تاکنون جهت درمان و پیش‌گیری از نوروپاتی محیطی به عنوان عارضه‌ی درمان‌های مختلف شیمی‌درمانی در کل دنیا انجام شده است، هنوز نتایج قطعی و توصیه‌های بالینی ثابت شده‌ای در متون پزشکی وجود ندارد. بنابراین، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی نقش احتمالی ویتامین B₁ در پیش‌گیری از نوروپاتی محیطی حاصل از شیمی‌درمانی با بورتزوماب انجام شد. در این

مطالعه، با توجه به تفاوت معنی‌دار مشاهده شده بین دو گروه مورد مطالعه از نظر شدت ابتلا به نوروپاتی محیطی، ثابت شد که تجویز روزانه‌ی تیامین با دز ۳۰۰ میلی‌گرم در روز از ابتدای شروع شیوه‌نامه‌ی درمانی بورتزوماب در بیماران مبتلا به Multiple myeloma، می‌تواند به طور مؤثری از شدت نوروپاتی محیطی در این بیماران بکاهد ($P < 0/001$). با توجه به میانگین سنی مشابه بین دو گروه شاهد و مورد، به نظر می‌رسد که سن، نقش چندانی در نتایج مطالعه نداشته است.

متأسفانه، در این مطالعه، امکان تفکیک جنسیتی بیماران با توجه به بروز پایین بیماری Multiple myeloma در طول ۱ سال وجود نداشت. بیماران قبل از ورود به مطالعه از نظر عوامل مخدوشگری همچون دیابت، نارسایی کلیه و هر گونه اختلال عصبی - عضلانی دیگر و مصرف الکل که احتمال می‌رفت در ایجاد نوروپاتی محیطی به عنوان یک عامل مستقل نقش داشته باشند، مورد غربالگری قرار گرفتند. با وجود غربالگری اولیه، در حین مطالعه، ۵ مورد ابتلای جدید به دیابت، ۱ مورد ابتلا به اختلال عملکرد کلیه و ۴ مورد بروز نشانه‌های عصبی - عضلانی جدید به علل دیگر مشاهده شد.

در این مطالعه، با توجه به بروز پایین تعداد مبتلایان به Multiple myeloma در طول سال، امکان جمع‌آوری نمونه‌های انسانی در دو گروه جنسی مجزا (زن و مرد) وجود نداشت. همچنین، با توجه به پایین بودن تعداد بیماران در نمونه‌ی مورد مطالعه، بیمارانی که در حین درمان به علل مختلف دچار عوامل مخدوشگری نظیر دیابت، نارسایی کلیه و اختلال عصبی - عضلانی شدند، از این مطالعه خارج نشدند. بنابراین، جهت رسیدن به نتایج قطعی‌تر و قابل‌تعمیم، پیشنهاد می‌شود مطالعات گسترده‌تری با نمونه‌های انسانی بزرگتر و همچنین، با تفکیک جنسیتی زن و مرد و گروه‌های سنی مختلف در آینده انجام پذیرد تا نتایج خالص‌تری به دست آید. همچنین، با توجه به این که هدف از مطالعه‌ی حاضر تنها بررسی نقش تیامین در کاهش علائم نوروپاتی محیطی بوده است و نتیجه‌ی مثبت آن مشخص گردید، پیشنهاد می‌گردد در مطالعات بعدی از روش‌های پرهزینه‌تر مانند Electromyography-nerve conduction velocity (EMG-NCV) و تهاجمی‌تر مانند بیوپسی عضله به منظور قطعیت در نقش پیش‌گیرانه‌ی تیامین استفاده گردد.

نتیجه‌گیری نهایی این که با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه، به نظر می‌رسد که مصرف تیامین از ابتدای برنامه‌ی شیمی‌درمانی، می‌تواند یک عامل قوی و مؤثر در کاهش علائم نوروپاتی مطرح شود و در کنار سایر روش‌های شیمی‌درمانی نیز مورد استفاده قرار بگیرد.

استادان محترم دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و شرکت کنندگان در پژوهش که در تهیه و به نتیجه رساندن مطالعه‌ی حاضر یاری نمودند، صمیمانه تشکر و سپاسگزاری می‌نمایند.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دستیاری بیماری‌های داخلی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. پژوهشگران از

References

- Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2011; 364(11): 1046-60.
- Petrucci MT, Finsinger P, Chisini M, Gentilini F. Subcutaneous bortezomib for multiple myeloma treatment: Patients' benefits. *Patient Prefer Adherence* 2014; 8: 939-46.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004; 351(18): 1860-73.
- Delforge M, Blade J, Dimopoulos MA, Facon T, Kropff M, Ludwig H, et al. Treatment-related peripheral neuropathy in multiple myeloma: the challenge continues. *Lancet Oncol* 2010; 11(11): 1086-95.
- Durie BG, Kyle RA, Belch A, Bensinger W, Blade J, Boccadoro M, et al. Myeloma management guidelines: A consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation. *Hematol J* 2003; 4(6): 379-98.
- Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia* 2009; 23(1): 3-9.
- Kyle RA, Remstein ED, Therneau TM, Dispenzieri A, Kurtin PJ, Hodnefield JM, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007; 356(25): 2582-90.
- Kyle RA, Durie BG, Rajkumar SV, Landgren O, Blade J, Merlini G, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management. *Leukemia* 2010; 24(6): 1121-7.
- Grammatico S, Cesini L, Petrucci MT. Managing treatment-related peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *Blood Lymphat Cancer* 2016; 6: 37-47.
- Dispenzieri A, Kyle RA. Neurological aspects of multiple myeloma and related disorders. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18(4): 673-88.
- Drappatz J, Batchelor T. Neurologic complications of plasma cell disorders. *Clin Lymphoma* 2004; 5(3): 163-71.
- Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Moreau P, Harousseau JL, Mohty M. Peripheral neuropathy and new treatments for multiple myeloma: Background and practical recommendations. *Haematologica* 2010; 95(2): 311-9.
- Velasco R, Petit J, Clapes V, Verdu E, Navarro X, Bruna J. Neurological monitoring reduces the incidence of bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients. *J Peripher Nerv Syst* 2010; 15(1): 17-25.
- Tariman JD, Love G, McCullagh E, Sandifer S. Peripheral neuropathy associated with novel therapies in patients with multiple myeloma: Consensus statement of the IMF Nurse Leadership Board. *Clin J Oncol Nurs* 2008; 12(3 Suppl): 29-36.
- Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2005; 352(24): 2487-98.
- Dimopoulos MA, Mateos MV, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Shpilberg O, et al. Risk factors for, and reversibility of, peripheral neuropathy associated with bortezomib-melphalan-prednisone in newly diagnosed patients with multiple myeloma: Subanalysis of the phase 3 VISTA study. *Eur J Haematol* 2011; 86(1): 23-31.
- Cavaletti G, Tredici G, Marmiroli P, Petruccioli MG, Barajon I, Fabbria D. Morphometric study of the sensory neuron and peripheral nerve changes induced by chronic cisplatin (DDP) administration in rats. *Acta Neuropathol* 1992; 84(4): 364-71.
- Landowski TH, Megli CJ, Nullmeyer KD, Lynch RM, Dorr RT. Mitochondrial-mediated dysregulation of Ca²⁺ is a critical determinant of Velcade (PS-341/bortezomib) cytotoxicity in myeloma cell lines. *Cancer Res* 2005; 65(9): 3828-36.
- Poruchynsky MS, Sackett DL, Robey RW, Ward Y, Annunziata C, Fojo T. Proteasome inhibitors increase tubulin polymerization and stabilization in tissue culture cells: A possible mechanism contributing to peripheral neuropathy and cellular toxicity following proteasome inhibition. *Cell Cycle* 2008; 7(7): 940-9.
- Cata JP, Weng HR, Burton AW, Villareal H, Giralt S, Dougherty PM. Quantitative sensory findings in patients with bortezomib-induced pain. *J Pain* 2007; 8(4): 296-306.
- Argyriou AA, Iconomou G, Kalofonos HP. Bortezomib-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma: A comprehensive review of the literature. *Blood* 2008; 112(5): 1593-9.
- Visovsky C, Collins M, Abbott L, Aschenbrenner J, Hart C. Putting evidence into practice: evidence-based interventions for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clin J Oncol Nurs* 2007; 11(6): 901-13.
- Rostock M, Jaroslowski K, Guethlin C, Ludtke R, Schroder S, Bartsch HH. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in cancer patients: A four-arm randomized trial on the effectiveness of electroacupuncture. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 349653.
- Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (3): CD005228.
- Pachman DR, Barton DL, Watson JC, Loprinzi CL.

- Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90(3): 377-87.
26. Ocean AJ, Vahdat LT. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: Pathogenesis and emerging therapies. *Support Care Cancer* 2004; 12(9): 619-25.
27. Schloss J, Colosimo M. B Vitamin Complex and Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Curr Oncol Rep* 2017; 19(12): 76.
28. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Safety and efficacy of bortezomib in high-risk and elderly patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol* 2007; 137(5): 429-35.
29. Richardson PG, Briemberg H, Jagannath S, Wen PY, Barlogie B, Berenson J, et al. Frequency, characteristics, and reversibility of peripheral neuropathy during treatment of advanced multiple myeloma with bortezomib. *J Clin Oncol* 2006; 24(19): 3113-20.
30. Bertolotti P, Pierre A, Rome S, Faiman B. Evidence-Based Guidelines for Preventing and Managing Side Effects of Multiple Myeloma. *Semin Oncol Nurs* 2017; 33(3): 332-47.
31. Onk D, Mammadov R, Suleyman B, Cimen FK, Cankaya M, Gul V, et al. The effect of thiamine and its metabolites on peripheral neuropathic pain induced by cisplatin in rats. *Exp Anim* 2018; 67(2): 259-69.
32. Tsukaguchi M, Shibano M, Matsuura A, Mukai S. The protective effects of lafutidine for bortezomib induced peripheral neuropathy. *J Blood Med* 2013; 4: 81-5.
33. Han X, Wang L, Shi H, Zheng G, He J, Wu W, et al. Acupuncture combined with methylcobalamin for the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with multiple myeloma. *BMC Cancer* 2017; 17(1): 40.

The Effect of Thiamine in Reducing the Symptoms of Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy in Patients with Multiple Myeloma

Valiollah Mehrzad¹, Ghazal Rafiaei²

Original Article

Abstract

Background: Peripheral neuropathy is one of the most frequent side effects of bortezomib-based chemotherapy, which has the most important role in treatment of multiple myeloma. Various supplements including vitamin B group complex have been examined to prevent and treat bortezomib-induced peripheral neuropathy (BIPN), but there is no definite recommendation yet. We aimed to evaluate the role of vitamin B1 (thiamine) in prevention of BIPN in patients with multiple myeloma.

Methods: This was a randomized controlled clinical trial study. Patients with multiple myeloma who were supposed to receive 4 months of bortezomib-based chemotherapy were enrolled the study and divided into two groups. The intervention group received thiamine at a dose of 300 mg per day from the beginning of treatment schedules, and the control group were observed during treatment. For assessment, we used symptoms experience questionnaire that was completed after 4 months.

Findings: 29 patients were enrolled in vitamin B1 group and 29 others in control group. Peripheral neuropathy score significantly decreased after intervention with vitamin B1 in comparison with control group ($P < 0.0001$).

Conclusion: The findings demonstrate that vitamin B1 has a significant effect on preventing and reducing the severity of peripheral neuropathy in BIPN.

Keywords: Bortezomib, Vitamin B1, Neuropathy, Multiple myeloma

Citation: Mehrzad V, Rafiaei G. The Effect of Thiamine in Reducing the Symptoms of Bortezomib-Induced Peripheral Neuropathy in Patients with Multiple Myeloma. J Isfahan Med Sch 2020; 37(555): 1347-53.

1- Assistant Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Ghazal Rafiaei, Email: ghazalrafiaei@gmail.com