

Review

Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A Review of Existing Treatment Approaches with Emphasis on Complementary Medicine

Reza Alizadeh-Navaei¹, Ramin Shekarriz¹, Akbar Hedayatizadeh-omran¹, Zohreh Ehsani^{1*}

1. Institute of Non-Communicable Diseases, Gastrointestinal Cancer Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran.

*.Corresponding Author: E-mail: Zohreh.ehsani2017@gmail.com

(Received 3 November 2024; Accepted 24 April 2025)

Abstract

Chemotherapy in cancer, while being vital to life-saving, holds severe side effects that can potentially harm patients' quality of life. Among the serious complications that arise after chemotherapy is chemotherapy-induced neuropathy (CIPN), a major problem in the treatment of cancer. This prevalent side effect manifests through a range of sensory, motor, and autonomic symptoms, which can potentially lead to permanent functional impairment, highlighting the need for effective management strategies. Moreover, the existing treatment methods largely aim at symptom minimization without fixing the underlying causes. In recent years, there has been growing interest in the potential of natural products as interventions for the CIPN prevention and treatment. Different phytochemicals, dietary supplements, and plant extracts have shown promising outcomes in preclinical and clinical studies due to their anti-inflammatory, antioxidant, and neuroprotective properties. The present review article aimed to provide a comprehensive understanding of the potential benefits, limitations, and future directions for integrating natural products into the management protocols of CIPN.

Keywords: Chemotherapy, Medicinal Plants, Neuropathy.

ClinExc 2024;14(64-77) (Persian).

نوروپاتی محیطی ناشی از شیمی درمانی: مروری بر رویکردهای درمانی موجود با تأکید بر طب مکمل

رضا علیزاده نوایی^۱، رامین شکرریز^۱، اکبر هدایتی زاده عمران^۱، زهره احسانی^{۱*}

چکیده

شیمی درمانی سرطان اگرچه نجات بخش بیماران است، اما عوارض جانبی ناتوان کننده ای نیز دارد. نوروپاتی ناشی از شیمی درمانی (CIPN) یکی از چالش های مهم درمان سرطان است. این عارضه جانبی شایع و اغلب ناتوان کننده بر کیفیت زندگی بیماران سرطانی تأثیر می گذارد. CIPN که با علائم حسی، حرکتی و خودمختار مشخص می شود، می تواند منجر به اختلالات عملکردی طولانی مدت شود که نیازمند استراتژی های مدیریتی مؤثر است. با این حال، گزینه های درمانی فعلی محدود و عمدتاً علامتی هستند. در سال های اخیر، علاقه فزاینده ای به استفاده از محصولات طبیعی برای پیشگیری و درمان CIPN وجود داشته است. فیتوکمیکال ها، مکمل های غذایی و عصاره های گیاهی، به دلیل خواص ضد التهابی، آنتی اکسیدانی و محافظت کننده عصبی در مطالعات پیش بالینی و بالینی امیدوار کننده بوده اند. هدف مقاله مروری حاضر، ارائه یک درک جامع از مزایای بالقوه، محدودیت ها و مسیرهای آینده برای ادغام محصولات طبیعی در شیوه نامه های مدیریت CIPN است.

واژه های کلیدی: شیمی درمانی، نوروپاتی، گیاهان دارویی.

۱. پژوهشکده بیماری های غیرواگیر، مرکز تحقیقات سرطان دستگاه گوارش، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران.
*نویسنده مسئول: ساری، مرکز تحقیقات سرطان دستگاه گوارش، پژوهشکده بیماری های غیرواگیر
Email: Zohreh.ehsani2017@gmail.com
تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۸/۱۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۴/۱۱/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۰۴

مقدمه

نوروپاتی ناشی از شیمی درمانی^۱، به ویژه نوروپاتی محیطی، یک عارضه جانبی ناتوان کننده شیمی درمانی، مرتبط با داروهای مبتنی بر پلاتین (مانند سیس پلاتین^۲، اگزالی پلاتین^۳، تاکسانها (مانند پاکلیتاکسل^۴) و آلکالوئیدهای وینکا^۵ است. این وضعیت ناشی از اثرات سمی شیمی درمانی بر سیستم عصبی محیطی است که منجر به آسیب اعصاب حسی، حرکتی و خودکار می شود. بیماران علایمی را مانند گزگز، بی حسی، درد سوزشی و حساسیت به دما تجربه می کنند که معمولاً از اندامها شروع می شود و به فرم «دستکش و جوراب» پیشرفت می کند. موارد شدید می تواند منجر به اختلال در عملکرد حرکتی، اختلال در تعادل و ضعف عضلانی شود که به طور قابل توجهی بر تحرک و کیفیت زندگی بیمار تأثیر می گذارد (۱). در حالی که برای برخی از بیماران، علایم ممکن است به تدریج پس از تکمیل شیمی درمانی کاهش یابد، برای برخی دیگر، CIPN می تواند به یک بیماری مزمن و طولانی مدت تبدیل شود که به طور قابل توجهی بر کیفیت زندگی تأثیر می گذارد. ماهیت غیرقابل پیش بینی CIPN مدیریت آن را چالش برانگیز می کند و تأثیر آن می تواند هم از نظر جسمی و هم از نظر عاطفی آزاردهنده باشد و گاهی اوقات نیاز به اصلاح در رژیم های شیمی درمانی برای جلوگیری از بدتر شدن علایم دارد (۲). اعصاب حسی که بیشتر در CIPN تحت تأثیر قرار می گیرند، مسئول انتقال احساساتی مانند لمس، درد، دما و لرزش از پوست و عضلات به مغز هستند. هنگامی که اعصاب حسی آسیب می بینند، بیماران علایمی مانند گزگز، بی حسی، احساس سوزش و افزایش حساسیت (هیپر استزی) را به ویژه در دست ها و پاها، ناراحتی در بلع و کرامپ تجربه می کنند که ممکن است منجر به

از دست دادن حس یا تغییر ادراک از محرک ها شود، مانند احساس درد در اثر لمس سبک (آلودینیا^۶)، حساسیت کمتر به دما، افزایش خطر آسیب ناشی از سوختگی و بریدگی (۱، ۳). اعصاب حرکتی با ارسال سیگنال هایی از مغز و نخاع به عضلات، حرکات ماهیچه ها را کنترل می کنند. هنگامی که شیمی درمانی به این اعصاب آسیب می رساند، بیماران ممکن است ضعف عضلانی، کاهش رفلکس ها و مشکل در هماهنگی یا مهارت های حرکتی ظریف را تجربه کنند. کارهایی مانند گرفتن اشیاء، راه رفتن یا بالا رفتن از پله ها ممکن است دشوارتر شوند و در موارد شدید، آتروفی عضلانی (تحلیل رفتن) رخ دهد. آسیب عصب حرکتی می تواند به طور قابل توجهی تحرک و استقلال بیمار را محدود کند و بر توانایی آنها برای انجام فعالیت های روزانه تأثیر بگذارد (۳). این آسیب می تواند نگه داشتن قلم در دست، نوشتن و تایپ کردن را نیز محدود کند (۴). نقص عملکردی اعصاب خودمختار شیوع کمتری داشته و می تواند اختلال سیستم ادراری تناسلی (۵)، افت فشار ارتواستاتیک، یبوست و اختلال در عملکرد جنسی (۶) را در پی داشته باشد (۷). میان علایم نوروپاتی خودمختار، تاری دید، سرگیجه، مشکل در شنوایی، تمرکز و به خاطر سپردن نیز شایع گزارش شده اند (۸). خلاصه این یافته ها در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

شیوع نوروپاتی براساس نوع شیمی درمانی و زیرگروه مورد مطالعه، محدوده وسیعی را در بر می گیرد. در مطالعه شهریاری احمدی و همکاران، ۸۰/۷ درصد بیماران سرطان کولورکتال تحت درمان با رژیم FOLFOX یا XELOX، نوروپاتی داشتند. در بیماران نوروپاتی، BMI بالا شایع تر بود. همچنین کم خونی و هیپومیزمی بیشتر از بیماران بدون نوروپاتی بود (۱۷). در مطالعه شکرریز و همکاران ۴۷/۶ درصد بیماران در پیگیری سه ماهه، دچار نوروپاتی ناشی از شیمی درمانی شدند. علایم در زنان

1. CIPN

2. Cisplatin

3. Oxaliplatin

4. Paclitaxel

5. Vinca Alkaloids

6. Allodynia

بیشتر بود. همچنین میانگین شاخص توده بدنی در بیمارانی که نوروپاتی را تجربه کردند بیشتر از بیماران بدون نوروپاتی بود (۱۸). در بیماران مولتیپل میلوما شیوع CIPN حسی ۲۶/۹ درصد بود. درد نوروپاتیک در ۴۴/۴ درصد از بیماران مبتلا به CIPN حسی مشخص شد و ۶۶/۷ درصد از آن‌ها مصرف مداوم داروهای ضد درد داشتند (۱۹). در دانمارک شیوع CIPN به‌طور کلی ۱۷ درصد گزارش شد که بین ۶ تا ۳۳ درصد بین گروه‌های تشخیصی متفاوت بود. نمره بالا نوروپاتی بین زنان، سیگاری‌ها، بیماران مبتلا به دیابت و دارای سن بیشتر مشاهده شد (۲۰).

درمان نوروپاتی ناشی از شیمی درمانی

همان‌طور که در شکل شماره ۱ نشان داده شده است مدیریت CIPN را می‌توان در دو دسته فارماکولوژیک و غیر فارماکولوژیک بررسی کرد.

۱. مداخلات غیر فارماکولوژیک

در دسته غیردارویی، فیزیوتراپی و برنامه‌های ورزشی نتایج خوبی در کاهش درد و علائم نشان داده‌اند. تمرینات هوازی، قدرتی و تعادلی به بهبود عملکرد عصبی، تحرک و کاهش علائم نوروپاتی کمک می‌کند. فیزیوتراپی تحت نظارت، همچنین می‌تواند تعادل را بهبود بخشد و خطر سقوط را کاهش دهد (۲۱). تمرینات استقامتی باعث تغییرات متابولیک می‌شود و تمرینات تعادلی منجر به سازگاری عصبی و بهبود برون‌ده عضلانی و در نتیجه کنترل وضعیت بهتر می‌شود. مطالعه مداخله‌ای بر بیماران مبتلا به لنفوم مشخص کرد که به‌ویژه تمرینات تعادلی، علائم حسی CIPN را کاهش داده و عملکرد فیزیکی را بهبود می‌بخشد (۲۲). طب سوزنی که در طب سنتی چینی منشأ دارد، سابقه طولانی در درمان درد دارد. این روش ایمن است و عوارض جانبی آن بسیار نادر است. طب سوزنی با تعدیل سایتوکاین‌ها دارای اثر ضد التهابی است. این احتمال وجود دارد که طب سوزنی با کاهش التهاب عصبی، علائم نوروپاتی را بهبود بخشد.

همچنین ممکن است با مهار سیکلواکسیژناز، درد را کاهش دهد (۲۳). یک کارآزمایی با مداخله هشت‌هفته‌ای طب سوزنی، درمقابل مراقبت‌های معمول، منجر به بهبود بالینی معنادار در علائم حسی نوروپاتیک در بازماندگان سرطان پستان با CIPN خفیف و متوسط پس از اتمام شیمی درمانی شد، همچنین مداخله، هیچ عارضه جانبی جدی به همراه نداشت (۲۴).

تحریک الکتریکی عصب از راه پوست^۷ جریان الکتریکی را از سطح پوست سالم عبور می‌دهد. دستگاه TENS فرکانس، عرض، مدت و شدت پالس را تعدیل می‌کند (۲۵). یک کارآزمایی بالینی با استفاده از یک دستگاه TENS بی‌سیم خانگی، بهبودهای قابل توجهی در مقیاس درجه‌بندی عددی درد، سوزن‌سوزن شدن، بی‌حسی و گرفتگی در بیماران CIPN نشان داد (۲۶). اخیراً کرایوتراپی، یک استراتژی بالقوه کارآمد برای پیشگیری از CIPN در نظر گرفته شده است؛ زیرا به‌خوبی قابل تحمل است و هیچ‌گونه عوارض جانبی جدی مشاهده نمی‌شود. کامپرشن تراپی^۸ با استفاده از دستکش‌های جراحی یک درمان ایمن و بالقوه مؤثر برای بهبود CIPN است. بااین‌حال، یک مطالعه آینده‌نگر اثر سرمادرمانی و فشرده‌سازی را برای CIPN مقایسه کرد و هیچ تفاوتی در بروز نوروپاتی محیطی پیدا نکرد (۲۷).

انواع دیگر مداخلات غیردارویی شامل آموزش‌های مبتنی بر موبایل و شبکه‌های اجتماعی است. مطالعه‌ای در کره، یک بازی موبایل به نام ILOVEBREAST را با هدف بهبود خودمدیریتی و کاهش عوارض جانبی داروهای شیمی‌درمانی طراحی کرد. ویژگی‌های آموزشی بازی شامل آموزش پیشگیری از عوارض داروهای ضد سرطان، ازجمله بی‌حسی، ریزش مو و کاهش اشتها، تشویق خلق‌وخو و فعالیت بدنی مانند ورزش و راه رفتن با حیوانات خانگی بود. نتایج نشان داد بیماران گروه مداخله، میزان کمتری از عوارض

7. Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation : TENS

8. Compression Therapy

جانبی فیزیکی، مانند حالت تهوع، خستگی و بی حسی در دست یا پا را گزارش کردند (۲۸).

۲. مداخلات فارماکولوژیک

داروها

مهارکننده‌های بازجذب سروتونین-نوراپی

نفرین، دولوکستین و ونلافاکسین

دولوکستین^۹ یک مهارکننده بازجذب سروتونین-نوراپی نفرین و تنها درمان توصیه شده برای CIPN دردناک ناشی از اگزالی پلاتین^{۱۰} است. دولوکستین با افزایش میزان انتقال دهنده‌های عصبی کلیدی، مهارکننده درد، سروتونین و نوراپی نفرین، در سیستم عصبی مرکزی عمل می کند (۲۹). مطالعه عقیلی و همکاران بر بیماران سرطان پستان گزارش داد، تجویز دولوکستین به طور قابل توجهی نمرات نوروپاتی و درد در طول شیمی درمانی و شش هفته بعد را کاهش می دهد؛ اما اثر قابل توجهی بر پارستزی، بی حسی، حساسیت به سرما و سایر اندازه گیری های هدایت عصبی ارائه نمی دهد (۳۰). یک متآنالیز بر هفت کارآزمایی تصادفی سازی و کنترل شده اظهار داشت دولوکستین از نظر آماری هم در درمان و هم در پیشگیری CIPN مشابه دارونما بوده و در حال حاضر، شواهد محدودی وجود دارد که استفاده از دولوکستین برای CIPN کارایی قابل توجه داشته باشد (۳۱). باید توجه داشت که مطالعات، نشان دهنده اهمیت جنسیت در پاسخ به درمان دولوکستین است. در این پژوهش ها بیان شده است، بیماران مرد اغلب دولوکستین را به دلیل عدم اثربخشی قطع می کنند. در تجزیه و تحلیل چندمتغیره، جنسیت زن و CIPN کوتاه مدت، به طور مستقل با پاسخ مطلوب به دولوکستین همراه است. جنسیت مردانه و CIPN طولانی مدت به طور قابل توجهی استفاده از دولوکستین را در بالین محدود می کند (۳۲). در تحقیقی که فرشچیان آن را انجام داد، بیماران در سه گروه دارویی

شامل ونلافاکسین^{۱۱}، دولوکستین و دارونما قرار گرفتند. نوروپاتی های حرکتی و حسی و نوروپاتی ک در گروه های ونلافاکسین و دولوکستین به طور معناداری کاهش یافت که این کاهش در گروه دولوکستین بیشتر از گروه ونلافاکسین بود (۳۳). درباره ونلافاکسین عوارض جانبی آن از جمله حالت تهوع و آستیا^{۱۲} (ضعف مزمن) را که بیش از یک سوم بیماران تجربه می کنند، نباید نادیده گرفت (۳۴).

گاباپنتینوئیدها

گاباپنتین^{۱۳} و پرگابالین^{۱۴} ترکیبات سنتتیک هستند که در ابتدا برای درمان تشنج های صرع طراحی شده بودند، اما اکنون به مثابه درمان خط اول برای دردهای عصبی استفاده می شوند. دارای اثرات ضد درد، ضد تشنج و ضد اضطراب نیز هستند. این داروها معمولاً به راحتی قابل تحمل توسط بیماران هستند و عوارض جانبی محدودی دارند. گاباپنتین یک داروی ضد صرع بوده که به زیر واحد آلفا-۲ دلتا کانال های پیش سیناپسی کلسیمی با ولتاژ متصل می شود و آزادسازی کلسیم را مهار می کند؛ بنابراین، از آزاد شدن انتقال دهنده های عصبی تحریکی در گیر در مسیرهای درد جلوگیری می کند (۳۵، ۳۶). در بیماران سرطان تخمدان، بیمارانی که تحت درمان با گاباپنتین بودند، بهبود علائم و درد را مشاهده کردند اما، کیفیت زندگی پس از درمان با گاباپنتین تغییر معناداری نداشت (۳۷). پرگابالین، در مقایسه با گاباپنتین، فراهمی زیستی بالاتری دارد و سریع تر جذب می شود که کارایی معادل آن را در دوز کمتر، توجیه می کند (۳۸). صالحی فر و همکاران گزارش دادند که روزانه ۱۵۰ میلی گرم پره گابالین در مقایسه با ۶۰ میلی گرم دولوکستین، اثر بهبود CIPN بهتری دارد (۳۹).

اوپیوئیدها

تحقیقی در کره بر ۷۳ بیمار مبتلا به سرطان انجام شد که

¹¹. Venlafaxine

¹². Asthenia

¹³. Gabapentin

¹⁴. Pregabalin

⁹. Duloxetine

¹⁰. Oxaliplatin

به منظور کنترل CIPN افزون بر پره گابالین یا گاباپنتین، تجویز اکسی کدون^{۱۵}/نالوکسان^{۱۶} نیز انجام شد. ۴۳/۹ درصد از بیماران پس از افزودن اکسی کدون / نالوکسان افت ۲ واحدی در نمره درد را گزارش کردند. بیان شد افزودن اکسی کدون / نالوکسان در بیماران CIPN که به اندازه کافی با پره گابالین یا گاباپنتین کنترل نمی شوند، باعث تسکین درد و کنترل علائم نوروپاتیک می شود (۴۰). در ژاپن یک مطالعه گذشته نگر روی بیماران سرطان کولورکتال تحت درمان با FOLFOX^{۱۷} به یک گروه اکسی کدون با رهش کنترل شده تجویز شد؛ در حالی که به بیماران دیگر، اکسی کدون داده نشد. همه بیماران در گروه مداخله، درمان FOLFOX را تکمیل کردند، در حالی که درمان در ده بیمار در گروه غیر مداخله به دلیل نوروپاتی شدید محیطی متوقف شد؛ بنابراین، ممکن است تجویز اکسی کدون بتواند در پیشگیری از قطع شیمی درمانی به دلیل نوروپاتی شدید کمک کننده باشد (۴۱). در این موارد ریسک وابستگی باید در نظر گرفته شود؛ همچنین داده ای درباره اویپوئید انتخابی در CIPN وجود ندارد (۴۲).

فراورده های طبیعی و مکمل ها

تحقیقات نشان می دهد که تا ۸۰ درصد از بیماران مبتلا به سرطان، به مداخلات به اصطلاح طبیعی، غیر دارویی و مکمل برای مدیریت علائم خود علاقه دارند (۴۳). بزرگسالان مبتلا به بیماری های مزمن بیشتر از طب مکمل استفاده می کنند. عوارض جانبی بالای درمان های مرسوم سرطان، مانند شیمی درمانی، جراحی و رادیوتراپی، بیماران را به استفاده از این فراورده ها تشویق می کند (۴۴). متأسفانه بیماران مبتلا به سرطان، ارائه دهندگان مراقبت های بهداشتی را ناآگاه یا بی علاقه به طب مکمل می دانند؛ بنابراین، ارائه اطلاعات صحیح که در کنار سود بردن بیمار، ایمن نیز باشد دارای اهمیت

زیادی است (۴۵). بیش از نیمی از بیماران تحت درمان با گیاهان سنتی، تسکین مؤثر علائم خود از جمله درد را گزارش کردند. آزمایش های بالینی نشان می دهد که این مداخلات ممکن است درد سرطان را بدون عوارض جانبی کاهش دهد؛ با این حال، ارزیابی های علمی محدود بوده و ایمنی و سمیت آن ها نیازمند بررسی بیشتر است (۴۶). در این بخش از مقاله به بررسی این عوامل و یافته های آن ها پرداخته شده است.

ویتامین E

ویتامین E یک آنتی اکسیدان محلول در چربی است که با خنثی کردن رادیکال های آزاد از غشای سلولی در برابر آسیب اکسیداتیو محافظت می کند. این ویتامین به دلیل خواص آنتی اکسیدانی آن به مثابه یک درمان بالقوه برای CIPN بررسی شده که ممکن است به کاهش استرس اکسیداتیو و آسیب عصبی مرتبط با شیمی درمانی کمک کند (۴۷، ۴۸). یک مطالعه بر بیماران دریافت کننده سیس پلاتین نشان داد، دریافت مکمل ویتامین E، شدت نورو توکسیسیته را به طور معناداری کاهش می دهد. همچنین در تأیید بی خطر بودن مکمل، بررسی آزمایشگاهی نشان داد ترکیب سیس پلاتین با ویتامین E، تفاوتی در مهار و رشد تومور ایجاد نمی کند (۴۹). مکمل ویتامین E به خوبی تحمل می شود و به طور مؤثر و ایمن از بیماران مبتلا به سرطان در برابر بروز آسیب عصبی محیطی ناشی از پاکلیتاکسل محافظت می کند (۵۰). یک متا آنالیز از ۹ کارآزمایی تصادفی کنترل شده نشان داد ویتامین E، به طور قابل توجهی بروز CIPN و شدت آن را کاهش می دهد؛ اما در آنالیز مطالعات دوسوکور، تفاوت معناداری در بروز CIPN مشاهده نشد و به همین دلیل تجویز مکمل آن به مثابه عامل پیشگیری از CIPN توصیه نشد (۴۷).

آلفا لیپوئیک اسید^{۱۸}

ALA یک اسید چرب ارگانوسولفور زنجیر متوسط

15. Oxycodone

16. Naloxone

17. Folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin

18. ALA

است که به دو شکل اکسید شده (دی سولفید) و احیا شده (دی تیول، اسید دی هیدرولیوئیک) یافته می شود. این ماده، ماهیت آمفی پاتیک داشته و می تواند از سد خونی مغزی عبور کند (۵۱). ALA آنتی اکسیدانی است که به طور گسترده، به مثابه درمان نوروپاتی دیابتی بررسی شده است. گزارش شده است که ALA در بسیاری از شرایط، از جمله بیماری های قلبی عروقی و عوارض مرتبط با آن و پلی نوروپاتی مرتبط با دیابت اثرات مفیدی دارد (۵۲). نشان داده شده است که ALA در درمان نوروپاتی حرکتی حسی و همچنین در تعدیل نوروپاتی محیطی و کاهش درد در بیماران دیابتی مؤثر است. مکانیسم محافظت عصبی آن مربوط به کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از تشکیل رادیکال های آزاد است؛ بنابراین، اکسیداسیون سیستمیک مشتقات پلاتین ناشی از شیمی درمانی ممکن است با اثرات آنتی اکسیدانی ALA تعدیل شود (۵۳). تجویز یک دوز ۶۰۰ میلی گرمی روزانه آلفا لیپوئیک اسید به مدت ۱۲ هفته، به طور مؤثر وضعیت CIPN بیماران را بهبود بخشید (۵۴). با این حال، در مطالعه ای که نقش ALA خوراکی را در جلوگیری از سمیت عصبی ناشی از اگزالیپلاتین یا سیس پلاتین ارزیابی کرد، تفاوت معناداری در بروز درد CIPN بین گروه ALA و دارونما مشاهده نشد (۵۳).

اسیدهای چرب امگا ۳

ایکوزاپنتانوئیک اسید^{۱۹} و دوکوزاهگزانوئیک اسید^{۲۰} جزو اسیدهای چرب غیر اشباع چندگانه^{۲۱} ضروری هستند که نمی توانند داخل بدن سنتز شوند و بنابراین باید از رژیم غذایی یا مکمل ها دریافت شوند. پس از مصرف، PUFA های امگا ۳ باعث ایجاد طیف وسیعی از اثرات بیولوژیکی، از جمله ترویج متابولیسم پروستاگلاندین برای تولید متابولیت های ضد التهابی و محافظت کننده عصبی می شوند. این مسیر در رقابت با راه امگا ۶ رخ می دهد که

عمدتاً پروستاگلاندین های پیش التهابی تولید می کند (۵۵)، خواص بیوفیزیکی غشاهای عصبی را تعیین و انتقال سیگنال را با تأثیر بر کانال های یونی و عملکرد گیرنده تنظیم می کند. به دنبال ترکیب با فسفولیپیدهای غشای سلول عصبی، اسیدهای چرب امگا ۳ بر عملکردهای مهم مرتبط با غشا مانند انتقال سیگنال، حمل و نقل وابسته به کانال یونی (از طریق کانال های سدیم وابسته به ولتاژ و کانال های کلسیم نوع L، ویژگی های فیزیولوژیکی گیرنده ها و انتقال عصبی تأثیر می گذارند. قریشی و همکاران در بیماران مبتلا به سرطان پستان نشان دادند، تجویز امگا ۳ به طور معناداری نوروپاتی ناشی از پاکلی تاکسل را بهبود می بخشد، اما بر شدت نوروپاتی تأثیر ندارد (۵۶). داده های یک مرور سیستماتیک نشان داد مکمل های امگا ۳ در مقایسه با دارونما کاهش بروز نوروپاتی محیطی و حفظ دامنه پتانسیل عمل اعصاب حسی را در پی دارند (۵۷). یکی از عوارض پاکلی تاکسل، سندرم درد حاد است. تحقیقی به منظور سنجش سودمندی اسیدهای چرب امگا ۳ در کاهش این عارضه انجام شد و نشان داد هیچ یک از پیامدهای تجربه درد حاد، مصرف مسکن های بدون نسخه و اوپیات ها، همچنین بروز نوروپاتی، بهبود معناداری با تجویز اسیدهای چرب امگا ۳ نشان ندادند (۵۸).

بادرنجبویه

بادرنجبویه با نام علمی *Melissa officinalis* L. یک گیاه دارویی که بومی مناطق مدیترانه ای و آسیای میانه است و به سایر نقاط جهان معرفی شده است. عصاره های حاصل از این گیاه دارویی دارای ترکیبات بیولوژیکی فعال با ضد درد بالقوه، ضد ویروسی، آنتی اکسیدان، ضد اضطراب و افسردگی و محافظت کننده عصبی هستند (۵۹). بادرنبویه دارای بسیاری از ترکیبات مؤثر شامل پلی فنل ها (اسید رزمارینیک، اسید کافئیک و پروتوکاتچوئیک اسید)، اسانس ها (سیترال) و فلاونوئیدها (لوتئولین) است. با این حال، رزمارینیک اسید ترکیب اصلی فنل آن، دارای اثرات ضد درد و

19. EPA

20. DHA

21. PUFAs

در بروز کلی نوروپاتی بین گروه‌های درمانی مشاهده نکرد، اما بروز نوروپاتی با گرید بالا به‌طور قابل توجهی در بازوی ALC کمتر بود (۶۹). متآنالیزی بر سه مطالعه نشان داد نه تنها شواهدی مبنی بر تأثیر مثبت این مکمل بر پیشگیری از نوروپاتی ناشی از تاکسان‌ها در طول ۱۲ هفته وجود ندارد، بلکه استیل‌ال-کارنیتین به‌طور قابل توجهی نوروپاتی را در ۲۴ هفته افزایش می‌دهد (۷۰)؛ بنابراین، تجویز آن باید با احتیاط و بررسی فراوان صورت گیرد.

سیلیمارین

سیلیمارین که از دانه‌های خار مریم^{۲۴} به دست می‌آید، قرن‌هاست که به‌مثابه یک درمان طبیعی برای سیروز و هپاتیت همچنین محافظت از کبد در برابر مواد سمی استفاده می‌شود. این شفافبخشی به دلیل خواص تعدیل‌کننده ایمنی، ضد التهابی و همچنین خاصیت ضد پراکسیداتیو / اکسیداتیو است (۷۱). سیلیمارین حاوی تقریباً ۷۰ درصد تا ۸۰ درصد کمپلکس سیلیمارین و تقریباً ۲۰ درصد تا ۳۰ درصد ترکیب نامشخص است که عمدتاً شامل سایر ترکیبات پلی فنلی است. جزء اصلی ترکیب سیلین^{۲۵} است. خواص آنتی‌اکسیدانی سیلین و مهار رادیکال‌های آزاد به‌خوبی شناخته شده است و توانایی آنتی‌اکسیدان آن ۱۰ برابر بیشتر از ویتامین E است (۷۲). سیلیمارین می‌تواند سطوح رادیکال‌های آزاد مانند هیدروکسیل، سوپراکسید و پراکسید هیدروژن را کاهش دهد، تحریک تولید گلوکاتین را افزایش دهد و فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز را افزایش دهد، که منجر به جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی و حفظ یکپارچگی غشای سلولی می‌شود. افزون‌براین، سیلیمارین با مهار ژن NF-kB و متعاقباً کاهش تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی، از آسیب محافظت می‌کند (۷۳). سیلیمارین یک عامل مؤثر در کاهش نوروپاتی محیطی است و در کاهش شدت نوروپاتی در بیماران تحت شیمی‌درمانی با سیس پلاتین مفید است (۷۴، ۷۵).

آنتی‌اکسیدانی قوی است. این عصاره در موش‌های دیابتی، به‌خوبی هاپیرآلرژی را کنترل می‌کند (۶۰). در مدل حیوانی نشان داده شد که عصاره بادرنجبویه در بهبود عملکرد حرکتی، حسی و سلولی پس از آسیب نخاعی مؤثر است (۶۱). تزریق داخل نخاعی بادرنجبویه درد ناشی از گرما را در موش‌های صحرایی بسته به دوز مهار می‌کند که حداکثر بی‌دردی ۳۰ دقیقه پس از تزریق مشاهده خواهد شد (۶۲). در مطالعه احسانی و همکاران، تجویز ۵۰۰ میلی گرم بادرنجبویه دو بار در روز، کیفیت زندگی بیماران را بهبود بخشید و با تجربه کمتر اسهال و درد همراه بود (۶۳). همچنین سعیدی و همکاران گزارش کردند تجویز چای بادرنجبویه می‌تواند داروی مؤثری برای کاهش درد و افزایش رضایت از مدیریت درد پس از جراحی ارتوپدی استفاده شود (۶۴).

ال-کارنیتین

استیل استرال-کارنیتین^{۲۲} یک مولکول اهداکننده گروه استیل است و نقش مهمی در هموستاز انرژی میتوکندری و سم‌زدایی دارد (۶۵). این مولکول جذب استیل کوآر میتوکندری را طی اکسیداسیون اسیدهای چرب تسهیل می‌کند، سنتز پروتئین و فسفولیپیدهای غشایی را تحریک می‌کند و تولید استیل کولین را افزایش می‌دهد. همچنین بیان فاکتور رشد عصبی در سیستم عصبی مرکزی را افزایش می‌دهد (۶۶). مطالعات بالینی نشان داده‌اند که ALC در درمان نوروپاتی‌های دردناک مؤثر است. تیمار با استیل‌ال-کارنیتین انحطاط فیبر فعال را مهار می‌کند، در نتیجه دیس استزی^{۲۳} را به حداقل می‌رساند (۶۷). در نوروپاتی دیابتی هم‌علائم و هم پارامترهای نوروفیزیولوژیک در بیماران دریافت‌کننده متیل کوبالامین و ALC بهبود پیدا می‌کند (۶۸). با این حال یک کارآزمایی بالینی که به بررسی ایمنی و اثربخشی ALC در پیشگیری از نوروپاتی ناشی از اپوتیلون پرداخت، تفاوت معناداری

²⁴. Sily-bum marianum

²⁵. Dilibinin

²². ALC

²³. Dysesthesia

کور کومین

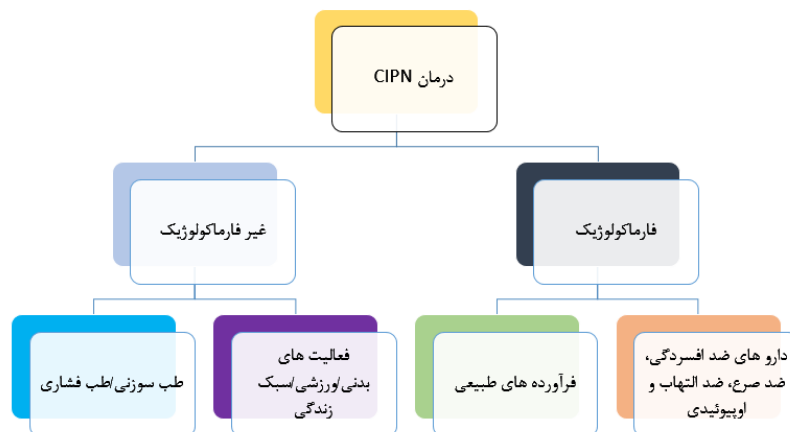
کور کومین، یک آکالوئید استخراج شده از ریشه گیاه زردچوبه است. نشان داده شده است که کور کومین اثرات مفید و محافظت کننده عصبی در بیماری های مختلف نورولوژیکی دارد. همچنین ممکن است در درمان بیماری های قلبی عروقی، کبدی و کلیوی مفید باشد. افزون بر این، کور کومین دارای طیف گسترده ای از اثرات بیولوژیکی شامل اثرات ضد توموری، محافظت از ریه، ضد ترومبوتیک، ضد دیابت و ضد التهاب و همچنین اثرات ضد باکتریایی، ضد قارچی و ضد فشارخونی است (۷۶). نشان داده شده است که کور کومین استرس اکسیداتیو و التهاب را با تأثیر بر سایتوکاین های التهابی مانند (IL-1 و IL-6، TNF- α) و کموکاین ها مهار می کند (۷۷). تجویز مکمل نانو کور کومین به مدت ۸ هفته در کاهش نمره افسردگی و اضطراب بیماران مبتلا به پلی نوروپاتی دیابتی مؤثر است. مکمل کور کومین همچنین باعث افزایش فعالیت سوپر اکسید دیسموتاز و کاتالاز سرم می شود (۷۸). دلیل اصلی محدود کردن کارآزمایی بالینی و کاربرد کور کومین، ناپایداری، جذب ضعیف و حذف سریع سیستمیک آن است. جذب ضعیف باعث می شود که کور کومین قابلیت فراهمی زیستی بسیار کم و در نتیجه سطح پلاسمای بسیار پایینی داشته باشد. نانوفرمولاسیون راهی مؤثر برای بهبود فراهمی زیستی و زمان باقی ماندن کور کومین از طریق افزایش حلالیت، پایداری و جذب آن است (۷۹).

نتیجه گیری

نوروپاتی محیطی یکی از چالش های مهم در درمان سرطان است. در واقع نه تنها درمان آن سخت است، بلکه

ارزیابی و تشخیص آن نیز دشوار است و در حال حاضر، هیچ استاندارد تشخیصی برای استفاده وجود ندارد؛ بنابراین، یکی از چالش هایی که پژوهشگران با آن روبه رو خواهند بود، طراحی مطالعات به منظور شناسایی و درمان است. تجربه محقق نشان می دهد همکاری متخصصان آمار و اپیدمیولوژی درباره انتخاب پرسش نامه و متدولوژی این تحقیقات، می تواند راهگشا باشد. در این باره، پیشنهاد می شود مدیریت CIPN را یک تیم چندرشته ای از متخصصان علوم اعصاب، انکولوژی، داروسازان بالینی و فارماکوکینوزی انجام دهد. همچنین بیمارانی که به دلایل شرایط زمینه ای مانند دیابت، ریسک بیشتری برای توسعه CIPN دارند، باید در صدر پیگیری قرار گیرند. رویکردهای دارویی مرسوم، اغلب تنها تسکین نسبی و عوارض جانبی مرتبط را ارائه می کنند؛ زیرا نمی توانند تمام مکانیسم های زمینه ای را برطرف کنند. محصولات طبیعی مانند اسیدهای چرب امگا ۳، ویتامین ها و عصاره های گیاهی، به دلیل خواص آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و محافظت کننده عصبی خود که پتانسیل بالقوه ای را در مطالعات بالینی نشان داده اند، جایگزین های امیدوار کننده ای را ارائه می دهند. با این حال، چالش هایی مانند تنوع در کیفیت، مسائل فراهمی زیستی و نیاز به کارآزمایی های بالینی با طراحی خوب، پذیرش گسترده آن ها را محدود می کند. غلبه بر این موانع، از طریق فرمولاسیون های پیشرفته، استانداردسازی و تحقیقات دقیق برای ادغام محصولات طبیعی، به طور مؤثر در شیوه نامه های مدیریت CIPN و ارائه گزینه های مؤثرتر و قابل تحمل برای بیماران ضروری است.

جدول شماره ۱: تقسیم‌بندی علایم نوروپاتی ناشی از شیمی درمانی
نوروپاتی حسی ^{۲۶} (۸-۱۰)
بی‌حسی (هیپوستزی)، سوزن‌سوزن شدن (پارستزی)، افزایش حساسیت (هیپرستزی)، حس غیرطبیعی (دیستزی)، سوزش و درد، اختلال در تشخیص دمای، آلودینیای لمسی و دمای
نوروپاتی حرکتی (۱۱، ۱۲)
ضعف عضلات دیستال، اختلالات تعادل، کرامپ، کاهش رفلکس، فوت دراپ، کاهش رفلکس تاندون‌ها، اختلال در تعادل، راه رفتن از پله‌ها یا ایستادن
نوروپاتی خودمختار (۱۳-۱۶)
افت فشار ارتواستاتیک، گاستروپارزی، یبوست، اختلال عملکرد دستگاه ادراری تناسلی شامل اختلال در نعوظ، برانگیختگی، ارگاسم و خشکی واژن و احتباس ادرار



شکل شماره ۱: مدیریت CIPN

²⁶. sensory neuropathy

References

1. Zajackowska R, Kocot-Kępska M, Leppert W, et al. Mechanisms of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(6):1451.
2. Maihöfner C, Diel I, Tesch H, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. *Support Care Cancer*. 2021; 29(8):4223-38.
3. Burgess J, Ferdousi M, Gosal D, Boon C, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Pathomechanisms and Treatment. *Oncology and Therapy*. 2021; 9 : 385-450.
4. Wang AB, Housley SN, Flores AM, Kircher SM, et al. A review of movement disorders in chemotherapy-induced neurotoxicity. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*. 2021;18:1-8.
5. Cho OH, Yoo YS, Kim JC, Park RH, et al. Factors Influencing Lower Urinary Tract Symptoms in Advanced Cancer Patients With Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *International neurourology journal*. 2018;22(3):192.
6. Bonomo R, Cavaletti G. Clinical and biochemical markers in CIPN: A reappraisal. *Revue Neurologique*. 2021;177(8):890-907.
7. Zhang X, Wang A, Wang M, Li G, et al. Non-pharmacological therapy for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurology*. 2023;23(1):433.
8. Wang M, Cheng HL, Lopez V, Sundar R, et al. Redefining chemotherapy-induced peripheral neuropathy through symptom cluster analysis and patient-reported outcome data over time. *BMC Cancer*. 2019;19:1-10.
9. Zhang X, Chen WW, Huang WJ. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Biomed Rep*. 2017;6(3):267-271.
10. Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now?. *PAIN*. 2019; 160: S1-S10.
11. Starobova H, Vetter I. Pathophysiology of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Frontiers in molecular neuroscience*. 2017;10:174.
12. Maihöfner C, Diel I, Tesch H, Quandt T, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. *Supportive Care in Cancer*. 2021;29(8):4223-38.
13. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of neurology*. 2002; 249: 9-17.
14. Gupta R, Bhaskar A. Chemotherapy-induced peripheral neuropathic pain. *Bja Education*. 2016; 16(4):115-9.
15. Nakayama T, Haratani K, Kurosaki T, Tanaka K, et al. Gastroparesis as a significant gastrointestinal adverse event during intensive chemotherapy for solid cancer: a case report. *Translational Cancer Research*. 2022;11(6):1824.
16. Reimer N, Brodesser D, Ratiu D, Zubac D, et al. Initial observations on sexual dysfunction as a symptom of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *GMS German Medical Science*. 2023;21:Doc08.
17. Shahriari-Ahmadi A, Fahimi A, Payandeh M, Sadeghi M. Prevalence of oxaliplatin-induced chronic neuropathy and influencing factors in patients with colorectal cancer in Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(17):7603-6.
18. Shekariz R, Momenabadi J, Alizadeh-Navaei R, Omrani-Nava V. Frequency of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Cancer Patients in Sari Imam Khomeini Hospital. *Journal of Mazandaran University of Medical Sciences*. 2023;32(218):53-61.
19. Selvy M, Kerckhove N, Pereira B, Barreau F, et al. Prevalence of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Multiple Myeloma Patients and its Impact on Quality of Life: A Single Center Cross-Sectional Study. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:637593.
20. Nielsen SW, Eckhoff L, Ruhlmann CH, Herrstedt J, et al. The prevalence, distribution and impact of peripheral neuropathy among Danish patients with cancer – a population-based cross-sectional study. *Acta Oncologica*. 2022;61(3):363-70.
21. Toftagen C, Visovsky C, Berry DL. Strength and balance training for adults with peripheral neuropathy and high risk of fall: current evidence and implications for future research. *Oncol Nurs Forum*. 2012;39(5):E416–E424.
22. Kneis S, Wehrle A, Müller J, Maurer C, et al. It's never too late - balance and endurance training improves functional performance, quality of life, and alleviates neuropathic symptoms in cancer survivors suffering from chemotherapy-induced peripheral neuropathy: results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer*. 2019;19(1):414.
23. Li K, Giustini D, Seely D. A systematic review of acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Current Oncology*. 2019;26(2):e147.
24. Lu W, Giobbie-Hurder A, Freedman RA, Shin IH, et al. Acupuncture for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in breast cancer survivors: A randomized controlled pilot trial. *The oncologist*. 2020;25(4):310-8.
25. Püsküllüoğlu M, Tomaszewski KA, Grella-Wojewoda A, Pacholczak-Madej R, et al. Effects of Transcutaneous Electrical Nerve

- Stimulation on Pain and Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Cancer Patients: A Systematic Review. *Medicina*. 2022;58(2):284.
26. Gewandter JS, Chaudari J, Ibegbu C, Kitt R, et al. Wireless transcutaneous electrical nerve stimulation device for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: an open-label feasibility study. *Supportive Care in Cancer*. 2019;27:1765-74.
 27. Li Y, Lustberg MB, Hu S. Emerging Pharmacological and Non-Pharmacological Therapeutics for Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy. *Cancers*. 2021;13(4):766.
 28. Kim HJ, Kim SM, Shin H, Jang JS, et al. A Mobile Game for Patients With Breast Cancer for Chemotherapy Self-Management and Quality-of-Life Improvement: Randomized Controlled Trial. *Journal of medical Internet research*. 2018;20(10):e273.
 29. Smith EM, Pang H, Ye C, Cirrincione C, et al. Predictors of duloxetine response in patients with oxaliplatin-induced painful chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a secondary analysis of randomised controlled trial - CALGB/alliance 170601. *European Journal of Cancer Care*. 2017;26(2):e12421
 30. Aghili M, Taherioun M, Jafari F, Azadvari M, et al. Duloxetine to prevent neuropathy in breast cancer patients under paclitaxel chemotherapy (a double-blind randomized trial). *Supportive Care in Cancer*. 2024;32(8):493.
 31. Chow R, Novosel M, So OW, Bellampalli S, et al. Duloxetine for prevention and treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): systematic review and meta-analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2023;13(1):27-34.
 32. Velasco R, Besora S, Argyriou AA, Santos C, et al. Duloxetine against symptomatic chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity in cancer survivors: a real world, open-label experience. *Anti-Cancer Drugs*. 2021;32(1):88-94.
 33. Farshchian N, Alavi A, Heydarheydari S, Moradian N. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer chemotherapy and pharmacology*. 2018;82:787-93.
 34. Hu LY, Mi WL, Wu GC, Wang YQ, et al. Prevention and Treatment for Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: Therapies Based on CIPN Mechanisms. *Current neuropharmacology*. 2019;17(2):184-96.
 35. Reyes Fernandez PC, Wright CS, Warden SJ, Hum J, et al. Effects of Gabapentin and Pregabalin on Calcium Homeostasis: Implications for Physical Rehabilitation of Musculoskeletal Tissues. *Current osteoporosis reports*. 2022;20(6):365-78.
 36. Imani F, Rahimzadeh P. Gabapentinoids: gabapentin and pregabalin for postoperative pain management. *Anesthesiology and pain medicine*. 2012;2(2):52.
 37. Magnowska M, Izycka N, Kapoła-Czyż J, Romała A, et al. Effectiveness of gabapentin pharmacotherapy in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Ginekol Pol*. 2018;89(4):201-5.
 38. Atreya S. Pregabalin in Chemotherapy Induced Neuropathic Pain. *Indian J Palliat Care*. 2016;22(1):101.
 39. Salehifar E, Janbabaie G, Hendouei N, Alipour A, et al. Comparison of the efficacy and safety of pregabalin and duloxetine in taxane-induced sensory neuropathy: a randomized controlled trial. *Clinical Drug Investigation*. 2020;40(3):249-57.
 40. Kang J, Kim BS, Jin J, Kwon JH, et al. Efficacy and Safety of Oxycodone/Naloxone in the Management of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Korea. *Annals of Oncology*. 2014; 25: iv476.
 41. Nagashima M, Ooshiro M, Moriyama A, Sugishita Y, et al. Efficacy and tolerability of controlled-release oxycodone for oxaliplatin-induced peripheral neuropathy and the extension of FOLFOX therapy in advanced colorectal cancer patients. *Support Care Cancer*. 2014; 22: 1579-84.
 42. Jordan B, Margulies A, Cardoso F, Cavaletti G, et al. Systemic anticancer therapy-induced peripheral and central neurotoxicity: ESMO–EONS–EANO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, prevention, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(10):1306-19.
 43. Klafke N, Bossert J, Kröger B, Neuberger P, et al. Prevention and Treatment of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy (CIPN) with Non-Pharmacological Interventions: Clinical Recommendations from a Systematic Scoping Review and an Expert Consensus Process. *Medical Sciences*. 2023;11(1):15.
 44. Yousefi M, Reihani H, Heydari M, Azgomi RN, et al. Complementary and alternative medicine use among cancer patients in Iran: A systematic review. *Preventive Medicine Reports*. 2024;39:102644.
 45. Mentink M, Verbeek D, Noordman J, Timmer-Bonte A, et al. The Effects of Complementary Therapies on Patient-Reported Outcomes: An Overview of Recent Systematic Reviews in Oncology. *Cancers*. 2023;15(18):4513.
 46. Lee J-W, Lee WB, Kim W, Min BI, et al. Traditional herbal medicine for cancer pain: A systematic review and meta-analysis. *Complementary Therapies in Medicine*. 2015;23(2):265-74.
 47. Chen J, Shan H, Yang W, Zhang J, et al. Vitamin E for the Prevention of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy: A meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2021;12:684550.
 48. Rizvi S, Raza ST, Ahmed F, Ahmad A, et al. The role of vitamin e in human health and some diseases. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2014;14(2):e157.
 49. Pace A, Savarese A, Picardo M, Maresca V, et

- al. Neuroprotective Effect of Vitamin E Supplementation in Patients Treated With Cisplatin Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(5):927-31.
50. Argyriou AA, Chroni E, Koutras A, Iconomou G, et al. Preventing paclitaxel-induced peripheral neuropathy: a phase II trial of vitamin E supplementation. *Journal of pain and symptom management*. 2006;32(3):237-44.
 51. Viana MD, Lauria PS, Lima AA, Opretzka LC, et al. Alpha-Lipoic Acid as an Antioxidant Strategy for Managing Neuropathic Pain. *Antioxidants*. 2022;11(12):2420.
 52. Werida RH, Elshafiey RA, Ghoneim A, Elzawawy S, et al. Role of alpha-lipoic acid in counteracting paclitaxel- and doxorubicin-induced toxicities: a randomized controlled trial in breast cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2022;30(9):7281-92.
 53. Guo Y, Jones D, Palmer JL, Forman A, et al. Oral alpha-lipoic acid to prevent chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Support Care Cancer*. 2014; 22: 1223-31.
 54. Syahrir M, Andayani YD, Djmaludin N, Maksudin ES, et al. Efficacy of alpha lipoic acid supplementation in chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine and Translational Research*. 2021;5(1):94-8.
 55. Lam CN, Watt AE, Isenring EA, de van der Schueren MA, et al. The effect of oral omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on muscle maintenance and quality of life in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Nutrition*. 2021;40(6):3815-26.
 56. Ghoreishi Z, Esfahani A, Djazayeri A, Djalali M, et al. Omega-3 fatty acids are protective against paclitaxel-induced peripheral neuropathy: A randomized double-blind placebo controlled trial. *BMC Cancer*. 2012;12:1-8.
 57. Zhang AC, De Silva ME, MacIsaac RJ, Roberts L, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid oral supplements for improving peripheral nerve health: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition Reviews*. 2020;78(4):323-41.
 58. Tawfik B, Dayao ZR, Brown-Glaberman UA, Pankratz VS, et al. A pilot randomized, placebo-controlled, double-blind study of omega-3 fatty acids to prevent paclitaxel-associated acute pain syndrome in breast cancer patients: Alliance A22_Pilot2. *Supportive Care in Cancer*. 2023;31(11):637.
 59. Chindo BA, Howes MJ, Abuhamdah S, Mallam D, et al. Evaluation of the anti-nociceptive profile of essential oil from *Melissa officinalis* L. (lemon balm) in acute and chronic pain models. *Journal of Ethnopharmacology*. 2024 1;321:117500.
 60. Hasanein P, Riahi H. Antinociceptive and Antihyperglycemic Effects of *Melissa officinalis* Essential Oil in an Experimental Model of Diabetes. *Medical Principles and Practice*. 2015;24(1):47-52.
 61. Hosseini SR, Kaka G, Joghataei MT, Hooshmandi M, et al. Assessment of Neuroprotective Properties of *Melissa officinalis* in Combination With Human Umbilical Cord Blood Stem Cells After Spinal Cord Injury. *ASN Neuro*. 2016;8(6):1759091416674833.
 62. Rastegarian A, Abedi H, Jahromi HK, Zarei S, et al. Analgesic Effect of Intrathecal *Melissa officinalis* in the Rat Model of Hot-Water and Formalin-Induced Pain. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. 2020;13(1):19-24.
 63. Ehsani Z, Salehifar E, Habibi E, Alizadeh-Navaei R, et al. Effect of *Melissa officinalis* on Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Cancer Patients :A Randomized Trial. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research*. 2024;18(2):165.
 64. Saidi R, Heidari H, Sedehi M, Safdarian B. Evaluating the effect of *Matricaria chamomilla* and *Melissa officinalis* on pain intensity and satisfaction with pain management in patients after orthopedic surgery. *Journal of Herbmед Pharmacology*. 2020;9(4):339-45.
 65. Di Stefano G, Di Lionardo A, Galosi E, Truini A, et al. Acetyl-L-carnitine in painful peripheral neuropathy: a systematic review. *Journal of Pain Research*. 2019;12:1341-1351.
 66. Di Cesare Mannelli L, Ghelardini C, Calvani M, Nicolai R, et al. Protective effect of acetyl-L-carnitine on the apoptotic pathway of peripheral neuropathy. *European Journal of Neuroscience*. 2007;26(4):820-7.
 67. Sima AA, Calvani M, Mehra M, Amato A, et al. Acetyl-L-Carnitine Improves Pain, Nerve Regeneration, and Vibratory Perception in Patients With Chronic Diabetic Neuropathy: An analysis of two randomized placebo-controlled trials. *Diabetes Care*. 2005;28(1):89-94.
 68. Li S, Chen X, Li Q, Du J, et al. Effects of acetyl-L-carnitine and methylcobalamin for diabetic peripheral neuropathy: A multicenter, randomized, double-blind, controlled trial. *Journal of Diabetes Investigation*. 2016;7(5):777-85.
 69. Campone M, Berton-Rigaud D, Joly-Lobbedez F, Baurain JF, et al. A Double-Blind, Randomized Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Acetyl-L-Carnitine in the Prevention of Sagopilone-Induced Peripheral Neuropathy. *The Oncologist*. 2013;18(11):1190-1.
 70. Momenzadeh M, Aria A, Ghadimi K, Moghaddas A. Acetyl-L-carnitine for the prevention of taxane-induced neuropathy in patients with breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2023;18(2):112-20.
 71. Wang Y, Yuan AJ, Wu YJ, Wu LM, Zhang L. Silymarin in cancer therapy: Mechanisms of

- action, protective roles in chemotherapy-induced toxicity, and nanoformulations. *Journal of Functional Foods*. 2023;100:105384.
72. Koltai T, Fliegel L. Role of Silymarin in Cancer Treatment: Facts, Hypotheses, and Questions. *J Evid Based Integr Med*. 2022; 27: 2515690x211068826.
 73. Erfanian SS, Ansari H, Javanmard SH, Amini Z, et al. The hepatorenal protective effects of silymarin in cancer patients receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled trial. *BMC Complementary Medicine and Therapies*. 2024;24(1):329.
 74. Gholami AH, Ansari H, Dadkhah A. Effect of Silybum Marianum on Reduction of Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity with Cisplatin. *Adv Biomed Res*. 2024;13(1):21.
 75. Ghorbani H, Shekarriz R. The efficacy and safety of silymarin in the treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy, a randomized double-blinded clinical trial. Mazandaran University of Medical Sciences, 2020.
 76. Genchi G, Lauria G, Catalano A, Carocci A, et al. Neuroprotective Effects of Curcumin in Neurodegenerative Diseases. *Foods*. 2024;13(11):1774.
 77. Caillaud M, Thompson D, Toma W, White A, et al. Formulated Curcumin Prevents Paclitaxel-Induced Peripheral Neuropathy through Reduction in Neuroinflammation by Modulation of $\alpha 7$ Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Pharmaceutics*. 2022;14(6):1296.
 78. Asadi S, Gholami MS, Siassi F, Qorbani M, et al. Beneficial effects of nano-curcumin supplement on depression and anxiety in diabetic patients with peripheral neuropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytother Res*. 2020;34(4):896-903.
 79. Liu Z, Huang P, Law S, Tian H, et al. Preventive Effect of Curcumin Against Chemotherapy-Induced Side-Effects. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1374.