ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

УДК: 617-089:616-006

ПЕРЕПРОФІЛЬОВАНІ ПРЕПАРАТИ У ПЕРІОПЕРАЦІЙНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Сорочан П.П., Громакова І.С., Прохач Н.Е., Ольховський Д.В., Гречіхін Г.В., Громакова І.А.

Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Актуальність. Хірургічне втручання залишається основним методом лікування пацієнтів із солідними пухлинами, але таке втручання може прискорювати рецидив пухлини та/або метастазування у хворих на рак. Пошук ефективних препаратів для періопераційного лікування з метою обмеження ризиків поширення онкологічного захворювання залишається актуальним завданням. Перепрофільовані препарати є перспективним об'єктом уваги завдяки безпечності, доступності та потенційній здатності гальмувати прогресування пухлин.

Мета. Навести дані про ефекти антигіпертензивних, протизапальних, протидіабетичних, гіполіпідемічних та антитромботичних препаратів, виявлені під час їх періопераційного застосування у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, та узагальнити результати досліджень, спрямованих на аналіз довгострокових ефектів періопераційного лікування цими препаратами.

Матеріали та методи. Дані для огляду відібрано з баз даних PubMed, Scopus, пошукової системи Google Scholar та реєстру клінічних досліджень ClinicalTrials.gov. Проаналізовано та систематизовано дані досліджень, опублікованих з 2010 р. до 2026 р. Дослідження виконано в межах науково-дослідної роботи «Розробка технології протизапальної періопераційної терапії при радіочастотній абляції метастазів колоректального раку в печінку» (2025–2027 рр.), номер державної реєстрації 0124U003825.

Етика дослідження. Проаналізовано джерела, в яких описано дослідження, проведені з дотриманням етичних вимог.

Результати. В огляді представлено дані про ефекти β-блокаторів, нестероїдних протизапальних препаратів, метформіну, статинів та антитромботичних препаратів, виявлені під час їх періопераційного застосування у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Ці препарати здатні як безпосередньо впливати на пухлинні клітини, так і модифікувати системну запальну відповідь, ангіогенез, імунну реактивність, метаболічні процеси та тромбоутворення, що потенційно може впливати на прогресування захворювання. Наведено дані щодо післяопераційної виживаності пацієнтів, які отримували періопераційне лікування цими препаратами; попри позитивні результати, ці дані залишаються суперечливими та потребують подальшої верифікації.

Висновки. На сьогодні не розроблено стандартних схем періопераційного лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями. З огляду на численні та складні процеси, що відбуваються під час хірургічного стресу, застосування препаратів різних фармакологічних груп може сприяти покращенню результатів лікування.

Ключові слова: *онкологія, хірургічне лікування, періопераційний період, виживаність.*

Відповідальний автор: Прохач Н.Е.
✉ 82, вул. Григорія Сковороди, м. Харків, 61024, Україна.
E-mail: pronat04@gmail.com

Corresponding author: Prokhach N.E.
✉ 82, Hryhoriia Skovorody str., Kharkiv, 61024, Ukraine.
E-mail: pronat04@gmail.com

© Сорочан П.П., Громакова І.С., Прохач Н.Е., Ольховський Д.В., Гречіхін Г.В., Громакова І.А., 2026

CC BY-NC-SA

© Sorochan P.P., Hromakova I.S., Prokhach N.E., Olkhovskyi D.V., Hrechikhin H.V., Hromakova I.A., 2026

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

Цитуйте українською: Сорочан ПП, Громакова ІС, Прохач НЕ, Ольховський ДВ, Гречіхін ГВ, Громакова ІА. Перепрофільовані препарати у періопераційному лікуванні пацієнтів з онкологічними захворюваннями (огляд літератури). Медицина сьогодні і завтра. 2026;95(2):16с. In press. https://doi.org/10.35339/msz.2026.95.2.shp

Cite in English: Sorochan PP, Hromakova IS, Prokhach NE, Olkhovskyi DV, Hrechikhin HV, Hromakova IA. Repurposed drugs in perioperative treatment of oncology patients (literature review). Medicine Today and Tomorrow. 2026;95(2):16p. In press. https://doi.org/10.35339/msz.2026.95.2.shp [In Ukrainian].

Абревіатури

БРВ – безрецидивна виживаність.
ВР – відношення ризиків.
ДІ – довірчий інтервал.
ЗВ – загальна виживаність.
КР – колоректальний рак.
НДКРЛ – недрібноклітинний рак легень.
НМГ – низькомолекулярний гепарин.
НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати.
РМЗ – рак молочної залози.
Akt – Protein Kinase B (протеїнкіназа В).
AMPK – AMP-Activated Protein Kinase (АМФ-активована протеїнкіназа).
ERK – Extracellular signal-Regulated Kinase (кіназа, що регулюється позаклітинними сигналами).
MAPK – Mitogen-Activated Protein Kinase (мітоген-активована протеїнкіназа).
mTOR – mechanistic Target Of Rapamycin (механістична мішень рапаміцину).
NK – Natural Killer cells (природні клітини-кілери).
PI3K – PhosphoInositide 3-Kinase (фосфоінозитид-3-кіназа).
VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor (фактор росту ендотелію судин).

Вступ

Рак становить дедалі більшу глобальну загрозу для здоров'я людини і нині є другою провідною причиною передчасної смерті в більшості країн. У 2050 р. очікується понад 35 мільйонів нових випадків раку, що на 77 % більше порівняно з 20 мільйонами випадків у 2022 р. [1]. Хірургічне втручання залишається ефективним методом лікування більшості солідних злоякісних пухлин і потенційно може бути шляхом до одужання хворих на ранніх стадіях захворювання. Однак дані експериментальних та клінічних досліджень свідчать, що хірургічне втручання саме по собі може прискорювати виникнення рецидиву пухлини та/або метастазування у хворих на онкологію. Хірургічні маніпуляції можуть призводити до потрапляння ракових клітин у кровообіг, збільшуючи таким чином імовірність їх дисемінації у віддалені органи. Імунна система здатна виявляти та знищувати ці клітини, але біологічні процеси, які відбуваються саме в періопераційному періоді, можуть перешкоджати її ефективній роботі та підтримувати виживання ракових клітин.

Зумовлені травмуванням та пов'язаним із ним психологічним стресом системні та локальні відповіді включають гіперкоагуляцію, активацію симпатичної нервової системи, стероїдні, запальні та проангіогенні реакції, які можуть призводити до пригнічення імунітету і сприяти розвитку метастатичного процесу та погіршенню виживаності хворих на рак [2]. Таким чином, періопераційний період відіграє важливу роль у визначенні ризику розвитку післяопераційних метастатичних уражень і розглядається як вікно терапевтичних можливостей, яке може бути використано для покращення результатів лікування пацієнтів.

Багато біологічних процесів, що активуються під час хірургічного стресу, є загальними для різних патологічних станів і не є специфічними виключно для онкологічних захворювань. Ліки, які спрямовані на ці процеси і які широко застосовуються для лікування різних непухлинних захворювань, досліджуються як засоби періопераційної терапії хворих на рак. Перепрофілювання лікарських засобів (репозиціонування) є одним з методів пошуку нових терапевтичних застосувань для наявних клінічно схвалених медичних препаратів. Такий підхід прискорює процес

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

розробки ліків, даючи змогу знаходити ефективні препарати з меншими побічними ефектами та нижчою вартістю.

В огляді наведено дані про ефекти препаратів різних фармакологічних класів, виявлені при періопераційному застосуванні у хворих на рак, а також узагальнено результати досліджень, спрямованих на аналіз довгострокових ефектів періопераційного лікування цими препаратами.

Метою роботи було навести дані про ефекти антигіпертензивних, протизапальних, протидіабетичних, гіполіпідемічних та антитромботичних препаратів, виявлені при їх періопераційному застосуванні у пацієнтів з онкологічними захворюваннями, а також узагальнити результати досліджень, спрямованих на аналіз довгострокових ефектів періопераційного лікування цими препаратами.

Матеріали та методи

Пошук даних для огляду проводили з використанням баз даних PubMed і Scopus, пошукової системи Google Scholar та реєстру клінічних досліджень ClinicalTrials.gov. Проаналізовано та систематизовано дані робіт, опублікованих у 2010–2026 рр. Пошук наукових публікацій здійснювали з використанням логічних операторів AND та OR. Пошукова стратегія передбачала комбінування чотирьох груп ключових слів, що охоплювали: періопераційний період (*perioperative period*); хірургічний стрес (*surgical stress*); вікно можливостей (*window of opportunity*); онкологічну патологію – рак (*cancer*), онкологію (*oncology*); показники ефективності протипухлинного лікування – виживаність (*survival*), рецидив (*recurrence*); а також окремі групи перепрофільованих лікарських засобів: β-блокатори (*beta-blockers*), НПЗП (*NSAIDs*), метформін (*metformin*), статини (*statins*), та антитромботичні препарати (*antithrombotic*), аспірин (*aspirin*).

Етика дослідження

Для огляду обрано лише ті джерела, в яких описано дослідження, проведені з дотриманням етичних вимог.

Результати

β-блокатори

Застосування β-блокаторів у періопераційному періоді зумовлює біологічні ефекти, здатні запобігти прогресуванню онкологічного захворювання. У клінічному дослідженні II фази за участю 60 пацієнток із РМЗ прийом пропранололу протягом тижня перед операцією посилював протипухлинну імунну відповідь і знижував рівень біомаркерів, пов'язаних із метастатичним потенціалом [3]. У пацієнток, які перенесли радикальну мастектомію, періопераційне застосування пропранололу послаблювало викликане хірургічним стресом підвищення кількості та супресорної активності регуляторних Т-клітин [4].

Довгострокові результати застосування β-блокаторів у періопераційному періоді при раку є суперечливими. За даними Cata J.P. et al. (2014) [5], періопераційне застосування β-блокаторів не покращувало БРВ або ЗВ пацієнтів, які перенесли резекцію з приводу НДКРЛ. У великому популяційному дослідженні не було виявлено зв'язку між періопераційною експозицією β-блокаторів та покращенням раковоспецифічної виживаності при РМЗ, раку легень або товстої кишки [6]. При внутрішньовенному застосуванні β-блокатора ландіололу гідрохлориду, який вводили пацієнтам з раком легень від індукції до завершення анестезії, спостерігали лише тенденцію до покращення БРВ та ЗВ [7]. За даними Choy C. et al. (2016) [8], пацієнтки з РГЗ II стадії, які періопераційно отримували β-блокатори, мали меншу кількість післяопераційних рецидивів раку та метастазів (p=0,041). У ретроспективному багатоцентровому дослідженні за участю 185 хворих продемонстровано покращення ЗВ (44,2 міс. проти 39,3 міс., p=0,01) у пацієнток, які перенесли первинну циторедуктивну операцію з приводу епітеліального раку яєчників, при періопераційному застосуванні β-блокаторів [9].

Неоднорідність результатів наявних клінічних досліджень можна пояснити включенням пацієнтів з різними нозологіями, використанням непорівнянних доз і різною тривалістю періопераційної терапії. Крім того, значна частина публікацій спирається на ретроспективний дизайн та/або на результати невеликих

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

одноцентрових спостережень. Отже, на сьогодні відсутні специфічні рекомендації щодо застосування β-блокаторів у передопераційному періоді, а ефективність такого лікування досі не доведена та потребує подальших підтверджень. Проведення масштабних рандомізованих клінічних випробувань дасть змогу зробити остаточні, клінічно обґрунтовані висновки.

Нестероїдні протизапальні препарати

НПЗП є найбільш дослідженою групою інгібіторів циклооксигенази, застосовуваних у періопераційному періоді. Періопераційне застосування НПЗП в онкологічних хворих знижувало активність циклооксигенази, пригнічувало післяопераційне підвищення рівнів норадреналіну, кортизолу, цитокінів і VEGF та запобігало зменшенню кількості Т-лімфоцитів та NK-клітин у післяопераційному періоді [10; 11].

Результати періопераційного застосування НПЗП щодо подальшого перебігу захворювання є суперечливими. Інтраопераційне застосування кеторолаку покращувало результати лікування у хворих на РМЗ та рак яєчників [12–14]. За даними Desmedt C. et al. (2018) [12], інтраопераційне застосування кеторолаку (зазвичай 20 мг для пацієнтів з масою тіла <60 кг і 30 мг – для пацієнтів з масою тіла ≥60 кг) суттєво знижувало частоту віддалених рецидивів після операцій з приводу РМЗ. Ефект був більш вираженим у хворих з індексом маси тіла ≥25 кг/м². У ретроспективному дослідженні за участю 720 хворих на РМЗ, яким виконували органозберігальну операцію, інтраопераційне застосування кеторолаку або диклофенаку асоціювалося з покращенням БРВ (ВР=0,57, *p*=0,01) та ЗВ (ВР=0,35, *p*=0,03) [13]. У дослідженні за участю 166 хворих на рак яєчників у групі, яка інтраопераційно отримувала кеторолак, медіана БРВ становила 34,6 міс., тоді як у групі, яка препарат не отримувала, –лише 21,5 міс. (*p*=0,002). Медіана ЗВ не була досягнута в жодній із груп, але в групі кеторолаку спостерігалась достовірно вища виживаність (*p*=0,004) [14]. Разом з тим, проспективне рандомізоване контрольоване дослідження за участю 203 хворих на РМЗ високого ризику не виявило впливу одноразового прийому 30 мг кеторолаку перед операцією на БРВ чи ЗВ. Однак автори визнали, що дослідження було недостатньо потужним через нижчу частоту рецидивів, ніж передбачалося спочатку [15]. Інтраопераційне застосування НПЗП не покращувало специфічну для захворювання виживаність, БРВ та ЗВ у хворих на меланому [16]. Покращення результатів лікування також не зареєстровано при інтраопераційному застосуванні парекоксибу у пацієнтів з раком сечового міхура [17].

Неоднозначні результати отримано і при періопераційному використанні НПЗП. У когортному дослідженні за участю 2 308 хворих на КР періопераційний прийом ібупрофену знижував ризик рецидиву, але не впливав на 5-річну смертність та БРВ [18]. За даними Huang Z. et al. (2020) [19], у хворих на рак прямої кишки періопераційне вживання НПЗП зменшувало ризик рецидивування на 12,6 % порівняно з групою, яка не отримувала НПЗП (*p*=0,015), тоді як зв'язок із виживаністю був статистично незначущим. Хворі групи НПЗП із більш вираженим запальним станом, визначеним за високим співвідношенням тромбоцитів до лімфоцитів перед операцією, мали на 17,3 % нижчий ризик рецидивування (*p*=0,003) та кращу БРВ (*p*=0,033), ніж пацієнти, які не вживали НПЗП. Інше ретроспективне багатоцентрове когортне дослідження у хворих на рак прямої кишки не виявило зв'язку післяопераційного застосування НПЗП з БРВ, локальним або дистантним рецидивуванням або ЗВ [20].

У ретроспективному когортному дослідженні за участю 347 пацієнтів з НДКРЛ виявлено, що післяопераційний прийом НПЗП протягом 2–10 днів асоціювався з довшою ЗВ (*p*=0,006) та виживаністю без прогресування (*p*=0,002) [21]. Покращення довгострокової виживаності у пацієнтів з НДКРЛ виявлено в невеликому ретроспективному дослідженні при періопераційному застосуванні НПЗП у поєднанні з дексаметазоном [22]. Нещодавній ретроспективний аналіз Cai R. et al. (2023) [23]

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

продемонстрував, що застосування НПЗП упродовж госпіталізації з приводу радикальної резекції у хворих на НДКРЛ корелювало з результатами лікування: пацієнти, які отримували відносно високі дози НПЗП (≥74,55 мг/добу), мали вищі показники БРВ та ЗВ.

Проте в масштабному ретроспективному дослідженні за участю 1 637 хворих на НДКРЛ I–III стадій періопераційне застосування НПЗП не покращувало БРВ та ЗВ [24]. В іншому ретроспективному дослідженні за участю 1 139 хворих на НДКРЛ, які перенесли хірургічну резекцію, встановлено, що післяопераційний прийом НПЗП не є незалежним предиктором ЗВ (p=0,18) та БРВ (p=0,66) [25]. В обох цих дослідженнях вищі передопераційні показники запального стану асоціювалися з нижчими показниками БРВ та ЗВ.

У систематичному огляді та метааналізі 16 досліджень із залученням 12 994 онкологічних пацієнтів періопераційне застосування НПЗП асоціювалося з більшою БРВ та ЗВ [26]. Не виявлено особливостей впливу різних НПЗП на БРВ, проте більш значущий зв'язок із ЗВ відзначався для кеторолаку. Автори зазначили, що рівень достовірності доказів є низьким через ретроспективний характер більшості досліджень. Іншими обмеженнями були гетерогенність досліджень за дозою, тривалістю, часом застосування та типом НПЗП.

β-блокатори та нестероїдні протизапальні препарати

Доклінічні дослідження показали, що одночасне пригнічення β-адренергічної передачі сигналу та синтезу простагландинів зменшує імуносупресивні та прометастатичні ефекти стресу та хірургічного втручання [27]. У мишей з експериментальними метастазами раку товстої кишки в печінку комбіноване застосування пропранололу та етодолаку, на відміну від монотерапії, значно підвищувало резистентність організму до післяопераційного метастазування [28].

Покращення антиметастатичних характеристик злоякісних тканин та/або поліпшення довгострокових результатів лікування раку при комбінованій періопераційній терапії виявлено в рандомізованих клінічних дослідженнях за участю хворих на РМЗ [29] та КР [30; 31].

Хворі на РМЗ отримували комбінацію пропранололу з етодолаком або плацебо протягом 11 періопераційних днів, а пацієнти з КР – протягом 20 днів, починаючи за 5 днів до видалення пухлини. Транскриптомний аналіз видалених пухлин грудної залози та товстої кишки показав, що порівняно з групою плацебо пропранолол та етодолак знижували експресію маркерів епітеліально-мезенхімального переходу, а також активність кількох прометастатичних і прозапальних факторів транскрипції та/або маркерів, асоційованих з несприятливим прогнозом, зокрема GATA-зв'язувальних факторів 1 і 2, білка ранньої відповіді на ріст 3, передавача сигналу та активатора транскрипції 3, регуляторного фактора інтерферону 1 та білка, що зв'язується з елементом, чутливим до циклічного аденозинмонофосфату. Застосування цих препаратів змінювало склад пухлиноінфільтрувальних лейкоцитів, зокрема зменшувало кількість моноцитів та збільшувало кількість NK- і B-клітин, що може сприяти посиленню протипухлинної відповіді. Комбіноване лікування також знижувало рівні прометастатичних та прозапальних білків у плазмі крові, зокрема інтерлейкіну-6 та С-реактивного білка [29; 30]. Хоча ці дослідження не були спрямовані на вивчення довгострокових наслідків раку, аналіз результатів лікування у 34 хворих на КР у пілотному дослідженні COMPIT виявив статистично значуще покращення 5-річної БРВ: у пацієнтів, які дотримувалися протоколу лікування, рецидиви виникли у 0 із 11 (0 %) проти 8 із 17 (47 %) у групі плацебо (p=0,007) [31].

В об'єднаному аналізі 2026 року було оновлено результати дослідження COMPIT (NCT00502684) та проаналізовано дані ще трьох споріднених рандомізованих контрольованих досліджень за участю пацієнток із РМЗ (NCT00888797), пацієнтів із КР (NCT03919461, COMPIT-2) та раком підшлункової залози (NCT03838029). Аналіз

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

даних 148 пацієнтів показав сприятливий профіль безпечності комбінованого періопераційного лікування пропранололом та етодолаком. У загальній когорті пацієнтів побічним ефектом була брадикардія, яка спостерігалася у 12 % пацієнтів групи лікування, порівняно з 3 % у групі плацебо. Лікування спричиняло підвищення рівня еозинофілів у хворих на рак підшлункової залози (p=0,015), підвищення рівня калію (p=0,013) та зниження рівня альбуміну (p=0,016) у пацієнтів з КР; однак ці ефекти не залишалися статистично значущими після корекції на частоту хибних відкриттів. У хворих на КР комбінований режим покращував 8-річну БРВ: рецидиви були зафіксовані у 2 з 15 пацієнтів групи періопераційного лікування проти 9 з 18 у групі плацебо (p=0,034), хоча цей дослідницький аналіз мав недостатню статистичну потужність [32].

Загалом доклінічні та клінічні дані свідчать про те, що комбіноване пригнічення реакцій, індукованих хірургічним стресом, є кращим підходом, ніж окрема блокада симпатичних реакцій або активності циклооксигенази-2, і може бути ефективним засобом для усунення прометастатичних ефектів хірургічного втручання.

Метформін

Ефекти періопераційного застосування метформіну, що можуть вплинути на подальший перебіг онкологічного захворювання, досліджено головним чином у хворих на РМЗ та рак тіла матки.

У видалених зразках пухлин жінок із РМЗ, які передопераційно отримували метформін, відзначено зниження рівня маркера проліферації Ki-67 [33–35]. Метформін застосовували в антидіабетичних дозах; тривалість застосування препарату становила кілька тижнів. За даними DeCensi A. et al. (2014) [33], метформін знижував Ki-67 лише у жінок з інсулінорезистентністю або HER2-позитивними пухлинами. У дослідженні Niraula S. et al. (2012) [34] прийом метформіну протягом короткого передопераційного періоду у хворих з ранньою стадією РМЗ без діабету призводив до незначного зниження Ki-67, суттєвого збільшення апоптотичної загибелі пухлинних клітин та значного зниження показника інсулінорезистентності, розрахованого за гомеостатичною моделлю. Дослідження Hadad S.M. et al. (2015) [35] показало, що у зразках пухлин жінок, які передопераційно отримували метформін, імуногістохімічно визначалося підвищення рівня експресії фосфорильованої AMPK та значне зниження рівнів експресії фосфорильованої Akt, Ki-67 та розщепленої каспази-3 – маркера апоптозу. Індукована метформіном активація шляху AMPK здатна знижувати пухлиноутворювальну активність інсуліну та інгібувати сигнальний шлях mTOR, який тісно пов'язаний з проліферацією пухлинних клітин [36].

Водночас у деяких дослідженнях за участю хворих на РМЗ передопераційне лікування метформіном не впливало на проліферацію пухлинних клітин [37].

Інше дослідження Lord S.R. et al. (2020) показало, що після 13–21 дня передопераційного застосування метформіну в первинних пухлинах РМЗ відбувається зниження рівня коротколанцюгового ацилкарнітину, яке вказує на пригнічення метформіном окиснення жирних кислот, імовірно, шляхом прямого впливу на мітохондріальний комплекс I [38]. Показано, що інгібування окиснення жирних кислот помітно зменшує метастазування та ріст пухлини в моделях пухлинних ксенотрансплантатів тричі негативного РМЗ [39]. У хворих з ранніми стадіями РМЗ при періопераційному застосуванні метформіну спостерігали тенденцію до збільшення кількості лімфоцитів, що інфільтрують пухлину, а також зростання кількості CD4+- й CD8+-лімфоцитів та рівня інтерферону-γ [40].

Ефекти передопераційного застосування метформіну досліджено також у хворих на рак тіла матки. У пухлинних зразках цих хворих реєстрували зниження вмісту маркера проліферації Ki-67 [41; 42]. Наводяться докази зв'язку між середньодобовою дозою метформіну та зниженням Ki-67. У проспективному дослідженні Mitsuhashi A. et al. (2014) [41], у якому дозу метформіну поступово збільшували до цільової дози

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

2 250 мг/добу, кількість пухлинних клітин, що експресують Ki-67, знижувалася на 44,2 %, а кількість клітин, що експресують топоізомеразу IIα, інший маркер проліферації, – на 36,4 %. При передопераційному застосуванні метформіну у хворих на рак тіла матки реєстрували зміни показників вуглеводного та ліпідного метаболізму й активності молекул сигнальних шляхів, залучених до канцерогенезу. У цьому дослідженні показано, що під дією метформіну відбувається значне зниження рівнів низки показників крові, зокрема інсуліну, глюкози, інсуліноподібного фактора росту-1 та лептину. Передопераційне лікування метформіном призводило до підвищення рівнів фосфорильованої AMPK та зменшення рівнів Ki-67, фосфорильованого рибосомного білка S6 і фосфорильованих ERK1/2 у пухлинних клітинах [41]. Schuler K.M. et al. (2015) [42] продемонстрували зменшення забарвлення Ki-67 у пухлинах ендометрія у 65 % хворих з ожирінням після 4-тижневого передопераційного лікування метформіном. У цих хворих реєстрували зниження рівня глюкози в сироватці крові та підвищення рівнів ліпідних метаболітів, а також констатували пригнічення сигнального шляху mTOR, посилення окиснення жирних кислот і синтезу глікогену та зниження експресії рецепторів естрогену в пухлинних клітинах ендометрія. За даними Soliman P.T. et al. (2016) [43], метформін знижував рівні інсуліноподібного фактора росту-1, оментину, інсуліну, С-пептиду та лептину в сироватці крові, а також зменшував фосфорилювання Akt та MAPK у післяопераційних пухлинних зразках. У дослідженні не виявлено значного впливу передопераційного метформіну на проліферацію чи апоптоз пухлинних клітин, що автори пов'язують із нетривалою експозицією препарату (від 7 днів до 30 днів) та його невисокою дозою (850 мг/добу). Дані щодо ефектів передопераційного застосування метформіну у хворих на рак товстої кишки, передміхурової залози та голови і шиї представлені лише в поодиноких дослідженнях [44–46].

Вплив метформіну на виживаність онкологічних хворих досліджували переважно у пацієнтів із цукровим діабетом, які тривалий час передопераційно отримували метформін протягом тривалого часу. У хворих на гепатоцелюлярну карциному, які приймали метформін протягом ≥90 передопераційних днів, спостерігали суттєво нижчий ризик пухлиноспецифічної смертності та випадків повторного лікування після резекції порівняно з пацієнтами, які не приймали препарат [47]. В іншому дослідженні за участю хворих з цією ж нозологією, яким проводили радикальну резекцію печінки і які приймали метформін протягом такого ж часу, виявили дещо довшу БРВ, але різниця не була статистично значущою (84,1 % проти 60,9 %, p=0,069) [48].

У доклінічних дослідженнях продемонстровано покращення результатів лікування КР та тричі негативного РМЗ за комбінації метформіну з пропранололом. Виявлено, що ця комбінація ефективно запобігає росту пухлин та розвитку метастазування. Дослідження *in vivo* показали, що комбінація метформіну з пропранололом може зменшити розвиток метастазів, впливаючи на епітеліально-мезенхімальний перехід, інтравазацію та виживаність ракових клітин у кровотоці, екстравазацію та здатність до проліферації у вторинній ніші [49]. Отримані результати свідчать, що таке лікування може бути корисним для запобігання розвитку метастазів після резекції первинної пухлини.

Статини

Виявлено протипухлинні ефекти статинів при передопераційному застосуванні у високих дозах. У жінок з РМЗ 0/I стадії прийом високої дози флувастатину (80 мг/добу) протягом 3–6 тижнів перед операцією зменшував проліферацію пухлин високого ступеня злоякісності, про що свідчило зниження експресії Ki-67 у середньому на 7,2 % (p=0,008), а також посилював апоптоз у 60,0 % пухлин високого ступеня злоякісності. Для пухлин низького ступеня злоякісності ці ефекти були менш вираженими [50]. Антипроліферативні ефекти статинів були підтверджені у хворих на інвазивний РМЗ, які перед операцією отримували високі дози аторвастатину

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

(80 мг/добу протягом 2 тижнів). Найбільше зниження експресії Ki-67 визначено у зразках пухлин, які мали високу експресію 3-гідрокси-3-метилглутарил-коензим-А-редуктази, потужними інгібіторами якої є статини [51]. У випробуванні, проведеному на основі цього дослідження, було встановлено, що антипроліферативна дія аторвастатину може здійснюватися через вплив на центральні регулятори клітинного циклу – циклін D1 та p27 [52]. Дослідження II фази цієї ж групи авторів за участю жінок із ранніми стадіями РМЗ показало, що передопераційний прийом аторвастатину призводив до суттєвих змін у профілях експресії генів, що свідчило про пригнічення сигнального шляху MAPK і посилення апоптозу [53]. У невеликому проспективному дослідженні за участю хворих з нещодавно діагностованим первинним РМЗ застосування симвастатину протягом 5–38 діб (20 мг/добу) призводило до збільшення апоптозу, інгібування проліферації пухлинних клітин та пригнічення сигнальних шляхів PI3K/Akt/mTOR і MAPK/ERK [54]. У нещодавньому дослідженні у жінок з РМЗ 0–II стадії, які протягом 2–4 тижнів перед операцією щоденно отримували 20 мг симвастатину, виявлено збільшення експресії маркерів блокади клітинного циклу та апоптозу [55]. Лікування флувастатином перед радикальною простатектомією протягом 4–12 тижнів призводило до збільшення апоптозу пухлинних клітин у пацієнтів з локалізованим раком передміхурової залози. Виразніший ефект спостерігали в пацієнтів, які приймали флувастатин протягом >50 днів [56].

Довгострокові результати передопераційного застосування статинів отримано в обмеженій кількості досліджень. Хворі на гепатоцелюлярну карциному, які отримували статини протягом ≥90 передопераційних днів, мали достовірно вищу БРВ після радикальної резекції печінки (ВР=0,41; 95 % ДІ 0,17–0,97; *p*=0,044) [48]. У хворих на протокову аденокарциному підшлункової залози передопераційний прийом статинів, розпочатий щонайменше за місяць до панкреатодуоденектомії, не покращував ЗВ та БРВ; іншого передопераційного лікування хворі не отримували [57]. Нещодавнє дослідження продемонструвало, що прийом статинів протягом 90 днів перед операцією підвищував ЗВ у пацієнтів із КР I–III стадії (ВР=0,85; 95 % ДІ 0,77–0,93) [58].

Антитромботичні препарати

Дані щодо протипухлинних ефектів антикоагулянтів при їх періопераційному застосуванні є вельми обмеженими. Дослідження на моделі пухлини у мишей виявило, що застосування НМГ здатне зменшити кількість метастазів шляхом пригнічення перитуморального тромбоутворення. Ефект був опосередкований NK-клітинами, оскільки НМГ не послаблював метастазування при виснаженні NK-клітин у мишей, які зазнали хірургічного стресу [59]. У хворих на рак товстої кишки застосування тинзапарину (НМГ) у дозі 4 500 МО щодня протягом 30 днів після операції знижувало рівень VEGF до передопераційного рівня впродовж першого післяопераційного місяця, тоді як у пацієнтів, які отримували нижчу дозу тинзапарину та/або мали коротшу тривалість лікування, рівень VEGF залишався підвищеним [60]. У запланованому клінічному випробуванні ISRCTN14785273 буде оцінено вплив передопераційного застосування перорального інгібітора фактора Xa ривароксабану на проліферацію пухлинних клітин у пацієнток з ранніми стадіями естроген-рецептор-негативного РМЗ.

Дані щодо довгострокових ефектів періопераційного застосування антитромботичних препаратів, отримані за останнє десятиліття, є суперечливими. У ретроспективному дослідженні Yamaoka Y. et al. (2016) [61] не встановлено різниці в БРВ між хворими на КР, які отримували короткий 4-денний післяопераційний курс фондапаринуксу – селективного інгібітора фактора Xa – у поєднанні з переривчастою пневматичною компресією, та пацієнтами, яким проводили лише цю компресію. Нещодавно опубліковано результати рандомізованого контрольованого дослідження PERIOP-01 за участю 614 хворих на КР, в якому порівнювали тривале використання тинзапарину (8 тижнів) із короткочасним

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

застосуванням цього препарату (під час перебування у стаціонарі після хірургічної резекції). У цій роботі не виявлено різниці між вказаними групами щодо 3-річної БРВ та 5-річної ЗВ [62]. Водночас за даними багатофакторного аналізу ретроспективного дослідження Wei Y. et al. (2024) [63], післяопераційна антикоагулянтна терапія асоціюється із кращою ЗВ у пацієнтів з раком шлунка.

Висновки

Періопераційний період є сприятливим вікном можливостей для зменшення ризику розвитку метастатичних уражень та покращення віддалених результатів лікування. На жаль, у клінічній практиці це вікно можливостей залишається недостатньо використаним. На сьогодні не розроблено стандартних схем періопераційного лікування. З огляду на численність та складність процесів, що відбуваються при хірургічному стресі, застосування підходів із застосуванням препаратів різних фармакологічних груп може сприяти покращенню результатів. На користь цього свідчать дані, отримані під час періопераційного лікування хворих на рак пропранололом у комбінації з етодолаком. Перспективним напрямом подальших досліджень є визначення найефективніших схем періопераційного лікування пацієнтів з онкологічними захворюваннями.

Перспективи подальших досліджень

Детальне вивчення складного взаємозв'язку між періопераційним періодом та прогнозом розвитку раку сприятиме вдосконаленню наявних та пошуку нових періопераційних втручань для покращення довгострокових результатів лікування. Розуміння змін, які відбуваються в кожного пацієнта після операції, є ключовим для розробки персоналізованих періопераційних стратегій з метою запобігання рецидивам захворювання. Проспективні рандомізовані клінічні дослідження із великими когортами необхідні для остаточної демонстрації впливу різних періопераційних втручань на результати лікування після хірургічного видалення пухлин.

Декларації

Конфлікт інтересів відсутній.

Автори надали згоду на публікацію статті на умовах ліцензії Creative Commons BY-NC-SA 4.0 International License та публічного договору з видавцем, а також на обробку та публікацію своїх персональних даних.

Автори рукопису заявляють, що в процесі проведення дослідження, підготовки та редагування цього рукопису вони не використовували жодних інструментів чи сервісів генеративного штучного інтелекту для виконання будь-яких завдань, перелічених у Таксономії делегування генеративного штучного інтелекту (GAIDeT, 2025). Усі етапи роботи (від розробки концепції дослідження до остаточного редагування) виконувалися без залучення генеративного штучного інтелекту, виключно авторами.

Фінансування та подяки

Дослідження профінансовано з державного бюджету України. Робота виконана в межах планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» «Розробка технології протизапальної періопераційної терапії при радіочастотній абляції метастазів колоректального раку в печінку» (2025–2027 рр.), номер державної реєстрації 0124U003825.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

Внесок авторів

Внесок / Автори	A	B	C	D	E	F
Сорочан П.П.	+	+			+	+
Громакова І.С.			+		+	+
Прохач Н.Е.		+			+	+
Ольховський Д.В.				+	+	+
Гречіхін Г.В.			+			+
Громакова І.А.	+		+			+

Примітки:

A – концепція;

B – дизайн;

C – збір даних;

D – статистична обробка та інтерпретація даних;

E – написання або критичне редагування статті;

F – схвалення фінальної версії до публікації та згода нести відповідальність за всі аспекти роботи.

Література

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2024;74(3):229-63. DOI: 10.3322/caac.21834. PMID: 38572751.

2. O'Rourke K, Huddart S. Surgical stress response and cancer outcomes: a narrative review. Dig Med Res. 2020;3:65. DOI: 10.21037/dmr-20-94.

3. Hiller JG, Cole SW, Crone EM, Byrne DJ, Shackleford DM, Pang JB, et al. Preoperative β-blockade with propranolol reduces biomarkers of metastasis in breast cancer: A phase II randomized trial. Clin Cancer Res. 2020;26(8):1803-11. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2641. PMID: 31754048.

4. Zhou L, Li Y, Li X, Chen G, Liang H, Wu Y, et al. Propranolol attenuates surgical stress-induced elevation of the regulatory T cell response in patients undergoing radical mastectomy. J Immunol. 2016;196(8):3460-9. DOI: 10.4049/jimmunol.1501677. PMID: 26969754.

5. Cata JP, Villarreal J, Keerty D, Thakar DR, Liu DD, Sood AK, Gottumukkala V. Perioperative beta-blocker use and survival in lung cancer patients. J Clin Anesth. 2014;26(2):106-17. DOI: 10.1016/j.jclinane.2013.10.004. PMID: 24480297.

6. Musselman RP, Bennett S, Li W, Mamdani M, Gomes T, van Walraven C, et al. Association between perioperative beta blocker use and cancer survival following surgical resection. Eur J Surg Oncol. 2018;44(8):1164-9. DOI: 10.1016/j.ejso.2018.05.012. PMID: 29858097.

7. Sakamoto A, Yagi K, Okamura T, Harada T, Usuda J. Perioperative administration of an intravenous beta-blocker landiolol hydrochloride in patients with lung cancer: A Japanese retrospective exploratory clinical study. Sci Rep. 2019;9(1):5217. DOI: 10.1038/s41598-019-41520-7. PMID: 30914694.

8. Choy C, Raytis JL, Smith DD, Duenas M, Neman J, Jandial R, Lew MW. Inhibition of β2-adrenergic receptor reduces triple-negative breast cancer brain metastases: The potential benefit of perioperative β-blockade. Oncol Rep. 2016;35(6):3135-42. DOI: 10.3892/or.2016.4710. PMID: 27035124.

9. Al-Niaimi A, Dickson EL, Albertin C, Karnowski J, Niemi C, Spencer R, et al. The impact of perioperative β blocker use on patient outcomes after primary cytoreductive surgery in high-grade epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol. 2016;143(3):521-5. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.09.019. PMID: 27693123.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

10. Wang LD, Gao X, Li JY, Yu HY, Su HW, Liu LZ, Qi J. Effects of preemptive analgesia with parecoxib sodium on haemodynamics and plasma stress hormones in surgical patients with thyroid carcinoma. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(9):3977-80. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.9.3977. PMID: 25987072.

11. Bosch DJ, Nieuwenhuijs-Moeke GJ, van Meurs M, Abdulahad WH, Struys MMRF. Immune modulatory effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the perioperative period and their consequence on postoperative outcome. Anesthesiology. 2022;136(5):843-60. DOI: 10.1097/ALN.0000000000004141. PMID: 35180291.

12. Desmedt C, Demicheli R, Fornili M, Bachir I, Duca M, Viglietti G, et al. Potential benefit of intra-operative administration of ketorolac on breast cancer recurrence according to the patient's body mass index. J Natl Cancer Inst. 2018;110(10):1115-22. DOI: 10.1093/jnci/djy042. PMID: 29718396.

13. Forget P, Bentin C, Machiels JP, Berliere M, Coulie PG, De Kock M. Intraoperative use of ketorolac or diclofenac is associated with improved disease-free survival and overall survival in conservative breast cancer surgery. Br J Anaesth. 2014;113 Suppl 1:i82-7. DOI: 10.1093/bja/aet464. PMID: 24464611.

14. Luyckx M, Verougstraete C, Jouret M, Sawadogo K, Waterkeyn M, Grandjean F, et al. Intraoperative ketorolac and outcomes after ovarian cancer surgery. J Clin Med. 2024;13(6):1546. DOI: 10.3390/jcm13061546. PMID: 38541772.

15. Forget P, Bouche G, Duhoux FP, Coulie PG, Decloedt J, Dekleermaker A, et al. Intraoperative ketorolac in high-risk breast cancer patients. A prospective, randomized, placebo-controlled clinical trial. PLoS One. 2019;14(12):e0225748. DOI: 10.1371/journal.pone.0225748. PMID: 31800611.

16. de Castro Araujo BL, de Oliveira JL, Rezende JFN, Noguera WS, de Melo AC, Thuler LCS. Impact of non-steroidal anti-inflammatory drugs on recurrence and survival after melanoma surgery: A cohort study. Cancer Invest. 2020;38(7):415-23. DOI: 10.1080/07357907.2020.1793351. PMID: 32643437.

17. Mao S, Wu Y, Wang R, Guo Y, Yuan J, Ma W, et al. Intraoperative use of single dose of nonsteroidal anti-inflammatory drugs was not associated with cancer recurrence and mortality after bladder cancer surgery: a retrospective study. Ann Palliat Med. 2020;9(1):8-18. DOI: 10.21037/apm.2019.11.27. PMID: 32005058.

18. Schack A, Fransgaard T, Klein MF, Gögenur I. Perioperative use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs decreases the risk of recurrence of cancer after colorectal resection: A cohort study based on prospective data. Ann Surg Oncol. 2019;26(12):3826-37. DOI: 10.1245/s10434-019-07600-8. PMID: 31313040.

19. Huang Z, Wang X, Zou Q, Zhuang Z, Xie Y, Cai D, et al. High platelet-to-lymphocyte ratio predicts improved survival outcome for perioperative NSAID use in patients with rectal cancer. Int J Colorectal Dis. 2020;35(4):695-704. DOI: 10.1007/s00384-020-03528-8. PMID: 32040733.

20. Grahn O, Lundin M, Lydrup ML, Angenete E, Rutegård M. Postoperative non-steroidal anti-inflammatory drug use and oncological outcomes of rectal cancer. BJS Open. 2021;5(1):zraa050. DOI: 10.1093/bjsopen/zraa050. PMID: 33609397.

21. Jiang W, Wang L, Zhang J, Shen H, Dong W, Zhang T, et al. Effects of postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs on long-term survival and recurrence of patients with non-small cell lung cancer. Medicine (Baltimore). 2018;97(39):e12442. DOI: 10.1097/MD.0000000000012442. PMID: 30278522.

22. Huang WW, Zhu WZ, Mu DL, Ji XQ, Nie XL, Li XY, et al. Perioperative management may improve long-term survival in patients after lung cancer surgery: A retrospective cohort study. Anesth Analg. 2018;126(5):1666-74. DOI: 10.1213/ANE.0000000000002886. PMID: 29517574.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

23. Cai R, Liao X, Li G, Xiang J, Ye Q, Chen M, Feng S. The use of non-steroid anti-inflammatory drugs during radical resection correlated with the outcome in non-small cell lung cancer. World J Surg Oncol. 2023;21(1):358. DOI: 10.1186/s12957-023-03247-8. PMID: 37986068.

24. Lee BM, Rodriguez A, Mena G, Gottumukkala V, Mehran RJ, Rice DC, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio and use of NSAIDs during the perioperative period as prognostic indicators in patients with NSCLC undergoing surgery. Cancer Control. 2016;23(3):284-94. DOI: 10.1177/107327481602300312. PMID: 27556669.

25. Choi JE, Villarreal J, Lasala J, Gottumukkala V, Mehran RJ, Rice D, et al. Perioperative neutrophil:lymphocyte ratio and postoperative NSAID use as predictors of survival after lung cancer surgery: a retrospective study. Cancer Med. 2015;4(6):825-33. DOI: 10.1002/cam4.428. PMID: 25756351.

26. Shaji S, Smith C, Forget P. Perioperative NSAIDs and long-term outcomes after cancer surgery: A systematic review and meta-analysis. Curr Oncol Rep. 2021;23(12):146. DOI: 10.1007/s11912-021-01133-8. PMID: 34748112.

27. Neeman E, Zmora O, Ben-Eliyahu S. A new approach to reducing postsurgical cancer recurrence: Perioperative targeting of catecholamines and prostaglandins. Clin Cancer Res. 2012;18(18):4895-902. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1087. PMID: 22753587.

28. Sorski L, Melamed R, Matzner P, Lavon H, Shaashua L, Rosenne E, Ben-Eliyahu S. Reducing liver metastases of colon cancer in the context of extensive and minor surgeries through β-adrenoceptors blockade and COX2 inhibition. Brain Behav Immun. 2016;58:91-8. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.05.017. PMID: 27235931.

29. Shaashua L, Shabat-Simon M, Haldar R, Matzner P, Zmora O, Shabtai M, et al. Perioperative COX-2 and β-adrenergic blockade improves metastatic biomarkers in breast cancer patients in a phase-II randomized trial. Clin Cancer Res. 2017;23(16):4651-61. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0152. PMID: 28490464.

30. Haldar R, Ricon-Becker I, Radin A, Gutman M, Cole SW, Zmora O, Ben-Eliyahu S. Perioperative COX2 and β-adrenergic blockade improves biomarkers of tumor metastasis, immunity, and inflammation in colorectal cancer: A randomized controlled trial. Cancer. 2020;126(17):3991-4001. DOI: 10.1002/cncr.32950. PMID: 32533792.

31. Ricon-Becker I, Haldar R, Shabat Simon M, Gutman M, Cole SW, Ben-Eliyahu S, Zmora O. Effect of perioperative COX-2 and beta-adrenergic inhibition on 5-year disease-free-survival in colorectal cancer: A pilot randomized controlled Colorectal Metastasis PreventIon Trial (COMPIT). Eur J Surg Oncol. 2023;49(3):655-61. DOI: 10.1016/j.ejso.2022.10.013.

32. Sakis N, Sorski L, Asraf E, Ricon-Becker I, Shaashua L, Haldar R, et al. Favorable safety outcomes of a perioperative propranolol and etodolac regimen in cancer patients in four randomized controlled trials. Front Pharmacol. 2026;17:1823113. DOI: 10.3389/fphar.2026.1823113. PMID: 42088573.

33. DeCensi A, Puntoni M, Gandini S, Guerrieri-Gonzaga A, Johansson HA, Cazzaniga M, et al. Differential effects of metformin on breast cancer proliferation according to markers of insulin resistance and tumor subtype in a randomized presurgical trial. Breast Cancer Res Treat. 2014;148(1):81-90. DOI: 10.1007/s10549-014-3141-1. PMID: 25253174.

34. Niraula S, Dowling RJ, Ennis M, Chang MC, Done SJ, Hood N, et al. Metformin in early breast cancer: a prospective window of opportunity neoadjuvant study. Breast Cancer Res Treat. 2012;135(3):821-30. DOI: 10.1007/s10549-012-2223-1. PMID: 22933030.

35. Hadad SM, Coates P, Jordan LB, Dowling RJ, Chang MC, Done SJ, et al. Evidence for biological effects of metformin in operable breast cancer: biomarker analysis in a pre-operative window of opportunity randomized trial. Breast Cancer Res Treat. 2015;150(1):149-55. DOI: 10.1007/s10549-015-3307-5. PMID: 25682077.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

36. Zamanian MY, Golmohammadi M, Yumashev A, Hjazi A, Toama MA, AbdRabou MA, et al. Effects of metformin on cancers in experimental and clinical studies: Focusing on autophagy and AMPK/mTOR signaling pathways. Cell Biochem Funct. 2024;42(4):e4071. DOI: 10.1002/cbf.4071. PMID: 38863255.

37. Kalinsky K, Crew KD, Refice S, Xiao T, Wang A, Feldman SM, et al. Presurgical trial of metformin in overweight and obese patients with newly diagnosed breast cancer. Cancer Invest. 2014;32(4):150-7. DOI: 10.3109/07357907.2014.889706. PMID: 24605899.

38. Lord SR, Collins JM, Cheng WC, Haider S, Wigfield S, Gaude E, et al. Transcriptomic analysis of human primary breast cancer identifies fatty acid oxidation as a target for metformin. Br J Cancer. 2020;122(2):258-65. DOI: 10.1038/s41416-019-0665-5. PMID: 31819193.

39. Camarda R, Zhou AY, Kohnz RA, Balakrishnan S, Mahieu C, Anderton B, et al. Inhibition of fatty acid oxidation as a therapy for MYC-overexpressing triple-negative breast cancer. Nat Med. 2016;22(4):427-32. DOI: 10.1038/nm.4055. PMID: 26950360.

40. Tsukioki T, Shien T, Tanaka T, Suzuki Y, Kajihara Y, Hatono M, et al. Influences of preoperative metformin on immunological factors in early breast cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2020;86(1):55-63. DOI: 10.1007/s00280-020-04092-2. PMID: 32533334.

41. Mitsuhashi A, Kiyokawa T, Sato Y, Shozu M. Effects of metformin on endometrial cancer cell growth in vivo: A preoperative prospective trial. Cancer. 2014;120(19):2986-95. DOI: 10.1002/cncr.28853. PMID: 24917306.

42. Schuler KM, Rambally BS, DiFurio MJ, Sampey BP, Gehrig PA, Makowski L, Bae-Jump VL. Antiproliferative and metabolic effects of metformin in a preoperative window clinical trial for endometrial cancer. Cancer Med. 2015;4(2):161-73. DOI: 10.1002/cam4.353. PMID: 25417601.

43. Soliman PT, Zhang Q, Broaddus RR, Westin SN, Iglesias D, Munsell MF, et al. Prospective evaluation of the molecular effects of metformin on the endometrium in women with newly diagnosed endometrial cancer: A window of opportunity study. Gynecol Oncol. 2016;143(3):466-71. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.10.011. PMID: 27745917.

44. Colov Tauby EP, Bojesen RD, Grube C, Miedzianogora REG, Buzquurz F, Fransgaard T, et al. Perioperative metformin treatment to reduce postoperative hyperglycemia after colon cancer surgery: A randomized clinical trial. Dis Colon Rectum. 2024;67(11):1403-12. DOI: 10.1097/DCR.0000000000003426. PMID: 39437217.

45. Nguyen MM, Martinez JA, Hsu CH, Sokoloff M, Krouse RS, Gibson BA, et al. Bioactivity and prostate tissue distribution of metformin in a preprostatectomy prostate cancer cohort. Eur J Cancer Prev. 2018;27(6):557-62. DOI: 10.1097/CEJ.0000000000000394. PMID: 28692586.

46. Curry J, Johnson J, Tassone P, Vidal MD, Menezes DW, Sprandio J, et al. Metformin effects on head and neck squamous carcinoma microenvironment: Window of opportunity trial. Laryngoscope. 2017;127(8):1808-15. DOI: 10.1002/lary.26489. PMID: 28185288.

47. Seo YS, Kim YJ, Kim MS, Suh KS, Kim SB, Han CJ, et al. Association of metformin use with cancer-specific mortality in hepatocellular carcinoma after curative resection: A nationwide population-based study. Medicine (Baltimore). 2016;95(17):e3527. DOI: 10.1097/MD.0000000000003527. PMID: 27124061.

48. Khajeh E, Aminizadeh E, Moghadam AD, Ramouz A, Klotz R, Golriz M, et al. Association of perioperative use of statins, metformin, and aspirin with recurrence after curative liver resection in patients with hepatocellular carcinoma: A propensity score matching analysis. Cancer Med. 2023;12(19):19548-59. DOI: 10.1002/cam4.6569. PMID: 37737550.

49. Anselmino LE, Baglioni MV, Malizia F, Laluce NC, Etichetti CB, Marignac VLM, et al. Repositioning metformin and propranolol for colorectal and triple negative breast cancers treatment. Sci Rep. 2021;11(1):8091. DOI: 10.1038/s41598-021-87525-z. PMID: 33854147.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

50. Garwood ER, Kumar AS, Baehner FL, Moore DH, Au A, Hylton N, et al. Fluvastatin reduces proliferation and increases apoptosis in women with high grade breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010;119(1):137-44. DOI: 10.1007/s10549-009-0507-x. PMID: 19728082.

51. Bjarnadottir O, Romero Q, Bendahl PO, Jirström K, Rydén L, Loman N, et al. Targeting HMG-CoA reductase with statins in a window-of-opportunity breast cancer trial. Breast Cancer Res Treat. 2013;138(2):499-508. DOI: 10.1007/s10549-013-2473-6. PMID: 23471651.

52. Feldt M, Bjarnadottir O, Kimbung S, Jirström K, Bendahl PO, Veerla S, et al. Statin-induced anti-proliferative effects via cyclin D1 and p27 in a window-of-opportunity breast cancer trial. J Transl Med. 2015;13:133. DOI: 10.1186/s12967-015-0486-0. PMID: 25925673.

53. Bjarnadottir O, Kimbung S, Johansson I, Veerla S, Jönsson M, Bendahl PO, et al. Global transcriptional changes following statin treatment in breast cancer. Clin Cancer Res. 2015;21(15):3402-11. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1403. PMID: 25840970.

54. Wang T, Seah S, Loh X, Chan CW, Hartman M, Goh BC, Lee SC. Simvastatin-induced breast cancer cell death and deactivation of PI3K/Akt and MAPK/ERK signalling are reversed by metabolic products of the mevalonate pathway. Oncotarget. 2016;7(3):2532-44. DOI: 10.18632/oncotarget.6304. PMID: 26565813.

55. Kamal A, Boerner J, Assad H, Chen W, Simon MS. The effect of statins on markers of breast cancer proliferation and apoptosis in women with in situ or early-stage invasive breast cancer. Int J Mol Sci. 2024;25(17):9587. DOI: 10.3390/ijms25179587. PMID: 39273534.

56. Longo J, Hamilton RJ, Masoomian M, Khurram N, Branchard E, Mullen PJ, et al. A pilot window-of-opportunity study of preoperative fluvastatin in localized prostate cancer. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2020;23(4):630-7. DOI: 10.1038/s41391-020-0221-7. PMID: 32203069.

57. Joliat GR, Gaspar-Figueiredo S, Labgaa I, Vrochides D, Perinel J, Adham M, et al. Impact of preoperative statin medication on long-term outcomes after pancreatoduodenectomy for ductal adenocarcinoma: an international multicentric cross-sectional study. J Cancer Res Clin Oncol. 2023;149(19):17007-14. DOI: 10.1007/s00432-023-05426-2. PMID: 37740766.

58. Löffler L, Gögenur I, Gögenur M. Correlations between preoperative statin treatment with short- and long-term survival following colorectal cancer surgery: a propensity score-matched national cohort study. Int J Colorectal Dis. 2024;39(1):60. DOI: 10.1007/s00384-024-04631-w. PMID: 38676763.

59. Seth R, Tai LH, Falls T, de Souza CT, Bell JC, Carrier M, et al. Surgical stress promotes the development of cancer metastases by a coagulation-dependent mechanism involving natural killer cells in a murine model. Ann Surg. 2013;258(1):158-68. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31826fcbdb. PMID: 23108132.

60. Mitsis M, Koliou P, Bali C, Ntounousi E, Tatsis V, Nousias V, et al. In surgical colon cancer patients extended-duration thromboprophylaxis (30 days) with the highest dose of tinzaparin (4,500 IU s.c./q.d.) normalizes the postoperative VEGF levels. J Cancer. 2017;8(15):2899-906. DOI: 10.7150/jca.20107. PMID: 28928880.

61. Yamaoka Y, Ikeda M, Ikenaga M, Murakami H, Haraguchi N, Miyake M, et al. Anti-metastatic effect of short-term postoperative anticoagulation for patients undergoing curative resection of colorectal cancer. Anticancer Res. 2016;36(10):5425-9. DOI: 10.21873/anticanres.11120. PMID: 27798910.

62. Auer RC, Ott M, Karanicolas P, Brackstone MR, Ashamalla S, Weaver J, et al. Efficacy and safety of extended duration to perioperative thromboprophylaxis with low molecular weight heparin on disease-free survival after surgical resection of colorectal cancer (PERIOP-01): multicentre, open label, randomised controlled trial. BMJ. 2022;378:e071375. DOI: 10.1136/bmj-2022-071375. PMID: 36100263.

63. Wei Y, Li W, Lin J, Wang D, Dang C, Diao D, Zhang X. Prognostic value of anticoagulants in resectable gastric cancer. Research Square [Preprint]. 2024. DOI: 10.21203/rs.3.rs-3982052/v1.

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

Sorochan P.P., Hromakova I.S., Prokhach N.E., Olkhovskyi D.V., Hrechikhin H.V., Hromakova I.A.

REPURPOSED DRUGS IN PERIOPERATIVE TREATMENT OF ONCOLOGY PATIENTS (LITERATURE REVIEW)

Background. Surgical intervention remains the main method of treatment for patients with solid tumors, but such intervention can accelerate the development of tumor recurrence and/or metastasis in cancer patients. The search for effective drugs for perioperative treatment aimed at limiting the risks of cancer spread remains a relevant task. Repurposed drugs are a promising focus of attention due to their safety, availability, and potential ability to inhibit tumor progression.

Aim. To present data on the effects of antihypertensive, anti-inflammatory, antidiabetic, hypolipidemic, and antithrombotic drugs that have been identified during their perioperative use in cancer patients and to summarize the results of studies aimed at analyzing the long-term effects of perioperative treatment with these drugs.

Materials and Methods. Data for the review were searched using the PubMed, Scopus, Google Scholar, and ClinicalTrials.gov databases. Data from studies published between 2010 and 2026 were analyzed and systematized. The study was carried out within the research project "Development of a technology of anti-inflammatory perioperative therapy for radiofrequency ablation of colorectal cancer liver metastases" (2025–2027), state registration No.0124U003825.

Research Ethics. Sources describing studies conducted in compliance with ethical rules were analyzed.

Results. The review presents data on the effects of β-blockers, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, metformin, statins, and antithrombotic drugs identified during their perioperative use in cancer patients. These agents are capable of exerting a direct effect on tumor cells, as well as modulating the systemic inflammatory response, angiogenesis, immune reactivity, metabolic processes, and thrombus formation, thereby potentially influencing disease progression. Data on postoperative survival of patients who underwent perioperative treatment with these drugs are provided; despite promising results, these data remain controversial and warrant further verification.

Conclusions. To date, no standard regimens for perioperative treatment of cancer patients have been developed. Given the numerous and complex processes that occur during surgical stress, the use of approaches involving drugs from different pharmacological groups may contribute to achieving better results.

Keywords: *oncology, surgical treatment, perioperative period, survival.*

Надійшла 09.02.2026
Прийнята до опублікування 28.06.2026
Опублікована 30.06.2026

ISSN print 2414-4495, ISSN online 2710-1444, https://msz.knmu.edu.ua, msz.journal@knmu.edu.ua

Відомості про авторів

Сорочан Павло Павлович – кандидат медичних наук, завідувач лабораторії радіаційної імунології, Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Україна.

Поштова адреса: 82, вул. Григорія Сковороди, м. Харків, 61024, Україна.
E-mail: pavsoro@gmail.com
ORCID: 0000-0001-7057-6724.

Громакова Інна Сергіївна – молодший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології, Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Україна.

Поштова адреса: 82, вул. Григорія Сковороди, м. Харків, 61024, Україна.
E-mail: mailgromakova@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1463-6918.

Прохач Наталія Едуардівна – кандидат медичних наук, старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології, Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Україна.

Поштова адреса: 82, вул. Григорія Сковороди, м. Харків, 61024, Україна.
E-mail: pronat04@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8497-1319.

Ольховський Дмитро Васильович – кандидат медичних наук, лікар-рентгенолог відділення інтервенційної онкології, Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Україна.

Поштова адреса: 82, вул. Григорія Сковороди, м. Харків, 61024, Україна.
E-mail: drolkhovsky@gmail.com
ORCID: 0000-0001-8250-0137.

Гречіхін Геннадій Всеволодович – кандидат медичних наук, інтервенційний радіолог, лікар-рентгенолог відділення інтервенційної онкології, Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Україна.

Поштова адреса: 82, вул. Григорія Сковороди, м. Харків, 61024, Україна.
ORCID: 0000-0001-8344-3365.

Громакова Ірина Андріївна – кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник лабораторії радіаційної імунології, Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Україна.

Поштова адреса: 82, вул. Григорія Сковороди, м. Харків, 61024, Україна.
E-mail: radimiririna@gmail.com
ORCID: 0000-0002-2921-4956.