

## **Kazuistika č. 8**

### **Léčba neuropatické bolesti navozené podáváním cytostatik**

#### **Autoři:**

Mgr. Jana Vinšová<sup>1\*</sup>, PharmDr. Mira Hojdarová<sup>2</sup>, MUDr. Petr Dušek<sup>3</sup>

#### **Pracoviště:**

<sup>1</sup> Lékárna Chrpa, Praha,

<sup>2</sup> Pfizer, spol. s r.o., medicínské oddělení, Praha,

<sup>3</sup> Neurologická klinika 1. LF UK a VFN, Praha,

\* e-mail: [jana.vinsova@gmail.com](mailto:jana.vinsova@gmail.com).

#### **Souhrn:**

Předložená kazuistika se zabývá různými aspekty terapie neuropatické bolesti. Konkrétně popisuje projev závažné toxické polyneuropatie u pacientky s onkologickým onemocněním v důsledku ordinování cytostatické léčby a naznačuje možnosti terapeutického řešení u onemocnění tohoto typu.

#### **Klíčová slova:**

Bolest – polyneuropatie – dospělí – taxany – nežádoucí účinky – nemocnice.

#### **Cíle:**

- popsat případ iatrogenně navozené neuropatie,
- uvést odlišnosti etiologie a léčby neuropatické bolesti oproti bolesti nociceptivní,
- na případu konkrétní pacientky diskutovat některé praktické aspekty léčby tohoto onemocnění.

#### **Charakteristika pacienta:**

Žena, 55 let.

#### **Rodinná anamnéza:**

Neznámá.

**Osobní anamnéza:**

V prosinci 2006 prodělala rozsáhlou břišní operaci, při které byla provedena exstirpace karcinomu ovaria a splenektomie.

**Rizikové faktory:**

Neznámé.

**Pracovně-sociální anamnéza:**

V pracovní neschopnosti od prosince 2006.

**Alergická anamnéza:**

Negativní.

**Léková anamnéza:**

Ibalgín 400 mg tbl.            při bolesti            (ibuprofen, nesteroidní antirevmatikum)

Tralgit 50 mg cps.            při bolesti            (tramadol, slabý opioid)

**Nynější onemocnění:**

10/2006 byla stanovena diagnóza karcinom ovárií. 12/2006 provedena operace a zahájena chemoterapie Taxolem inj. Po druhém cyklu se objevily otoky dolních končetin (DK), po každém dalším cyklu došlo ke zhoršení bolestí DK a rozvoji hypestézie podkolenkového a rukavicového typu dosahující až do půli paží a steh. U pacientky se dále objevily pocity slabosti a zhoršila se hybnost prstů DK. Při neurologickém vyšetření, na které byla pacientka odeslána až po pátém cyklu, byl diagnostikován polyneuropatický syndrom, etiologicky pravděpodobně v rámci chemoterapie Taxolem inj.

3/2007 nasazen Gabator cps. (dávka postupně vytitrována na 300 mg 4x denně), Aescin-Polfa 20 mg tbl. (2 tbl. 3x denně) a doporučena ambulantní kúra Milgammou N inj. (10 dávek i.m.). Do nástupu efektu Gabatoru cps. předepsán proti bolestem Durogesic 25 mcg/h emp. Dávka Durogesicu emp. postupně zvýšena až na 75 mcg/h a Gabatoru cps. na 3x denně 600 mg - stále s nedostatečným efektem. Durogesic emp. postupně zaměněn za Journistu tbl. pro., která byla vytitrována na dávku 32 mg/den.

6/2007 – pacientka se pohybuje na invalidním vozíku, který však není schopna sama ovládat. Ujde jen 3–4 metry s podporou 2 osob. EMG (elektromyografie) prokázala těžkou axonální motoricko-senzitivní polyneuropatii. Při kombinaci Cymbalta 60 mg cps., Gabator 900 mg

cps. a Journista 32 mg tbl. pro. denně došlo k úlevě od bolesti. Hybnost i jemná motorika rukou se naopak stále zhoršovala. Pacientka trpí nechutenstvím, od ledna 2007 došlo k váhovému úbytku 27 kg. Bylo doporučeno vyšetření ve spádové nutriční poradně a dále konstatována nutnost intenzivní rehabilitace, event. lázeňské léčby. Nasazena Milgamma N inj. 2x týdně (celkem aplikováno 10 dávek).

1/2008 – pacientka začala chodit, ale stále s poruchou koordinace pohybů, t.č. ujde v domácím prostředí cca 10 metrů. Při pokusu o vysazení Journisty cps. došlo k výraznému zhoršení bolesti. Navýšení dávek Cymbalgy cps. nevedlo ke zlepšení analgezie, ale k výskytu nevolnosti. Dlouhodobě má zažívací obtíže - doporučen [Apo-Ome 20 mg cps.](#) 1x denně.

---

## **Otázky a odpovědi:**

### **Otázka č. 1:**

*Jak se definuje a dělí neuropatická bolest (NB)?*

### **Odpověď:**

Jedná se o bolest iniciovanou nebo způsobenou primární lézí nebo dysfunkcí nervového systému. Narozdíl od bolesti nociceptivní nevyžaduje stimulaci receptorů bolesti, i když ji současná stimulace může zvýrazňovat. Podle lokalizace se rozlišuje primárně periferní a centrální, podle typu bolest vyvolaná stimulací nebo spontánní.

V tomto případě se jedná o periferní NB spontánního charakteru vzniklou poškozením nervové tkáně rukou a nohou.

Typické senzitivní fenomény doprovázející NB:

- *alodynie* – bolest vyvolaná podnětem, který normálně bolest nevyvolává;
- *hyperalgie* – zvýšená citlivost a snížený práh k bolestivým stimulům nadprahové intenzity;
- *parestézie* – abnormální senzitivní vjemy nebolestivého charakteru (brnění, mravenčení, mrtvění, píchání);
- *dysestézie* – pozitivní senzitivní vjemy vnímané nemocným jako velmi nepříjemné až bolestivé;
- *hypestézie* – snížení citlivosti.

**Otázka č. 2:**

*Jaké jsou možné příčiny vzniku NB?*

**Odpověď:**

U této pacientky je příčinou neuropatie poškození nervového systému působením chemoterapeutika paclitaxelu a řadí se spolu s jinými neurotoxickými léčivy či např. alkoholem mezi příčiny *toxické*. Tyto polyneuropatie vznikají nejčastěji přímým toxickým vlivem na axon a axoplazmatický transport a jsou proto většinou axonálního typu. Jsou převážně symetrické, závislé na délce nervu, postihují tedy zejména DK a manifestují se nejprve akrálně.

Na rozvoji bolestivé neuropatie u malignit se také mohou podílet další vlivy: komprese a infiltrace nervových tkání tumorem či metastázami, úžinové syndromy (peroneální, ulnární či karpální) u pokročilé kachexie a vzdálené působení tumoru na nervové struktury, které je způsobeno autoprotilátkami (tzv. paraneoplázie).

Mezi další etiologické faktory bolestivých neuropatií patří: *metabolické* poruchy (diabetická polyneuropatie); *záněty* (postherpetická neuralgie, HIV); *léze* nebo *traumata* periferních či hlavových nervů (nejčastěji neuralgie trigeminu), *pooperační* neuropatie (mastektomie, torakotomie, fantomová bolest); *tlak* okolní tkáně (neoplázie, syndrom karpálního nebo tarzálního tunelu), ozařováním indukovaná bolest, event. idiopatická NB (pálení nohou). Bolestivá neuropatie může být způsobena i lézemi centrálního nervového systému (roztřesená skleróza, tumory, stavy po cévních mozkových příhodách nebo traumatech).

**Otázka č. 3:**

*Která léčiva mohou NB vyvolat?*

**Odpověď:**

Příčinou neuropatie může být mnoho léčiv. Některé ji však vyvolávají velmi často: cytostatika - původcem je nejčastěji *cisplatina*, již zmiňovaný *paclitaxel*, *vinckristin*; dále léčiva jiných skupin: *chlorochin*, *kolchicin*, *statiny*, *amiodaron*, *izoniazid*, *preparáty zlata*, vysoké dávky *pyridoxinu* (> 200 mg za den), *nitrofurantoin* či *thalidomid*.

Důležitá je včasná detekce polyneuropatie, optimálně již před zahájením jakékoli neurotoxické terapie a při každé kontrole v jejím průběhu. Mezi hlavní počáteční příznaky patří senzorické poruchy - parestezie nebo dysestezie DK, bolesti nebo pocity snížené citlivosti.

Ke vzniku toxických neuropatií přispívá mimo jiné i polymorbidita nemocných s dysfunkcí orgánů (ledvin, jater) i léčba větším počtem různých léčiv (sumace nežádoucích účinků i kompetice v transportních mechanismech a vylučovacích cestách s následným zvýšením sérové koncentrace léčiva).

**Otázka č. 4:**

*Jaké jsou účinné látky výše uvedených přípravků, jejich farmakologické skupiny a indikace?*

**Odpověď:**

*Taxol pro inj. 6 mg/ml*

- paclitaxel (6 mg/ml koncentrátu pro přípravu infuzního roztoku), taxan - cytostatikum
- terapie karcinomu ovaria/prsu, pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic a Kaposiho sarkomu

*Gabator 100/300/400 mg cps.*

- gabapentin - antiepileptikum
- léčba epilepsie a periferní NB

*Aescin–Polfa 20 mg tbl.*

- escin – venofarmakum
- léčba otoků a zánětů, posttraumatických hematomů, onemocnění žil, bolestivých syndromů páteře a zánětu šlachových pochev

*Milgamma N inj.*

- thiamin 100 mg, pyridoxin 100 mg, kyanokobalamin 1 mg – vitamíny skupiny B
- onemocnění periferního nervového systému

*Durogesic 12/25/50/75/100 mcg/h emp.*

- fentanyl - opioidní analgetikum
- léčba silné bolesti

*Jurnista 4/8/16/32/64 mg tbl. pro.*

- hydromorfon - opioidní analgetikum
- léčba silné bolesti

*Cymbalta 60 mg cps.*

- duloxetin - SNRI antidepresivum (inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu)
- léčba depresivních epizod, diabetické periferní NB a generalizovaných úzkostných poruch

### Apo-Ome 20 mg cps.

- [omeprazol](#) - inhibitor protonové pumpy
- antiulcerózum.

### **Otázka č. 5:**

*Která léčiva a jaké přístupy se používají při léčbě NB?*

### **Odpověď:**

Klasická analgetika – antipyretika bývají obvykle neúčinná. NSA se mohou uplatnit (nikoli v monoterapii) u případů, kdy je součástí onemocnění i lokální aseptický zánět či otok (úžinové syndromy, kořenové dráždění). Názory na používání opioidů u NB byly dlouho nejednotné. Nicméně nedávné klinické studie prokázaly jejich účinnost u určitého typu bolestivé neuropatie, zejména periferní etiologie. Obvykle je však nutné použít vyšších dávek oproti bolesti nociceptivní. Opioidy jsou využívány jako léky druhé až třetí volby. Některým pacientům však mohou významně pomoci především v kombinaci s adjuvantními analgetiky, která jsou v léčbě NB volbou první. Jedná se nejčastěji o neuroaktivní substance působící na centrální nebo periferní nervový systém, jež jsou primárně indikované u jiných chorob. Jako adjuvantní analgetika se využívají: *antidepresiva* - zejména tricyklická (amitriptylin, nortriptylin, klomipramin) a SNRI (duloxetin, [venlafaxin](#)); *antikonvulziva* (karbamazepin, oxkarbazepin, lamotrigin a v poslední době zejména antiepileptika III. generace gabapentin a pregabalin). Guidelines Evropské federace neurologických společností doporučují u nejčastějších typů NB jako léky první volby především gabapentin, pregabalin a amitriptylin. V některých případech může být vhodná *lokální léčba*, např. použití lokálních anestetik, event. kapsaicinu u postherpetické neuralgie.

Dalšími možnostmi jsou regionální anesteziologické přístupy (opakované blokády sympatických ganglií, nervů či plexů), intraspinální přístupy (epidurální, subarachnoidální), neurostimulační techniky, neurochirurgické postupy a fyzikální terapie. Důležitou složkou léčby je též psychologické ovlivnění nemocného i jeho okolí s využitím kognitivně-behaviorální terapie.

Základem správné léčby chronické bolesti je podávání analgetik „podle hodin“ při respektování doby účinku jednotlivých typů léčiv se zajištěním pacienta "rescue medikací" pro průlomovou bolest. Předepsání analgetik „podle potřeby“ (viz léková anamnéza před odesláním na neurologickou konzultaci) je postupem non lege artis.

**Otázka č. 6:**

*Jak se postupuje při nasazování gabapentinu?*

**Odpověď:**

Počáteční dávka gabapentinu je 300 mg denně podaná buď ve 3 denních dávkách, nebo v jedné večerní dávce. Během týdne se doporučuje dávku zvyšovat až na 900 mg/den při intervalu podávání 3x denně. Maximální interval mezi dvěma po sobě následujícími dávkami by neměl překročit 12 hodin. Maximální dávka doporučená dle SPC (Souhrn údajů o přípravku) je 3600 mg/den, v závislosti na individuální odpovědi a snášenlivosti každého pacienta. U starších pacientů a pacientů s poruchou renálních funkcí je snižená plazmatická clearance a je nezbytné jim snížit dávku. Gabapentin je velmi dobře tolerován a má minimum interakcí s jinými léčivými. Při zahajování terapie je nutné počítat s nástupem účinku v rozmezí 2–3 týdnů, je tedy vhodné přechodně nasadit do kombinace léčivo s rychlým nástupem účinku (např. klonazepam).

**Otázka č. 7:**

*Jak aplikovat fentanylovou náplast? Co poradit pacientovi?*

**Odpověď:**

Nejvhodnější místo pro aplikaci je kůže v podklíčkové krajině, eventuálně na vnitřní straně paží a na zádech v úrovni lopatek. Případné ochlupení je vhodné opatrně ostříhat nůžkami. Nedoporučuje se holení, které může způsobit podráždění pokožky. Pro případné omytí se má použít pouze čistá voda bez mýdla. Kůži je třeba před přiložením náplasti pečlivě osušit. Po vyjmutí náplasti z papírového obalu musí pacient sloupnout z její zadní strany krycí fólii. Dlaní se náplast pevně přitiskne na připravené místo a podrží se minimálně po dobu 30 vteřin. Celá náplast by měla být ve styku s pokožkou, zejména v rozích. Kůže se nesmí vystavovat teplu, které vede ke zvýšenému vstřebávání až předávkování. Po třech dnech pacient aplikuje novou náplast na jiné místo a původní náplast strhne. Nástup plného efektu lze očekávat za 5 až 7 dní. Po odlepení náplasti zůstává subkutánní depo, které způsobí 50% pokles koncentrace fentanylu v séru asi až po 16 - 22 hodinách. V případě nežádoucích účinků tedy nelze očekávat jejich rychlý ústup i přes odstranění transdermálního systému. Použitou náplast je třeba v polovině přehnout, slepit a vrátit do lékárny. Množství fentanylu, které v náplasti zbývá, může vést k intoxikaci dětí nebo domácích zvířat. Přípravek Durogesic emp. využívá

matrixového systému, SPC (Souhrn údajů o přípravku) však i v tomto případě stříhání náplasti nedoporučuje.

**Otázka č. 8:**

*Jaký je možný důvod záměny fentanylu (Durogesicu) za hydromorfon (Jurnistu) u této pacientky?*

**Odpověď:**

Hydromorfon je semisyntetická látka podobná morfinu. Ve srovnání s ním je asi 5–10 krát účinnější. Možným důvodem záměny je tzv. rotace opioidů, čímž se rozumí změna způsobu podání látky (perorální vs. parenterální) nebo výměna jednoho opioidu za jiný. Provádí se zpravidla pro zlepšení analgezie a ke snížení výskytu nežádoucích účinků. Bylo také zjištěno, že téměř 90 % pacientů, kteří měli vystupňované nežádoucí účinky, zaznamenalo zlepšení po výměně silného opioidu, přičemž dostatečná analgezie byla dosažena dávkami nižšími, než jsou udávány jako ekvipotentní. Základním porovnávacím parametrem je analgezie navozená 10 mg morfinu podaného s.c. (Tab. 1). Přepočítání má jen orientační hodnotu a v úvahu je nutno brát i četné interindividuální difference (věk, aktuální bolest, vnímavost k opioidům, atd.).

**Tab. 1** Ekvianalgetické dávky opioidů (v mg).

Morfin s.c. (i.m.)	10	20	30	40	50	60
Morfin p.o.	30	60	90	120	150	180
Morfin i.v.	7,5	15	20	25	35	40
TTS fentanyl mg/24 hod	0,3	0,6	-	1,2	-	1,8
TTS fentanyl ug/1 hod	-	25	-	50	-	75
Hydromorfon p.o.	4	8	12	16	20	24

**Otázka č. 9:**

*Má přidání Milgammy N inj. a Cymbalty cps. do léčebného režimu pacientky opodstatnění?*

**Odpověď:**

V praxi často používané podávání vitamínů skupiny B není podloženo fakty z oblasti medicíny založené na důkazech (evidence based medicine) a vychází pouze z klinické



zkušenosti. V některých případech z ní však pacient může profitovat, zvláště pokud je přítomen deficit vitamínů B (což v tomto případě nebylo uvedeno).

Duloxetin je kombinovaný inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI). Má se za to, že vliv duloxetinu na NB je výsledkem potenciace sestupných bolest inhibujících drah v CNS. Jeho indikací je především diabetická periferní neuropatická bolest, nicméně podobný efekt se předpokládá i u NB jiné etiologie, kde je využíván do kombinační terapie. Vzhledem k tomu, že výsledek monoterapie gabapentinem nebyl u naší pacientky uspokojivý, bylo přidání Cymbaltry racionální volbou a pacientce přineslo úlevu od bolesti. Při pokusu o zvýšení dávky však nedošlo k očekávanému zlepšení jejího stavu, naopak se objevil jeden velmi častý nežádoucí účinek duloxetinu – nevolnost.

#### **Otázka č. 10:**

*Jaké důsledky má pro pacientku její váhový úbytek?*

#### **Odpověď:**

Úbytek hmotnosti větší než 10 % za 2–3 měsíce je známkou malnutrice, která je spojena s větší morbiditou a mortalitou. Pokles hmotnosti o více jak 25 % vede k závažným klinickým důsledkům – k poklesu výkonnosti dýchacích svalů, zvýšené tendenci k plicním infekcím, ke zhoršení kardiovaskulárních funkcí apod. Malnutrice také nepříznivě ovlivňuje regeneraci nervů a zhoršuje již tak špatnou svalovou sílu, čímž komplikuje rehabilitaci. Je tedy nutné při zjištění výraznějšího váhového úbytku tento problém řešit, nejlépe konzultací s nutričními specialisty, tak jako tomu bylo v případě této pacientky.

Pro posouzení nutričního stavu se v klinické praxi používají vyšetření antropometrická, biochemická, klinická, hematologická, imunologická a někdy i měření energetického výdeje.

#### **Diskuse a závěr:**

Léčba neuropatické bolesti je v porovnání s bolestí nociceptivní dosti komplikovaná, mimo jiné i značnou variabilitou v odpovědi na podávaná léčiva a častou nutností použití vysokých dávek či kombinační terapie. To platí zejména u toxické polyneuropatie po chemoterapii, která bývá velmi rezistentní a podávání léků má smysl pouze tehdy, pokud jsou přítomny výraznější senzitivní příznaky. Pro pacientku v naší kazuistice je však toto postižení invalidizující a lze předpokládat, že bude potřebovat léčbu celoživotní.

Specifická terapie rozvinuté toxické neuropatie kromě vysazení neurotoxické látky nebo snížení dávky neexistuje. Není rovněž k dispozici látka, u které by bylo prokázáno profylaktické působení. Využívá se proto jen léčby symptomatické, jejímž těžištěm je podávání adjuvantních analgetik. U nemocných nereagujících dostatečně na monoterapii se přistupuje ke kombinaci léčiv s různým, vzájemně se doplňujícím mechanismem účinku.

### **Poznámka:**

Text řeší pouze některé z lékových problémů, které mohou v souvislosti s předloženou kazuistikou vyvstat.

### **Literatura:**

1. Ambler, Zdeněk. Polyneuropatie u mnohočetného myelomu. *Farmakoterapie*, 2008, no. 1, s. 91–97.
2. Amber, Zdeněk. Polyneuropatie – Doporučený postup pro praktické lékaře [online]. [cit. 2008–05–05]. Dostupné z <<http://www.czech-neuro.cz/index.php?act=detail&idTXT=197>>.
3. Ambler, Zdeněk. Nové možnosti ovlivnění neuropatické bolesti, *Remedia*, 2007, no. 17, s. 576–580.
4. Ambler, Zdeněk. Neuropatická bolest – mechanismus, příčiny a možnosti farmakoterapie. *Neurologie pro praxi*, 2007, no. 2, s. 107–110.
5. Attal, N. et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol*, 2006, vol. 13, no. 11, s. 1153–1169.
6. Ehler, Edvard. Iatrogenní neuromuskulární poruchy. *Neurologie pro praxi*, 2003, no. 3, s. 122–127.
7. Kozák, Jiří - Černý, Rudolf – Vrba, Ivan. Neuropatická bolest z pohledu algeziologa. *Neurologie pro praxi*, 2004, no. 5, s. 259–263.
8. Lejčko, Jan – Ševčík, Pavel. Opioidy v léčbě neuropatické bolesti. *Neurologie pro praxi*, 2004, no. 5, s. 264–267.
9. Mazanec, Radim – Mastík, Jiří – Ševčík, Pavel. Gabapentin (Neurontin) v léčbě neuropatické bolesti různé etiologie. *Neurologie pro praxi*, 2004, no. 4, s. 239–241.
10. Novotná, Alena – Ehler, Edvard. Praktické tipy pro léčbu chronické bolesti opioidy v neurologii (část II.). *Neurologie pro praxi*, 2006, no. 4, s. 216–218.
11. Opavský, Jaroslav. Neuropatické bolesti – patofyziologické mechanismy a principy terapie. *Neurologie pro praxi*, 2006, no. 5, s. 270–274.

12. Použití analgetik u bolesti při nádorovém onemocnění – 18 let od doporučení WHO, *Farmakoterapeutické informace*, 2004, no. 5–6.
13. Rektor, Ivan – Kuba, Robert. Nová antiepileptika u dospělých – nové informace. *Neurologie pro praxi*, 2007, no. 2, s. 70–74.
14. Tyrlíková, Ivana – Brázdil, Ivan. Nežádoucí účinky nových antiepileptik. *Neurologie pro praxi*, 2007, no. 2, s. 76–78.
15. Vondráčková, Dana. Nádorové neuropatické bolesti a jejich léčení. *Neurologie pro praxi*, 2007, no. 8, s. 231–232.
16. Vondráčková, Dana. Chronická bolest, patofyziologie a léčba. *Neurologie pro praxi*, 2004, no. 6, s. 237–244.
17. Zazula, Roman – Wohl, Petr – Wohl, Pavel. Hodnocení metabolického a nutričního stavu nemocných. *Med. pro praxi*, 2006, no. 1, s. 12–14.

**Kazuistika přijata dne:**

15. července 2008.