

Neuropatické bolesti onkologických pacientov

MUDr. Hedviga Jakubíková¹, doc. MUDr. Eleonóra Klímová, CSc.²

¹Neurologická a algeziologická ambulancia, Prešov

²Neurologická klinika FNsP J. A. Reimana a Fakulty zdravotníctva PU v Prešove

Neuropatickú bolesť vyvoláva poškodenie centrálného alebo periférneho nervového systému. Spôsobit' ju môže kompresia nervu, jeho deafferentačné poškodenie alebo môže ísť o bolesť, ktorú udržiava sympatická časť autonómneho nervového systému. U onkologických pacientov predstavuje heterogénnu skupinu ochorení rôzneho pôvodu. Dôležitou súčasťou liečby sú neopioidné analgetiká, opioidy, ale aj koanalgetiká, akými sú antiepileptiká, antidepresíva, spolu s lokálnymi anestetikami.

Kľúčové slová: neuropatická bolesť, nádorová bolesť, antiepileptiká, antidepresíva, opioidy.

Neuropathic pain of patients with cancer

Neuropathic pain is caused by pathology affecting the central or peripheral nervous system. It is a heterogeneous entity produced by multiple etiologies generated by nerve compression, deafferentation nerve injury and sympathetically induced pain. Nonopioids, opioids and adjuvant drugs, including antiepileptics, antidepressants, with local anesthetics are important therapeutic options.

Key words: neuropathic pain, cancer pain, antiepileptics, antidepressants, opioids.

Paliat. med. liec. boles., 2010, 3(3): 99–101

Úvod

Termínom *nádorová bolesť* označujeme rôznorodú skupinu bolestivých stavov, ktorými môžu trpieť pacienti s onkologickým ochorením. Takéto bolestivé stavy môžu mať rôznu dĺžku trvania, iný dominujúci patogenetický mechanizmus ich vzniku a aj iný vzťah k nádorovému ochoreniu. Väčšina bolestivých stavov u onkologických pacientov (60 – 80 %) je z hľadiska vzťahu k základnému ochoreniu vyvolaná priamym pôsobením nádoru. V 15 – 20 % je príčinou bolesti protinádorová liečba, v 5 – 10 % bolesť nesúvisí s nádorom ani s jeho liečbou. Pacienti môžu trpieť viacerými typmi bolesti súčasne (1). K najťažšie ovplyvniteľným nádorovým bolestiam sa zaraďujú kostné a neuropatické bolesti (2).

Neuropatická bolesť v onkológii

Neuropatická bolesť je bolestivý stav, ktorý vzniká v súvislosti s poškodením štruktúry alebo funkcie periférnej (miechový koreň, plexus, periférny nerv) alebo centrálnej nervovej sústavy (mozog, miecha). Klinicky sa prejaví spontánnou pálivou bolesťou a intermitentnou ostrou bolesťou, zvýšenou bolestivou reakciou na noxiózne stimuly (hyperalgézia) a bolestivou reakciou na nenoxiózne stimuly (alodýnia). Neuropatická bolesť je zvyčajne lokalizovaná v dermatóme zodpovedajúcom nervu alebo v oblasti inervovanej poškodeným koreňom alebo plexom (3).

Z výskumov vyplýva, že 15 – 50 % bolestivých stavov v onkológii patrí z hľadiska patofy-

ziológie do skupiny čiastočne alebo prevažne neuropatickej bolesti (4). Tieto bolesti môžu byť spôsobené vlastným nádorom alebo jeho liečbou (5). Zvláštnu skupinu predstavujú bolesti sprevádzajúce pásový opar. Stute a kol. zistili, že najčastejšou príčinou neuropatických bolestí je kompresia nervu (79 %), nasleduje poškodenie nervu (16 %) a sympatikom udržiavaná bolesť (5 %) (6). Charakteristiky jednotlivých typov neuropatickej bolesti sú uvedené v tabuľke 1.

Bolesti pri nádoroch lebečnej bázy

Nádory lebečnej bázy môžu vyvolávať neuralgie mozgových nervov ich kompresiou bez priameho porušenia epineuria alebo inváziou nádoru pozdĺž perineuria a endoneuria. Z takto vznikajúcich neuralgií sú najčastejšie neuralgie V. a IX. mozgového nervu, ganglion geniculi a okcipitálna neuralgia. Bolesť môže pociťovať chorý buď v mieste kompresie, alebo v priebehu senzitivnej inervačnej zóny postihnutého nervu a zvyčajne

Tabuľka 1. Charakteristiky jednotlivých typov neuropatickej bolesti (6)

Typ neuropatickej bolesti	Charakteristika
Bolesť pri kompresii nervu	<ul style="list-style-type: none"> – bolesť lokalizovaná v inervačnej oblasti periférneho nervu, plexu alebo koreňa – klinické charakteristiky neuropatickej bolesti – anamnéza, klinický nález a paraklinické vyšetrenia svedčia o zodpovedajúcom poškodení alebo dysfunkcii nervu – väčšina neuropatických bolestí v onkológii (cca 50 – 75 %) má takýto charakter
Bolesť pri poškodení nervu	<ul style="list-style-type: none"> – bolesť má charakter trvalých dysestézií, alodýnie alebo spontánnych paroxyzmov – prítomnosť senzitivného deficitu – anamnéza, klinický nález a paraklinické vyšetrenia vykazujú zodpovedajúce neurologické poškodenie – predstavujú asi 15 – 30 % neuropatických bolestivých stavov v onkológii
Sympatikom udržiavaná bolesť	<ul style="list-style-type: none"> – bolesť zvyčajne lokalizovaná v oblasti tváre alebo v distálnych častiach končatín – súčasný výskyt príznakov autonómnej dysfunkcie (sudomotorická a vazomotorická dysfunkcia) – trvalá pálivá bolesť, často hyperalgézia a alodýnia – často sa vyskytuje ako neskorý nežiaduci účinok onkologickej liečby

predchádza vzniku neurologických príznakov aj niekoľko týždňov až mesiacov.

Pre neuralgiu n. trigeminus je typická krátka lancinujúca bolesť v jeho distribučnej oblasti. Ak je vyvolaná nádorom, pacienti zvyčajne udávajú kontinuálnu bolesť menlivej intenzity. Vyskytuje sa pri nádoroch hlavy a krku, vrátane adenokarcinómov a kožných nádorov tváre, pri ktorých môže nádor prerásť retrográdne perineurálne do kavernózneho splavu, Gasserského ganglia, viacerých vetiev n. V. i do mozgového kmeňa (3).

Symptomatické bolesti tváre boli pozorované aj u pacientov s karcinómom pľúc. Charakteristická je pre ne stála, niekedy ostrá bolesť v okolí ucha a spánkov. Vznik týchto bolestí nie je úplne jasný, ale predpokladá sa ich vágový pôvod. Určitou podporou tohto predpokladu je aj častejší výskyt bolesti na pravej polovici tváre pri anatomickej blízkosti pravého n. vagus, trachey a mediastinálnych uzlín (3).

Glosfaryngeálna neuralgia je sprevádzaná bolesťou v distribúcii IX. mozgového nervu. Bolesť je lancinujúca, epizodická a intenzívna, pociťovaná v hrdle, oblasti tonzíl a zadnej tretine jazyka, laryngu, nasofaryngu a v uchu. Spúšťaná je žuvaním, prehĺtaním, rozprávaním, kašľom. Glosfaryngeálna neuralgia môže byť komplikovaná aj synkopou a hypotenziou u pacientov s leptomeningeálnymi metastázami, syndrómom foramen jugulare a malignitami hlavy a krku.

Pre neuralgiu ganglion geniculi je charakteristická ostrá bolesť pociťovaná hlboko v uchu. Niekedy môže byť bolesť tupá alebo páľivá, šíriaca sa na ipsilaterálnu časť tváre.

Okcipitálna neuralgia je paroxyzmálna bolesť hlavy subokcipitálne v distribučnej oblasti okcipitálnych nervov. Spôsobená je obvyčajne útlakom okcipitálnych nervov nádorom postihujúcim miechové korene C2 a C3 (3).

Bolesti pri leptomeningeálnych metastázach

5 – 8 % pacientov s non-Hodgkinovým lymfómom a až 70 % pacientov s leukémiou má leptomeningeálne metastázy. Nie sú zriedkavé ani pri adenokarcinómoch prsníka, pľúc, melanómoch a gastrointestinálnych nádoroch. Leptomeningeálne šírenie sa vyskytuje aj pri nádoroch centrálného nervového systému, akými sú meduloblastóm, ependymóm, multiformný glioblastóm. Bolesť hlavy – zvyčajne tupá, často sprevádzaná pocitom stuhnutej šije a chrbta je iniciálnym príznakom leptomeningeálnej infiltrácie u 25 % pacientov, v rozvinutom štádiu u 40 % pacientov (3).

Bolesti v dôsledku epidurálnych metastáz a kompresie miechy

Kompresiu miechy spôsobujú predovšetkým metastázy karcinómu pľúc, prsníka, prostaty a obličky. Iné nádory, napr. lymfómy a neuroblastómy, napádajú epidurálny priestor prerastaním. Epidurálne metastázy s kompresiou miechy vedú veľmi rýchlo k rozvoju závažného neurologického deficitu. Dominantným klinickým príznakom je však bolesť chrbta a koreňová/radikulárna bolesť. Unilaterálnu zistíme najčastejšie v krčnej alebo lumbosakrálnej oblasti, v hrudnej oblasti je bilaterálna, kde býva charakterizovaná pacientom ako zvieravá obruč okolo hrudníka alebo brucha. Lhermittov príznak (pocit „elektrických výbojov“ v chrbte a končatinách, provokované anteflexiou hlavy) vzbudzuje podozrenie na epidurálne šírenie nádoru.

Postmastektomický bolestivý syndróm

Postmastektomický bolestivý syndróm je charakterizovaný perzistujúcou bolesťou na prednej strane hrudníka, v pazuche a na prednej a zadnej ploche ramena po chirurgickom zákroku na prsníku. Môže vzniknúť po jednoduchých výkonoch, ale aj po radikálnych mastektómiách s disekciou lymfatických uzlín. Incidencia tohto bolestivého syndrómu kolíše od 4 do 30 % (3), podľa Bokhariho a Sawatzkyho v rozpätí 20 – 50 % (7).

Ťažkosti začínajú od 2 týždňov do 6 mesiacov po výkone. Typ bolesti je najčastejšie zmiešaný – nociceptívny a neuropatický. Bolesť najpravdepodobnejšie vzniká poškodením interkostobrachiálneho nervu, ktorý je laterálnou kožnou vetvou druhého interkostálneho nervu. Častejšie sa vyskytuje u pacientov s pooperačnými komplikáciami (infekcia alebo opuch), ktoré vedú k zvýšenej fibróze v okolí nervu. Bolesť je zvyčajne popisovaná ako nepríjemné páľivé, elektrizujúce a bodavé senzácie. Často je spojená s parestéziami a hyperpatiou v inervačnej oblasti nervu. Zvýrazňuje sa pri pohyboch v ramene, vedie k obmedzeniu pohyblivosti a rozvoju syndrómu zmrznutého ramena. Niekedy môže postmastektomický bolestivý syndróm viesť k rozvoju komplexného regionálneho bolestivého syndrómu.

Posttorakotomický syndróm

Vzniká po torakotómiách pre nenádorové alebo nádorové ochorenia. Prejavuje sa strednou až silnou bolesťou v oblasti jedného alebo viacerých interkostálnych nervov. Väčšina bolestí po torakotómii odznieva do 6 – 10 dní, ale u niektorých pacientov bolesť pretrváva v dôsledku poškodenia mäkkých tkanív a interkostálneho

nervu týždne alebo mesiace. Predpokladá sa, že vzniká kombináciou neuropatickej (deafferentácia, tvorba neurómov) a myofasciálnej bolesti.

Fantómová bolesť

Fantómové bolesti sa častejšie vyskytujú u pacientov, ktorí mali intenzívne bolesti končatiny pred amputáciou a po traumatických amputáciách. Fantómové pocity môžu trvať niekoľko dní, týždňov, až niekoľko rokov alebo desaťročí. Pacienti ich popisujú ako vystreľujúce bolesti v chýbajúcej časti končatiny, páľivé pocity a intenzívne bolestivé kŕče – krampy. V niektorých prípadoch je bolesť kontinuálna, ale menlivej intenzity, iní udávajú intermitentnú intenzívnu bolesť.

Patofyziológia vzniku fantómovej bolesti nie je celkom objasnená. Podieľajú sa na nej centrálna aj periférna mechanizmy. Periférna mechanizmy zahŕňajú ektopickú neurálnu aktivitu vznikajúcu v neurónoch aferentných vlákien a spontánnu aktivitu v gangliách zadných koreňov vznikajúcu aktiváciou nátriových kanálov, ktoré sa tvoria v poškodených neurónoch. Z centrálnych mechanizmov sa na vzniku a udržiavaní postamputačnej bolesti podieľa kortikálna reorganizácia a miechová senzitivácia (8).

Bolesti v dôsledku protinádorovej terapie

Postchemoterapeutické plexopatie (brachiálna, lumbosakrálna) môžu vzniknúť po selektívnom podaní chemoterapie do ilických alebo axilárnych tepien. Do 48 hodín po chemoterapii nastupuje bolesť, slabosť a parestézie v končatine. Nervové poškodenie je často dlhodobé, niekedy trvalé. Predpokladaným mechanizmom je poškodenie malých ciev a ischemické poškodenie nervového plexu (9).

Postchemoterapeutické neuropatie zvyčajne v priebehu týždňov až mesiacov po liečbe odznievajú. U časti pacientov však ostáva trvalé nervové poškodenie. Chemoterapiou indukované periférne neuropatie sa prejavujú ako senzitivné alebo motorické poruchy, alebo častejšie ako zmiešané senzomotorické neuropatie. Najčastejšie sú spôsobené podávaním vinkristínu, paclitaxelu, cisplatiny, oxaliplatiny a thalidomidu. Postihnutie tenkých vlákien podmieňuje rozvoj páľivej, pichavej, elektrizujúcej až lancinujúcej bolesti, kožnej hyperestézie a alodýnie, ponožkovité a rukavicovité zníženie citlivosti na akrálnych častiach končatín. Výraznejšie postihnutie zisťujeme u pacientov s už existujúcou diabetickou alebo alkoholickou neuropatiou (10). Zistilo sa, že vyššie dávky chemoterapeutík a vyššie kumulatívne dávky sú

spojené s vyššou incidenciou a skorším začiatkom senzomotorických porúch (11).

Postradiačné plexopatie a neuropatie sú neskorým dôsledkom radiačnej liečby, ktorá spôsobuje deštrukciu myelínu, degeneratívne zmeny Schwannových buniek a vaskulárne zmeny, akými sú strata endotelálnych buniek, oklúzia kapilár, degenerácia a hemoragická exsudácia. Tkanivové zmeny v okolí nervu vedú k fibróze. Fibróza s následnou kompresiou nervu je pravdepodobne primárnym etiologickým faktorom periférnej neuropatie (4).

Postherpetická neuralgia

Postherpetická neuralgia predstavuje chronický neuropatický bolestivý stav, ktorý môže výrazne zhoršovať kvalitu života, narušovať spánok a koncentráciu. Reaktivácia latentného vírusu varicella zoster, ktorý prežíva v gangliách zadných koreňov miechy, vedie k inflamácii a poškodeniu ganglií zadných rohov a primárnych aferentných neurónov. Rozvíja sa periférna senzitivácia, charakteristická znížením prahu pre aktiváciu nociceptorov. Neskôr dochádza k vzniku spontánnych ektopických bolestivých impulzov proximálne od ganglií zadných koreňov. Herpes zoster a postherpetická neuralgia postihuje častejšie pacientov vo vyššom veku, liečených pre hematologické malignity, menej často sa vyskytuje u pacientov so solídnymi nádormi. U pacientov s intenzívnou akútnou bolesťou prítomnou už počas herpetického výsevu, s prodromálnou bolesťou pred výsevom, u pacientov s inou neuropatiou, či pacientov s imunodeficientným stavom má závažnejší priebeh. Typickými príznakmi sú trvalá bolesť popisovaná ako páľivá, šlahavá, bodavá, silnej intenzity (na numerickej škále nad 6/10), lokalizovaná vždy v oblasti inervovanej postihnutým nervom, sprevádzaná pruritom, parestéziami kože, ktorá je citlivá na dotyk (hyperalgezia alebo alodýnia), v mieste bolesti nachádzame jazvy po opare alebo depigmentácie (12).

Liečba

V medikamentóznej liečbe neuralgických bolestí onkologických pacientov sa využívajú lieky užívané všeobecne v liečbe bolesti. Ak nedosiahneme dostatočnú úľavu bolesti neopiooidnými alebo opiooidnými analgetikami, pridávame do liečby koanalgetiká. Najčastejšie používanými sú karbamazepín, klonazepam (6), gabapentín, pregabalín a tricyklické antidepresíva (13). Novšie štúdie potvrdzujú účinnosť selektívnych inhibítorov spätného vstrebávania serotonínu a noradrenalínu, ako je venlafaxín

a duloxetín (14, 15). Zatiaľ čo pred rokmi bola neuropatická bolesť považovaná za rezistentnú na opioidy, dnes predstavujú opioidy dôležitú skupinu liekov pre túto indikáciu (16). V liečbe postherpetickej neuralgie možno využiť náplasti s 5 % lidokaínom, ktoré majú minimálnu systémovú absorpciu, nemajú liekové interakcie a nevyžadujú titráciu dávky, čo je veľkou výhodou pre pacientov s nádorovým ochorením.

Nádory lebečnej bázy sú zvyčajne riešené chirurgicky alebo rádioterapiou. Pri *epidurálnych metastázach spôsobujúcich kompresiu miechy* využívame okrem radiačnej liečby, chemoterapie, chirurgickej dekompresie a stabilizácie aj steroidy, opioidy, koanalgetiká – antidepresíva, antikonvulzíva. Pri *postmastektomickom syndróme* má v prevencii vzniku syndrómu zmrznutého ramena a atrofizácie svalov nezastupiteľné miesto fyzikálna liečba a rehabilitácia. Z invazívnych techník možno použiť blokády spúšťacích bodov a interkostálnych nervov lokálnymi anestetikami, rádiofrekvenčné výkony, pri rezistentných bolestiach aj epidurálne podanie analgetík. Prevencia vzniku *posttorakotomického syndrómu* spočíva v preemptívnej analgézií pred chirurgickým zákrokom. Po operácii sa zvyčajne aplikuje liečba opioidmi a adjuvantnými analgetikami, odporúča sa včasná mobilizácia pacienta a fyzikálna liečba. Niekedy je úspešná transkutánná elektrická nervová stimulácia, v rezistentnejších prípadoch interkostálne blokády lokálnymi anestetikami, prípadne neurolytickými látkami. Pred začatím liečby je nutné vylúčiť recidívu nádorového ochorenia ako príčinu bolesti. V liečbe *fantómových bolestí* sa využívajú rôzne liečebné postupy vrátane opioidov, antikonvulzív, antidepresív, transkutánnej elektrickej nervovej stimulácie (6), NMDA antagonistov, klonazepamu a stimulácie miechy (17, 18).

Záver

Liečba neuropatických bolestivých syndrómov má byť vzhľadom na ich častý výskyt integrálnou súčasťou liečby onkologických pacientov. Neliečená neuropatická bolesť vyvoláva úzkosť, depresiu a negatívne ovplyvňuje kvalitu života pacienta. Ak bolesť nie je dostatočne tlmená štandardnou liečbou, odporúčame na jej zvládnutie konzultovať algeziológa a neurológa.

Literatúra

- Sláma O. Hodnocení bolesti u onkologických pacientů. In: Rokyta R, et al. Bolest. Monografie algeziologie. Praha: Tigris 2006: 372–377. ISBN 80-235 00000-0-0.
- Laird B, Colvin L, Fallon M. Management of cancer pain: Basic principles and neuropathic cancer pain. *European Journal of Cancer* 2008; 44: 1078–1082.

- De Leon, Casasola OA. Cancer pain pharmacologic. *Interventional and Palliative Approach*. Philadelphia: Saunders Elsevier 2006. 591 s. ISBN 0-7216-0261-4.
- Urch CE, Dickenson AH. Neuropathic pain in cancer. *European Journal of Cancer* 2008; 44: 1091–1096.
- Mercadante S, Gebbia V, David F, Aielli F, Verna L, Casuccio A, Porzio G, Mangione S, Ferrera P. Tools for identifying cancer pain of predominantly neuropathic origin and opioid responsiveness in cancer patients. *The Journal of Pain* 2009; 10(6): 594–600.
- Stute P, Soukup J, Menzel M, Sabatowski R, Grond S. Analysis and treatment of different types of neuropathic cancer pain. *Journal of Pain and Symptom Management* 2003; 26(6): 1123–1131.
- Bokhari F, Sawatzky J, AV. Chronic neuropathic pain in woman after breast cancer treatment. *Pain Management Nursing* 2009; 10(4): 197–205.
- Gebhardt R. Pain following extremity amputation. In: De Leon, Casasola OA. *Cancer pain pharmacologic. Interventional and Palliative Approach*. Philadelphia: Saunders Elsevier 2006: 103–105. ISBN 0-7216-0261-4.
- Sláma O, Vorlíček J. Bolestivé syndromy v onkologii. In: Rokyta R, et al. Bolest. Monografie algeziologie. Praha: Tigris 2006: 363–371. ISBN 80-235 00000-0-0.
- Reyes Gibby CC, Morrow PK, Buzdar A, Shete S. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy as a predictor of neuropathic pain in breast cancer patients previously treated with paclitaxel. *The Journal of Pain* 2009; 10(11): 1146–1150.
- Jung BF, Herrmann D, Griggs J, Oaklander AL, Dworkin RH. Neuropathic pain associated with non-surgical treatment of breast cancer. *Pain* 2005; 118: 10–14.
- Fricová J. Postherpetická neuralgie – kazuistika. *Bolest* 2009; 12(3): 144–145.
- Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, Allen RR, Argoff CR, Bennett GJ, Bushnell MC, Farrar JT, Galer BS, Haythornthwaite JA, Hewitt DJ, Loeser JD, Max MB, Saltarelli M, Schmauder KE, Stein C, Thompson D, Turk DC, Wallace MS, Watkins LR, Weinstein SM. Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 2003; 60: 1524–34.
- Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005; 116: 109–118.
- Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebocontrolled study. *Pain* 2004; 100: 697–706.
- Núñez Olarte JM. Oxycodone and the challenge of neuropathic cancer pain: A review. *Oncology* 2008; 74(suppl.1): 83–90.
- Aiello-Laws L, Reynolds J, Deizer N, Peterson M, Bakitas M. Putting evidence into Practice: What are the pharmacologic interventions for nociceptive and neuropathic cancer pain in adults? *Clinical Journal of Oncology Nursing* 2009; 13(6): 649–655.
- Yakovlev AE, Elias Y. Spinal cord stimulation as a treatment option for intractable neuropathic cancer pain. *Clinical medicine and research* 2008; 6(3/4): 103–106.

MUDr. Hedviga Jakubíková
Neurologická a algeziologická
ambulancia
Masarykova 10, 080 01 Prešov
hjacob@gmail.com

