Toksične polineuropatije

Ćuk, Željka

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:948335

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Željka Ćuk

Toksične polineuropatije

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za neurologiju KBC-a „Zagreb“ i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Ervine Bilić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

POPIS SKRAĆENICA

BAL British-Anti-Lewisite

BIPN bortezomibom inducirana periferna neuropatija (engl. bortezomib-induced peripheral neuropathy)

CIPN kemoterapijom uzrokovana periferna neuropatija (engl.chemotherapy induced peripheral neuropathy)

CMAP sumacijski mišićni akcijski potencijal (engl.compound action potential)

CUN citostaticima uzrokovana neuropatija

DALK delta-ami-nolevulinska kiselina

ddC dideoksicitidin (engl.dideoxycytidine)

DIPN lijekovima uzrokovan periferna neuropatija (engl.drug induced peripheral neuropathy)

DMSA dimerkaptosukcinska kiselina (engl. dimercaptosuccinic acid)

DNA deoksiribonukleinska kiselina (engl.deoxyribonucleic acid)

DRG dorzalni gangliji (engl.dorsal root ganglia)

DTR duboki tetivni refleksi (engl.deep tendon reflexes)

EDTA dinatrijev etilendiamintetra acetatokalcijat

ERK izvanstanična signalna kinaza (engl. extracellular signal regulated kinases)

EMNG elektromioneurografija

FOLFOX oksaliplatina, folna kiselina i 5-fluorouracil

KST kvantitativno senzorno testiranje

mPTP mitohondrijske pore (engl. mitochondrial permeability transition pore)

mRNA glasnička ribonukleinska kiselina (engl. messenger ribonucleic acid)

NCV brzina provodljivosti živca (engl.nerve conduction velocity)

OXPLIN oksaliplatinom inducirana periferna neuropatija (engl. oxaliplatin induced peripheral neuropathy)

SNAP senzorni živčani akcijski potencijal (engl.sensory nerve action potential)

SŽS središnji živčani sustav

TRPV tranzitorni receptor (engl. transient receptor potential vanilloid)

TIPN taksanima inducirana periferna neuropatija (engl. taxane induced peripheral neuropathy)

XELOX oksaliplatina i kapecitabin

SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

1. UVOD 1

2. TOKSIČNE POLINEUROPATIJE.....5

2.1. Citostaticima uzrokovana neuropatija.....5

2.2. Patofiziologija nastanka toksične polineuropatije.....8

2.3. Simptomi i znakovi toksične polineuropatije.....9

2.4. Dijagnostika toksične polineuropatije.....10

3. CISPLATINOM UZROKOVANA POLINEUROPATIJA.....18

3.1. Epidemiologija.....18

3.2. Patogeneza derivatima platine uzrokovane polineuropatije.....19

3.3. Klinička slika derivatima platine uzrokovane polineuropatije.....20

4. TAKSANIMA UZROKOVANA POLINEUROPATIJA.....22

4.1. Epidemiologija.....22

4.2. Patogeneza taksanima uzrokovane polineuropaatije.....22

4.3. Klinička slika i dijagnostika taksanima uzrokovane polineuropatije.....23

4.4. Prognoza i liječenje taksanima uzrokovane polineuropatije.....23

5. VINKA-ALKALOIDIMA UZROKOVANA POLINEUROPATIJA.....24

5.1. Epidemiologija.....24

5.2. Patogeneza vinka-alkaloidima uzrokovane polineuropatije.....24

5.3. Klinička slika i dijagnostika vinka-alkaloidima uzrokovane polineuropatije.....25

5.4. Prognoza i liječenje vinka-alkaloidima uzrokovane polineuropatije.....25

6 .OSTALI LIJEKOVI POVEZANI S TOKSIČNOM POLINEUROPATIJOM.....26

7. PREVENCIJA I LIJEČENJE LIJEKOVIMA UZROKOVANE POLINEUROPATIJE.....29

7.1. Prevencija toksične polineuropatije uzrokovane lijekovima.....29

7.2. Liječenje toksične polineuropatije uzrokovane lijekovima.....32

8. TVARI IZ OKOLIŠA KOJE MOGU UZROKOVATI OŠTEĆENJE PERIFERNIH ŽIVACA.....34

8.1. Olovo.....34

8.2. Živa.....36

9. ZAKLJUČAK.....39

10. ZAHVALE.....40

11. LITERATURA.....41

12. ŽIVOTOPIS.....44

SAŽETAK

Toksične polineuropatije

Autor: Željka Ćuk

Toksična polineuropatija je oštećenje perifernih živaca uzrokovano štetnim djelovanjem tvari koje se unose u organizam, najčešće su to lijekovi ali toksična neuropatija može biti uzrokovana i drugim tvarima iz okoliša bolesnika. Lijekovi, osobito oni koji se koriste u liječenju malignih bolesti, daleko su najčešći uzročnici toksične polineuropatije. Najčešći citotoksični lijekovi koji uzrokuju citostaticima uzrokovanu neuropatiju (CUN, *engl. chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN)*) su spojevi platine, vinka alkaloidi, bortezomib i talidomid. Toksična neuropatija je česta nuspojava navedenih lijekova i može biti limitirajući čimbenik u primjeni citostatika. Neurotoksičnost lijekova je ovisna o kumulativnoj dozi lijeka. CUN se razvija postupno, tijekom tjedana ili mjeseci nakon početka liječenja citostaticima, a težina neuropatije ovisi o duljini trajanja primjene neurotoksičnog lijeka i ukupnoj dozi lijeka. Toksične neuropatije uzrokovane lijekovima (DIP, *engl. drug induced peripheral neuropathy*) su pretežito senzorne ili senzomotorne i često udružene s pozitivnim osjetnim simptomima odnosno s boli. Osjetni i motorički deficit su najčešće posljedica oštećenja debelih vlakana perifernih živaca dok su pozitivni osjetni simptomi, posebice neuropatska bol, posljedica oštećenja tankih vlakana odnosno neuropatije tankih vlakana. Dijagnoza toksične neuropatije se temelji prvenstveno na anamnestičkim podacima, kliničkim i elektrofiziološkim nalazima. U većine bolesnika dolazi do povlačenja simptoma (boli i parestezija) nakon prestanka uzimanja citostatika. Međutim, u nekih bolesnika toksična neuropatija je djelomično

reverzibilna ili čak trajna. Trenutno nema lijeka koji bi mogao potpuno prevenirati ili liječiti CUN.

Ključne riječi: *toksična neuropatija, kemoterapijom inducirana neuropatija, neurotoksičnost.*

SUMMARY

Toxic polyneuropathies

Author: Željka Ćuk

Toxic polyneuropathy is damage of peripheral nerves caused by the deleterious effects of substances introduced into the body, most often drugs but toxic neuropathy can be caused by other substances from the environment of the patient. Drugs, particularly those used in the treatment of malignant disease, by far the most common causes of toxic polyneuropathy. The most common cytotoxic drugs causing chemotherapy induced neuropathy (CIPN, *engl chemotherapy induced peripheral neuropathy*) are platinum compounds, vinca alkaloids, bortezomib and thalidomide. Toxic neuropathy is a common side effect of these drugs can be a limiting factor in the application of cytostatics. Neurotoxicity of drugs is usually dependent on cumulative dose of drug. CUN develops gradually, over weeks or months after initiation of treatment with cytostatics, and the severity of neuropathy depend on the duration of application of neurotoxic drug and total dose of the drug. Toxic neuropathies induced by drug (DIPN, *engl. drug induced peripheral neuropathy*) are predominantly sensory or sensorimotor and often associated with positive sensory symptoms and pain. Sensory and motor deficits are usually a result of damaging small fibers while positive sensory symptoms, particularly neuropathic pain, the result of damaging the small fibers or small fiber neuropathy. Diagnosis of toxic neuropathy is based primarily on history taking, clinical and electrophysiological findings. In most patients, symtomps (pain and paraesthesia) completely resolve after cessation of treatment. However, in some patients, toxic

neuropathy is only partially reversible and can be permanent. Up to now, no drug is available to reliably prevent or cure CIPN.

key words: *toxic neuropathy,chemotherapy induced neuropathy,neurotoxicity*.

1. UVOD

S obzirom na obrazac zahvaćanja perifernih živaca neuropatija može biti mononeuropatija, fokalna neuropatija, radikulopatija, pleksopatija, kranijska neuropatija, multipla mononeuropatija ili polineuropatija. Toksična oštećenja perifernih živaca najčešće uzrokuju polineuropatiju pri čemu su najduža vlakna perifernih živaca najvulnerabilnija što za posljedicu ima simetričan osjetni i motorički deficit u distribuciji rukavica i čarapa odnosno distalnih dijelova ekstremiteta. Kada govorimo o toksičnoj polineuropatiji treba imati na umu i moguće oštećenje vegetativnog živčanog sustava i moguću autonomnu disfunkciju koja može dovoesti do poremećaja rada crijeva, kontrole mokrenja, poremećaja srčanog ritma, znojenja i dr.

Uzroci oštećenja perifernog živčanog sustava mogu biti različiti, neuropatija može nastati kao posljedica ozljeda, metaboličkih (diabetes mellitus), nutricijskih (hipovitaminoza B_{12}, manjak folata, manjak tiamina), hereditarnih i autoimunosnih poremećaja. U oko 50% slučajeva neuropatije uzrok je nepoznat, a kada govorimo o aksonalnim polineuropatijama taj se postotak penje do 72%. Ponekad senzorna periferna neuropatija može bit i prvi znak okultne maligne bolesti, npr.u 5% bolesnika s karcinomom pluća dolazi do pojave neuropatije i nekoliko godina prije pojave malignog procesa (Brinar i suradnici 2009). Mogućnost neuropatije kao dijela paraneoplastičkog sindroma u oboljelih od malignih bolesti dodatan je diferencijalnodijagnostički upit u bolesnika u kojeg sumnjamo na polineuropatiju uzrokovanu primjenom citostatika.

Poznato je da industrijske tvari, teški metali i druge kemikalije mogu štetno djelovati na periferni živčani sustav te uzrokovati toksičnu polineuropatiju. Lijekovi,

posebice oni koji se koriste u liječenju malignih bolesti, su daleko najčešći uzročnici toksične polineuropatije. Incidencija toksične polineuropatije iznosi 2-4% (Pratt & Weimer 2005). Na incidenciju toksične polineuropatije utječu brojni faktori kao što su dob bolesnika, doza lijeka, kumulativna doza lijeka, trajanje terapije, istovremena primjena drugih neurotoksičnih lijekova, kao i druge bolesti poput šećerne bolesti ili već postojeće neuropatije. U bolesnika s već postojećom neuropatijom postoji mogućnost pogoršanja bolesti, odnosno kliničke slike polineuropatije, nakon uzimanja neurotoksičnih lijekova. Primjerice, u bolesnika s Charcot-Marie-Toothovom bolesti dolazi do pogoršanja osnovne bolesti nakon uzimanja vinkristina (Podwall & Weimer 2006). U nekih bolesnika upravo primjena neurotoksičnog lijeka (npr. vinka alkaloida) može razotkriti ranije prisutnu blagu kongenitalnu polineuropatiju, npr. polineuropatiju sa sklonošću parezi zbog pritiska (slika1).



Slika 1: Kliničke značajke nasljedne senzomotorne polineuropatije (arhiva mentorice)

Toksična neuropatija se najčešće razvija postupno, tijekom tjedana ili mjeseci nakon početka liječenja citostaticima, no bolest može imati nagli početak te dinamikom i kliničkim oblikom oponašati kliničku sliku Guillain-Barre sindroma (Weimer & Sachdev 2009). Većina lijekova uzrokuje kroničnu, progresivnu, senzomotornu aksonalnu toksičnu polineuropatiju, no neki lijekovi uzrokuju ili pretežito motornu ili senzornu polineuropatiju. Klinički se bolest najčešće očituje smanjenjem osjeta ali i pozitivnim osjetnim simptomima, parestezijama i disestezijama, koji obično počinju na prstima stopala i šaka. Težina toksične neuropatije kao i progresija ovisi i o duljini trajanja primjene neurotoksičnog lijeka. Simptomi toksične neuropatije se najčešće značajnim dijelom povlače nakon prekida liječenja citostaticima. Iznimka su citostatici koji sadrže platinu (npr.oksaliplatina), u kojih dolazi do progresije neuropatije i nekoliko tjedna ili mjeseci nakon prestanka uzimanja citotoksičnih lijekova (Windebank & Grisold 2008).

Produljenjem ljudskog vijeka i povećanjem udjela starije populacije raste i broj oboljelih od malignih bolesti. Napretkom medicine veliki dio malignih bolesti se uspijeva izliječiti ili barem postati kronična bolest. Pronalaskom novih lijekova povećava se uspješnost liječenja malignih bolesti, no s time povećava se i broj neželjenih nuspojava lijekova, pa se nakon liječenja bolesnik ponekad još godinama ili doživotno dodatno kontrolira i liječi zbog nuspojava liječenja. Toksična polineuropatija je glavni limitirajući faktor u primjeni citostatskog liječenja. Stoga, u drugom dijelu rada ću detaljno prikazati najčešće citostatike koji se povezuju s nastankom toksične neuropatije. Naglasak će biti na ranoj dijagnostici, liječenju i prevenciji toksične polineuropatije.

Budući da još uvijek ne postoji učinkovito liječenje koje bi preveniralo ili izliječilo toksičnu polineuropatiju, liječenje je simptomatsko. Od velike je važnosti rano prepoznavanje toksične neuropatije, ako je to moguće modifikacija liječenja koje je dovelo do polineuropatije i suportivne mjere kako bi se spriječila progresija bolesti i smanjlo potencijalno trajno oštećenje perifernih živaca.

U ovom diplomskom radu detaljnije će biti prikazani lijekovi koji mogu uzrokovati toksičnu polineuropatiju, posebice lijekovi koji se koriste u liječenju malignih bolesti. U prvom dijelu rada opisati će se osnovne kliničke i elektrofiziološke značajke toksičnih polineuropatija, mehanizma nastanka toksičnog oštećenja perifernih živaca, klinička slika i dijagnostičke mogućnosti u bolesnika s toksičnom polineuropatijom.

2.TOKSIČNE POLINEUROPATIJE

2.1. Citostaticima uzrokovana neuropatija

Citostaticima uzrokovana neuropatija (CUN, *engl. chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN*), česta je nuspojava prilikom davanja citostatske terapije i može biti limitirajući faktor u primjeni citostatika. CUN značajno smanjuje kvalitetu života oboljelih. CUN se očituje kao motorički, senzorički i autonomni poremećaj. Točna učestalost CUN je nepoznata, ali se pretpostavlja da oko 3-7% oboljelih od malignih bolesti koji se liječe samo jednim citostatikom, te 38% onih koji se liječe sa dva ili više citostatika imaju taj poremećaj (tablica 1) (Bilić 2014). Citostatici koji se najčešće spominju kao mogući uzrok CUN su derivati platine (karboplatina, oksaliplatina), taksani (paklitaksel, docetaksel), vinka alkaloidi (vinkristin, vinorelbin, vinblastin), talidomid i bortezomib. Osim citotstatika i drugi lijekovi mogu uzrokovati oštećenje perifernih živaca, prikazani su u tablici 2. Većina lijekova koji se koriste u liječenju malignih bolesti uzrokuju o dozi ovisnu toksičnu polineuropatiju (Grisold et al. 2012). Zbog jako izražene kliničke slike neuropatije liječnici su često primorani smanjivati doze citostatika, kasniti s njihovim davanjem ili u najtežim slučajevima čak prekinuti započeto liječenje. Još uvijek ne postoji standardiziran način prevencije CUN zbog nepostojanja konsenzusa različitih struka (onkolozi, hematolozi, neurolozi, fizijatri, pedijatri). Navedeno dodatno otežava liječenje ovih bolesnika. Kako ne postoje jasne terapijske smjernice, tako ne postoje niti jasni kriteriji za postavljanje dijagnoze i stupnja CUN (Bilić 2014).

Tablica 1. Citostatici koji najčešće uzrokuju toksičnu polineuropatiju

Preparati koji sadrže cisplatinu
Cisplatina *Karboplatina* *Oksaliplatina*
Vinka alkaloidi
Vinkristin *Vinblastin*
Taksani
Paklitaksel *Docetaksel*
Epotiloni
Iksabepalone
Noviji lijekovi
Bortezomib *Talidomid* *Lenolidamid*

Tablica 2. Lijekovi koji mogu uzrokovati toksičnu polineuropatiju i obrazac oštećenja perifernih živaca

Lijek	**Kliničke i patološke karakteristike**
Antineoplastični	
Cisplatina	S,DA,N
Suramin	SM,SD
Taksol	S,DA
Vinkristin	SM,M,DA
Antimikrobni	
Klorokin	SM,DA
Dapson	M,DA
Izoniazid	SM,DA
Metronidazol	S,DA
Nitrofurantoin	SM,DA
Antivirusni	
ddC (dideoksicitidin)	S,DA
Kardiovaskularni	
Amiodaron	SM,SD
Hidralazin	SM,DA
Ostali	
Kolhicin	SM,DA
Disulfiram	SM,DA
Zlato	SM,DA
Fenitoin	SM,DA
Piridoksin	S,N,DA
L-Triptofan	SM,DA
Talidomid	S,N

S=senzorna,M=motorna,SM=senzomotorna neuropatija,DA=distalna aksonopatija, N=neuronopatija, SD=segmentalna demijelinizacija

2.2. Patofiziologija nastanka toksične neuropatije

Da bi razumjeli nastanak periferne neuropatije, važno je prisjetiti se da svaki periferni živac sadržava električni aktivan akson i vanjski omotač (mijelinsku ovojnicu). U širenju živčanog implusa nužna je očuvanost mijelinskog omotača i aksona. Ovisno o tome da li je zahvaćena ovojnica živca, akson ili oboje periferne neuropatije dijelimo na dominantno demijelinizacijske ili aksonalne. Periferni živci su najčešće miješani živci, sadrže motorička, osjetna i autonomna živčana vlakna. Oštećenje može selektivno zahvatiti samo motorička (motorička neuropatija), osjetna (osjetna ili senzorna neuropatija) ili autonomna živčana vlakna (autonomna neuropatija).

Način nastanka CUN je bio ciljem brojnih istraživanja. Većina zaključaka se svodi na to da nabrojeni citostatici aktiviraju ionske kanale u plazmatskoj membrani stanica korijena dorzalnih ganglija (DRG, *engl. dorsal root ganglia*) i dorzalnih rogova u kralježničkoj moždini. Zbog poremećene funkcije ionskih kanala dolazi do promjene koncentracije kalcija, kalija, natrija i glutamata unutar citoplazme, što dovodi do niza reakcija koje rezultiraju propadanjem tijela osjetnih neurona, anterogradnim propadanjem aksona osjetnih vlakana te posljedičnu osjetnu neuropatiju i neuropatsku bol. Navedene reakcije uključuju otvaranje mPTP pora (*engl. mitochondrial permeability transition pore)* na mitohondrijima te izlaska kalcija iz njih, aktivaciju protein kinaze C, fosforilaciju TRPV receptora *(engl. transient receptor potential vanilloid)* na koji se veže kapsaicin, aktivaciju kalpaza/kalpain sustava, te u konačnici nakupljanje

nitričnog oksida i slobodnih radikala koji induciraju oštećenje aksona i tijela živčanih stanica (Bilić 2014).

Oštećenje debljih osjetnih vlakana najčešće uzrokuje osjetni deficit dok oštećenje tankih vlakana može biti podloga za razvoj sindroma periferne neuropatske boli i durgih pozitivnih osjetnih simtpoma. Osima aksona u toksičnoj neuropatiji oštećenje može zahvatit mijelinsku ovojnicu, tijelo živčane stanice i potpornu glijalnu strukturu. Najčešće oštećenje uzrokuje aksonalnu degeneraciju, zahvaćajući najdistalnije dijelove perifernih živaca (tzv. “dying back” učinak). Osjetna vlakna su obično vulnerabilnija u odnosu na motorička vlakna, pri tom oštećenje zahvaća tanka ili deblja živčana vlakna ili oboje (Weimer & Sachdev 2009). Posljedica toga je distalna, simetrična, pretežno senzorna toksična polineuropatija (Malik & Stillman 2008).

2.3. Simptomi i znakovi toksične polineuropatije

Kako citostatici mogu oštetiti motorna, osjetna i autonomna vlakna tako i CUN može za kliničku sliku imati najrazličitije neurološke simptome koji svojom prezentacijom i dinamikom mogu oponašati različite bolesti perifernog živčanog sustava. Najčešći simptomi u bolesnika s polineuropatijom su pozitivni osjetni simptomi poput parestezija, disestezija (promjene kvalitete osjeta), peckanja, žarenja, stezanja, probadanja, paleće boli, preosjetljivost na dodir, pojačana osjetljivost na temperaturu, osobito na hladnoću. Trnci ili utrnulost u nogama ili prstima su često rani znak bolesti (Grisold et al. 2012). Simptomi obično počinju na prstima oba stopala, postupno zahvaćaju stopala, javljaju se i na šakama i zahvaćaju površinu “čarapa i rukavica”. Ako oštećenje zahvaća tanka osjetna vlakna smanjen je osjet za dodir (hipoestezija), bol (hipoalgezija) i temperaturu

(termohipestezija). Kod oštećenja debljih osjetnih vlakana nastaje oštećenje osjeta vibracije, položaja i kretanja (Wolf et al. 2008). U nekim slučajevima može doći i do pojačane osjetljivosti na bol (hiperalgezija) i dodir (hiperestezija). Mogu se pojaviti i motorički ispadi: motorička slabost, hipoatrofija ili atrofija mišića, grčevi, fascikulacije te snižen tonus i gubitak miotatskih refleksa (Žagar & Aurer 2011). Simptomi oštećenja autonomnih vlakana na ekstremitetima uzrokuju pojačano znojenje ili suhu kožu. Autonomna neuropatija može uzrokovati poremećaj rada abdominalnih organa i srca, u bolesnika može nastati retencija urina, gastropareza, ileus, oscilacije krvnog tlaka, tahikardija ili bradikardija (Grisold et al. 2012). Većina navedenih znakova autonomne toksične neuropatije mogu biti i životno ugrožavajući i svakako trebaju biti monitorirani, posebice u bolesnika u kojeg je poznata senzomotrona toksična polineuropatija.

2.4. Dijagnostika toksične polineuropatije

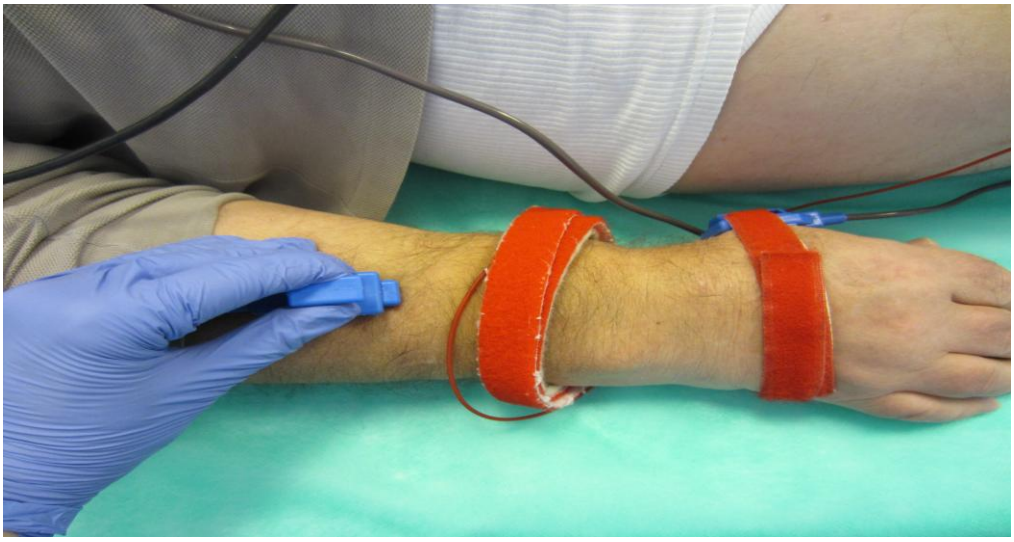
Dijagnoza toksične polineuropatije temelji se na anamnezi, kliničkom pregledu, elektromioneurografskom (EMNG nalazu), kvantitativnom senzornom testiranju (KST) i vegetativnom testiranju.

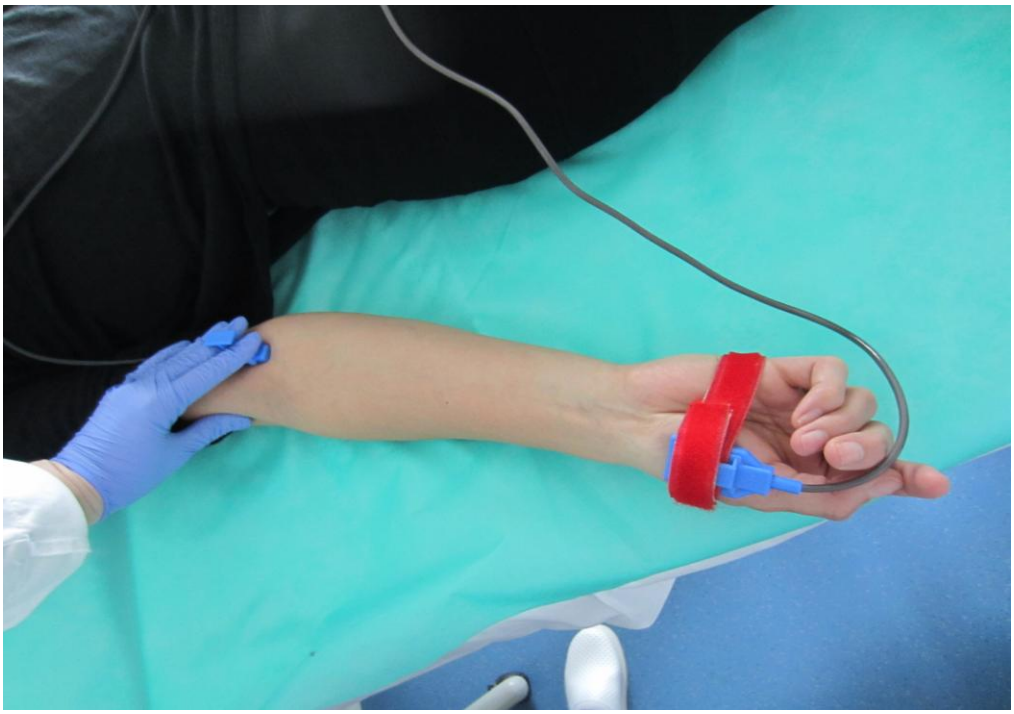
EMNG je elektrofiziološka metoda kojom se objektivizira oštećenje perifernih živaca, neuromuskularne spojnice, gubitak motornih neurona te bolesti mišića. U bolesnika s toksičnom polineuropatijom EMNG je dragocjena metoda za objektiviziranje senzomotorne aksonalne polineuropatije te demijelinizacijskih polineuropatija s dominantim zahvaćanjem debelih vlakana. Za dijagnostiku polineuropatija s dominantnim zahvaćanjem tankih vlakana koristimo KST. Za objektivizaciju oštećenja

autonomnih vlakana koristimo različite oblike vegetativnog testiranja u za to adekvatno opremljenom laboratoriju.

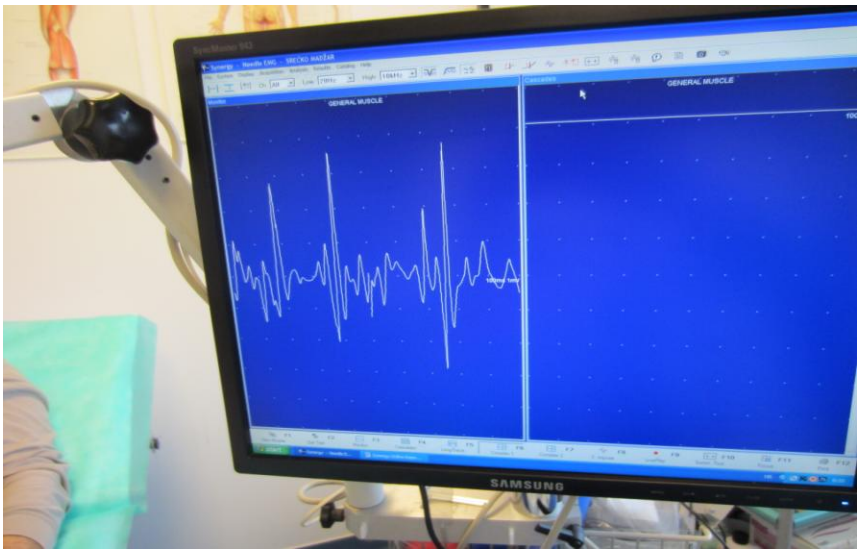
Elektrofiziološki i patološki mogu se razlikovati aksonalna i demijelinizacijska oštećenja, ovisno o tome radi li se o dominantnom oštećenju samih aksona ili mijelinskog omotača. Većina toksičnih polineuropatija spada u skupinu aksonalnih oštećenja, a sekundarno dolazi do propadanja mijelinskog omotača.

Vrlo je važna analiza brzine provodljivosti živaca (NCV, *engl. nerve conduction velocity*), koja je u akosnalnim neuropatijama uredna ili granična, a u demijelinizacijskim značajno smanjena. U standardne neurofiziološke testove ubraja se i mjerenje živčanog akcijskog potencijala osjetnih vlakana (SNAP,*engl. sensory nerve action potential*) i sumacijskog mišićnog akcijskog potencijala (CMAP,*engl*.*compound action potential*). Visina amplitude akcijskog potencijala u korelaciji je s brojem živčanih vlakana koje provode podražaj. U slučaju aksonalne degeneracije karakterističan je pad amplitude CAMP i SNAP potencijala, ali bez značajnije redukcije brzine provodljivosti. Iznimno rijetko se provodi biopsija suralnog živca i mišića. S ciljem dijagnostike neuropatije tankih vlakana može se učiniti biopsija kože no to je invazivna metoda i u svakodnevnom radu je značajno primjerenije KST (Grisold et al. 2012).



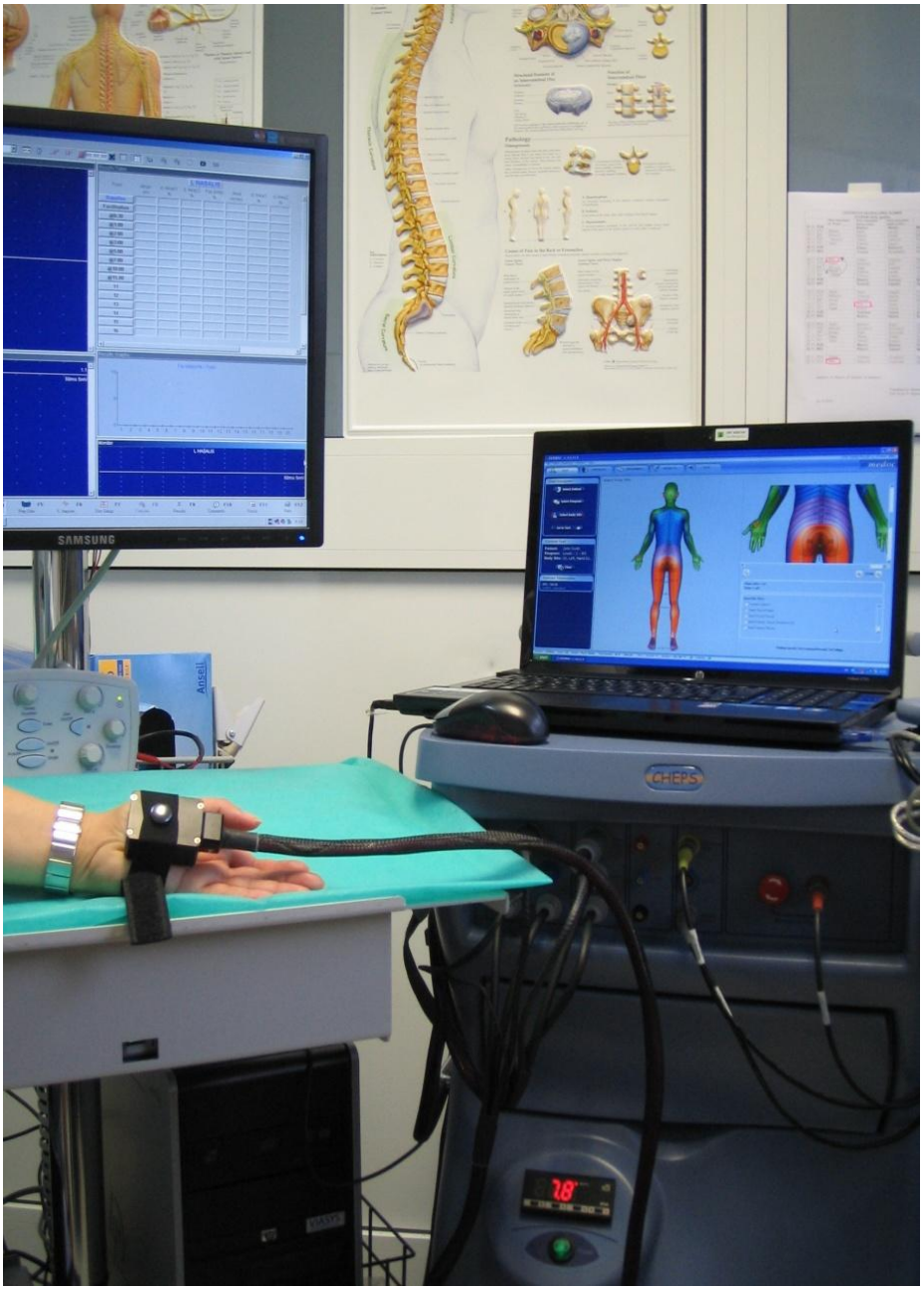


Slika 2 i 3: Elektromioneurografska analiza (izvor- mentorica diplomskog rada)

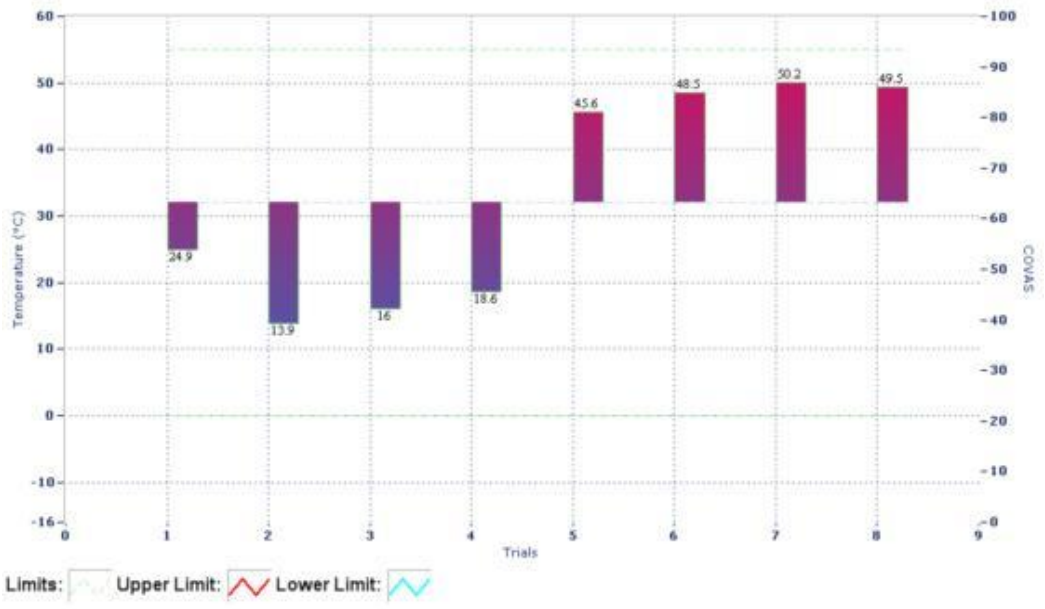


Slika 4: Elektromioneurografska analiza (izvor- mentorica diplomskog rada)


Slika 5: Kvantitativno senzorno testiranje (izvor- mentorica diplomskog rada)



Slika 6: Uređaj za kvantitativno senzorno testiranje



Slika 7: Primjer nalaza KST u bolesnika s toksičnom polineuropatijom

U slučaju da CUN zahvaća samo ili pretežito tanka, slaba ili nemijelinizirana, osjetna vlakana, u kliničkoj slici možemo naći samo simptome u okviru sindroma periferne neuropatske boli a EMNG nalaz može biti uredan. Zbog toga je od iznimne važnosti bolesnicima sa sumnjom na CUN učiniti, ako je to moguće, kvantitativno senzorno testiranje i valjan neurološki pregled sa značajnim osvrtom na ispitivanje različitih modaliteta osjeta koji nam pružaju uvid u funkcioniranje različitih vrsta vlakana perifernih živaca. Najjednostavnije je, a ne iziskuje puno vremena, redovito kontrolirati osjet toplog (C vlakna perifernih živaca), osjet hladnog (A delta vlakna perifernih živaca) i vibracije (A beta vlakna perifernih živaca) (Bilić 2014). U dijagnostici i praćenju neuropatske boli od dragocjene pomoći mogu biti i za to dizajnirani klinički upitnici.

painDETECT

UPITNIK O BOLI

Datum: **Bolesnik:** **Prezime:** **Ime:**

Kako biste ocijenili Vašu bol **sada,** u ovom trenutku?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

bez boli najjača bol

Koliko jaka je bila **najjača** bol u zadnja 4 tjedna?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

bez boli najjača bol

Koliko je **prosječno** bila jaka bol u zadnja 4 tjedna?

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

bez boli najjača bol

Označite sliku koja najbolje opisuje prirodu Vaše boli:



Trajna bol s blagim oscilacijama ☐



Trajna bol s bolnim napadajima ☐

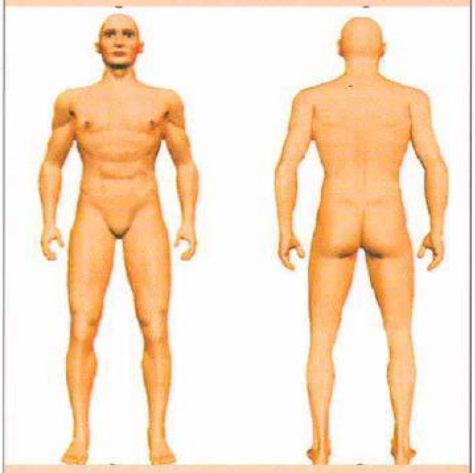


Bolni napadaji bez prisutne boli između napadaja ☐



Učestali bolni napadaji uz prisutnu bol između napadaja ☐

Molimo označite
glavno područje boli



Širi li se Vaša bol u druga područja tijela?
da ☐ ne ☐

Ukoliko da, molimo označite strelicom smjer kuda se bol širi.

Patite li u označenim područjima od osjećaja pečenja (žarenja)?

nikad ☐ jedva primjetno ☐ blago ☐ umjereno ☐ jako ☐ vrlo jako ☐

Imate li u području boli osjećaj trnaca ili bockanja (poput mravinjanja, peckanja struje)?

nikad ☐ jedva primjetno ☐ blago ☐ umjereno ☐ jako ☐ vrlo jako ☐

Je li laki dodir ovog područja (npr. odjećom, pokrivačem) bolan?

nikad ☐ jedva primjetno ☐ blago ☐ umjereno ☐ jako ☐ vrlo jako ☐

Imate li u području boli iznenadne bolne napadaje nalik udaru struje ili sijevanju?

nikad ☐ jedva primjetno ☐ blago ☐ umjereno ☐ jako ☐ vrlo jako ☐

Je li primjena topline ili hladnoće (npr. vodom za kupanje) u ovom području ponekad bolna?

nikad ☐ jedva primjetno ☐ blago ☐ umjereno ☐ jako ☐ vrlo jako ☐

Patite li od osjećaja umrtvljenosti u područjima koja ste označili?

nikad ☐ jedva primjetno ☐ blago ☐ umjereno ☐ jako ☐ vrlo jako ☐

Izaziva li lagani pritisak ovog područja, npr prstom, bol?

nikad ☐ jedva primjetno ☐ blago ☐ umjereno ☐ jako ☐ vrlo jako ☐

(ispunjava liječnik)

nikad	jedva primjetno	blago	umjereno	jako	vrlo jako
☐ x 0 = 0	☐ x 1 = ☐	☐ x 2 = ☐☐	☐ x 3 = ☐☐	☐ x 4 = ☐☐	☐ x 5 = ☐☐

Ukupan zbroj bodova ☐☐ **od 35**

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed ResOpin Vol 22, 2006, 1911-1920
© 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr.1, 76139 Karlsruhe, Germany

PD-Q - Croatia/Croatian - Final version - 21 Aug 07 - Mapi Research Institute
f:\institut\cultadap\project\4101\study4101\final_versions\pd-qcroq.doc-21/08/2007

painDETECT

Vrednovanje rezultata upitnika o boli

Datum: Bolesnik: Prezime: Ime:

Molimo prenesite ukupni zbroj bodova iz upitnika o boli:

Ukupan zbroj ☐☐

Molimo zbrojite sljedeće brojeve, već prema označenom obrascu prirode i širenja boli. Izračunajte konačni zbroj:

Trajna bol s blagim oscilacijama	0	
Trajna bol s bolnim napadajima	-1	ukoliko je označeno, ili
Bolni napadaji bez prisutne boli između napadaja	+1	ukoliko je označeno, ili
Učestali bolni napadaji uz prisutnu bol između napadaja	+1	ukoliko je označeno
Bol koja se širi?	+2	ukoliko je prisutna

Konačni zbroj bodova ☐☐

Rezultat probira

na prisutnost komponente neuropatske boli



Ovaj upitnik nije zamjena za liječnički pregled!
On služi samo kao probir na prisutnost komponente neuropatske boli.

DFNS

pain

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel,T.R. Tölle, CurrMed ResOpin Vol 22, 2006, 1911-1920 © 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr.1, 76139 Karlsruhe, Germany

Slika 8 i 9: Pain Detect- upitnik za dijagnosticiranje i praćenje uspjeha liječenja neuropatske boli

3. CISPLATINOM UZROKOVANA POLINEUROPATIJA

3.1. Epidemiologija

Cisplatin i srodni analozi (karboplatin i oksaliplatin) se naširoko koriste u liječenju različitih malignih bolesti (npr.rak testisa, rak jajnika i rak mokraćnog mjehura), samostalno ili u kombinaciji s drugim lijekovima. Toksična neuropatija je uz nefropatiju glavni limitirajući faktor u primjeni cisplatina. Incidencija toksične neuropatije uzrokovane cisplatinom varira te je ovisna o dozi. Neuropatija se razvija u 60% bolesnika kod kumulativnih doza od 225-500mg/m^2 (Argyriou et al. 2014).). CUN uzrokovana cisplatinom je uglavnom reverzibilna.

Karboplatin je manje neurotoksičan lijek u odnosu na cisplatin i oksaliplatin, no u izrazito visokim dozama (600mg/m^2) uzrokuje senzornu neuropatiju nalik toksičnoj neuropatiji uzrokovanoj cisplatinom (Argyriou et al. 2014) . Dokazano je da se u 40% bolesnika koji su na kombiniranoj terapiji karboplatina s paklitakselom razvija toksična polineuropatija (Grisold et al. 2012).

Oksaliplatin je treća generacija lijekova na bazi platine i koristi se u liječenju karcinoma debelog crijeva. Ovaj lijek nema poput cisplatina jak mijelosupresivni, niti nefrotoksični učinak, ali za razliku od ostalih lijekova iz ove skupine ubrzo nakon davanja dovodi do akutne bolne neuropatije. Takva teška akutna toksična neuropatija uzrokovana oksaliplatinom (OXLIPN, *engl. oxliplatin induced peripheral neuropathy*) javlja se čak u 22% bolesnika i zahtjeva prestanak primjene citostatika (Argyriou et al. 2013). Nakon višekratnog primanja oksaliplatina bolesnici razvijaju kronični oblik CUN, karakteriziran senzornom aksonalnom degeneracijom (Bilić 2014).

Kroničan oblik oksaliplatinom uzrokovane neuropatiju razvija se u 60-75% bolesnika koji su na jednom od kemoterapijskih protokola baziranih na oksaliplatini, npr. kemoterapijski protokoli za liječenje karcinoma debelog crijeva FOLFOX4 (oksaliplatina, folna kiselina, 5-fluorouracil), FOLFOX6 ili XELOX (oksaliplatina,kapecitabin) (Argyriou et al. 2007)

3.2. Patogeneza derivatima platine uzrokovane polineuropatije

Svi derivati platine se nakupljaju u području dorzalnih ganglija i ometaju normalnu funkciju ionskih kanala (uglavnom Na). ***Cisplatin*** uzrokuje propadanje neurona u dorzalnim senzornim ganglijima i degeneraciju debelih osjetnih vlakana. Djeluje tako da uzrokuje intralančano i interlančano unakrsno vezivanje baza unutar uzvojnice DNA (*engl.deoxyribonucleic acid*), posljedica toga je razaranje lanca DNA. Ukoliko ne postoji mogućnost popravka DNA te ako je šteta prevelika, dolazi do apoptoze (stanična smrt) neurona (Rang et al. 2006). Apoptozu neurona u DRG može potaknuti i oksidativni stres, mitohondrijska disfunkcija uz oslobađanje citokroma c, neovisna aktivacija Fas receptora (receptor koji sudjeluje u aktivaciji apoptoze) ili povećana aktivnost tumor supresorskog gena p53 i enzima protein kinaze ERK ½ (*engl.extracellular signal regulated kinases*) (Scuteri et al. 2009).

Oksaliplatinom uzrokovana neuropatija ima drugačiji patogenetski mehanizam u odnosu na cisplatin. Kronični oblik OXLIPN nastaje zbog morfoloških i funkcionalnih promjena u neuronima dorzalnih ganglija, kao posljedica odlaganja i nakupljanja oksaliplatine. S druge strane, akutni oblik toksične neuropatije nastaje kao posljedica kelirajućeg učinka oksalata (metabolit oksaliplatina) i inducirane disfunkcije aksonalnih

naponskih natrijevih kanala, što posljedično dovodi do prolazne hiperekscitabilnosti perifernih živaca. (Argyriou et al.2014)

3.3. Klinička slika derivatima platine uzrokovane polineuropatije

Cisplatina uzrokuje pretežito senzornu polineuropatiju ovisnu o dozi. Bolesnici se tuže na trnce i utrnulost u distalnim dijelovima ekstremiteta. Neki bolesnici imaju znatno teža oštećenja, sa smetnjama koordinacije i senzornom ataksijom (Žagar & Aurer 2010). Kliničkim pregledom nađe se gubitak osjeta u području koje prekrivaju čarape i rukavice, gubitak tetivnih refleksa i osjeta vibracije (Malik & Stillman 2008). Osim navedenih simptoma, koji su posljedica oštećenja debelih osjetnih vlakana, možemo naći i parestezije, alodiniju, grčeve i neuropatsku bol kao posljedicu oštećenja tankih vlakana. Mnogi pacijenti se žale na neuropatsku bol, koja može biti prisutna i nakon poboljšanja toksične neuropatije (Grisold et al. 2012). Učestala je pojava i ototoksičnosti, koja se očituje gubitkom sluha, šumom u ušima i vrtoglavicom. Elektrofiziološki, nalazi se gubitak ili smanjena amplituda senzornog akcijskog potencijala uz relativno dobro očuvanu vodljivost živca, što ukazuje na to da se radi o aksonalnoj neuropatiji (Malik & Stillman 2008). Oporavak CUN je dugotrajan, vrlo često i nepotpun. Iako se toksična neuropatija razvija tijekom trajanja liječenja cisplatinom, postoji mogućnost pogoršanja simptoma 2-6 mjeseci nakon prekida primjene citostatika zbog tzv. “coasting” fenomena (Grisold et al. 2012).

Oksaliplatin, kao i cisplatin, uzrokuje senzornu polineuropatiju ovisnu o dozi. Razlikujemo akutni i kronični oblik CUN. Akutna toksična neuropatija razvija se unutar 1-2 dana nakon početka primjene oksaliplatina. Bolesnici se najčešće žale na parestezije u udovima i oko usta, a osobito je izražena hiperestezija na hladno. U oko 90% bolesnika nakon izlaganja hladnoći dolazi do akutnih i prolaznih simptoma u vidu grčeva, parestezija i disestezija (Bilić 2014). Dosadašnja istraživanja ukazuju na to da simptomi akutne toksične polineuropatije uzrokovane oksaliplatinom nastaju kao posljedica disfunkcije ionskih kanala aksona, odnosno kao posljedica hiperekscitabilnosti perifernih živaca (Krishann et al. 2005; Kushlaf 2011). Kod kroničnog oblika CUN motorički simptomi se javljaju pretežno u akutnoj fazi, dok kasnije nestaju.

Dvije studije su pokazale prisutnost toksične neuropatije uzrokovane oksaliplatinom u gotovo 35% bolesnika 5-6 godina nakon prekida liječenja oksaliplatinom (Brouwers et al. 2009; Pietrangeli et al. 2006).Oporavak je dugotrajan, često i nepotpun.

4. TAKSANIMA UZROKOVANA POLINEUROPATIJA

4.1. Epidemiologija

Taksanski derivati (**paklitaksel** i **docetaksel**) su lijekovi koji imaju važno mjesto u liječenju karcinoma dojke, a paklitaksel je u kombinaciji s cisplatinom shema izbora za liječenje karcinoma jajnika. Docetaksel je lijek iz iste skupine, i rjeđe od paklitaksela izaziva CUN. Pojavnost taksanima uzrokovane neuropatije (TIPN, *engl*. *taxane induced peripheral neuropathy*) i intenzitet simptoma ovise o pojedinačnoj dozi, duljini davanja lijeka, kumulativnoj dozi, podatku o terapiji cisplatinom prije ili istodobno sa paklitakselom, te komorbiditetu poput dijabetesa ili alkoholizma. Taksani uzrokuju senzomotornu toksičnu polineuropatiju, aksonalnog tipa. TIPN se razvija u 70% bolesnika koji su na terapiji paklitakselom (Malik & Stillman 2008). Približno 95% bolesnika razvija *trajnu* toksičnu neuropatiju kod doza od 500-800mg/m^2.

4.2. Patogeneza taksanima uzrokovane polineuropatije

Patogenetski mehanizam nastanka taksanima uzrokovane periferne neuropatije temelji se na njihovom djelovanju na mikrotubule aksona perifernih živaca, tako da ih stabiliziraju u polimeriziranome stanju (tzv. učinak “smrzavanja”). Pritom inhibiraju polimerizaciju mikrotubula što posljedično dovodi do aksonalne degeneracije po tzv. “dying back” učinku (Rang et al.2006). Osim što djeluju na mikrotubularni sustav, uzrokuju i aktivaciju makrofaga unutar dorzalnih korijenova ganglija i perifernog živca, kao i aktivaciju mikroglije unutar leđne moždine što dovodi do, osim neurodegenerativnih, i kroničnih upalnih promjena (Argyriou et al. 2014).

4.3. Klinička slika i dijagnostika taksanima uzrokovane polineuropatije

Simptomi toksične neuropatije se mogu razviti već nakon 1-3 dana primjene paklitaksela (Weimer & Sachdev 2009). ***Paklitakselom*** uzrokovana neuropatija se očituje kao senzorna neuropatija sa simptomima gubitka osjeta vibracije, dodira, utrnulošću, parestezijama i osjećajem paleće boli. Simptomi se najčešće pojavljuju simetrično zahvaćajući područja šaka i stopala. Obično nakon nekoliko mjeseci poslije prestanka uzimanja lijeka većina simptoma iščezava, ali kod nekih bolesnika ostaju trajne posljedice CUN (Bilić 2014). U kliničkom nalazu registrira se ispad osjeta po tipu čarapa i rukavica za sve modalitete osjeta (Argyriou et al. 2014). Može se javiti i poremećaj propriocepcije i prolazni gubitak dubokih tetivnih refleksa (DTR, *engl.deep tendon reflexes*). Kod primjene visokih doza taksana, osim senzornih, dolazi do razvoja motoričkih simptoma u obliku slabosti proksimalne muskulature koja nestaje nakon prekida liječenja taksanima. Može doći i do pojave mialgije i artralgije (Grisold et al.2012). EMNG obrada upućuje na aksonalnu senzomotornu neuropatiju.

4.4. Prognoza i liječenje taksanima uzrokovane polineuropatije

Simptomi toksične neuropatije uzrokovane taksanima se obično povlače tri mjeseca nakon prekidanja terapije. Oporavak je dugotrajan i traje mjesecima, a u nekim slučajevima i dulje. Uglavnom je liječenje simptomatsko. U liječenju neuropatske boli, novija istraživanja su pokazala da amitriptilin, glutamin, male doze prednizona i gabapentin mogu ublažiti bolesnikovu bol (Argyriou et al. 2014). Dokazano je da noviji lijek duloksetin, sam ili u kombinaciji s pregabalinom, smanjuje bol, mialgiju i artralgiju (Smith et al. 2013).

5. VINKA –ALKALOIDIMA UZROKOVANA POLINEUROPATIJA

5.1. Epidemiologija

Vinkristin i drugi vinka-alkaloidi su citostatici koji se koriste u liječenju limfoproliferativnih bolesti (limfoma, leukemija, Hodgkinove bolesti). Od svih vinka-alkaloida najtoksičniji je vinkrisitn koji uzrokuje o dozi ovisnu toksičnu polineuropatiju. U oko 60% bolesnika dolazi do nastanka pretežito senzorne ili senzomotorne neuropatije kod kumulativnih doza vinkristina između 30-50mg (Grisold et al. 2012). I ostali vinka alkaloidi, poput vinblastina i vinorelbina, izazivaju CUN, ali znatno rjeđe od vinkristina, koji se i značajno više koristi u onkologiji. U onih bolesnika koji su prethodno bili liječeni paklitakselom, dolazi do nastanka teške CUN tijekom primjene vinorelbina u kombinaciji s taksanima (Fazeny et al. 1996).

5.2. Patogeneza vinka-alkaloidima uzrokovane polineuropatije

Vinka-alkaloidi djeluju tako da oštećuju aksonotransport, vežući se za tubulin, inhibirajući njegovu polimerizaciju u mikrotubule. Na taj način inhibiraju stvaranje diobenog vretena u stanicama u mitozi i uzrokuju apoptozu stanice u metafazi. Uzrokuju distalnu simetričnu aksonalnu pretežno senzornu toksičnu polineuropatiju, a kod visokih doza i oštećenje motornih vlakana te posljedični motorički deficit (Rang et al. 2006).

5.3. Klinička slika i dijagnostika vinka-alkaloidima uzrokovane polineuropatije

Prvi simptomi toksične neuropatije su obostrane i simetrične bolne parestezije i hiperestezije, koje se pojave neposredno nakon početka liječenja vinkristinom. U malog broja bolesnika dolazi i do razvoja motoričke slabosti koja zahvaća ekstenzorne mišiće šaka i stopala (Grisold et al.2012). Može se razviti i autonomna neuropatija te uzrokovati gastrointestinalne simptome (konstipacija ili paralitički ileus), atoniju mjehura, impotenciju, poremećaj srčanog ritma i poteškoće regulacije krvnog tlaka (ortostatsku hipotenziju) (Grisold et al. 2012). Ponekad se bolesnici žale na osjećaj umrtvljenosti oko usta i gubitak kinestezije. U najtežim slučajevima dolazi do simptoma mlohave kljenuti svih ekstremiteta (Bilić 2014). EMNG obrada pokazuje aksonalnu neuropatiju sa smanjenom amplitudom motoričkih i senzornih akcijskih potencijala te blago smanjenu brzinu provodljivosti perifernih živaca.

5.4. Prognoza i liječenje vinka-alkaloidima uzrokovane polineuropatije

Iako je toksična neuropatija uzrokovana vinka alkaloidima reverzibilna, oporavak je vrlo spor i može trajati i do dvije godine. Kao i u drugih toksičnih neuropatija, liječenje je simptomatsko. Ne postoje neuroprotektivni lijekovi koji bi spriječili razvoj vinkristinom uzrokovane periferne toksične neuropatije (Glendenning et al. 2010).

6. OSTALI LIJEKOVI POVEZANI S TOKSIČNOM POLINEUROPATIJOM

Bortezomib je noviji lijek, proteasomni inhibitor, koji se koristi u liječenju multiplog mijeloma. Toksična neuropatija se razvija u 37%-44% bolesnika (Grisold et al. 2012). Učestalost i težina neuropatije je ovisna o dozi. Kao i kod većine drugih lijekova, čimbenici rizika za razvoj neuropatije (BIPN, *engl.bortezomib induced peripheral neuropathy*) su već postojeća neuropatija ili druge bolesti koje su dovele do oštećenja perifernih živaca, kao i dob bolesnika. Patogeneza toksične neuropatije nije potpuno razjašnjena, pretpostavka je da bortezomib oštećuje neurone dorzalnih ganglija tako da ometa transkripciju i translaciju mRNA (*engl. messenger ribonucleic acid*) u neuronima. Oštećuje i osjetna periferna živčana vlakna (Aδ vlakna i C vlakna), mitohondrije i endoplazmatski retikulum, uzrokuje i disregulaciju neurotrofina inhibirajući aktivaciju transkripcijskog faktora NFkB (Meregalli et al. 2013). Glavni simptomi toksične neuropatije su neuropatska bol i parestezije u distalnim dijelovima udova. Neurološkim pregledom nađe se gubitak osjeta svih modaliteta distalno i promjene u propriocepciji. EMNG pokazuje distalnu, senzornu, aksonalnu neuropatiju (Argyriou et al. 2014). Nakon smanjena doze ili prekida liječenja bortezomibom nakon 3-4 mjeseca dolazi do poboljšanja.

Disulfiram, lijek koji se koristi u liječenju alkoholizma, uzrokuje senzomotornu distalnu, aksonopatiju, optički neuritis i encefalopatiju. Incidencija toksične neuropatije ovisi o dozi lijeka. U većine bolesnika dolazi do oštećenja perifernih živaca nakon 6 mjeseci uzimanja 500mg ili više disulfirama dnevno (Bradely et al. 2012). Klinički se toksične neuropatija očituje distalnim gubitkom osjeta i progresivnom slabošću mišića.

Elektrofiziološki testovi ukazuju na aksonalnu polineuropatiju. Do poboljšanja dolazi nekoliko mjeseci nakon prestanka uzimanja lijeka.

Hidralazin je antihipertenzivni lijek, koji rijetko uzrokuje senzornu polineuropatiju. U 15% bolesnika pojavljuju se trnci u području ekstremiteta, a u nekolicine njih može se razviti i senzomotorna polineuropatija (Bradely et al. 2012). Simptomi se obično povlače nakon prestanka uzimanja lijeka.

Nitrofurantoin je antimikrobni lijek, koji se najčešće koristi u liječenju infekcija urinarnog trakta. Nakon nekoliko tjedana i mjeseci od početka liječenja nitrofurantoinom može se razviti senzomotorna polineuropatija. Učestali simptomi su parestezije, utrnulost i mišićna slabost, a simptomi najčešće nestaju nakon prestanka primjene lijeka. U bolesnika s bubrežnom insuficijencijom, rizk nastanka toksične neuropatije je znatno veći (Bradely et al. 2012).

Talidomid je uveden u uporabu 1957.godine kao hipnotik i sedativ, poznat je po svojim teratogenim učincima odnosno po svojstvu da već u terapijskim dozama uzrokuje malformacije u čak 100% djece ako se uzima u prvih tri do šest tjedana gestacije (Rang et al. 2006). Posljednjih godina dolazi ponovno u upotrebu, najčešće u liječenju multiplog mijeloma. Koristi se i u liječenju Waldenstromove makroglobulinemije, mijelodisplastičnog sindroma i akutne mijeloične leukemije (Grisold et al. 2012). Toksična polineuropatija je vrlo česta nuspojava ako se daju visoke doze talidomida ili ako se primjenjuje kronično, odnosno duže od 6 mjeseci. Talidomid djeluje tako da oštećuje dorzalne ganglije i osjetna živčana vlakna. Toksična neuropatija uzrokovana talidomidom nastaje u 20-40% bolesnika. Učestalost CUN raste s dobi i s

kumulativnom dozom (Palumbo et al. 2011). Toksična neuropatija je pretežno senzorna, klinički se očituje bolnim parestezijama i utrnulosti. Za razliku od bortezomibom uzrokovane neuropatije, talidomid uzrokuje ireverzibilnu toksičnu polineuropatiju (Grisold et al.2012).

7. PREVENCIJA I LIJEČENJE LIJEKOVIMA UZROKOVANE TOKSIČNE POLINEUROPATIJE

7.1. Prevencija toksične polineuropatije uzrokovane lijekovima

Prema dosadašnjim istraživanjima, trenutno ne postoji lijek kojim bi se toksična polineuropatija mogla u potpunosti prevenirati. Nekoliko lijekova i perparata je u ispitavanju kao što su vitamini B i E, glutation, glutamin, N-acetilcistein, kalcij i magnezij, alfa lipoična kiselina, Org 2766, karbamazepin i oksakarbazepin (Grisold et al. 2012).

Infuzije kalcija (Ca) i magnezija (Mg)

Pretpostavlja se da kalcij i magnezij u infuziji mogu prevenirati nastanak toksične polineuropatije uzrokovane oksaliplatinom. Oksalat, metabolit oksaliplatina, veže se za Ca i Mg te na temelju toga postavljena je hipoteza da taj proces može doprinjeti manjoj neurotoksičnosti oksaliplatina. Također, kalcij i magnezij djeluju na voltažne kanale i smanjuju hiperekscitabilnost neurona koji su oštećeni citostatikom. 2004. godine provedeno je retrospektivno, nerandomiziriano istraživanje na 161 bolesniku s uznapredovalim kolorektalnim karcinomom koji su bili liječeni oksaliplatinom. Učinkovitost Ca i Mg davanih u infuzijama bolesnicima sa toksičnom polineuropatijom ispitivana je u skupini bolesnika koja je neposredno nakon primanja oksaliplatina razvila CUN. Prema kliničkim opservacijama ta intervencija je dovela do smanjenja simptoma toksične polineuropatije. Skupini od 96 bolesnika sa karcinomom kolona koji su u okviru kemoterapije primali oksaliplatin dato je u infuziji neposredno prije i neposredno poslije navedenog citostatika 1 g Ca glukonata i Mg sulfata. Nakon toga su bilježeni simptomi CUN i u tretiranoj skupini 65% bolesnika nije imalo citostaticima uzrokovanu

neuropatiju, dok je u kontrolnoj skupini, koja nije primala Ca ni Mg nađeno svega 37% bolesnika bez simptoma CUN. Zamjerka ovom istraživanju je to što je bilo retrospektivno i što nisu rađene objektivne pretrage za dokazivanje neuropatije, nego je temeljeno samo na subjektivnim iskazima bolesnika (Bilić 2014). Prema Wolf i suradnicima (2008) još je nekoliko provedenih studija pokazalo učinkovitost primjene kalcija i magnezije u prevenciji neurotoksičnosti oksaliplatine, a da pritom nije uočen smanjen antitumorski efekt citotoksičnog lijeka.

Vitamin E

Vitamin E, je dobro poznat antioksidans, za koji se pretpostavlja da štiti stanicu od oksidativnog stresa i na taj način sprječava simptome poput utrnutosti, mravinjanja, pečenja i neuropatske boli u udovima. Smatra se da on može smanjiti incidenciju, odnosno ublažiti težinu toksične neuropatije. Pace i suradnici (2003) objavili su istraživanje koje je pokazalo da vitamin E ima neuroprotektivno djelovanje u prevenciji toksične neuropatije. Istraživanje je provedeno u bolesnika koji su bili liječeni cisplatinom, a pritom je dio njih dobivao vitamin E u dozi od 300 mg/dnevno za vrijeme trajanja liječenja citostatikom i tri mjeseca nakon prestanka primjene lijeka. U bolesnika koji su primali vitamin E pokazalo se da su imali značajno nižu incidenciju periferne toksične neuropatije u odnosu na one bolesnike koji nisu uzimali vitamin E . Čini se da vitamin E dovodi do smanjenja učestalosti toksične neuropatije, ali izgleda da vitamin E interferira s antitumorskim djelovanjem što su određena istraživanja i pokazala (Wolf et al. 2008). Stoga je potrebno provesti daljnja istraživanja.

Glutation

Glutation je prirodni tioltripeptid koji može prevenirati neurotoksičnost derivata platine. Smatra se da smanjuje inicijalno nakupljanje platine u dorzalnim korjenovima ganglija u bolesnika koji se liječe cisplatinom ili oksaliplatinom. Skupina bolesnika s karcinomom kolona je primala 1,5 g/m^2 glutationa prije oksaliplatina. Neurološkim i elektrofiziološkim pregledom nađena je značajno manja neurotoksičnost u tretiranih bolesnika, što je klinički bilo prepoznatljivo kao očuvanje osjeta vibracije. Učinkovitost glutationa je ispitivana i kod žena oboljelih od karcinoma ovarija, koje su primale cisplatin. Nađeno je da su žene koje su primale glutation imale tjelesnu masu 2 kg veću na kraju terapije, bolju kvalitetu života i manju učestalost depresije (Bilić 2014).

Glutamin

Isto tako glutamin ima neuroprotektivno djelovanje, pokazalo se da smanjuje simptome toksične neuropatije uzrokovane paklitakselom (Vahdat et al. 2001). U prvom radu opisano je dvanaest bolesnica sa uznapredovalim karcinomom dojke, koje su u sklopu liječenja primale paklitaksel i 10 g glutamina na dan tijekom 4 dana. Kao kontrolna skupina promatrane su 33 žene sa istom dijagnozom koje nisu primale glutamin. U skupini žena koje su primale glutamin učestalost disestezija je bila manja. Slične rezultati su dobiveni i kod pacijentica koje su primale paklitaksel prije transplantacije matičnih stanica (Bilić 2014). Svi autori navode da je prije donošenja konačnih zaključaka potrebno provesti veće randomizirane studije.

7.2. Liječenje toksične polineuropatije uzrokovane lijekovima

U liječenju toksične polineuropatije uzrokovane citostaticima trenutno ne postoji lijek, liječenje je simptomatsko i suportivno. Budući da većina citotoksičnih uzrokuje toksičnu neuropatiju ovisnu o dozi, potrebno je promijeniti lijek ili modificirati dozu neurotoksičnog lijeka, ako je to moguće s obzirom na osnovnu malignu bolest i cjeloživotnu progonozu bolesnika

Jedan od lijekova koji se ispitivao je *amfostin*, koji u svom aktivnom obliku potpomaže obnovu DNK, a istodobno ne bi trebao utjecati na učinkovitost kemoterapije. Do sada je objavljeno nekoliko studija o utjecaju **amfostina** na CUN uzrokovanu uporabom taksana. U niti jednoj od objavljenih studija nije nađeno poboljšanje simptoma periferne neuropatije, neovisno o tome je li se davala manja ili veća doza paklitaksela (Bilić 2014).

Postoji niz lijekova koji se koriste za ublažavanje neuropatske boli, koja se može razviti uz neuropatiju, posebice kod oštećenja tankih živčanih vlakana. Neuropatska bol se liječi tricikličkim antidepresivima, antiepilepticima, kortikosteroidima, u težim slučajevima i opioidima ili topikalnom primjenom lokalnih anestetika poput lidokaina (Grisold et al. 2012).

Od **tricikličkih antidepresiva**, najčešće se primjenjuju amitriptilin, nortriptilin (aktivni metabolit amitriptilina), klomipramin i drugi, koji sprječavaju ponovnu pohranu serotonina i noradrenalina u SŽS. Pokazali su se uspješnima u liječenju neuropatske boli u dijabetičkoj neuropatiji i drugim neuropatijama. Rađena je randomizirana dvostruko slijepa studija, gdje se oboljelima od karcinoma koji su primali cisplatin davao

nortriptilin u dozi do 100 mg na dan kroz 4 tjedna. Rezultati su pokazali povoljan učinak nortriptilina, jer je ispitivana skupina kojoj je davan ovaj antidepresiv imala manju bol, bolje su spavali i imali su nešto manje izražene neuropatske simptome (Bilić 2014).

Antiepileptici su također učinkoviti u liječenju neuropatske boli, a najčešće se primjenjuju karbamazepin, fenitoin, lamotrigin, gabapentin i njegov noviji analog pregabalin. Mehanizam protubolnog djelovanja tumači se blokadom voltažnih natrijskih i kalcijskih kanalića čime se smanjuje hiperekscitabilnost oštećenih živčanih vlakana. Učestalo se u kliničkoj praksi primjenjuju u liječenju simptoma toksične polineuropatije gabapentin i pregabalin (Wolf et al. 2008). Određeni noviji lijekovi, kao što su duloksetin sam ili u kombinaciji s pregabalinom, pokazali su se uspješnima ne samo u smanjenju boli, nego i u ublažavanju mialgije i artralgije (Smith et al. 2013).

*Karbamazepin j*e antiepileptik koji je u manjoj kontroliranoj studiji bolesnika s karcinomom kolona koji su primali okasliplatin, 5-fluorouracil i folnu kiselinu doveo do smanjenja simptoma CUN. Lijek je davan peroralno u dozi 200-600 mg. Osjet vibracije na dlanovima šaka i na stopalima je bio bolji u skupini bolesnika koja ga je primala, u odnosu na skupinu koja nije primala karbamazepin (Bilić 2014).

Eritropoetin

Vjeruje se da eritropoetin, osim poticanja eritrocitopoeze, ima i povoljan učinak na periferni živčani sustav, djelujući neuroprotektivno na Schwanove stanice i stanice dorzalnih ganglija. Navedeni očekivani učinici eritropoetina još se moraju dokazati u većim studijama (Bilić 2014).

8. TVARI IZ OKOLIŠA KOJE MOGU UZROKOVATI OŠTEĆENJE PERIFERNIH ŽIVACA

8.1. Olovo

Olovni spojevi uzrokuju jedno od najčešćih profesionalnih otrovanja-***saturnizam***. Izvori otrovanja olovom su talionice rudače, tvornice akumulatora (zbog izrade olovnih ploča koje se stavljaju u akumulatore), tvornice boja i svi poslovi vezani uz primjenu boja koje sadrže olovo. Od organskih olovnih spojeva najopasniji je *olovni tetraetil* koji se dodaje benzinu radi povećanja oktanskog broja goriva, a mogućnost profesionalnog otrovanja postoji u rafinerijama nafte. Olovo je tipičan kumulativni otrov, do otrovanja dolazi obično nakon nekog vremena izloženosti olovnim parama ili prašini. Prije nastanka simptoma otrovanja dolazi do pojačane apsorpcije olova u kojem se olovo u tijelu nakuplja, zadržavajući se pretežito u kostima. U tom stadiju može doći u ljudi koji slabo održavaju higijenu usne šupljine do nastanka tzv.olovnog ruba - taloženja olovnog sulfida u sluznicu gingive uz rub zuba (Beritić-Stahuljak et al. 1999).

Otrovanje olovom uzrokuje promjene na tri organska sustava: hematopoetskom, živčanom (perifernom i središnjem) i bubrezima. Klinički izraženo otrovanje olovom može se očitovati u gastrointestinalnom, neuromuskularnom i encefalopatskom tipu otrovanja. Česte su i kombinacije spomenutih triju tipova otrovanja olovom. *Neuromuskluarni tip otrovanja* olovom najčešće se javlja u obliku tzv, viseće šake i posljedica je oštećenja radijalnog živca odnosno slabosti mišića ekstenzora šake i prstiju koje on inervira.

Rjeđe može biti oštećen *nervus peroneus* no u težim otrovanjima olovom može se razviti i potpuna kvadriplegija. Kod *encefalopatskog tipa otrovanja* u lakšim oblicima

postoji glavobolja, vrtoglavica, nesanica, promjene refleksa, a u težim dolazi do razvoja stupora, kome, konvulzija, ekscitacije i čak smrti. Navedena teška oštećenja središnjeg živčanog sustava posljedica su vrlo velikog unosa olova u organizam i češće su akcidentalna nego profesionalna.

Posebnu sliku otrovanja uzrokuje olovni tetraetil, koji ulazi u organizam inhalacijom ali i resorpcijom preko kože. Simptomi otrovanja olovom razvijaju se vrlo brzo, već nakon nekoliko sati. Uz hipotoniju i hipotermiju javljaju se i teški simptomi od strane SŽS-a, poput jakog uzbuđenja, manijaklanog stanja koji nerijetko završava smrću. Kod blagih otrovanja dolazi do razvoja glavobolje, psihičkih smetnji, gubitka sna, drhtanja, proljeva i slinjena (Beritić-Stahuljak et al. 1999). Laboratorijski se otrovanje olovom dokazuje hematološkim testovima (smanjenje broja eritrocita i hemoglobina, povećan broj retikulocita, nalaz bazofilno punktiranih eritrocita) te povećanjem koncentracije olova u krvi i urinu. Olovo sprječava normalnu razgradnju hemogolobina, što dovodi do nastanka anemije uz istodobno povećano izlučivanje onih tvari koje su ostale neupotrijebljene u sintezi hemoglobina (profirin i željezo). Sinteza hema poremećena je inhibicijom dehidrataze DALK (delata-ami-nolevulinska kiselina), pa je posljedica takvog djelovanja olova izlučivanje velikih količina DALK u mokraći. Jedan od najranijih pokazatelja poviše apsorpcije olava u organizmu je smanjena aktivnost dehidrataze DALK. U kasnijem tijeku otrovanja povećava se sadržaj protoporfirina u eritrocitima na koji se umjesto željeza veže cink (eritrocitni Zn-protoporfirin) (Beritić-Stahuljak et al. 1999).

U slučaju otrovanja olovom liječenje se provodi primjenom EDTA-e (kalcijeva dinatrijeva sol etilendiaminotetraoctene kiseline) ili peroralnom primjenom penicilamina ili dimerkaprola (BAL).

8.2. Živa

Do profesionalnog otrovanja živom (**merkurijalizam**) dolazi udiasnjem živinih para i prašine koja sadržava živu. Zbog otrovnosti živu se nastoji izbaciti iz uporabe gdje god je to moguće. Ipak, do profesionalnog otrovanja živom još uvijek može doće u rudnicima i topionicama žive, prilikom izrade mjernog i laboratorijskog pribora, pri različitim amalgiranjima, u proizvodnji žarulja, rasvjetnih tijela (Beritić-Stahuljak et al. 1999).

Najpoznatija masovna otrovanja živom zabilježena su u u Japanu u zaljevima Minamata i Niigata. Zaljev Minamata je poznat kao poprište jedne od najvećih ekoloških katastrofa, gdje je oko 27 tona žive ispušteno u more u razdoblju od 1923. do 1969. godine uslijed ispuštanja neobrađenih industrijskih otpadnih voda iz tvornice Chisso u kojoj se živa koristila kao katalizator u proizvodnji acetilaldehida. Otrovanje je nastalo kao posljedica konzumiranja ribe koja je u sebi sadržaval visoke koncentracije metil-žive, a bolest je dobila naziv "Minamata bolest". (Križelj et al. 2011)

Organska živa unosi se u organizam isključivo hranom i to kao spoj metil-živa. Zbog industrijske primjene živa je toliko prisutna u okolišu da se može naći u raznovrsnim namirnicama, pogtovo morskoj hrani (školjke, ribe i rakovi). Upravo je metil-živa najtoksičnij oblik žive, vrlo lako se akumulira u organizmu. Dobro je topiva u mastima, lako prolazi hemato-likvornu barijeru i nakuplja se u SŽS-u, zatim u

bubrezima, jetri, srcu i masnom tkivu, odlaže se u dlakama,a iz organizma se sporo izlučuje. Najčešće dolazi do oštećenja SŽS (Križelj et al.).

Profesionalna otrovanja živom pretežito su kroničnog tijeka. Opći simptomi otrovanja su nespecifični (gubitak teka, umor, glavobolja, vrtoglavica). Najčešće oralne promjene su hipersalivacija i gingivitis, a može doći i do ispadanja zubi. Kod kroničnog otrovanja živom karaktersitični su simptomi SŽS-a s tremorom koji je u početku slabo izražen, a zatim se pojačava (intencijski tremor). Miješana senzomotorna neuropatija te problemi s vidom često su prisutni (Mahajan 2007). Tremor prate i psihičke promjene koje čine sliku živinog eretizma. To je posebna vrsta uzbuđenja i razdražljivosti, svadljivosti, gubitka kontrole nad ponašanjem, a katakd i ispada bijesa. Kod kroničnog otrovanja živom dolazi i do razvoja različitih bubrežnih poremećaja (od asimptomatske proteiniurije do nefrotskog sindroma). Od laboratorijskih pregleda kod otrovanja živom radi se analiza žive u urinu, a pozitivan je nalaz samo dokaz izloženosti živi. Ipak, visoke vrijednosti žive u urinu (iznad 50 μg/kreatinina) obično su znak otrovanja.

Liječenje otrovanja živom ovisi o obliku u kojem se nalazi (elementaran, anorganski i organski oblik). U slučaju da elementarna živa dospije u probavni sustav (npr. iz razbijenog termometra) nema štetnog učinka jer se loše apsorbira iz crijeva (Mahajan 2007), osim ako je sluznica probavnog sustava oštećena (npr. u bolesnika s ulceroznim kolitisom ili divertikulutisom) kada se u liječenju koriste laksativi. Za razliku od elementarne žive, anorganske soli žive unesene na usta imaju akutno snažno korozivno djelovanje na probavni sustav. Stoga se u liječenju otrovanja anorganskom živom preporuča agresivno ispiranje želuca i primjena aktivnog ugljena koji veže i inaktivira soli žive.

Najčešće se u liječenju otrovanja živom koriste kelati dimerkaprol (BAL) koji se primjenjuje intramuskularno te sukcimer (DMSA) koji je derivat dimerkaprola za peroralnu uporabu. Otrovanje organskom metil-živom ne smije se liječiti kelatima jer povećava redistribuciju metil-žive u mozak i tako povećava neurotoksičnost. Od ostalih lijekova mogu se koristiti neostigmin (za poboljšanje motoričke funkcije) te politiol koji se koristi za vezanje metil-žive i izlučuvanje putem žuči.

9. ZAKLJUČAK

Toksičnu polineuropatiju ubrajamo u bolesti perifernog živčanog sustava, a nastaje zbog štetnog djelovanja pojedinih tvari na periferni živčani sustav. Najčešće toksična polineuropatija nastaje kao neželjena nuspojava lijekova koji se koriste u liječenju malignih bolesti. Citostatici koji se najčešće spominju da mogu dovesti do CUN su derivati platine, taksani, vinka alkaloidi, talidomid i bortezomib. Citostaticima uzrokovana neuropatija i bol kao posljedica neuropatije su i glavni ograničavajući čimbenici koji uvjetuju smanjenje doze nekog od navedenih citostatika. CUN značajno smanjuje kvalitetu života oboljelih. U dijagnosticiranju toksične polineuropatije najvažniji je neurološki pregled i anamneza, a za objektiviziranje stupnja i vrste oštećenja koristi se elektrofiziološke metode (EMNG, KST). Od velike je važnosti rano otkrivanje CUN kako bi se spriječila progresija bolesti, smanjila doza citostatika kada je to moguće ili u najtežim slučajevima čak prekinulo započeto liječenje. Zbog svega navedenog niz je neuroprotektivnih lijekova i nefarmakoloških metoda ispitivano s ciljem smanjenja težine i učestalosti CUN ili prevencijom CUN.

U literaturi se najčešće spominju infuzija Ca/Mg, amifostin, glutamin i eritropoetin. Na žalost, za niti jedan od nabrojanih lijekova nema dostatno podataka temeljem kojih bi se mogao bezrezervno preporučiti kao prevencija ili liječenje u bolesnika s postojećom ili mogućom CUN. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se ustanovila učinkovitost novih i postojećih potencijalno neuroprotektivnih lijekova. Bolje razumijevanje patofizioloških mehanizama nastanka CUN je temelj za buduća istraživanja u okviru prevencije i liječenja toksičnih, lijekovima uzrokovanih, polineuropatija.

10. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.dc Ervini Bilić na suradnji, pomoći i vremenu posvećenom izradi ovog diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj majci Ljubici na razumijevanju, strpljenju i potpori kroz sve ove godine studiranja.

11. LITERATURA

1. Argyriou AA, Kyritsis A, Makatsoris T, Kalofonos HP (2014) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy in adults: a comprehensive update of the literature. CMAR 6: 135-147.

2. Argyriou AA, Cavaletti G, Briani C (2013) Clinical patterns and associations of oxaliplatin acute neurotoxicity: a prospective study in 170 patinets with colorectal cancer. Cancer 119:438-444.

3. Argyriou AA, Polychronopoulos P, Iconoma G (2007) Incidence and characteristics of peripheral neuropathy during oxaliplatin –based chemotherapy for metastatic colon cancer. Acta Oncl 48:1131-1137.

4. Beritić-Stahuljak D, Žuškin E, Valić F, Mustajbegović J (1999) Medicina rada. Zagreb: Medicinska naklada

5. Bilić E (2014) Citostaticima uzrokovana neuropatija. U: Bilić E i Žagar M. ur. Novosti u dijagnostici i liječenju polineuropatija. Zagreb : Medicinska naklada.

6. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (2012) Neurology in Clinical Practice. Velika Britanija: Elsevier

7. Brinar V i suradnici (2009) Neurologija za medicinare. Zagreb:Medicinska naklada.

8. Brouwers EE, Hvitema AD, Boogerd W (2009) Persistent neuropathy after treatment with cisplatin and oxaliplatin. Acta Oncl. 48:832-841.

9. Kushlaf HA (2011) Emerging toxic neuropathies and myopathies. Neurol Clin 29: 679-687.

10. Fazeny B, Zifko U, Meryn S, (1996) Vinorelbine-induced neurotoxicity in patients with advanced breast cancer pretreated with paclitaxel-a pahse II Study. Chemother Pharmacol 7:311-313.

11.Glendenning JL, Barbachano Y, Noramn AR, Dearnaly DP,Horwich A,Huddart RA (2010) Long-term neurologic and peripheral vascular toxicity after chemotherapy treatment of testicular cancer. Cancer 116:2322-2331.

12. Grisold W, Cavaletti G, Windebank A (2012) Peripheral neuropathies and targeted agents:diagnosis,treatment,an prevention. J Neurooncol 14:45-54.

13. Krishann AV, Goldstein D, Friedlander M (2005) Oxaliplatin-induced neurotoxicity and the development of neuropathy. Muscle Nerve 32:51-60.

14. Križelj M, Kuzmanić-Šamija R, Lakoš V, Šimat V, Križelj V (2011) Problem unosa žive u organizam prehranom namirnicama iz mora. U: Barić I. Nasljedne metaboličke bolesti 2011 (Djeca, metali i nove bolesti). Zagreb: Medicinska naklada.

15. Mahajan PV (2007) Haevy metal intoxication. U Kliegman : Nelson Textbook of Pediatrics. Philadelphia: Saundres.

16. Malik B, Stillman M (2008) Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. CURR NEUROL NEUROSCI 8:56-65

17. Meregalli C, Chiorazzi A, carozzi VA (2013) Evaulation of tubulin polymerization and chronic inhibiton of proteasome as citotoxicity mechanisms in bortezomib-induced peripheral neuropathy. Cell Cycle 13: 612-621.

18. Pace A, Savaress A, Picardo M (2003) Neuroprotective effect of vitamin E supplementation in patients treated with cisplatin chemotherapy. J Clin Oncol 21:927-931.

19. Palumbo A, Bringhen S, Ludwig H (2011) Personalized therapy in multiple myeloma according to patient age and vulnerability: a reportof the European Myeloma Network (EMN). Blood 118:4519–4529.

20. Pietrangelli A, Leandri A, Terzoli E (2006) Persistence og high-dose oxaliplatin induced neuropathy at long-term follow-up. Eur Neurol. 56:13-16.

21. Pratt RW, Weimer LH (2005) Medication and toxin-induced peripheral neuropathy. Semin Neurol 25:204-216.

22. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK (2006) Farmakologija. Zagreb:Golden marketing.

23. Scuteri A, Galimberti A, Maggioni D (2009) Role of MAPKS in platinum-induced neuronal apoptosis. Neurotoxicology 30:312-319.

24. Smith EM, Pang H, Cirrincione C (2013) Alliance for Clinical Trial in Onscology. Effects of duloxetine on pain,function and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. JAMA 309:1359-1367.

25. Vahdat L, Papadopoulus K, Lange D (2001) Reduction of paclitaxel-induced peripheral neuropathy with glutamine. Clin Cancer Res 7:1192-1197.

26. Weimer LH, Podwall D (2006) Medication-induced exacerbation of neuropathy in Charcot -Marie-Tooth Disease. J Neurooncol 242:47-54.

27. Weimer LH, Sachdev N (2009) Update on medication-induced peripheral neuropathy. CURR NEUROL NEUROSCI 9:69-75.

28. Windebank A, Grisold W (2008) Chemotherapy-induced neuropathy. J PERIPHER NERV SYST 13:27-46.

29. Žagar M, Aurer I (2010), Neuropatija izazvana tumorom ili neurotoksičnim djelovanjem kemoterapije. U: Šamija M, Nemet D ur. Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika. Zagreb: Medicinska naklada.

12. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 8.lipnja 1987. u Zagrebu. Nakon srednjoškolskog obrazovanja u Klasičnoj gimnaziji u Zagrebu, pohađala sam od 2006 do 2007.godine Prirodoslovno-matematčki fakultet u Zagrebu, smjer Biologija i kemija. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam u akademskoj godini 2007/2008. Tijekom školovanja na fakultetu bila sam aktivna članica hrvatske udruge studenata medicine (CroMSIC) u sklopu koje sam sudjelovala u raznim projektima. U 2012. godini bila sam na razmjeni studenata u Tunisu, gdje sam provela mjesec dana na odjelu neurologije u bolnici Charles Nicolle. Aktivno se služim engleskim jezikom u govoru i pismu.