

נירופתיה פריפרית עקב טיפול כימי

שרונה פלדמן

פריפרית חמורה, ולטבול מפגיעה משמעותית ובלתי הפיכה בתפקודם היומיומי. כיום אין תרופה אשר בכוחה למנוע או לרפא נירופתיה פריפרית, והפתרונות המוצעים לסובלים מהתופעה הם סימפטומטיים בלבד ויעילותם אינה מלאה. תפקידו של הצוות המטפל לדעת ולזהות את הסימנים של נירופתיה פריפרית, ולהדריך את המטופל לדווח עליהם על מנת למנוע החמרה ופגיעה בלתי הפיכה באיכות חייו.

הטיפול הכימי אשר תורם להישרדותם של חולי סרטן רבים, יכול גם לגרום לנכות ולירידה משמעותית באיכות החיים. נירופתיה פריפרית היא תופעה שכיחה יחסית בחולי סרטן המטופלים בכימותרפיה הגורמת לנזק עצבי, לירידה בתחושה ולסימפטומים שונים, אשר במרבית המקרים מתבטאים בגפיים עליונות ותחתונות. חולים אשר סבלו עוד קודם מהתופעה עלולים לפתח נירופתיה

סקירת ספרות

מנירופתיה פריפרית (Malik & Stillman, 2008). שכיחות הופעת הנירופתיה הפריפרית בכלל חולי הסרטן עקב טיפול כימי נעה בין 20% ל-100% (Lavoie-Smith et al., 2008), ויכולה לבוא לידי ביטוי כבר במהלך קבלת הטיפולים ב-30% עד 40% מהם (Maloney, 2009). שכיחותה של התופעה בצורתה החמורה נעה בין 3%-7% בחולים המטופלים בתרופה כימותרפית מסוג אחד, ועד 38% בטיפול הכולל שילוב של מספר תרופות (Visovsky, Collins, Abbott, Aschenbrenner, & Hart, 2007).

אוכלוסיית החולים העיקרית הנמצאת בסיכון לפתח את התופעה בצורתה החמורה יותר היא חולי הסוכרת, מכיוון ש-37%-59% מהם כבר סובלים מנירופתיה סוכרתית (Visovsky, Meyer et al., 2007). נירופתיה פריפרית יכולה להופיע גם לאחר טיפול כימותרפי יחיד, במיוחד כאשר קיימת פגיעה עצבית קודמת, למשל בחולים הסובלים מסוכרת, בנירופתיה תורשתית או בקרב צרכני אלכוהול (Quasthoff & Hartung, 2001), ובמטופלים החולים במחלות של רקמת החיבור כגון: דלקת מפרקים שגרונת, זאבת, Sjogren's syndrome (Wickham, 2007). אטיולוגיות נוספות של נירופתיה פריפרית כוללות: חוסר בויטמיני B (בעיקר B12), HIV ומחלה של כלי הדם ההיקפיים - Peripheral vein disease (Lavoie-Smith et al., 2008) ותרופות שונות: Colchicine, Isoniazid, Hydralazine, Metronidazole, Lithium, Phenytoin, Cimetadine, Amiodarone, Amitriptyline (Wickham, 2007).

קבוצת סיכון נוספת היא נשים לאחר טיפול כימותרפי עקב סרטן

נירופתיה פריפרית (Peripheral Neuropathy) היא למעשה נזק עצבי המוביל לליקוי בהולכה העצבית, כאשר בדרך כלל הפגיעה היא סימטרית בשני צידי הגוף (American Cancer Society, 2008; Visovsky, Meyer, Roller, & Poppas, 2007; Wickham, 2007). המנגנון המדויק בו נוצרת הפגיעה העצבית אינו ברור עדיין, והנזק הנגרם לתאי העצב שונה ותלוי בסוג הכימותרפיה הניתנת. התרופות הכימותרפיות רעילות לאקסונים ולתאי עצב, ופוגעות בהולכה העצבית ובירידה ביכולת הרפלקסים. במצב זה מערכת העצבים המרכזית מקבלת אותות לא תקינים, בנוסף להעצמה של תחושת הכאב (Lavoie-Smith, Beck, & Cohen, 2008). התופעה יכולה להשפיע על עצבים מוטוריים, סנסוריים ואוטונומיים (Maloney, 2009), וברוב המקרים הנזק העיקרי נגרם לעצבים ההיקפיים בגפיים העליונות והתחתונות (Visovsky, Meyer, et al., 2007; Wickham, 2007). הסימפטומים הראשונים בדרך כלל מתבטאים בבהונות הרגליים, ורק לאחר מכן בכפות הידיים וידועים בשם Hand & Foot Syndrome (Lavoie-Smith et al., 2008). גילויין של תרופות כימותרפיות חדשות תורם לעליה בהישרדות החולים מצד אחד, אך מצד שני גם מעלה את הסיכוי שחלק מהם יטופלו בתרופות רעילות למערכת העצבים (נירוטוקסיות) ויסבלו

שרונה פלדמן – BA, RN, מתאמת הטיפול בחולי סרטן ראש-צוואר, מכון הקרינה, המרכז הרפואי ע"ש שיבא, תל השומר
sharonafe@sheba.health.gov.il

(Visovsky, 2003; Lavoie Smith et al., 2008). בעוד שתרכובות פלטינום גורמות בעיקר נירופתיה סנסורית ועקב כך כאבים, אחרות כגון vincristine ו-paclitaxel יכולות לגרום נירופתיה משולבת עם מערכת העצבים האוטונומית (Quasthoff & Hartung, 2001). בטבלה 2 מסווגות התרופות הכימותרפיות על פי סוג הנירופתיה היכולה להיגרם כתוצאה מהטיפול בהן.

סוג הנירופתיה	התרופה הכימית
סנסורית	Thalidomide, Platinum drugs, Taxanes, Misonidazole, Bortezomib, Procarbazine, Etoposide
סנסורית-מוטורית	Suramin, Vincristine, Cytarabine, Hexamethylmelamine
אוטונומית	Docetaxel, Vincristine
עצבים קרדיאליים	Vincristine
אקוטית	Oxaliplatin

(Wickham, 2007)

דרכי מניעה וטיפול בנירופתיה פריפרית

ניתן להפחית מהפגיעה הפוטנציאלית של התרופה הנירוטוקסית על ידי מתן איטי שלה דרך הוריד. הפחתת המינון של התרופה עשויה אף היא להועיל במניעת ההופעה של נירופתיה פריפרית, אולם יכולת הריפוי של התרופה עלולה להיפגע (Quasthoff & Hartung, 2001; Visovsky, Collins et al., 2007; Visovsky, Meyer et al., 2007).

כיום אין בנמצא תרופה אשר הוכחה כמונעת או מרפאת נירופתיה פריפרית שנגרמה בעקבות טיפול כימותרפי, והפתרונות המוצעים הינם סימפטומטיים ועילים בחלק

מהחולים בלבד (Maloney, 2009). מתן סידן, מגנזיום, glutathione, ויטמין E, α lipoic, glutamate, glutamine, xaliproden, amifostine, ועוד, לשם מניעה והפחתה של נירופתיה עקב מתן של תרכובות פלטינום ו-Taxanes, לא הוכחו כיעילים באופן מובהק (טליאנסקי, 2007; Wickham, 2007). הטיפול הסימפטומטי לנירופתיה פריפרית כולל תרופות ממשפחות רבות ושיטות טיפול שונות (Wickham, 2007; Bokhari, 2009; Visovsky, Collins et al, 2007). לטיפול בכאב הנירופתי אין תקן זהב ותרופות ממשפחות שונות נמצאות בשימוש, כאשר שילוב ביניהן רווח ונמצא יעיל יותר מאשר מתן תרופה מסוג אחד בלבד (Maloney, 2009; NICE Guidelines, 2010; Simpson et al., 2010).

השד. נמצא ששכיחות כאב נירופתי בקבוצה זו נע בין 20% ל-50% (Bokhari & Sawatzky, 2009). סימפטומים שונים של נירופתיה פריפרית תועדו ב-60% מהחולים אשר טופלו בתרופות כימותרפיות ממשפחת ה-Taxanes, אשר בדרך כלל ניתנות לחולות אלו (Edwards-Wampler, 2006).

בטבלה 1 מוצגות דרגות וסוגי הנירופתיות השונות. הפגיעה הסנסורית מתבטאת בחוסר או שינוי בתחושה, כגון: דגדג, נמלול או עקצוץ בעור, כאבים בעלי אופי דוקר, חד, כמו זרם חשמלי או שריפה. בנוסף, יכולה להיות רגישות לטמפרטורה ולחץ, ובמקרים קשים פגיעה בתפקוד ה-ADL (Activities of daily living) וכאבים עזים המצריכים טיפול אנלגטי קבוע, שלעתים משולב עם אופיואידים (Visovsky, Collins et al., 2007). הסימפטומים הקשורים לפגיעה בעצבים המוטוריים כוללים: הפרעות בתפקוד הפיזי ובניעות של הגפיים העליונות והתחתונות; קשיים במוטוריקה עדינה כמו כפתור בגדים וכתיבה; חולשה ובמקרים קשים חולשת שרירים ו/או ביטול רפלקסים גדיים; בעיות בשיווי המשקל ובצורת ההליכה (Wickham, 2007). סימפטומים עקב הפגיעה בעצבים האוטונומיים כוללים: עצירות, קושי בבליעה, קושי בהטלת שתן ובתפקוד המיני, שינויים בלחץ הדם, הפרעות בקצב הלב וכשל של אברים בגוף. סימפטומים אלה גורמים לירידה באיכות החיים (ספיר וסמית, 2002; Edwards-Wampler, 2006; Kaley & DeAngelis, 2009; Lavoie Smith et al., 2007; Maloney, 2009; Visovsky, Meyer et al., 2008).

סוג הנירופתיה	דרגה I	דרגה II	דרגה III	דרגה IV
מוטורית	אסימפטומטית; מזוהה באמצעות בדיקה בלבד	חולשה המפריעה לתפקוד אך לא ב-ADL	חולשה המפריעה ל-ADL; נחוצה עזרה בהליכה (תמיכת אדם נוסף, מקל, הליכון)	סיכון חיים; שיתוק
סנסורית	אסימפטומטית; אובדן רפלקסים גדיים עמוקים או נמלול/עקצוץ שאינם מפריעים לתפקוד	שינוי סנסורי או נמלול/עקצוץ אשר מפריעים לתפקוד אך לא ב-ADL	שינוי סנסורי או נמלול המפריעים ל-ADL	נכות

(Wickham, 2007)

הסימפטומים יכולים להימשך זמן קצר, או להפוך לכרוניים (סימפטום כרוני הוא סימפטום הנמשך למעלה משישה חודשים). משך הופעת הסימפטומים תלוי במספר גורמים: מחלות רקע, גיל המטופל, סוג, תכיפות ומינון בודד וכולל של התרופה הכימותרפית (American Cancer Society, 2008; Maloney, 2009; Wickham, 2007). התרופות הכימותרפיות שלהן פוטנציאל גבוה לגרום נירופתיה פריפרית הן תרופות ממשפחת ה-Taxanes (paclitaxel, docetaxel), תרכובות פלטינום כגון: cisplatin, oxaliplatin, וממשפחת Antimetabolites כגון: 5FU, Hydroxyurea. תרופות נוספות היכולות לגרום לנירופתיה פריפרית הן תרופות ממשפחת האלקלואידים הצמחיים ותרופות ממשפחת Alkylating Agents

פריפריית הינה תופעת לוואי פוטנציאלית של כימותרפיה מסוימת ולהבנת השלכותיה (Kaley & DeAngelis, 2009). בנוסף לפגיעה בתפקוד הפיזי והירידה באיכות החיים, יש לה השלכות הקשורות בהישרדות המטופל. במידה והתופעה מופיעה בתקופת הטיפול, לעתים יש הכרח בהפחתת מינון התרופה ואף עיכוב או הפסקת הטיפול כולו. דבר שעלול לפגוע בתהליך הריפוי ובפרוגנוזה של המטופל (Oestreicher, 2007; Visovsky, Collins et al., 2007). המטרה החשובה ביותר באומדן של נירופתיה פריפריית, היא לקבוע עד כמה חמורה הפגיעה ב-ADL. מאחר שהכלים לאומדן התופעה אינם מבוססים דיים מדעית וחסרים את הרגישות לאיתור נירופתיה מוקדמת, כולל כאב, יש לדעת מהם הסימנים והסימפטומים של התופעה כדי לנטר ולאמוד אותה כראוי (Wickham, 2007). יש לבצע אומדן בסיס ואומדן חוזר לפני כל טיפול כימותרפי. בשלב הראשון השיטה המהימנה והרגישה ביותר לזהות את התופעה היא לבצע אנמנזה מלאה הכוללת מחלות רקע, טיפול תרופתי וסימפטומים מהם החולה סובל, עם דגש בשאלות על סימפטומים של נירופתיה פריפריית כגון: נמנום ועקצוץ של בהונות ואצבעות, כאב וחולשה דיסטלית (Kaley & DeAngelis, 2009). לאחר שזוהתה התופעה, יש לבצע אומדן קפדני ולהדריך את החולים הללו בנושאים של מניעת נפילות, בטיחות סביבתית, הגנה מפני טמפרטורות קיצוניות ופציעות. לחולים אשר סבלו

תרופות ממשפחת האופיואידים, אנטי דכאונות ממשפחת הטרזיקליים, אנטי פרוכוסיות, NSAID's, וקרמים מקומיים (capsaicin), לא הוכחו כיעילות באופן מובהק (Attal, 2006; Wickham, 2007). שיטות כגון: ביופידבק, אקופונקטורה, פיזיותרפיה, ריפוי בעיסוק, Spinal, Pulsed infrared light therapy, ועוד, עדיין לא נחקרו באופן מדעי ונדרש מחקר נוסף אשר יתמוך בממצאים. רוב הממצאים פורסמו על סמך מקרים יחידים, או מחקרים שכללו קבוצות חולים קטנות מכדי להוכיח יעילות מובהקת (American Cancer Society, 2008; Maloney, 2009; Visovsky, Collins et al., 2007; Visovsky, Meyer et al., 2007). לעתים קרובות ההחלמה מנירופתיה פריפריית אינה מלאה ונדרש זמן רב עד לחזרה לתפקוד מלא, אם בכלל. השיקול המנחה הוא היתרון שבטיפול הכימותרפי, לעומת המוגבלות והירידה באיכות החיים של המטופל (Kaley & DeAngelis, 2009).

השלכות לסייעוד

נירופתיה פריפריית בחולים המקבלים טיפול כימותרפי הינה תופעה שכיחה הפוגעת באיכות חיי המטופל, אך אינה מזוהית כראוי על ידי הצוות המטפל והחולים גם יחד (Visovsky, Meyer et al., 2007). יש חשיבות לעירנותו של הצוות המטפל, לכך שניירופתיה

מערכת עירו רב זרועית משולבת TEVADAPTOR® לביטחון מושלם

בטבע מאמינים שמגיע לך לטפל במטופלייך תוך ידיעה שלא קיים כל חשש לבריאותך ולביטחון האישי שלך. בכדי להבטיח את ביטחונך האישי בפני חשיפה לתרופות ציטוטוקסיות יש להקפיד על סטנדרט גבוה של הגנה במהלך כל שלבי התהליך.

השימוש באוקטופוס משולב ב- TEVADAPTOR מבטיח לך זאת באופן מושלם.



TEVADAPTOR®
When Safety and Simplicity Click

TEVA

Edwards-Wampler, M. (2006). The functional implications of Taxane-induced neuropathy, dissertation research, breast cancer research program, university of California, San-Francisco. Retrieved on: http://www.cbcrp.org/RESEARCH/ PageGrant.asp?grant_id=3795

Kaley, T. J., & DeAngelis, L. M. (2009). Therapy of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *British Journal of Haematology*, 145, 3-14.

Lavoie-Smith, E. M., Beck, S. L., & Cohen, J. (2008). The total neuropathy score: a tool for measuring chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Oncology Nursing Forum*, 35(1), 96-102.

Malik, B., & Stillman, M. (2008). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 8(1), 56-65.

Maloney, K. W. (2009). Nursing management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy - continuing education. *OncoLink - Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania*. Retrieved on: <http://www.oncolink.org/resources/article.cfm?c=16&s=59&ss=224&id=1010>

NICE Guidelines, (2010). Neuropathic pain: the pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. Retrieved on: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/11853/47271/47271.pdf>

Oestreich, P. (2007). Put evidence into practice to treat chemotherapy induced peripheral neuropathy. *ONS Connect*, 22(12), 24-25.

Quasghoff, S., & Hartung P. (2001). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of Neurology*, 249(1), 9-17.

Simpson, D. M., Schifitto, G., Clifford, D. B., Murphy, T. K., Durso-De Cruz, E., Glue, P., . . . Freeman, R. (2010). Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 74(2), 413-420.

Visovsky, C. (2003). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Investigation*, 21(3), 439-451.

Visovsky, C., Collins, M., Abbott, L., Aschenbrenner, J., & Hart, C. (2007). Putting evidence into practice: evidence-based interventions for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 11(5), 901-913.

Visovsky, C., Meyer, R. R., Roller, J., & Poppas, M. (2007). Evaluation and management of peripheral neuropathy in diabetic patients with cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing*, 12(2), 243-247.

Wickham, R. (2007). Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a review and implications for oncology nursing practice. *Clinical Journal of Advanced Nursing*, 11(3), 361-375.

כבר מנירופתיה פריפרית ובעיקר לחולי סוכרת, יש פוטנציאל גבוה לפתח נירופתיה פריפרית חמורה, לכן, ניטור ערכי סוכר בגלוקומטר HbA1c-יסייעו באיזון הסוכר בדם והפחתת נירופתיה פריפרית ב-60% מהמקרים (Visovsky, Meyer et al., 2007). הדרכה ומתן מידע למטופל על הסימנים והסימפטומים האפשריים חשובה על מנת שיוכל לזהות את התופעה, ויש לציין שעליו לדווח על הופעתם לצוות המטפל (Maloney, 2009).

לסיכום

תופעת הנירופתיה הפריפרית שכיחה בקרב חולים המקבלים טיפולים כימותרפיים בתרופות ממשפחת ה-Taxanes, תרכובות פלטינום, אלקלואידים צמחיים ו-Alkylating Agents. התופעה לרוב אינה מזוהה על ידי המטופלים ואינה מטופלת דיה, הן על ידי החולים והן על ידי הצוות המטפל. התערבות סיעודית מומלצת או יעילה במידה סבירה למניעה או לטיפול בנירופתיה פריפרית עקב טיפול כימותרפי לא נמצאה עדיין, אך קיימים טיפולים סימפטומטיים פרמקולוגיים ואחרים היכולים להקל על חלק מהחולים. ביצוע אומדן וניטור של התופעה חשובים ביותר על מנת למנוע פגיעה שאינה הפיכה, אשר תגרור אחריה הידרדרות תפקודית של החולה. על הצוות המטפל להפעיל שיקול דעת בבחירת הטיפול המתאים ולהציעו לחולה על מנת לקדם ולשמר את איכות חייו.

רשימת מקורות

טליאנסקי, א. (2007). נירופתיה על רקע טיפולים כימותרפיים. *Israeli Journal of Neurology*, 18, נלקח מ: <http://www.medicalmedia.co.il/publications/ArticleDetails.aspx?artid=881&sheetid=36>

ספיר, ר., וסמית, א. (2002). מדריך למתן כימותרפיה ותרופות נלוות (מהדורה 3). ירושלים.

American Cancer Society, (Last Revised: 8/2008). Peripheral neuropathy caused by chemotherapy, American Cancer Society Internet site. Retrieved April 4, 2010 on: http://www.cancer.org/docroot/MBC/content/MBC_2_3x_Peripheral_Neuropathy_Caused_by_Chemotherapy.asp?sitearea=MBC

Attal, N., Cruccu, G., Haanpaa, M., Hansson, P., Jensen, T. S., Nurmikko, T., . . . Wiffen, P. (2006). EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain, *European Journal of Neurology*, 13, 1153-1169.

Bokhari, F., & Sawatzky, J.A.V. (2009). Chronic neuropathic pain in women after breast cancer treatment. *Pain Management Nursing*, 10(4), 197-205.

Ellen, M., Lavoie-Smith, E. M. L., Beck, S. L., & Cohen, J. (2008). The total neuropathy score: A tool for measuring chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Oncology Nursing Forum*, 35(1), 96-102.