

Léčivy indukované periferní neuropatie

Štefan Alušík¹, Zoltán Paluch^{2, 3}

¹Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví, Praha

²Farmakologický ústav 1. lékařské fakulty Univerzity Karlovy, Oddělení klinické farmakologie, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

³Vysoká škola zdravotnictví a sociální práce sv. Alžbety v Bratislavě, Ústav sv. Jana N. Neumanna, Příbram

Článek podává souhrnný přehled léčiv, která jsou nejčastěji spojována s poškozením periferních nervů. Popisuje klinické aspekty poškození u jednotlivých skupin léčiv, diskutována je problematika mechanismu vzniku, predisponující faktory, vztah k dávce terapeutické i kumulativní, význam včasného rozpoznání nervového poškození i jeho reverzibilita. Autoři se domnívají, že neuropatie indukované léčivy jsou častější než se dosud traduje.

Klíčová slova: periferní neuropatie, léčiva, vakcíny.

Drug-induced peripheral neuropathies

The paper examines drugs of individual drug classes that are most likely to cause peripheral nerve injury. The authors describe the clinical features of injury in individual drugs as well as discuss the mechanism of injury, predisposing factors, relation to dose and cumulative dose, reversibility, and importance of early recognition of nerve injury. They suggest that drug-induced neuropathies are more frequent than currently believed.

Key words: peripheral neuropathies, drugs, vaccines.

Klin Farmakol Farm 2014; 28(3): 112–116

Úvod

Periferní neuropatie vzniká při poškození jakékoliv části periferního nervového systému. Jako polyneuropatie se označuje systémové poškození periferních nervů s klinickou manifestací převážně na distálních částech končetin (1). Názvy periferní neuropatie a polyneuropatie se často zaměňují; i když je termín periferní neuropatie pokládán za méně přesný (2), v literatuře se používá častěji. Prevalence periferní neuropatie v populaci je dle literatury v rozmezí od 2 % do 8 % a s věkem se zvyšuje (3, 4). Na jejím výskytu má svůj podíl zejména diabetes mellitus a dlouhodobé požívání nadměrných dávek alkoholu (tabulka 1). U diabetiků 2. typu prevalence bolestivé neuropatie dosahovala 26,4 % (5). Polyneuropatie vyvolané léčivy představovaly 2–4 % z celkového počtu všech neuropatií zjištěných v ambulantní praxi neurologického oddělení (6) a toto rozmezí se dále traduje v literatuře (7, 8). Podíl jednotlivých skupin léčiv na vzniku poškození periferních nervů uvádí graf 1 (9).

U periferních neuropatií dochází k poškození senzitivních, motorických nebo autonomních periferních nervů. Klinicky se senzitivní poruchy projevují nepříjemnými pocity, jako jsou brnění, píchání, bodání, pálení, znecitlivění, svědění a zejména bolest, která v pokročilých stádiích může být velmi intenzivní. Včasná stadia neuropatií mají obvykle typickou „stocking and glove“ distribuci (10). Tyto projevy obvykle předcházejí motorickým poruchám.

Tabulka 1. Příčiny periferních neuropatií

A. Získané
I. Infekce:
a) virové (HIV-AIDS, herpetické viry, Epstein-Barr virus atd.)
b) bakteriální (Lymeská borelióza, lepra, záškrt)
II. Nemoci:
a) endokrinní a metabolické (diabetes mellitus, hypotyreóza, porfyrie, amyloidóza)
b) deficit vitaminů (zejména skupiny B a vitamínu E)
c) chronické onemocnění jater a ledvin, chronická dialýza
d) systémová onemocnění pojiva (revmatoidní artritida, systémový lupus, sklerodermie atd.)
e) poškození cév (ateroskleróza, vaskulitidy, kryoglobulinemie) nádory (myelom, lymfomy, solidní nádory; Mechanismus účinku: útlak, infiltrace nervu, paraneoplastický projev)
III. Toxické poškození: alkohol, arzen, olovo, thalium, pesticidy, herbicidy, étery glykolu
IV. Léky
V. Fyzikální poškození/trauma: komprese nervu nebo poranění
B. Vrozené
Sem zařazujeme zejména všechny typy nemoci Charcot-Marie-Tooth, Tangierskou chorobu, Fabryho nemoc apod.

Motorické poruchy se projevují zejména svalovou slabostí. Šlachové reflexy jsou oslabené až nevýbavné. Při progresi onemocnění se dále objevují svalové křeče a dochází k poruchám koordinace svalů, ztrátě rovnováhy a poruchám chůze.

Při poruše autonomních nervů dochází k posturální hypotenzi, poruchám funkce urogenitálního systému, objevují se trávicí obtíže, pocení a poruchy srdečního rytmu, hypotermie, dochází k erektilní dysfunkci, atonii střev a močového měchýře.

Ostatní klinické symptomy při poškození jiných nervů (jako je ztráta sluchu, poruchy hlasu při

poškození inervace hlasivek, dušnost u poruchy kontraktility bránice), se projevují méně často (11).

Seznam léčiv, která mohou vyvolat periferní neuropatie, je rozsáhlý a neustále se rozšiřuje zaváděním nových účinných látek. Mechanismus, kterým léčiva vyvolávají poškození periferních nervů, není detailně objasněn, ale výzkum v této oblasti přináší nové poznatky (12–15). V patogenezi nervového poškození je významná úloha připisována cytokinové síti a zejména cytokinům TNF-alfa, IL-1beta, IL-6 a chemokinu CCL2 (16).

Některá léčiva mají přímý toxický efekt na neurony, kdežto jiná působí nepřímo, vy-

volávají imunitní reakci vedoucí k zánětu nervu a jeho poškození (např. ipilimumab). Různé látky působí na různé anatomické oblasti nervu:

- ganglion zadních kořenů (přípravky obsahující platinu, paklitaxel, vinca-alkaloidy, bortezomib),
- mikrotubuly (taxany, vinca-alkaloidy, bortezomib),
- iontové kanály (oxaliplatinu),
- myelin (taxany, vinca-alkaloidy, bortezomib),
- mitochondrie (taxany, vinca-alkaloidy, sloučeniny platiny, bortezomib),
- drobná nervová vlákna (taxany, vinca-alkaloidy, bortezomib).

Léčiva používaná v léčbě nádorů

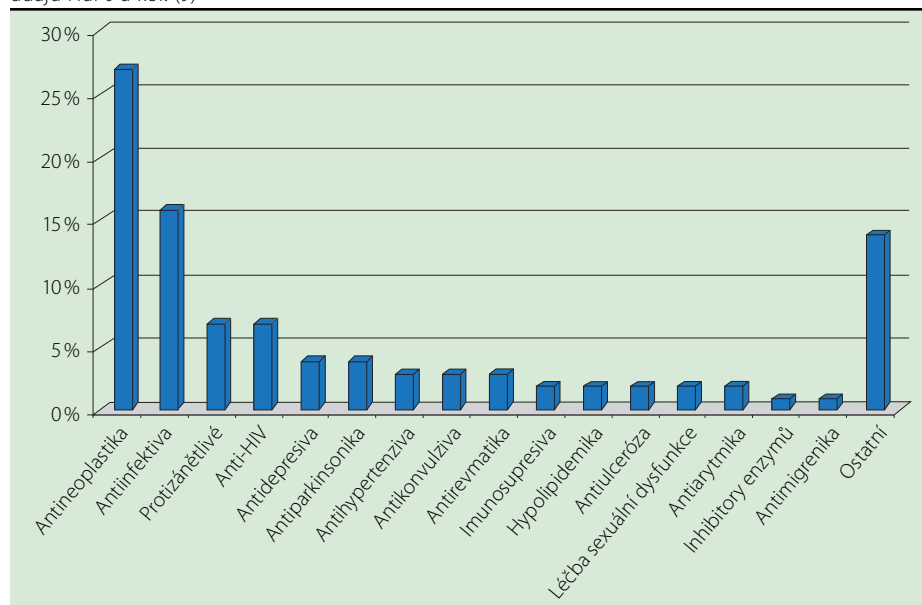
Léčiva používaná v léčbě nádorů působí periferní neuropatie poměrně často. Obvykle se jedná o bolestivou senzitivní nebo senzomotorickou neuropatii s nebo bez postižení autonomního nervového systému. Neuropatie po onkologické léčbě jsou nepříjemnou a obtížně léčitelnou komplikací. Velkou pozornost proto vzbudila nedávno publikovaná práce o duloxetinu (antidepresivum), který snižoval neuropatickou bolest u více než poloviny pacientů (17). Nejlepší účinek vykazoval při léčbě polyneuropatie vzniklé po podávání oxaliplatinu, méně po taxanech.

Thalidomid působí neuropatii velmi často. Většina studií uvádí, že u pacientů s nově diagnostikovaným myelomem léčených thalidomidem vznikne neuropatie až u 55 % (18), z toho u 10 % v těžké formě. Výskyt a závažnost thalidomidem indukované neuropatie závisí na dávce a také na délce terapie. Obvykle se objevuje až po několika měsících léčby. Některé studie uvádějí, že periferní neuropatie se vyskytuje až u 75 % pacientů s myelomem, kteří jsou thalidomidem léčeni déle než 12 měsíců. Může se objevit i dříve, do 14 týdnů od zahájení léčby. Neuropatie začíná jako bolestivé parestezie a poruchy citlivosti a onemocnění často postihuje všechny čtyři končetiny. Motorické poškození se objevuje až později. Poškození jsou většinou trvalá, jen u čtvrtiny pacientů dojde po přerušení léčby k úpravě během 4–6 let. Pokud vznikne neuropatie v průběhu léčby, „zlatým standardem“ je redukce dávky (19).

Při léčbě lenalidomidem (strukturální analog thalidomidu) se periferní neuropatie vyskytuje méně často.

Bortezomib vyvolává neuropatii velmi často; postihuje kolem 40 % léčených pacientů. Jedná se většinou o senzitivní formu. Výskyt

Graf 1. Zastoupení jednotlivých lékových skupin na periferních neuropatiích vyvolaných léky. Podle údajů Hur J a kol. (9)



závisí na celkové dávce, ale i na způsobu aplikace. Neuropatie se objevovala asi po 15 týdnech léčby, když pacient dostal dávku celkem 26 mg/m², a výskyt neuropatie se zvyšoval až do celkové dávky 42–45 mg/m². U pacientů s čerstvě diagnostikovaným myelomem při nitrožilním podávání 2x týdně se neuropatie vyskytovala u 64–70 % pacientů, z toho u 16 % z nich šlo o závažné formy. Při aplikaci 1x týdně i.v. výskyt neuropatie významně klesl, přičemž výskyt závažných forem poklesl na 8 % (20) a při subkutánním podávání přípravku došlo k poklesu až na 6 % (21). Neuropatie je obvykle reverzibilní a k úpravě stavu dochází za několik měsíců po přerušení léčby (22). Vyšší riziko ireverzibilního poškození je u pacientů, kteří mají lehkou formu neuropatie již před zahájením léčby (22). Zajímavé je, že kombinace thalidomidu s bortezomibem výskyt neuropatie nezvyšovala, jak by se dalo předpokládat.

Taxany

Periferní neuropatie vyvolané taxany jsou obvykle senzitivní. Jejich vznik v průběhu léčby často bývá důvodem k redukcí dávek podávaného docetaxelu, respektive paklitaxelu, nebo až k přerušení podávání těchto látek (23, 24). Riziko vzniku neuropatie se zvyšuje, pokud se dávka aplikuje častěji a v kratších intervalech. Často bývá postižen i autonomní nervový systém; klinická manifestace zahrnuje posturální hypotenzi, arytmie, střevní obstrukci. Polyneuropatie po taxanech jsou obvykle reverzibilní a často vymizí za několik měsíců po ukončení léčby (25). Také nebyla zjištěna žádná korelace mezi neuropatií a klinickými

výsledky léčby onkologického onemocnění (26). K periferní neuropatii dochází častěji u geneticky predisponovaných jedinců (27). Cabazitaxel je jiný taxan a ixabepilón a eribulin mají podobné farmakologické vlastnosti jako taxany. Neuropatie po eribulinu přetrvávala u čtvrtiny pacientů ještě 9 měsíců po ukončení léčby (28).

Soli platiny

Cisplatinu je přípravkem první generace platinových látek a používá se v léčbě nádorů již od roku 1978 (29). Neuropatie se objevuje až u 50 % léčených pacientů (30). Způsobuje senzitivní neuropatie, které jsou obvykle reverzibilní, ale k restituci dochází až za delší dobu, někdy déle než za rok. Riziko nervového poškození se zvyšuje, pokud kumulativní dávka převyšuje 300 mg/m² (31). Poškození vegetativního nervového systému se projevuje posturální hypotenzí; kromě toho je cisplatinu značně ototoxická.

Oxaliplatinu je léčivem třetí generace platinových přípravků a je značně neurotoxická, projevy postižení má 90 % pacientů. Už za několik hodin po podání infuze se u pacientů objevují senzitivní poruchy na končetinách, které se zhoršují v chladu. Obtíže obvykle vymizí za několik hodin až dní. Někdy se objevují svalové křeče, které mohou vést ke ztrátě senzomotorické koordinace. Tato poškození se obvykle upravují za 4–6 měsíců po ukončení léčby (32).

Carboplatinu je léčivem druhé generace platinových přípravků. Při léčbě carboplatinou se, oproti cisplatině, udává nižší výskyt polyneuropatie (33).

Vinca-alkaloidy

Jsou to látky původně izolované z rostliny *Catharanthus roseus* (dříve *Vinca rosea*). Vinca alkaloidy (vinkristin, vinblastin, vindesin a vinorelbin) patří k léčivům, která nejčastěji vyvolávají periferní senzomotorickou neuropatii. Vážou se na alfa- a beta-tubulin a inhibují formaci mikrotubulů. Klinické projevy poškození mohou být pestré: zpočátku se manifestuje parestéziemi a mrtvěním prstů, hlavně palců. Později se kromě obvyklých projevů mohou objevit poruchy chůze, chraptivý hlas, závratě, nystagmus, poruchy sluchu, posturální hypotenze, obstrukce, ileus, atonie močového měchýře s močovou retencí. Poškození je závislé na dávce a je obvykle reverzibilní po přerušení léčby (34, 35). U dospělých pacientů se neuropatie může objevit už při kumulativní dávce 5–6 mg vinkristinu, riziko vzniku se zvyšuje po podání celkové dávky 15–20 mg. Neuropatie po vinblastinu jsou méně časté než po vinkristinu (35).

Fludarabin, nelarabin

Obě látky ze skupiny tzv. antimetabolitů vyvolávají periferní neuropatie. Neurotoxická fludarabinu je závislá na dávce a závažné jsou zejména projevy toxického poškození centrálního nervového systému (36, 37, 38). Při zvýšení dávky zhruba na čtyřnásobek (96 mg/m²/den) se projevy toxického poškození CNS manifestovaly u 36 % pacientů. Vyvolané periferní neuropatie jsou obvykle reverzibilní.

Periferní neuropatie u nelarabinu jsou poměrně časté (39). Při doporučené dávce pro dospělé 1,5 g/m² byla incidence periferní neuropatie 21 %, v jiné studii v souboru 103 pacientů mělo senzitivní neuropatii 13 pacientů, motorickou 7 pacientů a nespecifikovanou 5 pacientů (40, 41). Polyneuropatie po nelarabinu jsou někdy trvalé.

Ostatní

Celá řada dalších přípravků používaných v onkologii může vyvolat periferní neuropatii, např. bevacizumab, chlorambucil, etoposid, hydroxyurea, pemetrexed, temozolomid a jiné.

Léčiva používaná při infekčních onemocněních

Antibiotika a chemoterapeutika

Linezolid (syntetické antibiotikum ze skupiny oxazolidinonů) může vyvolat periferní neuropatii, zejména je-li podáván dlouhodobě (42). K úpravě stavu dochází obvykle po přerušení léčby. Neuropatie byly pozorovány

během léčby fluorochinolony (ciprofloxacin), aminoglykosidy (gentamicin), vankomycinem a sulfamethoxazolem. Zcela nedávno vydala americká FDA (Food and Drug Administration) varování týkající se fluorochinolonů (levofloxacin, ciprofloxacin, moxifloxacin, norfloxacin, ofloxacin) a jejich používání ve vztahu k periferní neuropatii (43). Nitrofurantoin může vyvolat i těžké formy neuropatií, které jsou někdy ireverzibilní. Vyskytují se hlavně u dlouhodobé terapie tímto léčivem a objevují se obvykle po 2–3 měsících trvání léčby (44).

Podávání antituberkulotika isoniazidu může vyvolat deficit pyridoxinu (vitaminu B₆) a zapříčinit tak vznik periferní neuropatie (45). Ethionamid a ethambutol také mohou vyvolat periferní neuropatii. Neuropatie je obvykle úplně nebo částečně reverzibilní a odeznívá obvykle za rok po ukončení léčby. Poněkud odlišná je situace u dapsonu (46). Při jeho užívání se častěji popisuje neuropatie motorická než senzitivní, ale obě formy se mohou vyskytovat simultánně. Objevují se obvykle při prodloužené léčbě (1–3 roky). Ve vztahu k dávce je neuropatie popisována při kumulativní dávce od 25 g až po 600 g.

Antivirotika

Ze skupiny antivirotik je na prvním místě nutno uvést nukleosidové inhibitory HIV reverzní transkriptázy, které jsou značně neurotoxické. Didanosin způsobuje častou a závažnou neuropatii, i když v novějších studiích je popisována méně často, než se předpokládalo z výsledků získaných během klinického zkoušení ve fázi I. V klinických studiích postihuje 12–34 % pacientů, objevuje se po podání vyšších dávek a pokud léčba trvá minimálně 4 měsíce (47). Je reverzibilní po vysazení léčby.

Tenofovir zvyšuje riziko neuropatie tím, že zvyšuje dostupnost didanosinu. Stavudin vyvolává neuropatie v závislosti na dávce a postihuje kolem 20 % pacientů v klinických studiích (48). Riziko vzniku neuropatie se zvyšuje s počtem dalších současně aplikovaných léčiv (48). Ze skupiny inhibitorů HIV proteáz je výskyt neuropatie méně častý u saquinaviru (jen u cca 4 %), naproti tomu ritonavir vyvolává bukální nebo periferní neuropatii až u čtvrtiny léčených; ale tyto poruchy vymizí, i když pokračujeme v léčbě (49). Etravirin, nenukleosidový inhibitor transkriptázy, je z pohledu vyvolání neuropatie nejméně rizikový; u léčených pacientů se neuropatie vyskytovala u 4 %, v placebové skupině u 2 % pacientů (50). Periferní neuropatie jsou popisovány i po podávání

interferonu alfa, ribavirinu a telbivudinu a dalších léčiv.

Kardiovaskulární léčiva

Statiny

Nedlouho po zavedení statinů do léčby se začaly objevovat popisy kazuistických pozorování o poškození periferních nervů po podávání těchto léčiv. Předpokládalo se, že statiny indukovaná periferní neuropatie je relativně vzácná (51). Gaist uvádí, že na 10 000 osob léčených statiny po dobu jednoho roku připadá 4,5 pacienta se statinem indukovanou periferní neuropatií (52). Dnes se odhaduje, že až 10 % léčených osob má lehkou formu periferní neuropatie. V prospektivní tříleté studii bylo zjištěno, že laboratorním vyšetřením lze detekovat poškození nervů vždy, pokud léčba trvá déle než 2 roky, i když je klinicky asymptomatické (53). V nedávno publikované americké studii bylo prokázáno, že u pacientů léčených statiny byla prevalence polyneuropatie mnohem vyšší než ve skupině nemocných, kterým statiny podávány nebyly (23,5 % vs. 13,5 %) (54).

Periferní neuropatie byly pozorovány i po podávání fibrátů včetně gemfibrozilu (55). Většinou jsou také reverzibilní.

Z antiarytmik vyvolává periferní neuropatii flekainid (56), amiodaron (57) a disopyramid (58). Neuropatie po flekainidu je obvykle reverzibilní po ukončení léčby, někdy postačuje i snížení dávky. Neuropatie se po amiodaronu objevuje v průběhu dlouhodobé léčby; podobně také u disopyramidu: někdy až roky po zahájení léčby a symptomy přetrvávají ještě měsíce po ukončení léčby. Polyneuropatie jsou popisovány i po dronedaronu, který měl nahradit toxický amiodaron (59).

Ze skupiny antihypertenziv byla periferní neuropatie popisována nejčastěji u kaptoprilu, ale také u ostatních inhibitorů angiotenzinkonvertázy (ACE). V porovnání s ostatními nežádoucími účinky se vyskytuje zřídka. Vazodilatátor hydralazin vyvolává neuropatii deplecí pyridoxinu (60).

Antirevmatika

Prakticky všechny skupiny antirevmatik mohou vyvolat periferní neuropatii, největší potenciál k tomu má leflunomid (61, 62). Vznik neuropatie je postupný, nejdříve se projevují senzitivní symptomatologií, později jsou poškozeny i motorické nervy. První projevy se mohou objevit už na začátku léčby, ale také i po několika letech. Po vysazení leflunomidu

trvá delší čas, než se poškození upraví; někdy je však trvalé.

V USA se v léčbě revmatických chorob může používat i thalidomid, ale jen u zvláštních indikací a ve zvláštním režimu. Z klasických antirevmatik vyvolávaly periferní neuropatie penicilamin (63), soli zlata (64) a hydroxychlorochin (65), z nových celá skupina biologických přípravků, zejména antagonisté TNF-alfa (66, 67, 68). Zcela ojediněle mohou neuropatii vyvolat i nesteroidní antirevmatika a bisfosfonáty. Allopurinol používaný v terapii dny vyvolává neuropatii poměrně zřídka (69); naproti tomu kolchicin, podávaný dlouhodobě ve stejné indikaci, ji způsobí mnohem častěji (70).

Neuropsychotropní látky

Ze skupiny antidepresiv, která mají schopnost vyvolat periferní neuropatii, je nejznámější amitriptylin. I když se tato látka ve vztahu k periferním nervům všeobecně pokládá za netoxickou, sporadicky se v literatuře objevují popisy jejich poškození amitriptylinem. Obvykle šlo o užívání vysokých dávek nebo prolongovanou léčbu, i když k neuropatii docházelo i při používání obvyklých terapeutických dávek (71, 72).

Fenytoin obvykle vyvolává senzitivní neuropatii. K postižení dochází většinou při dlouhodobé léčbě, ale je popsán i subakutní průběh nebo dokonce průběh akutní, který se vyvinul za několik hodin po podání fenytoinu (73, 74, 75). Fenelzin ze skupiny inhibitorů monoaminoxidázy se používá zřídka, a to v léčbě refrakterních depresí. Má podobnou chemickou strukturu jako hydralazin a izoniazid a podobně jako tato léčiva také ovlivňuje metabolismus pyridoxinu. Neuropatie je popisována jako typická toxická se senzomotorickým axonálním postižením s predominantní senzitivní manifestací (76, 77).

Imunosupresiva

Z imunosupresiv je neuropatie nejčastěji popisována u takrolimu, méně často u cyklosporinu. Takrolimus je makrolidové antibiotikum, které suprimuje buněčnou i humorální imunitní odpověď. Používá se hlavně v transplantační medicíně, kde se podává v relativně vysokých dávkách. Mechanismus působení se vysvětluje inhibicí kalcineurinu. Neurotoxicita je u léčených osob relativně častá. Takrolimus poškozuje jak centrální nervový systém, tak i periferní nervy. Periferní neuropatie má často závažnou formu a napodobuje chronické zánětlivé demyelinizační onemocnění

ní (78, 79). Zdá se, že podobné léčivo sirolimus má nižší neurotoxický potenciál (80). Popis neuropatie po cyklosporinu se v literatuře objevuje celkem ojediněle (81, 82). Příčinná souvislost se někdy obtížně prokazuje, zejména když několik faktorů schopných vyvolat neuropatii působí současně (83).

Jiné

Neuropatii mohou vyvolat i jiná léčiva, a to buď přímo, nebo nepřímo. Je to např. metformin, který ji vyvolává v důsledku nedostatku vitamínu B₁₂ (84). Při chronickém podávání metforminu trpí jeho nedostatkem až třetina léčených pacientů. Neuropatie se často chybně přisuzuje diabetu. Na druhé straně pyridoxin vyvolává neuropatie nejen při jeho nedostatku, ale i při předávkování (85).

Z minerálů mohou neuropatii vyvolat selen a zinek. Selen bývá součástí přípravků podávaných profylakticky (86, 87), i když jejich účinnost není prokázána. K postižení periferních nervů dochází také při lokální aplikaci různých přípravků na kůži nebo ústní sliznici. Nedávno vzbudily pozornost intoxikace, ke kterým docházelo používáním fixačních krémů na zubní protézy, které obsahovaly zinek (88). Při předávkování zinkem se objevují brnění, bolesti a necitlivost v končetinách. Zinek vyvolává depleci mědi a nedostatek mědi poškozuje centrální i periferní nervový systém. Ve Francii byly proto v roce 2010 zakázány všechny druhy zubních krémů obsahujících zinek (89).

V posledních letech se také hojně diskutuje o různých typech nervového poškození v souvislosti s očkováním (90). Ojediněle byly popsány případy Guillain-Barré syndromu (91), ale příčinná souvislost se stanovuje obtížně. Příčinná souvislost byla prokázána při očkování proti prasečí chřipce (A H1N1) v USA v letech 1976/77. U současných protichřipkových vakcín je riziko vzniku tohoto syndromu ve studiích statisticky nevýznamné nebo extrémně nízké, a to 1 onemocnění na 1 000 000 očkovaných (92).

Závěr

Typický současný pacient bývá vyššího věku, je polymorbidní a užívá řadu léčiv. U seniorů se prevalence polyneuropatie prudce zvyšuje a ve věkové skupině 85 let a starší dosahuje 54 % (93). U většiny z nich není příčina neuropatie určena. Autoři se domnívají, že podíl léčiv na vzniku neuropatie je daleko vyšší než se dosud traduje. Včasná diagnostika i léčba přitom může zabránit ireverzibilnímu nervovému poškození a následnému zhoršení kvality života pacienta.

Je proto důležité být dostatečně a správně informován a o této možnosti uvažovat vždy, pokud pacient užívá potenciálně neurotoxický lék a pro neuropatii nemáme jiné vysvětlení.

Literatura

1. Ehler E. Polyneuropatie – klasifikace, diagnostika, terapie. Practicus 2012; 8: 17–21.
2. Rutkove SB. Overview of polyneuropathy. (updated VI 3, 2013) <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-polyneuropathy>.
3. Martyn CN, Hughes RA. Epidemiology of peripheral neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62: 310–318.
4. Hughes RA. Peripheral neuropathy. BMJ 2002; 324: 466–469.
5. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. Diabetes Care 2006; 29: 1518–1522.
6. Jain KK. Drug induced peripheral neuropathies. In: Jain KK ed. Drug-induced Neurological Disorders. 2nd ed. Seattle: Hogrefe & Huber. 2001: 263–294.
7. Weimer LH. Medication-induced peripheral neuropathy. Curr Neurol Neurosci Rep 2003; 3: 86–92.
8. Weimer LH. Drug-induced neuropathies (last updated February 2, 2013). <http://www.medlink.com/CIP.ASP?UID=MLT000M4>.
9. Hur J, Guo AY, Loh WY, Feldman EL, Bai JPF. Integrated systems pharmacology analysis of clinical drug-induced peripheral neuropathy. CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol 2014; 3:e114; doi: 10.1038/psp.2014.11.
10. Azhary H, Farooq MU, Bhanushali M, Majid A, Kassab MY. Peripheral neuropathy: diagnosis and management. Am Fam Physician 2010; 81: 887–892.
11. Anonymous. Drug-induced peripheral neuropathies. Prescrire Int 2013; 22: 208–212.
12. Laedermann CJ, Cachemille M, Kirschmann G, et al. Dysregulation of voltage-gated sodium channels by ubiquitin ligase NEDD4-2 in neuropathic pain. J Clin Invest 2013; 123: 3002–3013.
13. Zhao X, Tang Z, Zhang H, et al. A long noncoding RNA contributes to neuropathic pain by silencing Kcna2 in primary afferent neurons. Nat Neurosci 2013; 16: 1024–1031.
14. Jaggi AS, Singh N. Mechanisms in cancer-chemotherapy drugs-induced neuropathy. Toxicology 2012; 291: 1–9.
15. Hesselink JMK. Editorial view-Glia as a new target for neuropathic pain, clinical proof of concept for palmitoylethanolamide, a glia-modulator. <http://www.apicareonline.com/?p=881>.
16. Wang XM, Lehky TJ, Brell JM, Dorsey SG. Discovering cytokines as targets for chemotherapy-induced peripheral neuropathy. Cytokine 2012; 59: 3–9.
17. Smith EML, Pang H, Cirincione C, et al. Effect of Duloxetine on Pain, Function, and Quality of Life Among Patients With Chemotherapy-Induced Painful Peripheral Neuropathy—A Randomized Clinical Trial. JAMA 2013; 309: 1359–1367.
18. Chang H. Drug-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients-part 1: What is it and who is at risk? <http://www.myelomabeacon.com/news/2012/03/26/drug-induced-peripheral-neuropath>.
19. Chang H. Drug-induced peripheral neuropathy in multiple myeloma patients-part 2: Treatment. <http://www.myelomabeacon.com/news/2012/03/30/drug-induced-peripheral-neuropath>.
20. Cobleigh M. Once-weekly Velcade is equally effective but better tolerated in elderly multiple myeloma. <http://myelomabeacon.com/news/2010/09/28/once-weekly-velcade-is-equally-effective-but-better-tolerated-in-elderly-multiple-myeloma-patients/>.
21. Chang H, Shilane J. Subcutaneous Velcade: Information for multiple myeloma patients. <http://www.myelomabeacon.com/news/2011/09/02/subcutaneous-velcade-bortezomib>.
22. Anonymous. Bortezomib et neuropathies périphériques. Rev Prescrire 2009; 29: 266–267.

23. Argyriou AA, Koltzenburg M, Polychronopoulos P, Papatropoulos S, Kalofonos HP. Peripheral nerve damage associated with administration of taxanes in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008; 66: 218–228.
24. Anonymous. Syndromes douloureux aigus sous paclitaxel. *Rev Prescrire* 2012; 32: 357–358.
25. Osmani K, Vignes S, Aissi M, Wade F, Milani P, Lévy BI, et al. Taxane-induced peripheral neuropathy has good long-term prognosis. *J Neurol*. 2012; 259: 1936–1943.
26. Schneider BP, Zhao F, Wang M, et al. Neuropathy is not associated with clinical outcomes in patients receiving adjuvant taxane-containing therapy for operable breast cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3051–3057.
27. Baldwin RM, Owzar K, Zembutsu H, et al. A genome-wide association study identifies novel loci for paclitaxel-induced sensory peripheral neuropathy in CALGB 40101. *Clin Cancer Res* 2012; 18: 5099–5109.
28. Anonymous. Eribulin. Heavily pretreated breast cancer: uncertain advantages, excessive adverse effects. *Prescrire Int* 2012; 21: 37–39.
29. Higby DJ, Wallace HJ Jr, Albert DJ, Holland JF. Diaminodichloroplatinum: a phase I study showing responses in testicular and others tumors. *Cancer* 1974; 33: 1219–1225.
30. Van der Hoop RG, van der Burg ME, ten Bokkel Huinink WW, Houwelingen JC, Neijt JP. Incidence of neuropathy in 395 patients with ovarian cancer treated with or without cisplatin. *Cancer* 1990; 66: 1697–1702.
31. Gregg RW, Molepo JM, Monpetit VJA, et al. Cisplatin neurotoxicity: the relation between dosage, time and platinum concentration in neurologic tissues, and morphologic evidence of toxicity. *J Clin Oncol* 1992; 10: 795–803.
32. Amptoulach S, Tsavaris N. Neurotoxicity caused by the treatment with platinum analogues. *Chemother Res Pract* 2011; 2011: 843019, doi: 10.1155/2011/843019.
33. McKeage MJ. Comparative adverse effect profiles of platinum drugs. *Drug Saf* 1995; 13: 228–244.
34. Casey EB, Jelliffe AM, Le Quesne PM, Millett YL. Vincristine neuropathy: clinical and electrophysiological observations. *Brain* 1973; 96: 69–86.
35. Rowinsky E. The Vinca Alkaloids. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR et al editors. *Holland – Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton(ON): BC Decker; 2003 (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12718/>).
36. Fludarabine phosphate. <http://www.drugs.com/monograph/fludarabine-phosphate.html>.
37. Anonymous. Fludarabine. Preparation for iv injection. *Prescrire Int* 1996; 22: 44–46.
38. Research Triangle Park; NC USA: 2005; Glaxo-SmithKline: Arranon (nelarabine) injection for intravenous use (product information).
39. Roegner AM, Stockert A, Kisor DF. Neralabine in the treatment of refractory T-cell malignancies. *Clin Med Insights Oncol* 2010; 4: 133–141.
40. Cohen MH, Johnson JR, Massie T, et al. Approval summary: nelarabine for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 5329–5335.
41. Cooper TM. Role of nelarabine in the treatment of T-cell acute lymphoblastic leukemia and T-cell lymphoblastic lymphoma. *Ther Clin Risk Manag* 2007; 3: 1135–1141.
42. Rho JP, Sia IG, Crum BA, Dekutoski MB, Trousdale RT. Lincosolid-associated peripheral neuropathy. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 927–930.
43. FDA Drug Safety Communication: FDA requires label changes to warn of risk for possibly permanent nerve damage from antibacterial fluoroquinolone drugs taken by mouth or by injection. <http://www.fda.gov/downloads/DrugSafety/UCM365078.pdf>.
44. Sharafadizadeh N, Moghtaderi A, Alavi-Naini R. Nitrofurantoin – induced peripheral neuropathy. A lesson to be learnt. *Neurol India* 2008; 56: 94–96.
45. Takeuchi H, Takahashi M, Tarui S, Sanagi S, Takenaka H. Peripheral nerve conduction function in patients treated with antituberculous agents, with special reference to ethambutol and isoniazid. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 1980; 34: 57–64.
46. McCarty M. How clinically relevant is dapsone – related peripheral neuropathy? An overview of available data with emphasis on clinical recognition. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010; 3: 19–21.
47. Didanosine. IARC Monographs volume 76. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol76/mono76-9.pdf>.
48. Scarsella A, Goodley G, Shalit P, et al. Stavudine – associated peripheral neuropathy in zidovudine – naive patients: effect of stavudine exposure and retroviral experience. *Adv Ther* 2002; 19: 1–8.
49. Tableaux des principaux effets indésirables des anti-rétroviraux. *Rev Prescrire* 1999; 19: 894–897.
50. Etravirine. <http://aidsinfo.nih.gov/drugs/398/etravirine/O/professional>.
51. Peripheral neuropathy and statins. *Prescrire Int* 2007; 16: 247–248.
52. Gaist D, Jeppesen U, Andersen M, et al. Statins and risk of polyneuropathy: a case control study. *Neurology* 2002; 58: 1333–1337.
53. Otruba P, Kanovsky P, Hlustik P. Treatment with statins and peripheral neuropathy: results of 36-month a prospective clinical and neurophysiological follow-up. *Neuro Endocrinol Lett* 2011; 32: 688–690.
54. Tierney EF, Thurman DJ, Beckles GL, Caldwell BL. Association of statin use with peripheral neuropathy in the U.S. population 40 years of age or older. *J Diabetes* 2013; 5: 207–215 doi: 10.1111/1753-0407.12013.
55. Corrao G, Zambon A, Bertu L, Bpotteri E, Leoni O, Contiero P. Lipid lowering drugs prescription and the risk of peripheral neuropathy: an exploratory case-control study using automated databases. *Epidemiol Community Health* 2004; 58: 1047–1051.
56. Malesker MA, Sojka SG, Fagan NL. Flecainide-induced neuropathy. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 1580.
57. Orr CF, Ahlskog JE. Frequency, characteristics, and risk factors for amiodarone neurotoxicity. *Arch Neurol* 2009; 66: 865–869.
58. Briani C, Zara G, Ruggero S, Negrin P. Disopyramide – induced neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2002; 7: 71–72.
59. Polyneuropathy and visual disturbances on dronedarone (Multaq). *Arznei-telegramm* 2012; 43: 47.
60. Tsujimoto G, Horai Y, Ishizaki T, Itoh K. Hydralazine-induced peripheral neuropathy seen in a Japanese slow acetylator patient. *Br J Clin Pharmacol* 1981; 11: 622–625.
61. Bharadwaj A, Haroon N. Peripheral neuropathy in patients on leflunomide. *Rheumatology* 2004; 43: 934.
62. Metzler C, Arlt AC, Gross WL, Brandt J. Peripheral neuropathy in patients with systemic rheumatic diseases treated with leflunomide. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1798–1800.
63. Pool KD, Feit H, Kirkpatrick J. Penicillamine-induced neuropathy in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1981; 95: 457–458.
64. Weiss JJ, Thompson GR, Lazaro R. Gold toxicity presenting as peripheral neuropathy. *Clin Rheumatol* 1982; 1: 285–289.
65. Stein M, Bell MJ, Ang LC. Hydroxychloroquine neuromyotoxicity. *J Rheumatol* 2000; 27: 2927–2931.
66. Lozeron P, Denier C, Lacroix C, Adams D. Long-term course of demyelinating neuropathies occurring during tumor necrosis factor- α -blocker therapy. *Arch Neurol* 2009; 490–497.
67. Hanaoka BY, Libecco J, Rensel M, Hajj-Ali RA. Peripheral mononeuropathy with etanercept use: case report. *J Rheumatol* 2008; 35: 182–183.
68. Rodrigues-Escalera C, Belzuneguil J, Lopez-Dominguez L, Gonzales C, Figueroa M. Multifocal motor neuropathy with conduction block in a patient with rheumatoid arthritis on infliximab therapy. *Rheumatology* 2005; 44: 132–133.
69. Azulay JP, Blin O, Valentin P, Abegg P, Pellissier JF, Serratrice G. Regression of allopurinol-induced peripheral neuropathy after drug withdrawal. *Eur Neurol* 1993; 33: 193–194.
70. De Deyn PP, Ceuterick C, Saxena V, Crols R, Chappel R, Martin JJ. Chronic colchicine-induced myopathy and neuropathy. *Acta Neurol Belg* 1995; 95: 29–32.
71. LeWitt PA, Forno LS. Peripheral neuropathy following amitriptyline overdose. *Muscle Nerve* 1985; 8: 723–724.
72. Zampollo A, Sozzi G, Basso F. Amitriptyline-related neuropathy. *Ital J Neurol* 1988; 9: 89–91.
73. Ramirez JA, Mendell JR, Warmolts JR, Griggs RC. Phenytoin neuropathy: structural changes in the sural nerve. *Ann Neurol* 1986; 19: 162–167.
74. Dobkin BH. Reversible subacute peripheral neuropathy induced by phenytoin. *JAMA Neurol* 1977; 34: 189–190.
75. Yoshikawa H, Abe T, Oda Y. Extremely acute phenytoin-induced peripheral neuropathy. *Epilepsia* 1999; 40: 528–529.
76. Goodheart RS, Dunne JW, Edis RH. Phenelzine associated peripheral neuropathy-clinical and electrophysiological findings. *Aust N Z J Med* 1991; 21: 339–340.
77. Heller CA, Friedman PA. Pyridoxine deficiency and peripheral neuropathy associated with long-term phenelzine therapy. *Am J Med* 1983; 75: 887–888.
78. Labate A, Morelli M, Palamara G, Pirritano D, Quattrone A. Tacrolimus-induced polyneuropathy after heart transplantation. *Clin Neuropharmacol* 2010; 33: 161–162.
79. De Weerd A, Claeys KG, De Jongte P, et al. Tacrolimus-related polyneuropathy: Case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2008; 110: 291–294.
80. Bilodeau M, Hassoun Z, Brunet D. Demyelinating sensorimotor polyneuropathy associated with the use of sirolimus: A case report. *Transplant Proc* 2008; 40: 1545–1547.
81. Blin O, Desnuelle C, Pellissier JF, et al. Peripheral neuropathy and cyclosporin. Apropos of 2 cases. *Therapie* 1989; 44: 55–57.
82. Sayin R, Soyoral YU, Erkoc R. Polyneuropathy due to cyclosporine A in patients with renal transplantation: a case report. *Ren Fail* 2011; 33: 528–530.
83. Etemadi J, Shoja MM, Ghabili K, Telebi M, Namdar H, Mirmour R. Multiple etiologies of axonal sensory motor neuropathy in a renal transplant recipient: a case report. *J Med Case Rep* 2011; 5: 530. <http://www.jmedicalcasereports.com/concent/5/1/530>.
84. Bell DS. Metformin-induced vitamin B12 deficiency presenting as a peripheral neuropathy. *South Med J* 2010; 103: 265–267.
85. Dalton K, Dalton MJ. Characteristics of pyridoxine overdose neuropathy syndrome. *Acta Neurol Scand* 1987; 76: 8–11.
86. Clark RF, Strukle E, Williams SR, Manoguerra AS. Selenium poisoning from a nutritional supplement. *JAMA* 1996; 275: 1087–1088.
87. Aldosary BM, Sutter ME, Schwartz M, Morgan BW. Case series of selenium toxicity from a nutritional supplement. *Clin Toxicol(Phila)* 2012; 50: 57–64.
88. Nations SP, Boyer PJ, Love LA, et al. Denture cream. An unusual source of excess zinc, leading to hypocupremia and neurological disease. *Neurology* 2008; 71: 639–643.
89. Anonymous. Surdoses de crèmes adhésives dentaires: neuropathies. *Rev Prescrire* 2010; 30: 267.
90. Gable KL, Afshari Z, Suft RL, Allen JA. Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy after vaccination. *J Clin Neuromuscul Dis* 2013; 14: 117–122.
91. Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Saf* 2009; 32: 309–323.
92. Nelson KE. Invited commentary: Influenza vaccine and Guillain-Barré syndrome: Is there a risk? *Am J Epidemiol* 2012; 175: 1129–1132.
93. Mold JW, Vesely SK, Keyl BA, Schenk JB, Roberts MR. The prevalence, predictors, and consequences of peripheral sensory neuropathy in older patients. *J Am Board Fam Pract* 2004; 17: 309–318.

Článek přijat redakcí: 17. 6. 2014

Článek přijat k publikaci: 9. 9. 2014

prof. MUDr. Štefan Alušík, CSc.

*Institut postgraduálního vzdělávání ve zdravotnictví
Ruská 2 412/85, 100 00 Praha 10
alušik@ipvz.cz*