

Leki przeciwdrgawkowe w leczeniu adiuwantowym bólu nowotworowego

Anticonvulsants for adjuvant treatment of cancer pain

Tomasz Dzierżanowski, Aleksandra Ciałkowska-Rysz

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Niektóre postacie bólu nowotworowego są trudne do leczenia. Do takich typów należy ból neuropatyczny, który odznacza się wyższym natężeniem i prowadzi do większego, niż inne rodzaje bólu, obniżenia jakości życia. Strategia jego leczenia polega na zastosowaniu analgetyku opioidowego w skojarzeniu z adiuwantem – trójcyklicznym lekiem przeciwdepresyjnym lub lekiem przeciwdrgawkowym. Do zalecanych leków przeciwdrgawkowych należą gabapentyna i pregabalina. Starsze leki nie są zalecane z powodu niedostatecznych dowodów ich skuteczności w leczeniu bólu. Pregabalina to najnowszy lek, cechujący się wyższą skutecznością, lepszym profilem działań niepożądanych oraz większą wygodą stosowania niż starsze leki przeciwdrgawkowe. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie najnowszych dostępnych danych z przeglądów systematycznych oraz najbardziej aktualnych rekomendacji międzynarodowych towarzystw medycyny paliatywnej i onkologicznych dotyczących leczenia bólu nowotworowego.

Słowa kluczowe: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, leki przeciwdrgawkowe.

Abstract

Several types of cancer pain are difficult to treat. Neuropathic pain is one of refractory types of pain, is posed to have higher intensity and results in higher than other types of pain decrease of quality of life. The strategy of treatment consists in combined use of an opioid analgesic and an adjuvant: a tricyclic antidepressant or an anticonvulsant. The recommended anticonvulsants are gabapentin and pregabalin. The older ones are not recommended in spite of insufficient evidence for their effectiveness in the management of pain. Pregabalin is a novel drug that is characterized by higher effectiveness, better profile of adverse effects and ease of treatment in comparison to older anticonvulsants. This paper is aimed to present the newest available data from systematic reviews, as well as the most up-to-date guidelines of the international organizations of palliative care and oncology.

Key words: cancer pain, neuropathic pain, anticonvulsants.

Adres do korespondencji:

Tomasz Dzierżanowski, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii,
Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Ciołkowskiego 2, 93-509 Łódź, tel. +48 42 689 54 84,
e-mail: t.dzierzanowski@termedia.pl

WPROWADZENIE

Ból należy do najczęstszych objawów w szybkim okresie choroby nowotworowej. Jak wynika z przeglądu systematycznego 52 badań, 53% osób z chorobą nowotworową ma dolegliwości bólowe, a częstość ich występowania wzrasta wraz z postępem choroby do 64% w zaawansowanej fazie [1].

Ból neuropatyczny to ból spowodowany uszkodzeniem lub chorobą czuciowego układu nerwowego [2–4]. Częstość występowania nowotworowego bólu neuropatycznego jest trudna do oszacowania ze względu na trudności diagnostyczne. Na podstawie przeglądu systematycznego ocenia się, że tego typu ból występuje, w zależności od przyjętych metod oceny klinicznej, u 19–39,1% pacjentów z bólem nowo-

tworowym. Może to być jednak wartość zaniżona. Ból neuropatyczny wiąże się ponadto z wyższym natężeniem bólu [5–7]. Przyczyny bólu neuropatycznego u osób z chorobą nowotworową są wielorakie (tab. 1.).

Ból neuropatyczny może być związany z bezpośrednim uszkodzeniem tkanek, w tym tkanki nerwowej, lub pojawić się w miarę postępu choroby nowotworowej na skutek naciekania lub ucisku, a także zatoru czy zawału. Najczęstszym powodem bólu jest kompresja rdzenia spowodowana przerzutami do kręgow [8]. Inne przyczyny neuropatii to zespoły paraneoplastyczne – na skutek reakcji immunologicznej przeciwko komórkom nowotworowym oraz pośrednio poprzez cytokiny produkowane przez guz oraz w odpowiedzi na nowotwór (drobnokomórkowy rak płuca, rzadziej rak sutka). Nowotworowy ból neuropatyczny jest często spowodowany przez jatrogenne uszkodzenie układu nerwowego. Należy wymienić zespoły bólowe po leczeniu chirurgicznym (torakotomii, mastektomii, amputacjach), radioterapii (neuropatie, pleksopatie, mielopatia) czy chemioterapii (neuropatia obwodowa). U pacjenta chorego na nowotwór mogą występować także dolegliwości bólowe wynikające ze schorzeń towarzyszących, związane z chorobą nowotworową, np. neuropatią popółpaścową, oraz niezwiązane z nowotworem – bolesna neuropatia cukrzycowa lub bóle związane ze zmianami zwyrodnieniowymi stawów. Doznania bólowe nasilają dodatkowo mediatory zapalne wydzielane przez układ immunologiczny oraz komórki nowotworowe.

Ból neuropatyczny ma zwykle zmienny przebieg, zależny od postępu choroby, nastroju, poziomu lęku i warunków pogodowych. Może być spontaniczny lub ciągły. Pacjenci opisują go najczęściej jako pieczenie, palenie, szarpanie, rozrywanie, drętwienie, mrowienie, „igły”, „przechodzenie prądu elektrycznego”. Neuropatia może przebiegać także w postaci zaburzeń czucia, takich jak dyzestezja, hiperestezja, hiperalgecja czy alodynia [9].

W wypadku sensytyzacji obwodowej (nocyceptorów) obserwuje się dyzestezję (nieprawidłowe nieprzyjemne czucie dotyku) oraz hiperalgecję (nadmierna reakcja bólowa na bodźce bólowe o nasileniu podprogowym). Alodynia (bolesne odczuwanie bodźców normalnie niepowodujących bólu) pojawia się w wyniku sensytyza-

cji ośrodkowej (poprzez zaburzenie hamowania impulsów w drogach rdzeniowo-wzgórzowych).

Ból neuropatyczny zalicza się do bólu trudnego do leczenia, ponieważ jest często oporny na leczenie przeciwbólowe i tylko u połowy chorych udaje się osiągnąć znaczącą ulgę [10, 11]. U pacjentów onkologicznych, u których stwierdza się cechy bólu neuropatycznego (drętwienie, mrowienie, „przechodzenie prądu elektrycznego”), stwierdza się znacznie wyższe natężenie bólu. Ból neuropatyczny prowadzi do obniżenia jakości życia związanej ze zdrowiem, dodatkowo obciąża system opieki zdrowotnej, generując koszty społeczne i ekonomiczne [12, 13].

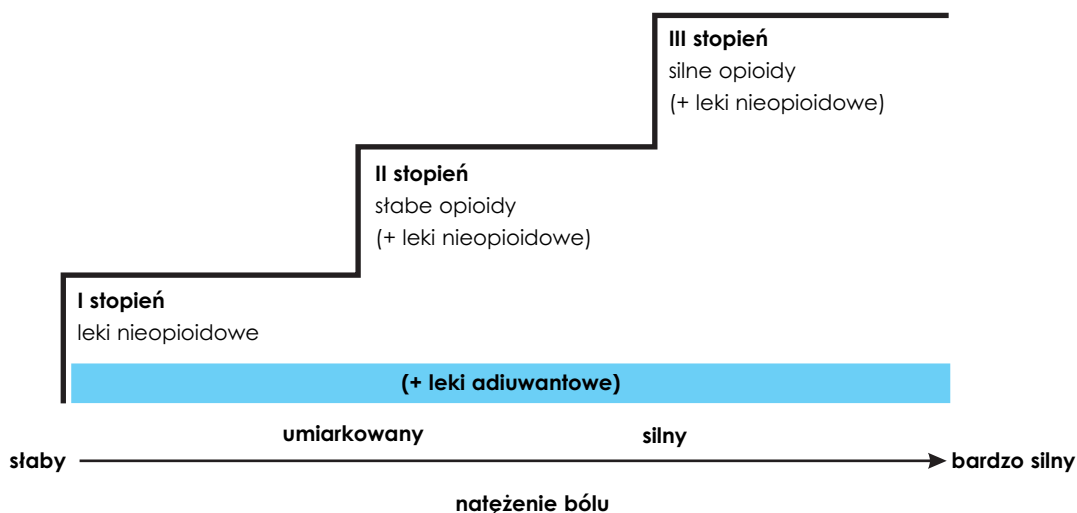
AKTUALNE WYTYCZNE POSTĘPOWANIA

Podstawą obowiązującej obecnie strategii leczenia bólu nowotworowego jest drabina analgetyczna WHO, czyli ogólne zasady leczenia bólu związanego z nowotworem opublikowane przez Światową Organizację Zdrowia w 1986 r. [14]. Główną ideą postępowania było stosowanie leków nieopiodowych, a następnie – w przypadku ich nieskuteczności – kolejno słabych i silnych opiodów. Jednocześnie istotnym elementem jest stosowanie na każdym szczeblu drabiny leczenia adiuwantowego, głównie leków przeciwdrgawkowych i trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych. W 10-letnim badaniu prospektywnym wykazano wysoką skuteczność leczenia zgodnego z powyższymi wytycznymi, mimo iż tworzone one były na podstawie bardzo skąpych danych klinicznych. Stosując się do nich, uzyskuje się ulgę w bólu na poziomie co najmniej satysfakcjonującym u 86% pacjentów [15].

Zasady drabiny analgetycznej WHO stały się podstawą obowiązujących obecnie, opierających się na przeglądach systematycznych, zaleceń postępowania z bólem nowotworowym uznanych towarzystw europejskich: *European Association for Palliative Care* (EAPC 2012) oraz *European Society for Medical Oncology* (ESMO 2011). Zalecenia te nie różnią się istotnie od siebie. Zgodnie z nimi, rodzaj i dawki analgetyku należy dobrać w zależności od natężenia bólu. W wypadku bólu łagodnego jest to niesteroidowy lek przeciwzapalny lub paracetamol, bólu umiarkowanego – słaby opiod lub

Tabela 1. Przyczyny neuropatycznego bólu nowotworowego

Ból neuropatyczny związany z nowotworem	neurologiczne zespoły paraneoplastyczne naciekanie obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego ucisk obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego
Ból neuropatyczny wywołany leczeniem przeciwnowotworowym	obwodowa neuropatia wywołana chemioterapią neuropatie po radioterapii bóle po leczeniu chirurgicznym
Ból neuropatyczny towarzyszący chorobie nowotworowej	neuralgia popółpaścowa



Ryc. 1. Drabina analgetyczna WHO

niska dawka silnego opioidu, a gdy natężenie bólu jest znaczne – silny opioid. Dodatkowo w wypadku bólu neuropatycznego na każdym szczeblu drabiny analgetycznej do analgetyku podstawowego należy dołączyć adiuwant: trójcykliczny lek przeciwdepresyjny lub lek przeciwdrgawkowy [16, 17].

Jeżeli ból neuropatyczny wynika z ucisku lub naciekania pni, spłotów i korzeni nerwowych, najpierw dochodzi do podrażnienia osłonek nerwowych (*perineurium*) lub opon mózgowo-rdzeniowych [18]. Skuteczne wówczas okazują się także glikokortykosteroidy oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne, zmniejszające stan zapalny, w tym obrzęk, i w konsekwencji – ucisk neuronu. Są one nieskuteczne w wypadku trwałego uszkodzenia błony komórkowej neuronu [19].

W najnowszym przeglądzie systematycznym Cochrane (12.12.2012) rola trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych w terapii skojarzonej nowotworowego bólu neuropatycznego została podważona. Analizując 21 badań z udziałem 1437 pacjentów z bólem przewlekłym leczonych amitryptyliną, nie znaleziono dowodów skuteczności amitryptyliny dodanej do opioidów w leczeniu bólu nowotworowego. Autorzy przeglądu wykazali jej skuteczność w znoszeniu bólu nienowotworowego, ale zalecili odnośnienie się do tych wyników z ostrożnością [20].

Leki przeciwdrgawkowe mają dobrze udowodnioną skuteczność w leczeniu bólu neuropatycznego, zarówno obwodowego, jak i ośrodkowego [21]. W ostatnich latach nastąpił istotny postęp w badaniach klinicznych w zakresie zastosowania leków przeciwdrgawkowych w leczeniu bólu. Napływ nowych danych doprowadził do zdezaktualizowania się przeglądu systematycznego Cochrane dotyczącego zastosowania tych leków w bólu przewlekłym i w ostateczności do jego niedawnego wycofania przez autorów [22]. Dostępne są jednak zaktualizowane przeglądy

systematyczne Cochrane poszczególnych leków przeciwdrgawkowych (omówione poniżej), dotyczące głównie pacjentów z bólem neuropatycznym niezwiązanym z nowotworem.

Przeгляд systematyczny zastosowania leków przeciwdrgawkowych i przeciwdepresyjnych w leczeniu bólu nowotworowego, będący podstawą sformułowania wspomnianych wyżej wytycznych EAPC 2012 [23], obejmował tylko 5 badań klinicznych z randomizacją (łącznie 465 pacjentów). Redukcja natężenia bólu po dodaniu adiuwantu do analgetyku opioidowego była mniejsza w nowotworowym bólu neuropatycznym niż w bólu nienowotworowym. Najlepsze dowody uzyskano dla gabapentyny, ale ulga w bólu nie przekraczała 1 punktu w skali NRS 0–10, a ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wzrastało. Pregabalina, jako lek nowy, nie była objęta tym przeglądem systematycznym, ale zalecenia dla gabapentyny odnoszą się także do pregabaliny, ponieważ nie różni się ona mechanizmem działania, a w najnowszych badaniach wykazała wyższą skuteczność przy lepszym profilu działań niepożądanych [23].

W rekomendacjach Międzynarodowego Stowarzyszenia Badania Bólu z 2008 r. (IASP 2008) jako leki pierwszego rzutu w bólu neuropatycznym wskazane są trójcykliczne leki przeciwdepresyjne oraz ligandy $\alpha 2\text{-}\delta$ kanałów wapniowych: gabapentyna i pregabalina. Nie zostały wymienione starsze leki przeciwdrgawkowe. W bólu nowotworowym opioidy zaleca się jako leki pierwszego rzutu w monoterapii lub w skojarzeniu z wymienionymi wyżej lekami [24].

Podsumowując – w leczeniu neuropatycznego bólu nowotworowego należy zwykle zastosować analgetyk opioidowy w połączeniu z trójcyklicznym lekiem przeciwdepresyjnym lub gabapentyną/pregabalina.

Należy podkreślić, że informacje dotyczące zastosowania leków adiuwantowych w bólu nowotworo-

wym są nieliczne, wykorzystuje się więc dane z badań klinicznych dotyczących zastosowania tych leków w terapii bólu neuropatycznego u pacjentów nieonkologicznych. Jest to powszechnie przyjęte przez wszystkie międzynarodowe towarzystwa opieki paliatywnej oraz towarzystwa onkologiczne, zarówno europejskie, jak i amerykańskie (NCCN 2012) [25].

PRZEGLĄD LEKÓW PRZECIWDRGAWKOWYCH

Karbamazepina

Na podstawie analizy systematycznej 15 badań klinicznych z udziałem 629 pacjentów karbamazepina okazała się skuteczna w leczeniu przewlekłego bólu neuropatycznego [NNT 1,7 (1,5–2,0)]. Autorzy mają jednak istotne zastrzeżenia do jakości istniejących badań klinicznych, dlatego zalecają ostrożność w ich interpretowaniu. Niemożliwe jest również porównanie wyników badań dotyczących karbamazepiny z wynikami badań nad innymi lekami. Ulgę o co najmniej 50% wartości stanu wyjściowego jako punkt końcowy przyjęto jedynie w 4 dostępnych badaniach (łącznie 188 pacjentów) [26]. Karbamazepina nie jest ujęta w aktualnych rekomendacjach międzynarodowych (IASP 2008) czy amerykańskich (NCCN 2012).

Ligandy α 2- δ kanałów wapniowych

Gabapentyna i pregabalina są pochodnymi kwasu γ -aminomasłowego (GABA). Mają wysokie powinowactwo do podjednostek α 2- δ kanałów wapniowych aktywowanych napięciem. Blokują napływ Ca^{2+} do zakończeń nerwów, przez co hamują uwalnianie neuroprzekazników [27]. Są lekami o najlepiej udowodnionych klinicznie skuteczności i bezpieczeństwie w leczeniu bólu neuropatycznego, dlatego obecnie stanowią leki pierwszego rzutu.

Gabapentyna

Przeglądem systematycznym Cochrane objęto łącznie, w 29 badaniach porównawczych z placebo i randomizacją, 3571 pacjentów przyjmujących gabapentynę w dawce co najmniej 1200 mg/dobę. Znaczną ulgę w bólu (o 50% wartości wyjściowej) stwierdzono u 31% chorych *vs* 17% leczonych placebo (NNT 6,8). Jest to wynik mniej pozytywny niż uzyskany w poprzednim przeglądzie systematycznym.

Gabapentyna jest lekiem dobrze tolerowanym. We wspomnianym wyżej przeglądzie systematycznym działania niepożądane występowały istotnie częściej po gabapentynie – przynajmniej jedno odnotowano u 66% leczonych. Najczęściej były one łagodne i umiarkowane: zawroty głowy (21%), senność (16%), obrzęki obwodowe (8%) i zaburzenia chodu (9%). Ciężkie

działania niepożądane występowały rzadko, z częstością porównywalną z placebo (4%), zaś odsetek chorych, którzy wycofali się z powodu wystąpienia działań niepożądanych, wyniósł 12% [28]. Efektom ubocznym gabapentyny można w dużej mierze zapobiegać, przestrzegając zasady stopniowego zwiększania dawki, rozpoczynając od dawki 300 mg na noc pierwszego dnia, 2×300 mg w drugim dniu i 3×300 mg w trzecim dniu terapii. Następnie należy zwiększać dawkę co kilka dni do 1200–3600 mg/dobę w trzech dawkach do dawki skutecznej lub do wystąpienia działań niepożądanych. Odstawianie leku również powinno się odbywać stopniowo. W niewydolności nerek należy rozważyć niższe dawki.

Poprzez dołączenie gabapentyny do morfiny lub oksykodonu uzyskuje się większą ulgę w bólu neuropatycznym, przy jednoczesnym obniżeniu dawek obydwu leków [29, 30].

Pregabalina

Pregabalina nie różni się mechanizmem działania od gabapentyny, cechuje się jednak lepszą tolerancją, skutecznością i łatwością stosowania. Różnice wynikają częściowo z wyższej biodostępności (90%), szybkiego wchłaniania ($T_{\max} = 1$ godz.) i liniowej zależności stężenia w osoczu od dawki, dzięki czemu możliwe jest stosowanie znacznie niższych dawek niż w wypadku gabapentyny, a w konsekwencji rzadsze są działania niepożądane [31].

Stosowanie rozpoczyna się od dawki 150 mg/dobę, którą – w wypadku niewystarczającego efektu – zwiększa się po 3–7 dniach do 300 mg/dobę i w razie potrzeby, po kolejnych 7 dniach, do 600 mg/dobę w 2–3 dawkach podzielonych. W wypadku niewydolności nerek dawkę należy zmniejszyć.

W przeglądzie systematycznym Cochrane (19 badań z udziałem 7003 chorych) pregabalina w dawce 300–600 mg/dobę okazała się skuteczna w terapii każdego rodzaju bólu neuropatycznego. W wypadku podania dawki 600 mg/dobę znaczną ulgę w bólu (o co najmniej 50% wartości wyjściowej) w porównaniu z placebo osiągnięto w leczeniu neuralgii popółpałcowej (NNT 3,9), bolesnej neuropatii cukrzycowej (NNT 5,0), ośrodkowego bólu neuropatycznego (NNT 5,6) i fibromialgii (NNT 11). Monoterapia z zastosowaniem pregabaliny w większości przypadków przynosiła jedynie umiarkowane efekty, co skłania do przyjęcia strategii leczenia skojarzonego. Dawka 150 mg/dobę była zwykle nieskuteczna w monoterapii, jednak w wypadku stosowania w skojarzeniu z opioidem może się okazać wystarczająca. Profil działań niepożądanych był podobny jak w wypadku gabapentyny [32].

W najnowszych badaniach z randomizacją, kontrolowanych placebo wykazano skuteczność pregabaliny w wielu innych postaciach bólu neuropatycznego, takich jak ból kikuta (fantomowy) czy wywołany

chemioterapią – nierzadka i trudna do leczenia postać bólu nowotworowego związanego z leczeniem onkologicznym [33].

Pregabalina może się również okazać skuteczna w terapii bólu neuropatycznego opornego na leczenie innymi lekami. Dowiedziono tego w 15-miesięcznym badaniu otwartym z udziałem pacjentów, u których nieskuteczna okazała się gabapentyna w dawce ≥ 1800 mg/dobę, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne w dawce ≥ 75 mg/dobę oraz inne leki trzeciego rzutu [34].

Dodanie pregabaliny do podstawowego leczenia neuropatycznego bólu nowotworowego zwiększa skuteczność i satysfakcję pacjentów z leczenia, zmniejsza zaburzający wpływ bólu na ogólną aktywność, pracę i sen oraz zmniejsza zużycie benzodiazepin [35].

Zgodnie z drabiną analgetyczną WHO, opioidowe leki przeciwbólowe stanowią podstawę strategii terapeutycznej, a leki przeciwdrgawkowe odgrywają rolę wspomagającą. W razie niepełnej skuteczności leczenia skojarzonego odrębnym zagadnieniem pozostaje ustalenie, dawkę którego z tych leków należy utrzymać, a którego zwiększać. W badaniu II fazy z randomizacją dotyczącym skojarzonego leczenia neuropatycznego bólu nowotworowego oksykodonom i pregabalina wykazano, że obie strategie są równie skuteczne. W grupie chorych, u których zwiększano dawkę pregabaliny przy stałej dawce oksykodonu, odnotowano mniej działań niepożądanych (zaparcia stolca, nudności, zawroty głowy, splątanie i świąd) niż w grupie, w której przy ustalonej dawce pregabaliny zwiększano dawkę oksykodonu. Wyniki te trzeba interpretować z ostrożnością, ponieważ wpływ mogła mieć tutaj szybkość miareczkowania badanych leków [36].

Z drugiej strony, jak szybko można się spodziewać efektu przeciwbólowego pregabaliny? Retrospektywna analiza 9 badań z randomizacją dotyczących neuralgii popółpaścowej oraz bolesnej neuropatii cukrzycowej sugeruje, że u pacjentów, u których pregabalina okazała się skuteczna, efekt przeciwbólowy pojawiał się już w ciągu 2 dni od włączenia leku [37]. Dane kliniczne dotyczące bólu nowotworowego są ograniczone, chociaż – podobnie jak doświadczenia własne – sugerują, że efektu przeciwbólowego można się spodziewać w ciągu kilku dni. Z dostępnych doniesień wynika, że skuteczność pregabaliny w bólu neuropatycznym związanym z nowotworem jest podobna w neuralgii popółpaścowej oraz bolesnej neuropatii cukrzycowej [38].

Leczenie skojarzone pregabaliny z oksykodonom o kontrolowanym uwalnianiu jest skuteczniejsze w wypadku bólu neuropatycznego niż monoterapia którymkolwiek z tych leków. W wielośrodkowym długookresowym (90 dni) badaniu otwartym obniżenie natężenia bólu wyniosło 80% przy skojarzeniu tych leków, w porównaniu z monoterapią oksykodonom

(76%) oraz monoterapią pregabalina (46%), $p = 0,003$. Dodatkowo łączne zastosowanie opioidu i adiuwantu pozwoliło na obniżenie dawek obu leków (o 22% dla oksykodonu i o 51% dla pregabaliny), co zapewne było główną przyczyną zmniejszenia się częstości występowania działań niepożądanych [39].

Inne leki przeciwdrgawkowe

Lamotrygina jest nieskuteczna w leczeniu bólu neuropatycznego, co potwierdzono w aktualizacji (2011) przeglądu systematycznego na podstawie 12 badań (1511 pacjentów) [40].

Nie ma dobrej jakości badań nad zastosowaniem klonazepamu w leczeniu bólu neuropatycznego, dlatego nie może on być rekomendowany w tym wskazaniu [41]. Istnieją pojedyncze badania z randomizacją dotyczące stosowania kwasu walproinowego, ale dowody naukowe są zbyt skąpe, aby można było zalecać ten lek [42].

WYBÓR LEKU

Ból neuropatyczny jest trudny do leczenia, wymagać więc będzie w wielu przypadkach wyższych dawek leków, dłuższego miareczkowania, a przede wszystkim zwykle skojarzonego zastosowania opioidu i leku adiuwantowego.

Klinicysta niejednokrotnie staje przed wyborem adiuwantu. Cenną pomocą w podjęciu tej decyzji są badania porównawcze. Mishra i wsp. (2012) przeprowadzili podwójnie maskowaną próbę kontrolowaną placebo w celu porównania skuteczności podstawowych adiuwantów w leczeniu neuropatycznego bólu nowotworowego. W badaniu wzięło udział 120 pacjentów podzielonych na 4 grupy, w których zastosowano odpowiednio: amitryptylinę (50–100 mg/dobę), gabapentynę (900–1800 mg/dobę), pregabalina (150–600 mg/dobę), w dawkach zwiększanych w odstępach tygodniowych, oraz placebo. Wszystkie badane leki wykazały skuteczność przeciwbólową, jednakże po 4 tygodniach wykazano istotnie większe zmniejszenie natężenia bólu w grupie leczonej pregabalina w porównaniu z placebo, amitryptylina i gabapentyną. Odsetek pacjentów z bólem przeszywającym i dyzestezią był niższy po zastosowaniu pregabaliny niż po podaniu gabapentyny i placebo. Stwierdzono również największą poprawę wskaźnika satysfakcji oraz wskaźnika sprawności ECOG w grupie leczonej pregabalina. Ponadto wszyscy pacjenci w grupie placebo wymagali dawek ratunkowych morfiny, podczas gdy w grupie leczonej amitryptylina – 56,7%, gabapentyną – 33,3%, oraz pregabalina – 16,7%. Podsumowując – wszystkie badane leki okazały się skuteczne w leczeniu neuropatycznego bólu nowotworowego, z przewagą pregabaliny [43].

PODSUMOWANIE

Neuropatyczny ból nowotworowy jest trudny do leczenia. Wiąże się z większym natężeniem i bardziej niż ból bez komponentu neuropatycznego obniża jakość życia chorych. Podstawą strategii leczenia tej postaci bólu jest analgetyk opioidowy w skojarzeniu z lekiem adiuwantowym. Zalecanymi adiuwantami są trójcykliczne leki przeciwdepresyjne oraz leki przeciwdrgawkowe. Najlepiej udowodnioną skuteczność wśród adiuwantów ma gabapentyna oraz nowsza pochodna – pregabalina, o wyższej skuteczności, lepszym profilu bezpieczeństwa i większej wygodzie stosowania.

PIŚMIENNICTWO

- van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG i wsp. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-1449.
- Treede RD, Jensen TS, Campbell JN i wsp. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-1635.
- <http://www.iasp-pain.org> (7.01.2013).
- Bruera E, Higginson I, von Gunten Ch (red.). *Textbook of Palliative Medicine*. Hodder Arnold, London 2009; 482-492.
- Caraceni A, Portenoy RK. An international survey of cancer pain characteristics and syndromes. IASP Task Force on Cancer Pain. *International Association for the Study of Pain. Pain* 1999; 82: 263-274.
- Lema MJ, Foley KM, Hausheer FH. Types and epidemiology of cancer-related neuropathic pain: the intersection of cancer pain and neuropathic pain. *Oncologist* 2010; 15 Suppl 2: 3-8.
- Bennett MI, Rayment C, Hjermstad M i wsp. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 2012; 153: 359-365.
- Giglio P, Gilbert MR. Neurologic complications of cancer and its treatment. *Curr Oncol Rep* 2010; 12: 50-59.
- Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Ból neuropatyczny u pacjentów objętych opieką paliatywną. *Medycyna Paliatywna* 2010; 2: 57-66.
- Goodman A. Neuropathic pain: hard-to-treat problem calls for creative thinking. *Oncology Times* 2001; 23: 49-53.
- O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009; 122: S22-S32.
- Toftagen CS, McMillan SC. Pain, neuropathic symptoms, and physical and mental well-being in persons with cancer. *Cancer Nurs* 2010; 33: 436-444.
- O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 95-112.
- World Health Organization. *Cancer pain relief*. 2 wyd. WHO, Geneva 1995.
- Zech DF, Grond S, Lynch J i wsp. Validation of World Health Organization Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65-76.
- Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22 Suppl 6: vi69-77.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S i wsp.; for the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-e68.
- Asbury AK, Fields HL. Pain due to peripheral nerve damage: an hypothesis. *Neurology* 1984; 34: 1587-1590.
- Vecht CJ. Cancer pain: a neurological perspective. *Curr Opin Neurol* 2000; 13: 649-653.
- Moore RA, Derry S, Aldington D i wsp. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD008242.
- Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A i wsp. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 67: 1792-1800.
- Wiffen PJ, Collins S, McQuay HJ i wsp. WITHDRAWN. Anticonvulsant drugs for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (1): CD001133.
- Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliat Med* 2011; 25: 553-559.
- Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J i wsp. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (3 Suppl): S3-14.
- Adult Cancer Pain. Version 2.2012 <http://www.nccn.org>.
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA i wsp. Carbamazepine for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1): CD005451.
- Dooley DJ, Donovan CM, Pugsley TA. Stimulus-dependent modulation of [3H] norepinephrine release from rat neocortical slices by gabapentin and pregabalin. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 1086-1093.
- Moore RA, Wiffen PJ, Derry S i wsp. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (3): CD007938.
- Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008; 12: 804-813.
- Gilron I, Bailey JM, Tu D i wsp. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005; 352: 1324-1334.
- Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000; 60: 1029-1052.
- Moore RA, Straube S, Wiffen PJ i wsp. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD007076.
- Gilron I, Wajsbrot D, Therrien F i wsp. Pregabalin for peripheral neuropathic pain: a multicenter, enriched enrollment randomized withdrawal placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2011; 27: 185-193.
- Stacey BR, Dworkin RH, Murphy K i wsp. Pregabalin in the treatment of refractory neuropathic pain: results of a 15-month open-label trial. *Pain Med* 2008; 9: 1202-1208.
- Mañas A, Ciria JP, Fernández MC i wsp.; TENOR collaborative study group. Post hoc analysis of pregabalin vs. non-pregabalin treatment in patients with cancer-related neuropathic pain: better pain relief, sleep and physical health. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 656-663.
- Garassino MC, Bianchi A, Febbraro A i wsp. Final results of a randomized phase II trial (NCT00637975) evaluating activity and toxicity of fixed-dose oxycodone and increasing dose of pregabalin versus increasing dose of oxycodone and fixed-dose pregabalin for the treatment of oncologic neuropathic pain (NEUROPAIN-01). *J Clin Oncol* 2011; 29 Suppl: abstr. 9028.
- Sharma U, Griesing T, Emir B i wsp. Time to onset of neuropathic pain reduction: a retrospective analysis of data from nine controlled trials of pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy and postherpetic neuralgia. *Am J Ther* 2010; 17: 577-585.
- Toelle TR, Varvara R, Nimour M i wsp. Pregabalin in neuropathic pain related to DPN, cancer and back pain: analysis of a 6-week observational study. *Open Pain J* 2012; 5: 1-11.

39. Gatti A, Sabato AF, Occhioni R i wsp. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 2009; 61: 129-137.
40. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for acute and chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (2): CD006044.
41. Corrigan R, Derry S, Wiffen PJ i wsp. Clonazepam for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (5): CD009486.
42. Gill D, Derry S, Wiffen PJ i wsp. Valproic acid and sodium valproate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (10): CD009183.
43. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN i wsp. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care* 2012; 29: 177-182.