

Zastosowanie pregabaliny w terapii bólu u pacjentów w przebiegu choroby nowotworowej – opis przypadków klinicznych

Use of pregabalin in pain treatment in cancer patients – clinical case reports

Aleksandra Ciałkowska-Rysz, Tomasz Dzierżanowski

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Okolo 80% pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową cierpi z powodu bólu. U ponad 30% pacjentów ból ten ma charakter neuropatyczny lub mieszany. W poniższym opracowaniu omówiono dwa przypadki pacjentów z bólem nowotworowym, z których jeden dotyczył bólu z komponentem neuropatycznym, druga pacjentka cierpiała z powodu obwodowej neuropatii spowodowanej chemioterapią. Przedstawiono strategię leczenia bólu nowotworowego z komponentem neuropatycznym za pomocą łącznego zastosowania leku opioidowego i pregabaliny. W opisanych sytuacjach klinicznych uzyskano dobrą kontrolę bólu, w jednym przypadku udało się zredukować dawkę leku opioidowego.

Słowa kluczowe: ból nowotworowy, ból neuropatyczny, pregabalina.

Abstract

Around 80% cancer patients in advanced stadium suffers pain. Its patomechanism is neuropathic or mixed in over 30% patients. There are two cases of cancer pain discussed in this paper, one of which was concerned with neuropathic component, and the second patient suffered from chemotherapy induced peripheral neuropathy. The strategy of combined opioid and pregabalin treatment of cancer pain with neuropathic component by has been raised. Good pain control was achieved in presented clinical cases, and in one case the reduction a dose of an opioid was attained.

Key words: cancer pain, neuropathic pain, pregabalin.

Adres do korespondencji

dr n. med. Tomasz Dzierżanowski, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Ciołkowskiego 2, 93-510 Łódź,
e-mail: t.dzierzanowski@termedia.pl

WPROWADZENIE

Ból występuje u ponad połowy chorych z nowotworem, a jego częstość wzrasta wraz z zaawansowaniem choroby [1]. Ze względu na patomechanizm rozróżnia się ból nocyceptywny (wywołany drażnieniem receptorów) i neuropatyczny. Bólem neuropatycznym (BNe) nazywa się ból spowodowany uszkodzeniem lub chorobą czuciowego układu nerwowego [2–4]. Uszkodzenie to może dotyczyć każdego odcinka drogi czuciowej – zarówno struktur obwodowych, jak i ośrodkowych.

Częstość występowania BNe szacuje się na 19–39,1% wszystkich przypadków bólu nowotworowego, jednak wartość ta może być zaniżona z powodu

trudności diagnostycznych oraz przyjętych w badaniach różnych metod oceny klinicznej. Zwykle BNe występuje w postaci mieszanej jako ból neuropatyczno-nocyceptywny, a jedynie 5–10% stanowi postać izolowana. Poza tym BNe wiąże się z wyższym natężeniem bólu [5–8].

Etiologia BNe u osób z chorobą nowotworową jest zróżnicowana. Jego przyczyną może być bezpośrednio uszkodzenie tkanki nerwowej na skutek naciekania, ucisku przez guz lub niedokrwienia (zatoru, zawału), którego typowym przykładem jest kompresja rdzenia spowodowana przerzutami do kręgow [9]. Często nowotworowy BNe jest wynikiem jatrogennego uszkodzenia układu nerwowego, jako powikłanie leczenia chirurgicznego,

radioterapii (neuropatie, pleksopatie, mielopatia) lub chemioterapii (neuropatia obwodowa). Innymi przyczynami mogą być zespoły paraneoplastyczne (np. drobnokomórkowy rak płuca) oraz schorzenia towarzyszące chorobie nowotworowej, takie jak neuropatia popółpaścowa, bolesna neuropatia cukrzycowa czy choroba zwyrodnieniowa stawów.

Charakterystyczna dla bólu neuropatycznego jest zmienność natężenia – w zależności od postępu choroby, nastroju, nasilenia lęku, a także od warunków pogody. Pacjenci opisują go jako ból piekący, palący bądź używają porównań do wbijania igieł, przechodzenia prądu elektrycznego, mrowienia, rozszarpywania. Może przebiegać również w postaci zaburzeń czucia, takich jak dyzestezja czy hiperalgezia (sensytyzacja obwodowa) oraz alodynia (sensytyzacja ośrodkowa) [10].

U chorych z bólem nowotworowym, u których występują cechy bólu neuropatycznego, natężenie bólu jest znacznie większe. Następstwem BNe jest obniżenie jakości życia związanej ze zdrowiem oraz dodatkowe koszty leczenia i koszty społeczne [11, 12].

Znaczącą ulgę osiąga się jedynie u połowy chorych z bólem neuropatycznym, dlatego uważa się go za ból trudny do leczenia [13, 14].

Leki przeciwpadaczkowe, a szczególnie pregabalina, mają najlepiej udowodnioną skuteczność w leczeniu bólu neuropatycznego zarówno obwodowego, jak i ośrodkowego. Pregabalina jest pochodną kwasu γ -aminomasłowego (GABA), odznacza się wysokim powinowactwem do podjednostek $\alpha 2$ - δ kanałów wapniowych aktywowanych napięciem. Blokuję napływ jonów wapniowych do zakończeń nerwów, przez co hamuje uwalnianie neuroprzekazników [15, 16].

PRZYPADEK 1.

Pacjentka, lat 56, z guzem trzustki oraz podejrzeniem przerzutów do wątroby, które rozpoznano na podstawie badań obrazowych, bez potwierdzenia histopatologicznego (w BAC nie stwierdzono komórek nowotworowych), z bardzo wysokimi wartościami stężeń markerów nowotworowych CEA – 8,51 j. i CA19,9 – 8194 j. zgłosiła się do Poradni Medycyny Paliatywnej. Pacjentka skarżyła się na bardzo silny ból (NRS 9) w nadbrzuszu środkowym oraz lewym z promieniowaniem do śródbrzusza, o charakterze ucisku, gniecienia. W celu uśmierzania bólu przyjmowała nieregularnie tramadol oraz ketoprofen do kilku tabletek na dobę. Podczas pierwszej wizyty w Poradni Medycyny Paliatywnej pacjentce podano interwencyjnie 20 mg morfiny *s.c.* w dawkach po 10 mg. Do domu przepisano oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu w dawce 20 mg dwa razy dziennie oraz morfinę o szybkim uwalnianiu 10 mg

doraźnie. Na kolejnej wizycie po upływie tygodnia dawkę oksykodonu zwiększono do 40 mg dwa razy dziennie, utrzymując morfinę o szybkim uwalnianiu 10 mg doraźnie. Po 2 tygodniach od pierwszej wizyty kolejny raz zwiększono dawki oksykodonu do 80 mg dwa razy dziennie oraz zlecono konsultację psychologiczną. Po 2 tygodniach na ponownej wizycie w poradni pacjentka poinformowała, że sama zwiększyła sobie dawkę oksykodonu do 160 mg dwa razy dziennie i nie skorzystała z pomocy psychologa. W tym czasie analgezyja była niewystarczająca (NRS 6), jednak morfina o szybkim uwalnianiu 10 mg przyjmowana była sporadycznie. Pacjentkę skierowano na oddział medycyny paliatywnej w celu ustalenia leczenia bólu.

Na oddziale włączono pregabalinę w dawce 75 mg dwa razy na dobę. Po 3 dniach dawkę pregabaliny zwiększono do 150 mg dwa razy na dobę, stopniowo zredukowano dawkę oksykodonu do 80 mg dwa razy na dobę. Na zaostrzenia bólu stosowano morfinę w dawce 10 mg podskórnie, 1–2 razy w ciągu doby, następnie w tabletkach o szybkim uwalnianiu 20 mg – 3 razy w ciągu doby. Włączono także leki przeciwdepresyjne. Po kilku dniach pobytu pacjentka została wypisana do domu oraz skierowana na zaplanowaną dalszą diagnostykę onkologiczną.

PRZYPADEK 2.

Pacjentka, lat 64, w trakcie chemioterapii drugiego rzutu z powodu raka jajnika zgłosiła się do Poradni Medycyny Paliatywnej z powodu bólu o charakterze polineuropatii obwodowej po chemioterapii. Dolegliwość występowała od 3 miesięcy i ograniczała pacjentce codzienne funkcjonowanie (pacjentka pomimo choroby i jej leczenia była czynna zawodowo – prowadziła niewielką firmę rodzinną). W momencie zgłoszenia chora odczuwała piekący ból podszewowej części stóp nasilający się przy stąpieniu, utrudniający zakładanie obuwia (NRS 6). Podczas pierwszej wizyty w poradni medycyny paliatywnej pacjentce zlecono oksykodon w tabletkach o kontrolowanym uwalnianiu w dawce 5 mg dwa razy na dobę oraz pregabalinę w dawce 75 mg dwa razy na dobę. Uzyskano pełne ustąpienie dolegliwości, wobec czego mniej więcej po miesiącu pacjentka sama przerwała leczenie oksykodonem, pozostając jedynie na monoterapii pregabalina w dawce 150 mg na dobę. Powyższe leczenie jest kontynuowane od 5 miesięcy do chwili obecnej.

DYSKUSJA

Opisane powyżej sytuacje kliniczne dotyczą pacjentów z silnym bólem nowotworowym, w przypadku których dodanie leku przeciwpadaczkowego

– pregabaliny – do leku opioidowego powodowało uzyskanie skutecznej analgezji. W pierwszym z opisanych przypadków włączenie pregabaliny dało możliwość znacznej redukcji dawki opioidowego leku podstawowego. W powyższym przypadku zastosowano połączenie pregabaliny z oksykodonom. Takie skojarzone leczenie pregabaliną z oksykodonom o kontrolowanym uwalnianiu jest skuteczniejsze w bólu neuropatycznym niż monoterapia którymkolwiek z tych leków. W wielośrodowym trwającym 90 dni badaniu otwartym obniżenie natężenia bólu terapią oksykodonom z pregabaliną wyniosło 80%, a w monoterapii oksykodonom 76% i pregabaliną 46% ($p = 0,003$). Ponadto łączne zastosowanie tych leków pozwoliło na zmniejszenie dawek oksykodonu o 22% i pregabaliny o 51%, co z kolei przyczyniło się do zmniejszenia częstości występowania działań niepożądanych [17].

Kolejna sytuacja kliniczna dotyczy problemu obwodowej neuropatii wywołanej chemioterapią, która coraz częściej jest powikłaniem leczenia onkologicznego. Jej przyczyną jest uszkodzenie aksonów i/lub komórek obwodowego układu nerwowego przez cytostatyki [18]. Obwodowa neuropatia wywołana chemioterapią jest zespołem przebiegających z różnym nasileniem uciążliwych objawów, do których należą zaburzenia czucia dotyku, ciepła i zimna, parestezje dłoni i stóp, a w zaawansowanych przypadkach osłabienie siły mięśniowej. Mogą im towarzyszyć objawy bólu neuropatycznego o różnym nasileniu [19]. Dotąd nie opracowano skutecznych sposobów przeciwdziałania objawom neurotoksyczności chemioterapeutyków, dlatego jest ona główną przyczyną obniżania dawek leków onkologicznych, a nawet zaprzestania chemioterapii [20]. Nadal nie ma badań klinicznych dotyczących skuteczności leczenia powyższego zespołu. Postępowanie polega na leczeniu objawowym. W próbach leczenia dolegliwości związanych z neuropatią wywołaną chemioterapią podawane są leki przeciwpadaczkowe, opioidy oraz te leki w połączeniu. Skuteczność terapii jest różna i prawdopodobnie zależy od poziomu uszkodzenia, który jest związany z rodzajem i dawką przyjętych leków onkologicznych. W opisanym przypadku w terapii zespołu zastosowano małe dobowe dawki oksykodonu i pregabaliny. Po pełnym ustąpieniu dolegliwości, po miesiącu leczenia pacjentka pozostała na monoterapii pregabaliną.

Pregabalina jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu BNe w monoterapii. W bólu związanym z nowotworem jest, obok gabapentyny, adiuwantem z wyboru, różni się jednak od niej lepszą tolerancją, skutecznością i łatwością stosowania. Charakteryzuje się wyższą biodostępnością (90%), szybkim wchłanianiem (T_{max} 1 h) i liniową zależnością stężenia w osoczu w zależności od dawki. Dzięki tym

własnościom stosowane dawki są znacznie mniejsze niż w przypadku gabapentyny, co przekłada się na rzadsze działania niepożądane [21].

Pregabalina w dawce 300–600 mg/dobę jest skuteczna w leczeniu wielu postaci bólu neuropatycznego, zarówno w monoterapii, jak i połączeniu z opioidami, w tym bólu wywołanego chemioterapią [22]. Znaczącą ulgę uzyskuje się, stosując dawki 300–600 mg/dobę. Dawka 150 mg/dobę, zwykle nieskuteczna w monoterapii, w przypadku stosowania w skojarzeniu z opioidem może się okazać wystarczająca [23]. Skuteczność pregabaliny w BNe związanym z nowotworem jest podobna jak w przypadku neuropatii nienowotworowych [24].

Pregabalina może się okazać również skuteczna w leczeniu bólu neuropatycznego opornego na leczenie innymi lekami. W jednym 15-miesięcznym badaniu otwartym uzyskano satysfakcjonującą analgezję u tych pacjentów, u których nieskuteczna okazała się gabapentyna w dawce ≥ 1800 mg/dobę, trójcykliczne leki przeciwdepresyjne w dawce ≥ 75 mg/dobę i inne leki trzeciego rzutu [25].

Pregabalina jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu adiuwantowym bólu nowotworowego [26]. W badaniu z randomizacją stwierdzono wyższą skuteczność pregabaliny w dawkach 150–600 mg/dobę nad gabapentyną (900–1800 mg/dobę) i amitryptyliną (50–100 mg/dobę), jako adiuwantu w leczeniu neuropatycznego bólu nowotworowego. Ponadto wykazano również większą poprawę wskaźnika satysfakcji oraz wskaźnika sprawności ECOG u chorych leczonych pregabaliną w stosunku do gabapentyny i amitryptyliny, przy jednoczesnym najmniejszym zapotrzebowaniu na dawki ratunkowe morfiny (pregabalina – 16,7%, gabapentyna – 33,3%, amitryptylina – 56,7%, placebo – 100% pacjentów) [27]. Dodanie pregabaliny jako adiuwantu do podstawowego leczenia bólu nowotworowego zwiększa jego skuteczność oraz satysfakcję pacjentów z leczenia bólu, zmniejsza jego zaburzający wpływ na aktywność ogólną, pracę i sen, a także zmniejsza użycie benzodiazepin [28].

PIŚMIENNICTWO

1. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-1449.
2. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, et al. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical research purposes. *Neurology* 2008; 70: 1630-1635.
3. <http://www.iasp-pain.org> (7.01.2013)
4. *Textbook of Palliative Medicine*. Hodder Arnold 2009; 482-492.
5. Grond S, Radbruch L, Meuser T, et al. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO guidelines. *Pain* 1999; 79: 15-20.

6. 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.
7. 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.
8. Bennett MI, Rayment C, Hjermland M, et al. Prevalence and aetiology of neuropathic pain in cancer patients: a systematic review. *Pain* 2012; 153: 359-365.
9. Giglio P, Gilbert MR. Neurologic complications of cancer and its treatment. *Curr Oncol Rep* 2010; 12: 50-59.
10. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Ból neuropatyczny u pacjentów objętych opieką paliatywną. *Medycyna Paliatywna* 2010; 2: 57-66.
11. Tofthagen CS, McMillan SC. Pain, neuropathic symptoms, and physical and mental well-being in persons with cancer. *Cancer Nurs* 2010; 33: 436-444.
12. O'Connor AB. Neuropathic pain: quality-of-life impact, costs and cost effectiveness of therapy. *Pharmacoeconomics* 2009; 27: 95-112.
13. Goodman A. Neuropathic Pain: Hard-to-Treat Problem Calls for Creative Thinking. *Oncology Times* 2001; 23: 49-53.
14. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009; 122: S22-S32.
15. 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.
16. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, et al. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 67: 1792-1800.
17. Gatti A, Sabato AF, Occhioni R, et al. Controlled release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 2009; 61: 129-137.
18. Bennett GJ. Pathophysiology and animal models of cancer-related painful peripheral neuropathy. *Oncologist* 2010; 15 Suppl 2: 9-12.
19. Brzeziński K. Polineuropatia wywołana chemioterapią. Część I. *Contemp Oncol (Pozn)* 2012; 16: 79-85.
20. Wolf S, Barton D, Kottschade L, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: prevention and treatment strategies. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1507-1515.
21. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja M-M. Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 2000; 60: 1029-1052.
22. Gilron I, Wajsbrot D, Therrien F, Lemay J. Pregabalin for peripheral neuropathic pain: a multicenter, enriched enrollment randomized withdrawal placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2011; 27: 185-193.
23. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, et al. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD007076.
24. Toelle TR, Varvara R, Nimour M, et al. Pregabalin in neuropathic pain related to DPN, cancer and back pain: analysis of a 6-week observational study. *The Open Pain Journal* 2012; 5: 1-11.
25. Stacey BR, Dworkin RH, Murphy K, et al. Pregabalin in the treatment of refractory neuropathic pain: results of a 15-month open-label trial. *Pain Med* 2008; 9: 1202-1208.
26. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Leki przeciwdrgawkowe w leczeniu adiuwantowym bólu nowotworowego. *Medycyna Paliatywna* 2012; 4: 197-203.
27. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, et al. 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.
28. Mañas A, Ciria JP, Fernández MC, et al.; 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.