

MEDICAȚIA PSIHOTROPĂ ÎN MANAGEMENTUL DURERII NEOPLAZICE – ACTUALITĂȚI

IASMINA-BIANCA DRAGOMIR, LIANA FODOREANU

Catedra de Psihiatrie – UMF Iuliu Hațieganu, Cluj-Napoca

Rezumat

Patologia medicală cunoaște peste 10.000 de boli cauzatoare de durere, iar unul dintre domeniile cel mai des asociate cu suferința este oncologia. Atât durerea acută, cât și cea cronică, survenite în cancer necesită o abordare terapeutică promptă și complexă. Pe lângă medicația standard utilizată în medicina paliativă, din ce în ce mai multe studii se concentrează pe evaluarea eficacității altor clase de substanțe, inclusiv psihotrope, pentru controlul acestui simptom invalidant. Ameliorarea durerii acute s-a dovedit a fi posibilă cu ajutorul unor antidepresive și anticonvulsivante, dar studiile sunt limitate și necesită extinderea cercetării și la alte substanțe din aceste categorii. Mult mai bine studiate sunt terapiile alternative ale durerii cronice neoplazice, cu confirmarea efectului benefic al antidepresivelor, anticonvulsivelor, unor neuroleptice și al unor antagoniști de receptor NMDA. Aceste substanțe pot fi folosite atât ca adjuvante, cât și ca medicație de sine stătătoare, în special în cazul unor intoleranțe la opioide. În plus, pot controla și simptomele psihiatrice de acompaniament, atât de frecvent întâlnite în cazul patologiei oncologice.

Cuvinte cheie: durere, neoplasm, medicație psihotropă.

THE PSYCHOTROPIC MEDICATION IN THE MANAGEMENT OF CANCER PAIN - A REVIEW

Abstract

There are over 10.000 conditions known to generate pain, and oncology is one of the fields correlated with suffering. Both the acute and the chronic pain that emerge in cancers require a complex and prompt approach. In addition to the standard medication used in the palliative medicine, an increasing number of trials focus on evaluating other drugs, including psychiatric ones, in order to alleviate this invalidating symptom. Antidepressants and antiepileptic drugs proved efficient in controlling the acute pain, but further evaluation is needed. More extended studies were carried out concerning alternative therapies for the chronic cancer pain, including antidepressants, antiepileptics, neuroleptics and NMDA receptor antagonists. These substances can be used both as comedication or main therapy in case of opioid intolerance. Moreover, they can also alleviate the psychiatric symptoms so frequently encountered in the oncologic population.

Keywords: pain, cancer, psychiatric drugs.

INTRODUCERE

Asociația Internațională pentru Studiul Durerii definește durerea ca “o experiență senzorială și emoțională dezagreabilă, generată de o leziune tisulară veritabilă sau potențială”.

Articol intrat la redacție în data de: 08.07.2009

Primit sub formă revizuită în data de: 19.11.2009

Acceptat în data de: 26.11.2009

Adresa pentru corespondență: yasminka63us@yahoo.com

Patologia medicală cunoaște peste 10.000 de boli cauzatoare de durere [1] și nu putem ignora faptul că durerea interferează cu activitățile zilnice și profesionale ale individului, cu relațiile sale interumane și are un impact devastator asupra calității vieții acestuia. În plus, costurile pe care le implică asigurarea nevoilor de sănătate la acest grup, absenteismul repetat și reducerea productivității în muncă sunt enorme.

Durerea a fost clasificată după mai multe criterii, cel mai familiar fiind cel al criteriului temporal, care deosebește

două categorii: durerea acută, cu durată de până la 3 (2) luni (6 luni după unii autori) și durerea cronică, ce durează peste 3 (6) luni. Alte clasificări țin cont de *intensitate* (ușoară, moderată, severă), de *intervalul de apariție* (tranzitorie, persistentă, crize) sau de *etiologie* (non-neoplazică, neoplazică, mixtă) [1].

DUREREA ÎN BOLILE NEOPLAZICE

Unul dintre domeniile cel mai frecvent asociate cu ideea de durere și suferință este oncologia. Numărul bolnavilor cu cancer este în creștere în întreaga lume și acești pacienți necesită controlul durerii în toate stadiile bolii. Principiile OMS referitoare la acest aspect al bolilor neoplazice au fost clar expuse încă din 1986, cel mai important dintre ele fiind probabil cel care postulează că „durerea din cancer poate și trebuie tratată” [4]. La rândul ei poate fi generatoare de patologie psihiatrică, cum ar fi depresia, tulburările anxioase, insomnia cronică, fatigabilitatea, dezvoltările somatoforme ulterioare. Durerea scăpată de sub control reprezintă un factor de risc major pentru suicid [5], deși există studii care arată că pacienții depresivi diagnosticați cu cancer au risc mai mic decât cei fără această comorbiditate de a comite gestul suicidar. Durerea este cauzatoare de depresie [6], iar depresia provoacă sau intensifică durerea [7].

Durerea acută are de obicei un debut brusc, se asociază cu simptome fizice de acompaniament și este autolimitată. *Durerea cronică* debutează insidios, este de durată și asociază povara psihologică a lipsei de speranță referitor la remisiune [8]. *Criza dureroasă* (durerea episodică, “breakthrough pain” [1]) apare de obicei spontan, ca o exacerbare a durerii de bază. *Durerea incidentală* apare de obicei în stările preterminale, fiind declanșată de simple mișcări, balonare etc. [2].

Cauzele apariției durerii în cancere sunt variabile și de obicei combinate. De obicei durerea în cancer este *cronică*, dar se menționează și dureri *acute*. Orice durere acută netratată adecvat poate favoriza dezvoltarea de condiții generatoare de durere cronică, cum este sindromul complexului dureros regional [9].

DUREREA ACUTĂ ÎN CANCER

Durerea acută în cancer a fost mai puțin discutată, poate și datorită caracterului ei “trecător”. De obicei ea apare pe fondul unei dureri cronice pentru care deja există o terapie specifică, este de tip nociceptiv, iar managementul ei presupune experiență și profesionalism din partea specialiștilor. În situația în care pacientul nu beneficiază de terapie de întreținere cu opioide, terapia durerii acute urmează protocolul standard, respectiv: acetaminofen, AINS și medicație adjuvantă (antidepresive, anticonvulsivante, miorelaxante) pentru durerea ușoară (intensitate de 1-3 pe scala de durere), opioide “ușoare” în combinație cu antialgice uzuale (codeina sau hidrocodona + acetaminofen, tramadol) în asociere cu medicația

adjuvantă pentru durerea de intensitate moderată [4-6] și opioide majore (morfina, fentanyl, metadonă) în asociere cu medicația adjuvantă în cazul durerilor severe (7-10 pe scala de intensitate a durerii) [9].

În ceea ce privește medicația adjuvantă (antidepresive, anticonvulsivante, neuroleptice, antagoniști de receptor NMDA, agoniști adrenergici [10]) aceasta a fost mai bine studiată și aprobată pentru terapia durerii cronice neuropate, în unele situații fiind chiar considerată drept medicație de elecție [11,12]. Totuși, puține studii și-au concentrat atenția numai pe managementul durerii acute din cancer prin această medicație. Unul dintre ele este studiul prof. Tudose și al echipei sale, care dovedește eficiența administrării de clomipramină în controlul durerii de repaus și de mișcare în primele 2 săptămâni după mastectomie la un grup de paciente operate de neoplasm mamar [13]. De asemenea amitriptilina a fost la rândul ei evaluată ca fiind eficientă în controlul stărilor dureroase acute [14]. Nu există suficiente studii referitor la efectul antidepresivelor de nouă generație în controlul durerii acute.

În ceea ce privește anticonvulsivantele, și aici rezultatele sunt discutabile. O metaanaliză efectuată de către Wiffen și colaboratorii a concluzionat că nu există dovezi conform cărora carbamazepina ar avea un rol în controlul durerii acute [15]. Pe de altă parte, blocada canalelor de Ca și Na, efectul asupra receptorilor GABA și NMDA a majorității anticonvulsivantelor ar justifica efectul analgetic adiacent al acestora. Acesta a fost dovedit în studii pe durerile postoperatorii în cazul gabapentinului, precum și al acidului valproic, lamotriginei, pregabalinului și oxcarbazepinei [16].

DUREREA CRONICĂ ÎN CANCER

Durerea cronică în cancer a fost pe larg dezbătută și analizată. În funcție de mecanismele implicate se descriu mai multe tipuri de durere cronică [3]:

- Durerea nociceptivă somatică: generată de leziuni tisulare.
- Durerea nociceptivă viscerală: generată de leziuni viscerale.
- Durerea neuropată: generată de lezarea structurilor nervoase.
- Durerea psihogenă: de etiologie neclară.

Un tip special de durere neuropată, survenită prin lezarea nervilor periferici care întrerupe transmiterea senzorială aferentă între sistemul nervos periferic și cel central, se numește *durerea de dezaferentare* [17]. *Sindromul dureros complex regional* este o entitate distinctă care înlocuiește termenii de distrofie reflex simpatică sau durere menținută prin acțiune simpatică și are un tratament diferit (blocare anestezică simpatică locală) [18]. Sindroamele de *membru fantomă* (sân, anus, vezică urinară) sunt de asemenea frecvent întâlnite și uneori subdiagnosticate [2].

Uneori efecte adverse greu de suportat generate de opioide [19] impun necesitatea găsirii de alternative

fiabile de control al durerii. În durerea cronică din cancer medicația adjuvantă a fost mult mai bine studiată și utilizată în scopul alinării suferinței acestor pacienți. Aceasta include antidepresivele [1,2,3,7,10,20,22,23], anticonvulsivantele [1,2,3,10,12,16,20,22], neurolepticele [2,21], antagoniștii de receptor NMDA [2,10] și corticosteroizii [1,2,3,5,10,22,23].

ANTIDEPRESIVELE ȘI DUREREA CRONICĂ NEOPLAZICĂ

Antidepresivele au fost de mult timp utilizate în tratamentul durerii cronice, conform unui studiu efectuat în 15 țări europene reprezentând 3% din analgezicele prescrise pentru durerea cronică [24]; modul lor de acțiune implică procese supramedulare, medulare și periferice. Analgezia indusă de antidepresive pare să fie mediată prin stimularea neurotransmițătorilor inhibitori în căile descendente (ex. NA și 5-HT), generând o reducere a nivelului de glutamat (promotor al durerii) la nivel medular, iar unele dintre antidepresive chiar augmentând efectele opiaceelor la acest nivel [2].

ANTIDEPRESIVELE TRICICLICE

Prima raportare referitoare la potențialele proprietăți antialgice ale antidepresivelor triciclice (ADT) datează din anul 1960, când s-a comunicat ameliorarea durerii din cancer în urma tratamentului cu ADT [25]. Durerea neuropată și cea idiopatică par să răspundă mai bine la această terapie. Datorită unui spectru mai larg de acțiune asupra receptorilor, amitriptilina [3,26,27,28], imipramina [3,29] și nortriptilina [28] par să fie mai eficiente în acest scop decât desipramina [10,29] și clomipramina [3,29]. Un studiu din 2003 [30] susține capacitatea amitriptilinei de a inhiba producerea factorului de necroză tumorală (TNF) - proteină inflamatorie - în creier, determinând astfel creșterea eliberării noradrenalinei și rezultând diminuarea durerii. Utilizarea ADT este din păcate limitată de efectele lor adverse și necesită de obicei o săptămână de doză eficientă pentru instalarea efectului analgezic. Sunt indicate în special în tratamentul durerii neuropatice, a durerii tip „membru fantomă” și a complexului regional dureros [3].

INHIBITORII SELECTIVI AI RECAPTĂRII SEROTONINEI

Principalul avantaj al inhibitorilor selectivi ai recapătării serotoninei (SSRI) este buna lor tolerabilitate, putând reprezenta o alternativă pentru controlul durerii la pacienții care nu tolerează ADT, au contraindicație sau efecte adverse la acestea. Deși există studii (limitate) referitor la efectele analgetice ale acestor substanțe (ex. fluoxetina în controlul cefaleei tip tensiune [3], paroxetina pentru durerea neuropatică [3], precum și citalopramul în doze de 20-40 mg/zi pentru neuropatia diabetică [29]), nu există studii referitor la efectul acestui grup de antidepresive la pacienții cu cancer [29].

INHIBITORII RECAPTĂRII SEROTONINEI ȘI NORADRENALINEI

Antidepresivele cu acțiune duală sunt preferate în ultimul timp, având numeroase asemănări în ceea ce privește mecanismul de acțiune cu ADT, fiind lipsite însă de efectele secundare și de contraindicațiile acestora [7]. Venlafaxina s-a dovedit a fi eficientă în controlul polineuropatiilor dureroase și al durerii neuropatice postterapie cancerului de sân [29]. Totodată, are o structură asemănătoare tramadolului, analgezic din grupa agoniștilor opioidelor și stimulator monoaminoxidazic [31].

Duloxetina este cel mai recent antidepresiv cu acțiune duală eficient în tratamentul durerii. Există studii care susțin efectul duloxetinei în neuropatii și în fibromialgie, dar în populația oncologică nu a fost testată. Milnacipranul, la rândul său, este un antidepresiv dual care și-a dovedit în diferite studii eficacitatea în terapia fibromialgiei, având un profil de siguranță superior celorlalte antidepresive duale [3].

ALTE ANTIDEPRESIVE

Bupropionul, antidepresiv cu spectru larg de acțiune (NA, 5-HT și dopamina), are efect analgetic în durerea neuropatică [32] și a fost utilizat în anumite studii pentru terapia fatigabilității la pacienții suferind de cancer [33,34]. Mirtazapina s-a dovedit a fi eficientă pentru controlul durerii, a inapetenței, depresiei și insomniei în populația oncologică [35].

Deși există studii care atestă utilitatea trazodonei și în durerea neoplazică de deaferentare [35], studiile pe alte tipuri de durere nu sunt promițătoare [3]. Reboxetina a fost utilizată în unele cazuri de fibromialgie și dureri musculoscheletale, iar fenelzina în anumite tipuri de durere, utilizarea ei fiind însă limitată de restricțiile dietetice și interacțiunile sale medicamentoase [3].

ANTICONVULSIVANTELE ȘI DUREREA CRONICĂ NEOPLAZICĂ

Cunoscută ca medicație de elecție în terapia durerii neuropatice, clasa anticonvulsivantelor a înregistrat în ultimii ani o dezvoltare furtunoasă, dar din păcate puține studii s-au centrat pe eficacitatea lor în cancer. Mecanismul lor de acțiune este diferit, incluzând reducerea activității canalelor de Na (carbamazepina, fenitoinul, valproatul, gabapentinul, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramatul și zonisamida), augmentarea activității GABA la nivel central (valproatul, gabapentinul, topiramatul, pregabalinul și tiagabina), modularea canalelor de Ca (valproatul, lamotrigina, pregabalinul, zonisamida și posibil, gabapentinul) și reducerea aminoacizilor excitatori (pregabalinul) [2].

Carbamazepina, substanță larg utilizată în terapia nevralgiei trigeminale [3,10,29], ar putea fi o opțiune terapeutică în controlul durerii neuropatice la pacienții neoplazici, dar efectele adverse redutabile și tolerabilitatea

mai redusă o fac mai puțin de preferat la acest grup de pacienți. În aceeași situație se află și fenitoinul, care, recunoscut ca eficient în nevralgia trigeminală și neuropatia diabetică [3], a fost chiar evaluat ca și coanalgezic în durerea canceroasă [37].

Valproatul este aprobat pentru profilaxia migrenei și terapia durerii neuropatice [3,10]. În plus, menționăm studiul lui Hardy și al colaboratorilor [38], referitor la eficacitatea și siguranța administrării de valproat la pacienții cu durere neuropatică neoplazică, acest domeniu necesitând studii ulterioare pentru validare.

În ceea ce privește anticonvulsivantele de nouă generație, de primă intenție în tratamentul durerii neuropatice este, fără îndoială, gabapentinul [29], aprobat de FDA în acest scop. Folosit și în managementul durerilor de tip central și al migrenei, gabapentinul este bine tolerat și nu necesită monitorizare paraclinică strictă pe parcursul terapiei [3]. Date din 2 studii randomizate controlate au dovedit reducerea semnificativă a scorurilor pentru durere în nevralgia postherpetică și neuropatia diabetică la doze de până la 3600 mg/zi de gabapentin [39]. Mai mult, într-un studiu dublu orb, multicentric, randomizat efectuat pe 121 de subiecți suferind de durere neuropatică neoplazică, gabapentinul a fost superior administrării de placebo în controlul durerii și disesteziei, ca terapie adjuvantă opioidelor [39]. Alte studii i-au dovedit eficacitatea în controlul durerii acute postoperatorii în cazul cancerului mamar în asociere cu mexiletina [41].

Există confirmări ale eficienței analgetice a altor noi anticonvulsivante, cu mai bună tolerabilitate în rândul pacienților. Totuși, studii suplimentare sunt necesare pentru a valida utilizarea acestora în terapia durerii [3]. Un astfel de studiu a fost efectuat pe un lot de 131 de pacienți în vederea evaluării eficacității Lamotriginei în terapia durerii neuropatice generate de chimioterapie, rezultatele nedovedind un efect remarcabil în comparație cu placebo [42]. În schimb, Topiramatul s-a dovedit a fi o alternativă ca și terapie de linia a doua sau a treia a durerii neuropatice la pacienții cu neoplazii, însă datorită lotului mic de pacienți pe care s-a efectuat studiul [13], evaluări ulterioare sunt necesare în acest sens [43].

NEUROLEPTICELE ȘI DUREREA CRONICĂ NEOPLAZICĂ

Studiile referitoare la eficacitatea neurolepticelor în controlul durerii sunt limitate și controversate [3,22,28]. În ceea ce privește managementul pacientului canceros, cel mai frecvent sunt utilizate fenotiazinele, dar nu pentru controlul durerii, ci pentru cel al grețurilor și vărsăturilor [21]. Studii limitate au demonstrat eficacitatea flufenazinei în stări dureroase cronice [3], inclusiv în terapia durerii canceroase, în asociere cu lidocaina. De asemenea, rolul pimizidului în terapia durerii cronice a fost menționat de anumiți autori [10,41].

Un studiu din 2002 al lui Khojainova și colaboratorii,

efectuat pe 8 pacienți cu durere neoplazică incontrolabilă, a raportat eficiența olanzapinei (2,5-7,5mg/zi) în reducerea intensității durerii și a necesarului de opioide, cu ameliorare concomitentă a funcționării cognitive și anxietății [44]. De asemenea, în două studii clinice mici, olanzapina a redus ratele de recurență în migrenă și cefaleea tip tensiune, precum și în durerea canceroasă [3].

În concluzie, utilizarea neurolepticelor în controlul durerii este discutabilă, iar folosirea lor ar trebui limitată la pacienții cu delirium și agitație asociate [3,10].

ANTAGONIȘTII NMDA ȘI DUREREA CRONICĂ NEOPLAZICĂ

Există date care sugerează că antagoniștii NMDA (dextrometorfanul, ketamina, memantina și amantadina) ar avea efect analgezic în neuropatii, durerea fantomă, fibromialgie și leziunile spinale [3,28,45]. În ceea ce privește durerea neoplazică, ketamina s-a dovedit a fi eficientă în reducerea durerii rebele și a necesarului de opioide la acest grup de pacienți [46], deși efectele adverse îi reduc utilizarea, iar amantadina ar putea reduce alodinia și hiperalgezia din durerea neuropatică și cea postoperatorie din cancer [47]. Rezultate mai puțin promițătoare s-au obținut cu memantina, care totuși ar putea avea efecte analgetice, în special la pacienții cu demență [28].

ALTE PSIHOTROPE ȘI DUREREA CRONICĂ NEOPLAZICĂ

Benzodiazepinele, dincolo de efectul lor miorelaxant, nu sunt suficient susținute de studii referitor la efectul lor asupra durerii neuropatice [28]. Totuși, clonazepamul pare să fie eficient în durerea neuropatică asociată cu alodinie [3] sau anxietate [28], chiar și de natură neoplazică.

Stimulantele ar putea avea efecte analgezice în combinație cu opioidele [3]. Pe baza unei metaanalize, Rozans și colaboratorii au ajuns la concluzia că metilfenidatul augmentează efectele analgezice ale opioidelor la pacienții cu cancer [48]. Dextroamfetamina, la rândul său, a fost utilizată pentru augmentarea efectelor opioidelor [3]. Totuși, utilizarea stimulamentelor în cancer este limitată.

Clonidina (agonist adrenergic alfa₂) a fost utilizată atât pentru terapia bufeurilor pacientelor cu cancer mamar în terapie cu tamoxifen, cât și ca analgezic în administrare peridurală în cazul durerii canceroase necontrolate [49].

Cannabioidele au demonstrat eficiență antialgică în studiile pe animale, iar delta-9-tetrahidrocannabinolul în durerea canceroasă. Nu toate studiile sunt concordante în acest sens și studii ulterioare sunt necesare pentru confirmarea acestor date [28].

CONCLUZII

Utilizarea psihotropelor în cancer, atât pentru managementul simptomelor psihice, cât și al durerii, este în creștere. Acest lucru impune o colaborare strânsă între membrii echipei ce tratează acești pacienți, astfel încât

alegerea terapeutică să fie optimă și adaptată nevoilor pacientului. Din păcate, de cele mai multe ori utilizarea acestora este ghidată de experiențe anecdotice, izolate sau derivate din patologia algică non-malignă. Sunt necesare mai multe studii focalizate pe populația oncologică pentru a confirma și a tria indicațiile utilizării acestor substanțe pe baze științifice.

Bibliografie

- Lupșă R.: Ghid practic de tratament al durerii cronice, University Press, Targu Mures, 2007
- Boeru A.M.: Durerea cronică la bolnavul de cancer, Rev. Oncolog-Hematolog 2008 [cit. 2008 nov 30];1:pag 5. http://oncolog-hematolog.pulsmedia.ro/article--x-Oncologie-Durerea_cronica_la_bolnavul_de_cancer--5419.html.
- Leo R.J.: Clinical manual of Pain management in psychiatry, America Psychiatric Publishing, Washington DC, 2007.
- World Health Organization: Cancer pain relief, Second Edition. With a guide to opioid availability. WHO, Geneva, 1996:36-37.
- Skolka E.: Aspecte ale asistenței bolnavului aflat în stadiul terminal, posibilități, limite și dileme fundamentale, Casa Cărții de Știință, Cluj-Napoca, 2004.
- Chen M.L., Chang H.K.: Physical symptom profiles of depressed and nondepressed patients with cancer, Palliat Med ,2004,18,712-18.
- Fodoreanu L., Mărginean C., Dragomir I.: The antidepressants in the treatment of the chronic pain, Romanian Journal of Psychopharmacology [Internet]. 2008 [cited 2008 dec 02];1:[12 screens]. Available from: <http://www.psychopharma.eu/?p=258#more-258>.
- Boeru A.M.: Evaluarea durerii cronice la bolnavul cu cancer, Rev. Oncolog-Hematolog 2008 [cit 2008 nov 30];2:[8 pages]. Available from: URL: http://oncolog-hematolog.pulsmedia.ro/article--X-Oncologie_Evaluarea_durerii_cronice_la_bolnavul_cu_cancer--5651.html.
- Lewis N.L., Williams J.E.: Acute pain management in patients receiving opioids for chronic and cancer pain. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain ,2005,5(4),123-9.
- Portenoy R.K., Lesage P.: Management of cancer pain, Lancet, 1999, 353,1695-1700.
- D'Arcy Y.M.: Meeting the Challenges of the Acute Pain Management, Medscape Neurology & Neurosurgery [Internet]. 2008 [cited 2008 dec 7];[4 pages]. Available from: URL:http://www.medscape.com/viewarticle/5740105_4.
- Otto M., Bach F.M., Jensen T., Brosen K., Sindrup S.K.: Escitalopram in painful neuropathy: A randomized, placebo-controlled, cross-over trial, Pain, 2008,139, 275-283.
- Tudose F., Blidaru A., Nicolaita A. and Co.: Folosirea antidepressivelor (Anafranil) în tratamentul durerii postmastectomie, InfoMedica, 1999,2(60),15-20.
- Bryson H.M., Wilde M.I.: Amitriptyline. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in chronic pain states, Drugs Aging, 1996,8, 459-76.
- Wiffen P.J., McQuay H.J., Moore R.A.: Carbamazepine for acute and chronic pain, Cochrane Database Syst Rev., 2005, Jul 20(3), CD005451.
- Gilron I.: Review article: The role of anticonvulsant drugs in postoperative pain management: a bench-to-bedside perspective, Canadian Journal of Anesthesia, 2006,53,562-71.
- Lloyd-Williams M., Dennis M., Taylor F.: A prospective study to determine the association between physical symptoms and depression in patients with advanced cancer, Palliat Med, 2004, 18,558-563.
- Kemler M.A.: Complex regional pain syndrome type I, Pain Reviews, 2001, 8, 35-45.
- Enck R.E.: Complications in pain management, Am J Hosp Palliat Care, 1990,7, 3-5.
- Block K.I.: Editorial: Pain, Depression, and Fatigue in Cancer, Integr Cancer Ther, 2002,1, 323-26.
- Mc Pherson M.L.: Pharmacologic management of pain and symptoms in terminally ill cancer patients, Home Health Care Management Practice, 1991, 3, 80-86.
- Jacox A., Carr D.B., Payne R.: New Clinical Practice guidelines for the Management of Pain in Patients with Cancer, 1994, 9(330), 351-655.
- Sze F.K., Wong E., Lo R., Woo J.: Do pain and disability differ in depressed cancer patients? Palliat Med, 2000, 14, 11-17.
- Mico J.A., Ardid D., Berrocoso E., Eschalier A.: Antidepressants and pain, TRENDS in Pharmacological Sciences, 2006, 27, 348-354.
- Gatchel R.J.: Psychological disorders and chronic pain: cause and effect relationships. In Psychological Approaches to Pain Management: A Practitioner's Handbook, Ed by Gatchel RJ Turk DC. Guilford Publications, New York, 1996, 33-52.
- Kalso E., Tasmuth T., Neuvonen P.J.: Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer, Pain ,1996, 64(2),293-302.
- Mercadante S., Arcuri E., Tirelli W., Villari P., Casuccio A.: Amitriptyline in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a randomized placebo-controlled, double-blind crossover study, Tumori, 2002,88(3),239-42.
- Levy M.H.: Pharmacological Treatment of Cancer Pain, NEJM, 1996,335,1124-1132.
- Lussier D., Huskey A.G., Portenoy R.K.: Adjuvant Analgesics in cancer Pain Management, The Oncologist, 2004, 9, 571-591.
- Baker L.: Antidepressants decrease chronic pain by inhibiting TNF production in brain, UB find, UB Reporter, 2003, 35,15.
- Lynch M.E.: Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled studies, J Psychiatr Neurosci, 2001, 26, 30-36.
- Semenchuk M.R., Sherman S., Davis B.: Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain, Neurology, 2001,57,1583-1588.
- Theobald D.E.: Cancer Pain, Fatigue, Distress and Insomnia in Cancer Patients, Clinical Cornerstone [Internet]. 2004 [cited 2009 ian 04];[7 pages]. Available from: URL:http://www.clinicalcornerstone.com/suppl/v6s1d/v6s1d_s15the.pdf.
- Cullum J.L., Wojciechowski A.E., Pelletier G., Simpson J.S.A.: Bupropion Sustained release treatment reduces Fatigue in Cancer Patients, Can J Psychiatry [Internet]. 2004. [cit. 2009 ian 04];[5 pages]. Available from: URL: <http://www1.cpa-apc.org:8080/Publications/Archives/CJP/2004/february/simpson.pdf>.
- Theobald D.: An Open-Label, Crossover Trial of Mirtazapine (15 and 30 mg) in Cancer Patients with Pain and Other Distressing Symptoms, Journal of Pain and Symptom Management , 23 , 5 , 442 - 447 .
- Ventafridda V., Bonezzi C., Caraceni A. et al. : Antidepressants for cancer pain and other painful syndromes with deafferentation component: comparison of Amitriptyline and Trazodone, Ital J Neurol, 1987, 8, 579-587.

37. Yajnik S., Singh G.P., Singh G. et al.: Phenytoin as coanalgesic in cancer pain, *J Pain Symptom Manage*, 1992,7, 209-213.
38. Hardy J.R., Rees E.A., Gwilliam B. et al.: A phase II study to establish the efficacy and toxicity of sodium valproate in patients with cancer-related neuropathic pain, *J Pain Symptom Manage*, 2001,21(3), 204-9.
39. Fine P.G., Miaskowski C., Paice J.A.: Meeting the Challenges in Cancer Pain Management, *J Support Oncol*, 2004,2(suppl 4), 5-22.
40. Caraceni A., Zecca E., Bonezzi E.A. et al.: Gabapentin for neuropathic Cancer Pain: A Randomized Controlled Trial From the Gabapentin Cancer Pain Study group, *J Clin Oncol*, 2004, 14(22), 2909-2917.
41. Fassoulaki A., Patris K., Sarantopoulos C.: The Analgesic Effect of Gabapentin and Mexiletine After Breast Surgery for Cancer, *Anesth Analg* [Internet]. 2002 [cited 2009 Jan 11]; [pages 15]. Available from: URL: <http://www.anesthanalg.net/cgi/content/full/95/4/985>.
42. Rao R.D., Flynn P.J., Sloan J.A. et al.: Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, *N01C3, Cancer*, 2008,112(12):2802-2808.
43. Bendaly E.A., Jordan C.A., Staehler S.S., Rushing D.A.: Topiramate in the treatment of neuropathic pain in patients with cancer, *Support Cancer Ther*, 2007,4(4):241-246.
44. Foley K.M.: Advances in cancer pain, *Archives of Neurology*, 1999,56(4), 413-17.
45. Khojainova N., Santiago-Palma J., Kornick C. et al.: Olanzapine in the management of cancer pain, *J Pain Symptom Manage*, 2002,23, 346-50.
46. Parsons C.G.: NMDA receptors as targets for drugs action in neuropathic pain, *Eur J Pharmacol*, 2001,429, 71-78.
47. Jackson K., Ashby M., Martin P. et al.: "Burst" ketamine for refractory cancer pain: an open-label audit of 39 patients, *J Pain Symptom Manage*, 2001, 22, 834-42.
48. Pud D., Eisenberg E., Spitzer A. et al.: The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double blind, randomized, placebo-controlled trial, *Pain*, 1998,75, 349-354.
49. Rozans M., Dreisbach A., Juan L.R. et al.: Palliative uses of Methylphenidate in patients with cancer: a review, *Journal of Clinical Oncology*, 2002,20, 335-339.
50. Eisanich J.C., Du Pen S., Dubois M. et al.: Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain, *Pain*, 1995,31, 391-99.