

# Leki psychotropowe w leczeniu paliatywnym

Carla Garcia, MD, FRCPC, Rachel Lynn, MD, William Breitbart, MD, FAPM, FAPA

- Leki przeciwpsychotyczne, które są stosowane do wspomagania terapii bólu, nudności, lub wywoływania sedacji w stanach terminalnych, odgrywają pierwszoplanową rolę w leczeniu zaburzeń świadomości w ośrodkach opieki paliatywnej.
- Benzodiazepiny są stosowane jako leki wspomagające w terapii bólu, nudności, czy zaburzeń świadomości, odgrywają natomiast pierwszoplanową rolę w wywoływaniu sedacji w ośrodkach opieki paliatywnej.
- Leki pobudzające są stosowane jako podstawowe leki przeciwdepresyjne w ośrodkach medycyny paliatywnej, są również stosowane jako leki wspomagające w terapii bólu, sedacji indukowanej opioidami i zmęczenia.
- Leki przeciwdepresyjne są skuteczne w leczeniu depresji u pacjentów z zagrażającymi życiu chorobami, również w ośrodkach medycyny paliatywnej; jednak ich stosowanie w końcowym okresie życia jest ograniczone czasem koniecznym do wystąpienia korzyści.

## Streszczenie

*Leki psychotropowe pełnią istotną rolę w zwalczaniu różnych objawów u pacjentów z chorobami przewlekłymi i osób w schyłkowym okresie życia. Intuicyjnie można uznać to za uzasadnione, biorąc pod uwagę znaczne nakładanie się psychicznych i somatycznych objawów w tej populacji chorych. W piśmiennictwie dostępnym jest kilka przeglądów dotyczących stosowania konkretnych leków. Tym niemniej krótki przegląd najczęściej stosowanych w opiece paliatywnej grup leków psychotropowych, może być przydatny dla lekarzy pierwszego kontaktu i wykorzystywany jako przewodnik dotyczący zastosowań tych leków w tej grupie pacjentów. W tym artykule omówiono zastosowania leków przeciwpsychotycznych, benzodiazepin, leków przeciwdepresyjnych i leków pobudzających w zwalczaniu objawów depresji, bólu, nudności, paliatywnej sedacji i zaburzeń świadomości.*

## Wprowadzenie

Opieka paliatywna, rozumiana zarówno jako ruch, jak i podspecjalizacja medyczna, rozwijała się od niewielkiego ruchu hospicyjnego skupiającego się na opiece nad umierającymi pacjentami do specjalizacji klinicznej koncentrującej się na zwalczaniu objawów i zapewnianiu wsparcia pacjentom cierpiącym na przewlekłe, zagrażające życiu choroby oraz opiece nad osobami w końcowej fazie życia.<sup>1</sup> Biorąc pod uwagę obciążenie chorobą, jakiego doświadczają ci chorzy, nie zaskakuje, że objawy psychiczne, takie jak obniżony nastrój, lęk i poczucie beznadziejności występują tak samo często, jeżeli nie częściej, jak inne objawy docelowe, w tym ból.<sup>1</sup> Odwrotnie, być może ze względu na podobieństwo do zaburzeń psychicznych i ich leczenia, lekarze zajmujący się opieką paliatywną od dawna wykorzystywali leki psychotropowe – zarówno w tradycyjny sposób, jak i wykorzystując nowe zastosowania – w zwalczaniu różnych objawów. Dowody przemawiające za stosowaniem tych metod są zmienne, czasami wydają się bardziej historyczne niż poparte

nagromadzonymi doświadczeniami klinicznymi lub dowodami empirycznymi. Poniżej przedstawiono krótki przegląd niektórych zastosowań leków psychotropowych w opiece paliatywnej i dowodów potwierdzających zasadność ich stosowania.

## Leki przeciwpsychotyczne

Leki przeciwpsychotyczne znalazły różne nowe zastosowania w leczeniu pacjentów z chorobami somatycznymi, również tych objętych opieką paliatywną. Leki z tej grupy dzieli się na typowe i atypowe. Typowe leki przeciwpsychotyczne, do których należą haloperidol i chlorpromazyna, są przede wszystkim antagonistami receptora dopaminowego D<sub>2</sub> i blokują ten typ receptorów nieśwoiście w całym mózgu. Skutkiem tego jest zarówno ich skuteczność w zwalczaniu objawów pozytywnych zaburzeń psychicznych, np. schizofrenii, jak i powodowanie negatywnych następstw związanych z ich stosowaniem, takich jak zaburzenia funkcji poznawczych i objawy pozapiramidowe (extrapyramidal side effects, EPS). Natomiast

Dr Garcia, dr Lynn, Psychosomatic Medicine/Psycho-Oncology fellow, dr Breitbart, Chief of Psychiatry Service, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York City.

Autorzy nie zgłaszają żadnych mogących powodować konflikt interesów zależności finansowych ani innych powiązań z organizacjami komercyjnymi.

W artykule omówiono niezarejestrowane/badawcze metody leczenia zaburzeń świadomości, depresji, zmęczenia, nudności, bólu i wywoływania paliatywnej sedacji u pacjentów cierpiących na choroby nowotworowe

Adres do korespondencji: William Breitbart, MD, FAPM, FAPA, Chief, Psychiatry Service, Vice Chairman, Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, 641 Lexington Ave, 7th floor, New York, NY 10022, Stany Zjednoczone; e-mail: Breitbart@mskcc.org

atypowe leki przeciwpyszchotyczne są antagonistami serotoniny i dopaminy; swoiście blokują jednocześnie różne receptory serotonergiczne i dopaminergiczne w określonych regionach mózgu. W wyniku serii złożonych interakcji między układami regulacyjnymi serotoniny i dopaminy w różnych szlakach dopaminergicznych atypowe leki przeciwpyszchotyczne pomagają w rozwiązaniu paradoksu, jaki początkowo wiązał się z leczeniem typowymi neuroleptykami, umożliwiając leczenie pozytywnych i negatywnych objawów schizofrenii, przy jednoczesnym zmniejszeniu nasilenia działań niepożądanych związanych z uogólnionym zablokowaniem receptorów dopaminergicznych, takich jak EPS.<sup>2</sup>

Dysponujemy dzięki temu heterogenną grupą leków o szerokim zakresie potencjalnych zastosowań, które były wykorzystywane na nowe sposoby. Ich stosowanie w ośrodkach opieki paliatywnej stanowi przykład elastyczności w aktualnym wykorzystaniu tej grupy leków, jakkolwiek dowody za zasadnością takiego postępowania pozostają zmienne.

### Leki przeciwpyszchotyczne w zaburzeniach świadomości

Zaburzenia świadomości należą do najczęstszych zaburzeń neuropsychicznych opisywanych u osób w stanach terminalnych.<sup>3-10</sup> W różnych badaniach ich rozpowszechnienie szacowano na 20-88%,<sup>3,5,6,11</sup> przy czym w okresie bezpośrednio poprzedzającym zgon częstość zaburzeń świadomości gwałtownie rośnie.<sup>4,9,10</sup> Chociaż początkowo trwały dyskusje nad odwracalnością zaburzeń świadomości u osób w stanach terminalnych, staje się coraz bardziej jasne, że u około 50% pacjentów z chorobami nowotworowymi w stanach terminalnych przy zastosowaniu właściwego leczenia są one odwracalne.<sup>10</sup> Breitbart i wsp.<sup>3</sup> przedstawili szczegółowy przegląd leczenia zaburzeń świadomości u pacjentów w stanach terminalnych.

Chociaż podstawą leczenia zaburzeń świadomości nadal pozostaje wykrywanie i zwalczanie podstawowych przyczyn somatycznych, leki przeciwpyszchotyczne nadal mają znaczenie w objawowym leczeniu, szczególnie u pacjentów w stanach terminalnych,

u których należy dokonać bilansu uwzględniającego z jednej strony agresywną diagnostykę i leczenie, a z drugiej – komfort i jakość życia.<sup>5,12-17</sup> Podsumowanie dróg podawania i dawek leków przedstawiono w tabeli 1.

### Typowe leki przeciwpyszchotyczne

Haloperidol był tradycyjnym lekiem stosowanym z wyboru w objawowym leczeniu zaburzeń świadomości,<sup>5</sup> i dalej nim jest w ośrodkach medycyny paliatywnej.<sup>11-14,18</sup> Przeważnie leczenie zaczyna się od niewielkich dawek 0,5-2,0 mg podawanych co 1-8 godzin i zwiększanych aż do uzyskania efektu.<sup>5,6,12,14,19</sup> U większości pacjentów maksymalna dawka wynosi 20 mg.<sup>3</sup> Przy stosowaniu mniejszych dawek obserwuje się lepszą tolerancję.<sup>14</sup> Amerykańska FDA wydała ostrzeżenie dotyczące ryzyka wydłużenia odstępu QT (QTc) przy podawaniu leku drogą dożylną (IV), co stwarza konieczność rutynowego wykonywania kontrolnych badań EKG u pacjentów w stanach innych niż terminalne. Zalety haloperidolu obejmują dobrą tole-

**TABELA 1**  
**Leki przeciwpyszchotyczne stosowane w leczeniu zaburzeń świadomości w ośrodkach opieki paliatywnej**

Lek	Zwiększanie dawek (zaczynj od małej dawki efektu i w zależności od tolerancji)	Maksymalna zalecana dawka dobowa	Droga podania i zwiększaj do uzyskania	Komentarze
Chlorpromazyina	12,5-25,0 mg co 4-8 h	300 mg	Doustnie IM IV Podskórnice	Silniejsze działanie sedatywne Silniejsze działanie przeciwoholinergiczne Silniejsze działanie hipotensyjne Dobry lek drugiego rzutu po haloperidolu
Haloperidol	0,5 – 2,0 mg co 1-8 h	20 mg	Doustnie IM IV Podskórnice	Lepsza tolerancja mniejszych dawek Ryzyko wydłużenia QTc przy stosowaniu leku w formie IV
Metotrimeprazyina	10-20 mg co 4-8h	200 mg	Doustnie IM IV Podskórnice	Działanie przeciwbólowe i przeciwłkowe Postać niedostępna w USA
Olanzapina	2,5-20 mg PO co 24 h	20 mg	Doustnie (tabletki rozpuszczające się w jamie ustnej)	Skuteczność porównywalna do haloperidolu Mniejsze ryzyko EPS W niektórych grupach chorych może być mniej skuteczna
Kwetiapina	12,5-50,0 mg PO co 12 h	200 mg	Doustnie	Badania otwarte sugerują skuteczność Czynnikiem ograniczającym jest sedacja
Risperidon	0,5-2,0 mg PO co 12 h	6 mg	Doustnie (tabletki rozpuszczające się w jamie ustnej)	Skuteczność porównywalna do haloperidolu Mniejsze ryzyko EPS
Octan zoklopentiksolu	75 mg IM CO 72H	NA	IM	Tylko jeden opisany przypadek Skuteczne działanie przez 48-72 godziny od podania

h – godziny, IM – domięśniowo, IV – dożylnie, EPS – objawy pozapiramidowe, NA – nie dotyczy, PO – doustnie

Garcia C., Lynn R., Breitbart W., *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 5, 2009.

rancję (przy mniejszych dawkach), elastyczność dróg podawania (PO, IV, SC, IM) oraz względne bezpieczeństwo i skuteczność.<sup>3,5,11,14</sup>

Stwierdzono, że chlorpromazyna jest również przydatna jak haloperidol,<sup>20</sup> jednak jej stosowanie wiąże się ze znacznie silniejszym działaniem sedatywnym, przeciwcholinergicznym i hipotensyjnym.<sup>3,14,21</sup> Czyni ją to lekiem drugiego wyboru w leczeniu pobudzenia u pacjentów niereagujących na haloperidol. Chlorpromazynę stosuje się w dawce od 12,5 do 50,0 mg IV lub SC co 4-8 godzin, do dawki maksymalnej 300 mg/24 h u większości pacjentów.<sup>20,11</sup>

Metotrimeprazyna jest podobna do chlorpromazyny. Również wykazano jej przydatność w opiece paliatywnej, zarówno w charakterze neuroleptyku stosowanego w zaburzeniach świadomości, jak i leku przeciwłękowego i przeciwbólowego o sile działania zbliżonej do morfiny.<sup>22</sup> Niestety nie jest ona dostępna w USA, chociaż jest szeroko stosowana w innych krajach. Metotrimeprazynę stosuje się w dawce 10-20 mg IV, IM lub SC co 4-8 godzin.<sup>20,22,23</sup>

Opublikowano jedno doniesienie kazuistyczne<sup>24</sup> dotyczące stosowania octanu zulkloplentiksolu, typowego leku przeciwpsychotycznego podawanego w formie iniekcji, którego działanie utrzymuje się przez 2-3 doby, zastosowanego z powodzeniem w leczeniu zaburzeń świadomości w końcowym okresie życia. Lek ten nie jest jednak dostępny w USA.

### **Atypowe leki przeciwpsychotyczne**

Spośród atypowych leków przeciwpsychotycznych uzyskano pewne dowody (wykraczające poza doniesienia kazuistyczne) na skuteczność risperidonu, olanzapiny i kwetiapiny w leczeniu zaburzeń świadomości.<sup>3,12,14,25,26</sup> Stwierdzono skuteczność risperidonu w dawce 0,5-2,0 mg PO dwa razy na dobę u pacjentów z zaburzeniami świadomości.<sup>14,27,28</sup> W jednym niewielkim badaniu z podwójnie ślepą próbą<sup>29</sup> potwierdzono zbliżoną do haloperidolu skuteczność u pacjentów z zaburzeniami świadomości. Kolejne badania potwierdziły zmniejszenie ryzyka EPS przy stosowaniu risperidonu, w porównaniu do leczenia haloperidolem.<sup>30,31</sup>

Wykazano skuteczność olanzapiny w leczeniu zaburzeń świadomości u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, bez ryzyka EPS.<sup>32</sup> Wydaje się, że jej skuteczność jest zbliżona do haloperidolu.<sup>33,34</sup> Olanzapina może jednak być mniej przydatna u pacjentów z hipoaktywną postacią majaczenia, u osób, u których objęcie ośrodkowego układu nerwowego procesem nowotworowym jest jedną z przyczyn zaburzeń świadomości i u starszych pacjentów (powyżej 70 r.ż.).<sup>32</sup> U pacjentów w stanach terminalnych olanzapinę stosuje się w dawce 2,5-20 mg/24 h PO.<sup>14</sup>

Przeprowadzono kilka badań otwartych i opublikowano doniesienia kazuistyczne dotyczące stosowania kwetiapiny w leczeniu zaburzeń świadomości, jednak czynnikiem ograniczającym było sedatywne działanie tego leku.<sup>35,36</sup> Niektóre doniesienia kazuistyczne sugerowały, że również ziprasidon i aripiprazol mogą być skuteczne w leczeniu zaburzeń świadomości,<sup>37-39</sup> jednak stosowanie tego pierwszego leku jest ograniczone możliwym niekorzystnym wpływem na serce,<sup>38</sup> zaś drugiego - bardzo ograniczonymi dowodami na jego skuteczność.<sup>39,40</sup>

### **Leki przeciwpsychotyczne w leczeniu bólu**

Ból jest częstym objawem u chorych w stanach terminalnych. Pojawiają się sugestie, że nawet 50% takich chorych odczuwa ból o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego.<sup>41,42</sup> Szacuje się, że do 25% pacjentów z chorobą nowotworową umiera odczuwając silny ból.<sup>41</sup>

Chociaż podstawowymi lekami w zwalczaniu bólu pozostają opioidy, leki przeciwpsychotyczne odgrywały rolę wspomagającą, chociaż dowody na ich skuteczność mogą być ograniczone.<sup>43</sup> Metotrimeprazyna, jak wcześniej wspomniano, jest wyjątkowym typowym lekiem przeciwpsychotycznym o działaniu przeciwbólowym zbliżonym do działania morfiny, niewywierającym przy tym charakterystycznego dla opioidów wpływu na perystaltykę, natomiast mającym dodatkowe działanie przeciwwymiotne i przeciwłękowe.<sup>41</sup> Flufenazyne była z powodzeniem stosowana w połączeniu z trójpierścieniowymi lekami przeciwdepresyjnymi w leczeniu bólu neuropatycznego.<sup>44</sup>

Dane dotyczące przydatności atypowych leków przeciwpsychotycznych są ograniczone, jednak w niewielkim badaniu prospektywnym<sup>45</sup> wykazano poprawę wyników w skali nasilenia bólu, zmniejszenie potrzeby codziennego zwiększania dawki opioidów i pewien niewielki efekt sedatywny podczas stosowania olanzapiny jako dodatku do opioidów w leczeniu bólu nowotworowego.

### **Leki przeciwpsychotyczne w zwalczaniu nudności i wymiotów**

Nudności są bardzo częstym objawem u pacjentów w aktywnej i paliatywnej fazie leczenia choroby nowotworowej.<sup>46-48</sup> Chociaż większość piśmiennictwa opisuje zwalczanie nudności i wymiotów u pacjentów leczonych w ośrodkach innych niż paliatywne, to kilka badań sugeruje, że te same leki przeciwpsychotyczne, których skuteczność wykazano podczas chemioterapii, mogą być stosowane w hospicjach.<sup>46-50</sup>

Wykazano przydatność pochodnych fenotiazyny, w tym chlorpromazyny, metori-

meprazyny i perfenazyny, jako środków przeciwwymiotnych działających przez blokowanie receptorów D<sub>2</sub>.<sup>49</sup> Do tej grupy leków przeciwpsychotycznych należy również prochlorperazyna, którą zawsze stosowano jako przede wszystkim jako lek przeciwwymiotny.<sup>49</sup> Na podstawie opisów przypadków i niewielkich badań<sup>51-53</sup> potwierdzono również skuteczność haloperidolu i droperidolu jako leków przeciwwymiotnych, w tym również w populacji pacjentów leczonych paliatywnie.<sup>46,47</sup>

Obok prochlorperazyny, najsilniejsze dowody na działanie przeciwwymiotne u pacjentów z chorobami nowotworowymi zgromadzono dla olanzapiny, zarówno w ostrej fazie leczenia, jak i opiece paliatywnej.<sup>48,49</sup> Olanzapina jest przydatna w zwalczaniu ostrych i opóźnionych wymiotów w przebiegu chemioterapii,<sup>54,55</sup> a także trudnych do leczenia wymiotów u pacjentów poddanych opiece paliatywnej.<sup>48,50</sup> Sugerowany mechanizm działania to silne działanie antagonistyczne wobec receptorów serotoninowych 5-HT<sub>6</sub> i 5-HT<sub>3</sub>, które, jednocześnie z działaniem antagonistycznym wobec receptora D<sub>2</sub>, mogą w kilku miejscach wpływać na ośrodkową regulację wymiotów.<sup>56</sup>

### **Leki przeciwpsychotyczne w wywoływaniu paliatywnej sedacji**

Sedacja paliatywna lub terminalna jest praktyką kontrowersyjną, która ma wiele definicji. Być może najbardziej spójną i ogólną jest ta, zgodnie z którą polega na „stosowaniu środków farmakologicznych w celu wywołania stanu nieświadomości podczas leczenia niezwykle uciążliwych i opornych objawów u pacjentów w stanach terminalnych.”<sup>57</sup>

Chociaż w Stanach Zjednoczonych nie ma oficjalnych wytycznych klinicznych, lekarze kierują się wytycznymi z innych krajów,<sup>58</sup> a także pewnymi ograniczonymi danymi.<sup>59</sup> Leki przeciwpsychotyczne odgrywają niewielką rolę w paliatywnej sedacji, z wyjątkiem leczenia zaburzeń świadomości. Tym niemniej na podstawie doświadczeń klinicznych stosowano chlorpromazynę, częściowo ze względu na jej działanie sedatywne i stosunkowo łatwe zwiększanie dawek.<sup>57</sup> Wydaje się, że jej dawkowanie i zwiększanie dawek jest bardzo podobne jak w zaburzeniach świadomości.

### **Benzodiazepiny**

Benzodiazepiny są grupą leków przeciwlękowych, które wiążą się selektywnie z receptorami kwasu gamma-aminomasłowego, co powoduje kilka działań terapeutycznych (sedacja, działanie przeciwlękowe, zwiotczenie mięśni, działanie przeciwdrgawkowe) i działań niepożądanych (powodowanie amnezji i ataksji, rozwój tolerancji i objawów odsta-

wiennych).<sup>2</sup> Podobnie jak leki przeciwpsochotyczne, benzodiazepiny znalazły kilka zastosowań w opiece paliatywnej od dziesiątek lat, czasami mimo ograniczonych dowodów.<sup>60,61</sup>

### **Benzodiazepiny w zaburzeniach świadomości**

Chociaż dawniej benzodiazepiny odgrywały znaczną rolę w leczeniu zaburzeń świadomości, zgromadzono wystarczającą liczbę dowodów na to, że nie są one przydatne w monoterapii majaczenia, zarówno u chorych leczonych paliatywnie, jak i w innych grupach pacjentów. Stosowane jako jedyne leki prawdopodobnie wpływają na pogorszenie wyników klinicznych.<sup>5,14,17,19</sup> Wydaje się to wiązać w dużej części z ich wpływem na funkcje poznawcze i działaniem odhamowującym.<sup>14</sup> W przeciwieństwie do tego są pewne dowody na to, że lorazepam może mieć znaczenie jako lek wspomagający w leczeniu majaczenia przebiegającego ze wzmożeniem aktywności u pacjentów nie reagujących na stosowanie samego haloperidolu.<sup>14</sup> Ten lek o stosunkowo szybkim i krótkotrwałym działaniu może być bardziej skuteczny w wywoływaniu szybkiej sedacji u pobudzonych pacjentów niż sam haloperidol, wpływając jednocześnie na ograniczenie EPS związanych ze stosowaniem haloperidolu.<sup>62</sup> Przeważnie stosuje się go w dawkach 1-2 mg PO/IV/IM co 1-4 godziny, w połączeniu z systematycznie podawanymi dawkami haloperidolu.

### **Benzodiazepiny w leczeniu bólu**

Analogicznie jak w zaburzeniach świadomości, benzodiazepiny znajdowały zastosowanie w leczeniu ostrego i przewlekłego bólu, jednak rosnąca liczba dowodów przemawia za tym, że ich rola jest w tych przypadkach najwyżej uzupełniająca, być może bardziej związana z działaniem przeciwlękowym.<sup>63</sup> W piśmiennictwie pojawiają się sugestie, że ich właściwości przeciwdrgawkowe mogą wiązać się z pewną skutecznością w bólu neuropatycznym.<sup>64</sup> W jednym badaniu<sup>65</sup> zauważono, że szczególnie alprazolam może być przydatny w uzupełniającym leczeniu fantomowego bólu kończyn u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Podobnie klonazepam może działać korzystnie w niektórych przypadkach bólu neuropatycznego w chorobach nowotworowych.<sup>66,67</sup> Co ciekawe, w przeprowadzonym wcześniej badaniu,<sup>63</sup> w którym oceniano potencjalną rolę alprazolamu w zwiększaniu siły działania morfiny stwierdzono niewielkie wzmocnienie działania przeciwbólowego przy znacznym zmniejszeniu nudności związanych ze stosowaniem opioidów.

### **Benzodiazepiny w zwalczaniu nudności i wymiotów**

Benzodiazepiny wydają się cennymi lekami uzupełniającymi w zwalczaniu nudno-

ści i wymiotów, przede wszystkim w leczeniu lęku oraz nudności antycypacyjnych i wymiotów występujących podczas chemioterapii, szczególnie u dzieci.<sup>49,68-70</sup> W jednym z badań<sup>71</sup> stwierdzono, że skuteczność lorazepamu w połączeniu z metoklopramidem lub deksametazonem stosowanych regularnie w zwalczaniu nudności indukowanych chemioterapią jest równa skuteczności stosowanej w analogicznym zestawieniu difenhidraminy, przy lepszej kontroli lęku antycypacyjnego i większej subiektywnej satysfakcji pacjenta z leczenia lorazepamem. W innym<sup>72</sup> badaniu randomizowanym z podwójnie ślepą próbą i grupami skrzyżowanymi wykazano przewagę lorazepamu nad placebo, przy stosowaniu jako uzupełnienie leczenia prochlorperazyną w zwalczaniu nudności indukowanych chemioterapią. Tym niemniej w analizie piśmiennictwa nie znaleziono dowodów na poparcie roli benzodiazepin jako leków przeciwwymiotnych pierwszego rzutu lub stosowanych w monoterapii.<sup>49</sup> Nie ma jednoznacznych wytycznych dotyczących dawkowania benzodiazepin w leczeniu wymiotów.

### **Benzodiazepiny w wywoływaniu paliatywnej sedacji**

Paliatywna sedacja jest jednym z kilku obszarów opieki paliatywnej, w których benzodiazepiny są uważane za leki podstawowe.<sup>57-59,73</sup> Chociaż dawniej w tym celu wykorzystywano opioidy, a sporadycznie również leki przeciwpsochotyczne, dostępne wytyczne dotyczące paliatywnej sedacji zalecają stosowanie midazolamu jako leku pierwszego wyboru.<sup>57</sup> Jest to spowodowane faktem, potwierdzonym przede wszystkim przez nagromadzone doświadczenia kliniczne, że celowe przedawkowanie opioidów umożliwiające uzyskanie sedacji często wiąże się z nieprzyjemnymi działaniami niepożądanymi, takimi jak zaburzenia świadomości, niepokój, pocenie się, mioklonie i nudności.<sup>57-59</sup> Proponowane dawki midazolamu w paliatywnej sedacji wynoszą 0,4 mg/h, zwiększane o 4,5-10 mg/h.<sup>57</sup>

### **Leki przeciwdepresyjne**

Podobnie do innych leków psychotropowych, leki przeciwdepresyjne mogą być wykorzystywane w leczeniu kilku różnych grup objawów u pacjentów w stanach terminalnych. Wszystkie leki przeciwdepresyjne działają przez układ transmittera monoamin, wpływając bezpośrednio na uwalnianie, rozkład lub wychwyt zwrotny serotoniny, noradrenaliny lub obydwu, zaś ostatecznie - na ekspresję genów w neuronach docelowych.<sup>2</sup> (W tabeli 2 przedstawiono listę leków według grup i przedstawiono ich dawkowanie.<sup>74</sup>)

Leki te, postrzegane jako grupa, ze względu na zbliżone mechanizmy działania mogą powodować neuropsychiatryczne działania niepożądane o różnym nasileniu. W wyniku nadmiernej aktywności serotonergicznej może dochodzić do rozwoju, rzadkiego, ale potencjalnie zagrażającego życiu, zespołu serotonergicznego. Do jego objawów klinicznych należy pojawiające się nagle drżenie, wygórowanie odruchów, zmiana stanu psychicznego i niestabilność układu autonomicznego. Leczenie przyczynowe polega na odstawieniu leku o działaniu serotonergicznym. Ze względu na potencjalne działanie hamujące wychwyt zwrotny serotoniny niektórych opioidów przeciwbólowych (w tym fentanylu) należy zachować ostrożność.<sup>75</sup> Stosowanie tych leków może również powodować akatyzę - subiektywne odczucie niepokoju i obiektywne pobudzenie ruchowe - przeważnie w zakresie kończyn dolnych, obustronne i symetryczne.<sup>75</sup> Leczenie również polega na odstawieniu leku będącego przyczyną zaburzeń.

### **Depresja**

Szacunkowe dane dotyczące rozpowszechnienia depresji u pacjentów poddanych opiece paliatywnej różnią się znacznie, w zależności od wykorzystywanej metody diagnostycznej.<sup>76,77</sup> Podawano wartości rzędu 13-26% u pacjentów w stanach terminalnych.<sup>78</sup> Uważa się, że depresja prowadzi do zmniejszenia jakości życia; wiąże się również z pragnieniem przyspieszenia śmierci.<sup>78-82</sup> Leczenie depresji utrudnia to, że efekt terapeutyczny większości tradycyjnych leków przeciwdepresyjnych zaczyna być widoczny po upływie kilku tygodni. Celem interwencji w tej grupie pacjentów jest szybki początek działania. Dlatego wyboru leków dokonuje się przede wszystkim w oparciu o profil działań niepożądanych, możliwych interakcji lekowych i celów terapeutycznych, z uwzględnieniem przewidywanej długości życia.<sup>78</sup>

### **Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny**

Selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) są przeważnie uważane za leki pierwszego wyboru w leczeniu objawów depresyjnych u pacjentów z chorobami somatycznymi, co jest uwarunkowane ich dużą skutecznością i korzystnym profilem działań niepożądanych. Jednak działanie terapeutyczne SSRI jest widoczne po upływie kilku tygodni. Wykazano, że u pacjentów, których przewidywana długość życia wynosi kilka miesięcy, leki te są pomocne i skuteczne.<sup>83,84</sup> Starsze leki z grupy SSRI, fluoksetyna i paroksetyna, są silnymi inhibitorami enzymów cytochromu P450, co

większa ryzyko występowania interakcji lekowych.<sup>64</sup> Sertralina, citalopram i escitalopram charakteryzują się mniejszym ryzykiem hamowania enzymów i potencjalnych interakcji lekowych.<sup>64</sup>

### **Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne**

Chociaż wykazano, że trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (TLPD) są skuteczne, przy wystarczającym czasie do uzyskania korzyści terapeutycznych,<sup>84</sup> są one rzadziej stosowane w leczeniu depresji, ze względu na ich działania niepożądane związane z działaniem przeciwcholinergicznym, przeciwdrenergicznym i przeciwhistaminowym. TLPD są częściej wybierane w jednoczesnym leczeniu depresji i bólu neuropatycznego.

### **Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny**

Inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (serotonin and norepi-

nephine reuptake inhibitor, SNRI), wenlafaksyna i duloksetyna, przeważnie są uważane za leki dobrze tolerowane, o profilu działań niepożądanych zbliżonych do działania SSRI. Wenlafaksyna stosowana w niższych dawkach działa jak SSRI, przeważnie wpływa na wychwyty zwrotne noradrenaliny w zakresie dawek >150-225 mg. Obydwa leki mogą przyczyniać się do rozwoju nadciśnienia.

### **Inne leki przeciwdepresyjne**

Bupropion, wpływający na wychwyty zwrotne dopaminy i częściowo noradrenaliny, jest dobrze tolerowanym lekiem przeciwdepresyjnym, wywierającym łagodne działanie pobudzające, które może być korzystne u pacjentów z depresją i nasilonym zmęczeniem. Uważa się, że bupropion obniża próg drgawkowy, dlatego należy zachować ostrożność przy stosowaniu go u pacjentów z guzami ośrodkowego układu nerwowego, innego rodzaju zmianami patologicznymi lub padaczką. Mirtazapi-

na, lek przeciwdepresyjny o działaniu noradrenergicznym i swoistym serotoninerpicznym, wywiera opóźnione działanie przeciwdepresyjne przez wpływ na receptory 5-HT<sub>2</sub> i 5-HT<sub>3</sub>, powoduje jednak również szybki przyrost masy ciała i sedację związaną z powinowactwem do receptorów H<sub>1</sub>. Działania te mogą okazać się korzystne u pacjentów z bezsennością i utratą masy ciała.<sup>85</sup>

### **Ból**

Jednym z najtrudniejszych problemów w opiece paliatywnej jest osiągnięcie właściwej i wystarczającej kontroli bólu. Wykazano działanie przeciwbólowe wielu leków przeciwdepresyjnych, zarówno bezpośrednio, jak i przez potencjalizację przeciwbólowego działania opioidów, niezależnie od wpływu na objawy depresyjne.<sup>86</sup> W większości badań oceniano efekt tych leków stosowanych raczej jako uzupełnienie opioidów niż alternatywny sposób leczenia.

**TABELA 2**

**Leki przeciwdepresyjne i pobudzające stosowane w ośrodkach zapewniających opiekę paliatywną<sup>74</sup>**

Lek	Początkowa dawka dobową w mg (PO)	Dobowa dawka terapeutyczna mg (PO)	Komentarze
<i>SSRI</i>			
Citalopram	10	10-60	Stosunkowo niewiele interakcji lekowych
Escitalopram	5-10	10-20	Stosunkowo niewiele interakcji lekowych
Fluoksetyna	5-10	20-60	Działanie pobudzające, długi okres półtrwania, większy potencjał interakcji lekowych
Paroksetyna	2-10	10-60	Większy potencjał interakcji lekowych, silniejsze przeciwcholinergiczne działania niepożądane
Sertralina	25	50-200	Stosunkowo niewiele interakcji lekowych
<i>Inne leki przeciwdepresyjne</i>			
Bupropion	75-100	150-450	Ryzyko padaczki, przydatny w depresji z towarzyszącym zmęczeniem
Mirtazapina	7,5-15	15-45	Działanie sedatywne, zwiększenie apetytu
<i>SNRI</i>			
Duloksetyna	20	30-60	Przydatna w bólu i depresji
Wenlafaksyna	37,5	75-300	Przydatna w bólu i depresji
<i>TLPD</i>			
Amitryptylina	10-25	50-150	Przydatna w bólu i depresji
Dezypramina	10-25	50-150	Przydatna w bólu i depresji, słabsze działanie sedatywne
Imipramina	10-25	50-200	Przydatna w bólu i depresji
Nortryptylina	10-25	50-150	Przydatna w bólu i depresji, najsłabsze działanie antycholinergiczne
<i>Leki pobudzające i leki zwiększające poziom czuwania</i>			
Dekstroamfetamina	2,5-5 o 8 rano i 12 w południe	50-60	Szybko działająca, dobrze tolerowana
Metylfenidat	2,5-5 o 8 rano i 12 w południe	5-30	Szybko działający, dobrze tolerowany, dostępny w formie plastrów przezskórnych
Modafinil	50-100	100-400	Szybko działający, dobrze tolerowany, lepsza tolerancja ze strony układu krążenia

PO – doustnie, SSRI – selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny, SNRI – inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny, TLPD – trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Garcia C., Lynn R., Breitbart W., *Primary Psychiatry*. Vol 16, No 5, 2009.

### Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne

Najwięcej dowodów na skuteczność w leczeniu bólu zgromadzono dla trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, z uwzględnieniem trzech mechanizmów działania: efektu przeciwdepresyjnego, potencjalizacji działania przeciwbólowego,<sup>87,88</sup> i bezpośredniego działania przeciwbólowego.<sup>89</sup> Lekiem najwszechstronniej przebadanym w leczeniu różnych postaci bólu jest amitryptylina, chociaż wykazano także skuteczność imipraminy, dezypraminy, nortryptyliny, klomipraminy i doksepiny.<sup>64,87,89-91</sup> Dostępne dowody przemawiają za tym, że dawkowanie TLPD stosowanych w leczeniu bólu powinno mieć na celu uzyskanie podobnych stężeń leków w surowicy jak przy dążeniu do uzyskania efektu przeciwdepresyjnego.<sup>91</sup>

### Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny

Niektóre badania wykazały, że skuteczność SSRI w zmniejszaniu nasilenia bólu neuropatycznego i związanego z chorobą nowotworową jest zbliżona do skuteczności TLPD. Udowodniono, że fluoksetyna zmniejsza nasilenie bólu towarzyszącego chorobie nowotworowej<sup>84</sup> i potencjalizuje działanie morfiny.<sup>92</sup> Wykazano także skuteczność paroksetyny i citalopramu w leczeniu bólu neuropatycznego, niekiedy równą skuteczności imipraminy.<sup>93,94</sup> Podobne dowody trzeba jeszcze zgromadzić dla nowszych SSRI.

### Zmęczenie

Stwierdzono, że zmęczenie jest bardzo częstym objawem, powodującym znaczny dyskomfort i wpływającym na jakość życia pacjentów.<sup>95</sup> Definiuje się je jako poczucie zmęczenia lub wyczerpania nieproporcjonalne do bieżącej aktywności i nie ustępujące pod wpływem wypoczynku.<sup>96</sup> Zmęczenie może stanowić jedno z działań niepożądanych leczenia opioidami (sedacja) lub stanowić objaw depresji. Coraz częściej uznaje się je jednak za niezależną dolegliwość.<sup>97</sup>

### Bupropion

Bupropion często jest uważany za lek przeciwdepresyjny o działaniu zbliżonym do działania stymulantów. W badaniach otwartych wykazano znaczne zmniejszenie zmęczenia u pacjentów z chorobą nowotworową, w towarzyszącymi objawami depresji lub bez nich, przy stosowaniu bupropionu w postaci o przedłużonym uwalnianiu w dawkach 100-300 mg.<sup>98,99</sup>

### Selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny

W kilku badaniach klinicznych dotyczących stosowania SSRI w leczeniu zmęczenia

nie wykazano istotnego wpływu tej grupy leków na samo zmęczenie.<sup>100-102</sup> Dlatego uważa się, że SSRI są przydatne tylko w leczeniu zmęczenia będącego jednym z objawów depresji.

### Leki pobudzające i leki zwiększające poziom czuwania

Tradycyjne leki z grupy leków pobudzających, jak metylfenidat i dekstroamfetamina, wpływają przede wszystkim na uwalnianie dopaminy z zakończeń presynaptycznych oraz, jednocześnie, blokują wychwyty zwrotne dopaminy.<sup>2</sup> Przeważnie uważa się, że leki te są dobrze tolerowane, mają jednak pewne działania niepożądane, do których należą: pobudzenie, bezsenność, tachykardia, nadciśnienie i - jako konsekwencja zwiększonego stężenia dopaminy - objawy psychotyczne.<sup>2,103</sup> Metylfenidat jest dostępny nie tylko w formie tabletek, ale również w postaci plastrów do uwalniania przezskórnego.

Modafinil jest nowym lekiem psychotropowym stosowanym w celu zwiększania stanu czuwania w przypadku nadmiernej senności. Jest stosowany w narkolepsji, obturacyjnych bezdechach sennych i pracy zmianowej. Podobnie do leków pobudzających może w pewnym stopniu blokować wychwyty zwrotne dopaminy, uważa się natomiast, że wzmacnia aktywność ośrodków czuwania w podwzgórzu, powodując uwalnianie histaminy, oreksyny i hipocetyny.<sup>2,95</sup> Modafinil ma mniejszy potencjał uzależniający i powoduje mniej działań niepożądanych niż tradycyjne leki pobudzające.

### Depresja

Wykazano, że metylfenidat i dekstroamfetamina wywierają szybkie i skuteczne działanie przeciwdepresyjne u pacjentów objętych opieką paliatywną.<sup>104-107</sup> Reakcji można się spodziewać w ciągu 48 godzin od rozpoczęcia leczenia psychostymulantami.<sup>108</sup> Chociaż należy zwrócić uwagę na możliwe działania niepożądane (pobudzenie, bezsenność, tachykardia, nadciśnienie i, w rzadkich przypadkach, objawy psychotyczne), to leki te są uważane za bardzo dobrze tolerowane w omawianej populacji pacjentów.<sup>103</sup>

### Ból

Wykazano, że leki pobudzające wywierają szybkie i oczywiste działanie przeciwbólowe. Niezależnie od zwalczania nadmiernej sedacji związanej z leczeniem opioidami, w niewielkich badaniach klinicznych wykazano, że metylfenidat i dekstroamfetamina mogą potencjalizować efekt terapeutyczny opioidów.<sup>109-112</sup>

### Zmęczenie

W badaniach klinicznych i badaniach otwartych wykazano, że metylfenidat po-

woduje istotne zmniejszenie nasilenia zmęczenia.<sup>95,109-111</sup> Stosuje się go w zakresie dawek 5mg/24 h - 10 mg dwa razy na dobę do dawki maksymalnej 30 mg.<sup>95,109-111,113,114</sup> Chociaż w niektórych badaniach opisywano, że pacjenci przeważnie nie skarżyli się na uciążliwe działania niepożądane, to w innych opisywano występowanie bezsenności i toksyczne działanie na układ krążenia.

W badaniach otwartych wykazano, że modafinil stosowany w niewielkich dawkach (200-225 mg) u pacjentów z chorobami przewlekłymi i nowotworowymi powoduje znaczne zmniejszenie nasilenia zmęczenia po kilku tygodniach leczenia, bez występowania istotnych działań niepożądanych.<sup>95,115</sup> Z doświadczeń klinicznych wynika, że efekt ten można osiągnąć całkiem szybko - do uzyskania poprawy nie jest konieczne wielotygodniowe leczenie. Potrzebne są jednak randomizowane badania w celu potwierdzenia tych obserwacji klinicznych.

### Podsumowanie

Leki psychotropowe odgrywają ważne role w leczeniu różnych objawów u pacjentów cierpiących na przewlekłe choroby somatyczne i pacjentów w stanach terminalnych. W tym artykule przedstawiono podsumowanie dostępnych dowodów na tradycyjne i nowe zastosowania leków przeciwpsochotycznych, benzodiazepin, leków przeciwdepresyjnych i psychostymulujących.

### Piśmiennictwo

1. Chochinov H, Breitbart W, eds. *Handbook of Psychiatry in Palliative Medicine*. New York, NY: Oxford University Press; 2009
2. Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. New York, NY: Cambridge University Press; 2008.
3. Breitbart W, Alici Y. Agitation and delirium at the end of life: „we couldn't manage him”. *JAMA*. 2008;300(24):2898-2910.
4. Lawlor PG, Gagnon B, Mancini IL, et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med*. 2000;160(6):786-794.
5. Michaud L, Burnand B, Stiefel F. Taking care of the terminally ill cancer patient: Delirium as a symptom of terminal disease. *Ann Oncol*. 2004;15 suppl 4: iv199-203.
6. Massie MJ, Holland J, Glass E. Delirium in terminally ill cancer patients. *Am J Psychiatry*. 1983;140(8):1048-1050.
7. Pereira J, Hanson J, Bruera E. The frequency and clinical course of cognitive impairment in patients with terminal cancer. *Cancer*. 1997;79(4):835-842.
8. Bruera E, Miller L, McCallion J, Macmillan K, Krefling L, Hanson J. Cognitive failure in patients with terminal cancer: a prospective study. *J Pain Symptom Manage*. 1992;7(4):192-195.
9. Spiller JA, Keen JC. Hypoactive delirium: assessing the extent of the problem for inpatient specialist palliative care. *Palliat Med*. 2006;20(1):17-23.
10. Gagnon P, Allard P, Mâsse B, DeSerres M. Delirium in terminal cancer: a prospective study using daily screening, early diagnosis, and continuous monitoring. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(6):412-426.

11. Fang C, Chen H, Liu S, Lin C, Tsai L, Lai Y. Prevalence, detection and treatment of delirium in terminal cancer inpatients: a prospective survey. *Jpn J Clin Oncol*. 2008;38(1):56-63.
12. Gagnon PR. Treatment of delirium in supportive and palliative care. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2008;2(1):60-66.
13. Leonard M, Agar M, Mason C, Lawlor P. Delirium issues in palliative care settings. *J Psychosom Res*. 2008;65(3):289-298.
14. Breitbart W, Freidlander M, Lawlor P. Delirium in the terminally ill. In: Chochinov H, Breitbart W, eds. *Handbook of Psychiatry and Palliative Medicine*. 2nd ed. New York, NY: Oxford University Press; In press.
15. Tune L. The role of antipsychotics in treating delirium. *Curr Psychiatry Rep*. 2002;4(3):209-212.
16. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry*. 1996;153(2):231-237.
17. Fernandez F, Levy JK, Mansell PW. Management of delirium in terminally ill AIDS patients. *Int J Psychiatry Med*. 1989;19(2):165-172.
18. Jackson KC, Lipman AG. Drug therapy for delirium in terminally ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(2):CD004770.
19. Breitbart W. Psychiatric management of cancer pain. *Cancer*. 1989;63(11 suppl):2336-2342.
20. Platt MM, Breitbart W, Smith M, Marotta R, Weisman H, Jacobsen PB. Efficacy of neuroleptics for hypoactive delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6(1):66-67.
21. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry*. 1999;156(5 suppl):1-20.
22. Oliver DJ. The use of methotrimeprazine in terminal care. *Br J Clin Pract*. 1985;39(9):339-340.
23. Joshi N, Breitbart WS. Psychopharmacologic management during cancer treatment. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2003;8(4):241-252.
24. Tarumi Y, Watanabe S. The potential role of zuclopenthixol acetate in the management of refractory hyperactive delirium at the end of life. *Pain Symptom Manage*. 2008;35(4):336-339.
25. Boettger S, Breitbart W. Atypical antipsychotics in the management of delirium: a review of the empirical literature. *Palliat Support Care*. 2005;3(3):227-237.
26. Sipahimalani A, Masand PS. Use of risperidone in delirium: case reports. *Ann Clin Psychiatry*. 1997;9(2):105-107.
27. Liu CY, Juang YY, Liang HY, Lin NC, Yeh EK. Efficacy of risperidone in treating the hyperactive symptoms of delirium. *Int Clin Psychopharmacol*. 2004;19(3):165-168.
28. Parellada E, Baeza I, de Pablo J, Martínez G. Risperidone in the treatment of patients with delirium. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(3):348-353.
29. Han CS, Kim YK. A double-blind trial of risperidone and haloperidol for the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2004;45(4):297-301.
30. Horikawa N, Yamazaki T, Miyamoto K, et al. Treatment for delirium with risperidone: Results of a prospective open trial with 10 patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003;25(4):289-292.
31. Mittal D, Jimerson NA, Neely EP, et al. Risperidone in the treatment of delirium: Results from a prospective open-label trial. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(5):662-667.
32. Breitbart W, Tremblay A, Gibson C. An open trial of olanzapine for the treatment of delirium in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics*. 2002;43(3):175-182.
33. Sipahimalani A, Masand PS. Olanzapine in the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 1998;39(5):422-430.
34. Skrobik YK, Bergeron N, Dumont M, Gottfried SB. Olanzapine vs haloperidol: treating delirium in a critical care setting. *Intensive Care Med*. 2004;30(3):444-449.
35. Pae CU, Lee SJ, Lee CU, Lee C, Paik IH. A pilot trial of quetiapine for the treatment of patients with delirium. *Hum Psychopharmacol*. 2004;19(2):125-127.
36. Schwartz TL, Masand PS. Treatment of delirium with quetiapine. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2000;2(1):10-12.
37. Alao AO, Moskowitz L. Aripiprazole and delirium. *Ann Clin Psychiatry*. 2006;18(4):267-269.
38. Leso L, Schwartz TL. Ziprasidone treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2002;43(1):61-62.
39. Young CC, Lujan E. Intravenous ziprasidone for treatment of delirium in the intensive care unit. *Anesthesiology*. 2004;101(3):794-795.
40. Straker DA, Shapiro PA, Muskin PR. Aripiprazole in the treatment of delirium. *Psychosomatics*. 2006;47(5):385-391.
41. Breitbart W, Passik SD, Casper D. Psychological and psychiatric interventions in pain control. In: Doyle D, Hanks G, Cherny NI, Calman K, eds. *The Oxford Textbook of Palliative Medicine*. 4th ed, New York, NY: Oxford University Press. In press.
42. Weiss SC, Emanuel LL, Fairclough DL, Emanuel EJ. Understanding the experience of pain in terminally ill patients. *Lancet*. 2001;357(9265):1311-1315.
43. Seidel S, Aigner M, Ossege M, Pernicka E, Wildner B, Sycha T. Antipsychotics for acute and chronic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD004844.
44. Langohr HD, Stöhr M, Pettruch F. An open and double-blind cross-over study on the efficacy of clomipramine (anafanil) in patients with painful mono- and polyneuropathies. *Eur Neurol*. 1982;21(5):309-317.
45. Khojainova N, Santiago-Palma J, Kornick C, Breitbart W, Gonzales GR. Olanzapine in the management of cancer pain. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23(4):346-350.
46. Glare P, Pereira G, Kristjansson LJ, Stockler M, Tattersall M. Systematic review of the efficacy of antiemetics in the treatment of nausea in patients with far-advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2004;12(6):432-440.
47. Weschules DJ. Tolerability of the compound ABHR in hospice patients. *J Palliat Med*. 2005;8(6):1135-1143.
48. Jackson WC, Tavernier L. Olanzapine for intractable nausea in palliative care patients. *J Palliat Med*. 2003;6(2):251-255.
49. National Cancer Institute. Nausea and Vomiting PDQ. Health Professional Version. Available at: [www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/nausea/HealthProfessional](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/nausea/HealthProfessional). Accessed March 23, 2009.
50. Srivastava M, Brito-Dellán N, Davis MP, Leach M, Lagman R. Olanzapine as an antiemetic in refractory nausea and vomiting in advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2003;25(6):578-582.
51. Plotkin DA, Plotkin D, Okun R. Haloperidol in the treatment of nausea and vomiting due to cytotoxic drug administration. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1973;15(9):599-602.
52. Kelley SL, Braun TJ, Meyer TJ, Rempel P, Pearlman NW. Trial of droperidol as an antiemetic in cisplatin chemotherapy. *Cancer Treat Rep*. 1986;70(4):469-472.
53. Mason BA, Dambra J, Grossman B, Catalano RB. Effective control of cisplatin-induced nausea using high-dose steroids and droperidol. *Cancer Treat Rep*. 1982;66(2):243-245.
54. Navari RM, Einhorn LH, Passik SD, et al. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group study. *Support Care Cancer*. 2005;13(7):529-534.
55. Passik SD, Lundberg J, Kirsh KL, et al. A pilot exploration of the antiemetic activity of olanzapine for the relief of nausea in patients with advanced cancer and pain. *J Pain Symptom Manage*. 2002;23(6):526-532.
56. Bymaster FP, Falcone JF, Bauzon D, et al. Potent antagonism of 5-HT(3) and 5-HT(6) receptors by olanzapine. *Eur J Pharmacol*. 2001;430(2-3):341-349.
57. Cowan JD, Walsh D. Terminal sedation in palliative medicine—definition and review of the literature. *Support Care Cancer*. 2001;9(6):403-407.
58. Reuzel RP, Hasselaar GJ, Vissers KC, van der Wilt GJ, Groenewoud JM, Crul BJ. Inappropriateness of using opioids for end-stage palliative sedation: a Dutch study. *Palliat Med*. 2008;22(5):641-646.
59. Cowan JD, Palmer TW. Practical guide to palliative sedation. *Curr Oncol Rep*. 2002;4(3):242-249.
60. Daud ML. Drug management of terminal symptoms in advanced cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2007;1(3):202-206.
61. Lagman RL, Davis MP, LeGrand SB, Walsh D. Common symptoms in advanced cancer. *Surg Clin North Am*. 2005;85(2):237-255.
62. Menza MA, Murray GB, Holmes VF, Rafuls WA. Controlled study of extrapyramidal reactions in the management of delirious, medically ill patients: intravenous haloperidol versus intravenous haloperidol plus benzodiazepines. *Heart Lung*. 1988;17(3):238-241.
63. Coda BA, Mackie A, Hill HF. Influence of alprazolam on opioid analgesia and side effects during steady-state morphine infusions. *Pain*. 1992;50(3):309-316.
64. Breitbart W, Gibson C. Psychiatric aspects of cancer pain management. *Primary Psychiatry*. 2007;14(9):81-91.
65. Fernandez F, Adams F, Holmes VF. Analgesic effect of alprazolam in patients with chronic, organic pain of malignant origin. *J Clin Psychopharmacol*. 1987;7(3):167-169.
66. Caccia MR. Clonazepam in facial neuralgia and cluster headache. Clinical and electrophysiological study. *Eur Neurol*. 1975;13(6):560-563.
67. Swerdlow M, Cundill JG. Anticonvulsant drugs used in the treatment of lancinating pain. A comparison. *Anaesthesia*. 1981;36(12):1129-1132.
68. Greenberg DB, Surman OS, Clarke J, Baer L. Alprazolam for phobic nausea and vomiting related to cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rep*. 1987;71(5):549-550.
69. Mori K, Saito Y, Tominaga K. Antiemetic efficacy of alprazolam in the combination of metoclopramide plus methylprednisolone. Double-blind randomized crossover study in patients with cisplatin-induced emesis. *Am J Clin Oncol*. 1993;16(4):338-341.
70. Potanovich LM, Pisters KM, Kris MG, et al. Midazolam in patients receiving anticancer chemotherapy and antiemetics. *J Pain Symptom Manage*. 1993;8(8):519-524.
71. Kris MG, Gralla RJ, Clark RA, et al. Consecutive dose-finding trials adding lorazepam to the combination of metoclopramide plus dexamethasone: improved subjective effectiveness over the combination of diphenhydramine plus metoclopramide plus dexamethasone. *Cancer Treat Rep*. 1985;69(11):1257-1262.
72. Bishop JF, Olver IN, Wolf MM, et al. Lorazepam: a randomized, double-blind, crossover study of a new antiemetic in patients receiving cytotoxic chemotherapy and prochlorperazine. *J Clin Oncol*. 1984;2(6):691-695.
73. Hasselaar JG, Reuzel RP, Verhagen SC, de Graeff A, Vissers KC, Crul BJ. Improving prescription in palliative sedation: compliance with Dutch guidelines. *Arch Intern Med*. 2007;167(11):1166-1171.
74. Miller K, Massie MJ. Depression and anxiety. *Cancer J*. 2006;12(5):388-397.
75. Jackson N, Doherty J, Coulter S. Neuropsychiatric complications of commonly used palliative care drugs. *Postgrad Med J*. 2008;84(989):121-126.
76. Brughla TS. Depression in the terminally ill. *Br J Hosp Med*. 1993;50(4):175,177-181.
77. Wilson KG, Chochinov HM, Skirko MG, et al. Depression and anxiety disorders in palliative cancer care. *J Pain Symptom Manage*. 2007;33(2):118-129.
78. Breitbart W, Alici-Evcimen Y, Rueda-Lara M, Lederberg M. *Psycho-oncology*. In: Sadock BJ, Sadock VA, eds. *Kaplan and Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry*. 8th ed. New York, NY: Lippincott, Wilkins and Williams. In press.
79. Block SD. Assessing and managing depression in the terminally ill patient. ACP-ASIM end-of-life care consensus panel. American College of Physicians - American Society of Internal Medicine. *Ann Intern Med*. 2000;132(3):209-218.
80. Reich M. Depression and cancer: recent data on clinical issues, research challenges and treatment approaches. *Curr Opin Oncol*. 2008;20(4):353-359.
81. Shimizu K, Akechi T, Shimamoto M, et al. Can psychiatric intervention improve major depression in very near end-of-life cancer patients? *Palliat Support Care*. 2007;5(1):3-9.
82. O'Mahony S, Goulet J, Kornblith A, et al. Desire for hastened death, cancer pain and depression: report of

- a longitudinal observational study. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(5):446-457.
83. Fisch MJ, Loehrer PJ, Kristeller J, et al. Fluoxetine versus placebo in advanced cancer outpatients: a double-blinded trial of the Hoosier Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2003;21(10):1937-1943.
  84. Holland JC, Romano SJ, Heiligenstein JH, Tepner RG, Wilson MG. A controlled trial of fluoxetine and desipramine in depressed women with advanced cancer. *Psychooncology*. 1998;7(4):291-300.
  85. Kast RE. Mirtazapine may be useful in treating nausea and insomnia of cancer chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2001;9(6):469-470.
  86. Max MB, Culnane M, Schafer SC, et al. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology*. 1987;37(4):589-596.
  87. Malseed RT, Goldstein FJ. Enhancement of morphine analgesia by tricyclic antidepressants. *Neuropharmacology*. 1979;18(10):827-829.
  88. McQuay HJ, Carroll D, Glynn CJ. Dose-response for analgesic effect of amitriptyline in chronic pain. *Anaesthesia*. 1993;48(4):281-285.
  89. Spiegel K, Kalb R, Pasternak GW. Analgesic activity of tricyclic antidepressants. *Ann Neurol*. 1983;13(4):462-465.
  90. Hameroff SR, Cork RC, Scherer K, et al. Doxepin effects on chronic pain, depression and plasma opioids. *J Clin Psychiatry*. 1982;43(8 Pt 2):22-27.
  91. Pilowsky I, Hallett EC, Bassett DL, Thomas PG, Penhall RK. A controlled study of amitriptyline in the treatment of chronic pain. *Pain*. 1982;14(2):169-179.
  92. Hynes MD, Lochner MA, Bemis KG, Hymson DL. Fluoxetine, a selective inhibitor of serotonin uptake, potentiates morphine analgesia without altering its discriminative stimulus properties or affinity for opioid receptors. *Life Sci*. 1985;36(24):2317-2323.
  93. Sindrup SH, Gram LF, Brøsen K, Eshøj O, Mogensen EF. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Pain*. 1990;42(2):135-144.
  94. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, Brøsen K, Aaes-Jørgensen T, Gram LF. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52(5):547-552.
  95. Breitbart W, Alici Y. Pharmacologic treatment options for cancer-related fatigue: current state of clinical research. *Clin J Oncol Nurs*. 2008;12(5 suppl):27-36.
  96. Mock V. Evidence-based treatment for cancer-related fatigue. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004;(32):112-118.
  97. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G. Cancer-related fatigue: Prevalence of proposed diagnostic criteria in a united states sample of cancer survivors. *Journal of clinical oncology* 2001;19:3385.
  98. Moss EL, Simpson JS, Pelletier G, Forsyth P. An open-label study of the effects of bupropion SR on fatigue, depression and quality of life of mixed-site cancer patients and their partners. *Psychooncology*. 2006;15(3):259-267.
  99. Cullum JL, Wojciechowski AE, Pelletier G, Simpson JS. Bupropion sustained release treatment reduces fatigue in cancer patients. *Can J Psychiatry*. 2004;49(2):139-144.
  100. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: A randomized, double-blind trial from the university of rochester cancer center community clinical oncology program. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4635-4641.
  101. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, et al. Effect of paroxetine hydrochloride(paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2005;89(3):243-9.
  102. Capuron L, Gumnick JF, Musselman DL, et al. Neurobehavioral effects of interferon-alpha in cancer patients: Phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions. *Neuropsychopharmacology*. 2002;26(5):643-652.
  103. Rozans M, Dreisbach A, Lertora JJ, Kahn MJ. Palliative uses of methylphenidate in patients with cancer: a review. *J Clin Oncol*. 2002;20(1):335-339.
  104. Fisch M. Use of antidepressants for depression in patients with advanced cancer. *Lancet Oncol*. 2007;8(7):567-568.
  105. Sood A, Barton DL, Loprinzi CL. Use of methylphenidate in patients with cancer. *Am J Hosp Palliat Care*. 2006;23(1):35-40.
  106. Lawrie I, Lloyd-Williams M, Taylor F. How do palliative medicine physicians assess and manage depression? *Palliat Med*. 2004;18(3):234-238.
  107. Lloyd-Williams M, Friedman T, Rudd N. A survey of antidepressant prescribing in the terminally ill. *Palliat Med*. 1999;13(3):243-248.
  108. Macleod AD. Methylphenidate in terminal depression. *J Pain Symptom Manage*. 1998;16(3):193-198.
  109. Bruera E, Brenneis C, Paterson AH, MacDonald RN. Use of methylphenidate as an adjuvant to narcotic analgesics in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 1989;4(1):3-6.
  110. Bruera E, Chadwick S, Brenneis C, Hanson J, MacDonald RN. Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. *Cancer Treat Rep*. 1987;71(1):67-70.
  111. Bruera E, Fainsinger R, MacEachern T, Hanson J. The use of methylphenidate in patients with incident cancer pain receiving regular opiates. A preliminary report. *Pain*. 1992;50(1):75-77.
  112. Forrest WH, Brown BW, Brown CR, et al. Dextroamphetamine with morphine for the treatment of postoperative pain. *N Engl J Med*. 1977;296(13):712-715.
  113. Sarhill N, Walsh D, Nelson KA, Homs J, LeGrand S, Davis MP. Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: a prospective open-label pilot study. *Am J Hosp Palliat Care*. 2001;18(3):187-192.
  114. Sugawara Y, Akechi T, Shima Y, et al. Efficacy of methylphenidate for fatigue in advanced cancer patients: a preliminary study. *Palliat Med*. 2002;16(3):261-263.
  115. MacAllister WS, Krupp LB. Multiple sclerosis-related fatigue. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2005;16(2):483-502.