Originalni članak

NEUROPATSKA KOMPONENTA BOLA KOD PACIJENATA SA MALIGNIM BOLOM PREGLEDANIH U KABINETU ZA TERAPIJU BOLA KLINIČKOG CENTRA SRBIJE (NEUROPATSKA KOMPONENTA MALIGNOG BOLA)

Jelena Jovičić¹, Ana Mimić¹, Tatjana Brkić¹, Aleksandra Garić¹

¹Klinika za urologiju, Centar za anesteziju i reanimaciju, Klinički centar Srbije, Beograd, Srbija

Sažetak

Uvod: Neuropatski bol je hroničan bol koji je posledica bolesti ili lezije somatosenzornog sistema. Manifestuje se kroz pozitivne i negativne simptome i znake. Postojanje neuropatske komponente malignog bola je negativni prognostički faktor terapije opioidima. **Cilj:** Određivanje rizične grupe pacijenata za razvoj neuropatije i kvaliteta protokola propisivanja koanalgetika u kontroli bola. **Metode:** Sprovedena je retrospektivna kohortna studija koja je obuhvatila sve pacijente sa hroničnim malignim bolom pregledane u Kabinetu za terapiju bola KCS, tokom 2015. godine. Svi pacijenti su podeljeni u četiri grupe prema starosti. Dijagnostikovanje neuropatskog bola je sprovedeno primenom Pain detect upitnika, poštujući kriterijume za isključenje. **Rezultati:** Od pregledanih 928 pacijenata, 353 je imalo hroničan maligni bol, i to 262 muškarca i 91 žena. Primenom upitnika, neuropatska komponenta bola je zabeležena kod 55 pacijenata (15,96%), 22 muškarca i 33 žene. Primenom analitičkog metoda, utvrđeno je da je pol značajan nezavisni prediktivni faktor razvoja neuropatskog bola, dok starost pacijenta nije. Takođe, primenom statističkog analitičkog metoda, nađena je značajna razlika u distribuciji neuropatskog bola po vrstama tumora i primenjenoj tumor-specifičnoj terapiji, dok distribucija neuropatije među polovima za određene vrste tumora nije značajna. **Zaključak:** Najveći broj pacijenata sa neuropatskom komponentom malignog bola je bio u starosnoj grupi od 60–79 godina. Primljeni protokol propisivanja koanalgetika u terapiji neuropatske komponente malignog bola i struktura populacije pacijenata kod kojih je propisivan koanalgetik su slični kao i u drugim centrima.

Cljučne reči: hroničan maligni bol; neuropatija; pol; vrsta tumora

Autor za korespondenciju: dr Jelena Jovičić, Klinika za urologiju KCS, Resavska 51, 11000 Beograd, Telefon: 064 554 94 56, E-mail: jovicicjelena@gmail.com

Original article

CANCER-RELATED NEUROPATHIC PAIN AT THE OUTPATIENT PAIN CLINIC OF THE CLINICAL CENTRE OF SERBIA (CANCER-RELATED NEUROPATHIC PAIN)

Jelena Jovičić¹, Ana Mimić¹, Tatjana Brkić¹, Aleksandra Garić¹

¹Urology Clinic, Center for Anesthesia and Resuscitation, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

Summary

Introduction: Neuropathic pain is defined as chronic pain caused by disease or lesion of somatosensory nerve system. Positive and negative signs and symptoms are manifestation of neuropathic pain. Cancer-related neuropathic pain represents negative predictive factor of opioid therapy success. **Aim:** To define the group of patients under the risk for neuropathic pain and to determine quality of protocol for adjuvant analgesics prescription. **Methods:** The retrospective cohort study included chronic cancer pain patients examined at the outpatient pain clinic of the Clinical Centre of Serbia in 2015. All of the patients were divided in four groups by age. The Pain detect questionnaire was applied for making diagnosis of neuropathy, concerning exclusion criteria. **Results:** The total 928 chronic pain patients were examined in 2015. Among them, 353 were of chronic cancer pain patients, 262 men and 91 women. Cancer-related neuropathic pain was diagnosed in 55 patients (15.96%). We found that the gender, the type of tumor, cancer specific therapy are significant independent predictive factors of cancer-related neuropathic pain. However, distribution of neuropathic pain among gender and the specific type of tumor by age was not significant. **Conclusion:** The largest number of patients with malignant neuropathic pain component was in group of 60–79 years. Applied adjuvant analgesics prescribing protocol for the treatment of neuropathic pain component of malignant pain and groups of patients for which it is prescribed are similar in other centers.

Key words: chronic cancer pain; neuropathy; gender; type of tumor

Corresponding author: dr Jelena Jovičić, Urology Clinic, Clinical Centre of Serbia Resavska 51 St, 11000 Belgrade, Telephone: 064 554 94 56, E-mail: jovicicjelena@gmail.com

Uvod

Neuropatski bol nije posledica stimulacije nociptora, već predstavlja hroničan bol koji je posledica lezije ili bolesti somatosenzornog sistema (perifernog ili centralnog), čije trajanje prevazilazi vreme potrebno za reparaciju oštećenog tkiva. Manifestuje se kroz negativne i pozitivne simptome. Može biti spontan (pečenje, bockanje, mravinjanje, žarenje, trnjenje, senzorni gubitak, motorni deficit) ili provociran (alodinija i hiperalgezija). Prisustvo ovih simptoma se verifikuje kroz razne upitnike (na primer DN4 ili Pain detect) i provokacionim kliničkim testovima u zoni bola. U literaturi, zastupljenost neuropatskog bola, kao komponente mešovito bola ili individualnog bola, prevazilazi 87%¹. Kao takav, neuropatski bol se može uočiti i kod nemalignog i kod malignog bola. Mnogi revijalni članci ukazuju na činjenicu da je kod oko 43% pacijenata sa malignim bolom neadekvatna kontrola bola^{2,3}. Upravo je postojanje neuropatske komponente malignog bola negativni prediktivni faktor terapije opioidima. Preporuka Svetske zdravstvene organizacije (SZO) iz 1996. godine je da se na svakoj analgetskoj lestvici terapije malignog bola nađu koanalgetici (prvenstveno antikonvulzivi i antidepresivi), kako bi se potpomogao efekat konvencionalne analgetske terapije⁴.

Cilj

Određivanje rizične grupe pacijenata za razvoj neuropatije i kvaliteta protokola propisivanja koanalgetika u kontroli bola kod pacijenata sa malignom bolešću, pregledanih u Kabinetu za terapiju bola KCS, tokom 2015. godine.

Metodologija

Sprovedena je retrospektivna kohortna studija koja je obuhvatila sve pacijente sa malignim bolom, koji su pregledani u Kabinetu za terapiju bola KCS tokom 2015. godine. Podaci o izvršenim pregledima dobijeni su iz ambulantnog protokola i kartoteke Kabineta, a popunjavani su u toku svakog pregleda od strane lekara. Uključene su sledeće varijable: pol pacijenta, starost, hronični maligni bol, rasprostranjenost maligne bolesti i dosadašnji specifični terapijski režimi, pozitivan ili nejasan rezultat Pain detect upitnika, terapija malignog bola i kontrola bola, druge hronične bolesti od značaja. Rasprostranjenost maligne bolesti je beležena iz prateće medicinske dokumentacije, na osnovu aktuelnog ultrasonografskog, CT, NMR i/ili scintigrafskog nalaza. Primenje-

ni kancer-specifični terapijski postupci, u vidu operativnog lečenja, hormonske, zračne i hemioterapije, kao i terapija malignog bola i pratećih komorbiditeta, beleženi su iz poslednjeg izveštaja ordinirajućeg specijaliste. Ispitivanje prisustva neuropatske komponente malignog bola sprovedeno je kroz Pain detect upitnik. Na skali upitnika prikazana su tri rezultata procene prisustva neuropatske komponente bola: negativan (0–12, verovatnoća < 15%), nejasan (13–18) i pozitivan (19–38, verovatnoća > 90%). U studiju su uključeni pacijenti koji prema upitniku imaju skor 13–38 (neodređeno ili jasno prisustvo neuropatije). Isključujući kriterijumi za istraživanje su bili pacijenti sa: diabetes mellitusom, okluzivnim bolestima krvnih sudova, vaskulitisom, oštećenom bubrežnom funkcijom, poremećajima srčanog ritma, muskulo-skeletnim bolom, sumnjom na postherpetičnu neuralgiju, epilepsijom, depresijom i anksioznim poremećajem, multipla sklerozom, cerebrovaskularnim insultom, kompleksnim regionalnim bolnim sindromom (CRPS), aktuelnom zračnom ili hemioterapijom.

U Kabinetu su propisivane terapije u vidu konvencionalnog medikamentoznog tretmana ili interventnih procedura. U medikamentoznom tretmanu terapije bola primenjeni su:

1. opioidni analgetici (jaki i slabi, u svojim formulacijama: transdermalni fentanil, oralno hidromorfon, tramadol i morfin)
2. neopiodni analgetici (nesteroidni antiinflamatorni lekovi – NSAID, Caffetin, acetaminofen),
3. koanalgetici: antidepresivi (triciklični, SSRI, SNRI), antiepileptici (blokatori natrijumovih kanala – karbapin i blokatori kalcijumovih kanala – pregabalin i gabapentin), vitaminski preparati

Sve doze primenjenih opioida su preračunavane u miligrame morfina (mg MED), prema tabeli o ekvivalentskim dozama, za svakog pacijenta. Poređenja podataka su izvršena primenom deskriptivnih statističkih testova (procentualna zastupljenost, prosečne vrednosti, medijana, vrednosti standardne devijacije). Statistička razlika je iskazana kroz analitičke neparametarske testove: χ^2 -test, Fišerov test i T-test, kao značajna ($p < 0,05$) ili visoko značajna ($p < 0,01$).

Rezultati

Tokom 2015. godine, pregledano je 928 pacijenata, od kojih je 353 sa malignim bolom (38%), i to 262 muškarca i 91 žena. Primenom χ^2 -testa, nađena je visoko statistički značajna razlika u distribuciji malignog bola među polovima ($p < 0,01$). Prosečna starost pregledanih pacijenata je 72,02 godine. Primenom Pain detect upitnika, utvrđivana je zastupljenost neuropatske komponente bola. Upitnik je pokazao po-

zitivani ili nejasan nalaz kod 55 pacijenta (15,96%). Neuropatski bol je uočen kod 13% pregledanih muškaraca i 25% žena. Primenom X^2 -testa, nađena je visoko statistički značajna razlika u zastupljenosti neuropatske komponente malignog bola među polovima ($p < 0,01$). Pol pacijenta je značajan nezavisni prediktor pojave neuropatskog bola kod pacijenata sa malignim tumorima. Zastupljenost malignog bola, sa i bez neuropatske komponente, među polovima prikazana je na grafikonu 1.

pacijentima treće grupe (17%), bez razlike među polovima, takođe. U prvoj starosnoj grupi pacijenata, koanalgetici su propisivani kod leukoza i tumora bubrega koji su tretirani specifičnom antitumorskom terapijom, bez znakova recidiva, bez razlike među polovima. U preostale tri grupe: koanalgetici su najčešće propisivani kod tumora reproduktivnog sistema i dojke u drugoj grupi (dominantan ženski pol), tumora pluća, dojke, urinarnog sistema u trećoj grupi (dominantan ženski pol, osim kod tumo-

Grafikon 1: Distribucija malignog bola sa i bez neuropatske komponente po polu

Sve pacijente smo po starosti svrstali u četiri grupe. Oko 70% pacijenata je pridruženo trećoj grupi (60–79 godina), a najmanje 1% četvrtoj grupi (≥ 80). Zastupljenost malignog bola, sa i bez neuropatske komponente, po starosnim grupama i polu prikazana je u tabeli 1. Primenom X^2 -testa i Fišerovog testa, nađena je visoko statistički značajna razlika u distribuciji malignog bola među starosnim grupama i polovima ($p < 0,01$). Takođe, primenom istog statističkog analitičkog metoda, utvrđena je visoko statistički značajna razlika u distribuciji pregledanih pacijenata treće grupe (60–79 godina) po polu ($p < 0,01$) i statistički značajna razlika u distribuciji pacijenata četvrte grupe (≥ 80) po polu ($p < 0,05$). Primenom Fišerovog testa, nije nađena statistički značajna razlika u distribuciji neuropatskog bola među starosnim grupama ($p > 0,05$). Starosna struktura nije značajan nezavisni prediktor postojanja neuropatskog bola kod pacijenata obolelih od maligne bolesti. Distribucija pacijenata po starosnim grupama prikazana je na grafikonu 2. Koanalgetici su prosečno najčešće propisivani pacijentima prve grupe (50%), bez razlike među polovima, dok su najmanje propisivani

Tabela 1: Distribucija malignog bola sa i bez neuropatske komponente po polu i starosti

Starost (godine)	Sa neuropatskim bolom	Bez neuropatskog bola	Σ
20–39	M 1 F 1	M 1 F 1	M 2 F 2
40–59	M 7 F 8	M 43 F 15	M 50 F 23
60–79	M 24 F 12	M 162 F 48	M 186 F 60
≥ 80	M 1 F 2	M 23 F 6	M 24 F 8
Σ	M 33 F 22	M 229 F 70	M 262 F 91

M – muški pol, F – ženski pol

ra pluća), tumora reproduktivnog sistema i leukoza u četvrtoj grupi (značajno dominantan ženski pol). Kod većine pacijenata druge, treće i četvrte grupe primenjena je specifična antitumorska terapija, ali i kod njih, kao i kod još netretiranih tumora, postoji

Grafikon 2: Zastupljenost malignog bola, sa i bez neuropatske komponente bola, prema starosti pacijenata

Grupa 1 (20–39 godina), Grupa 2 (40–59 godina), Grupa 3 (60–79 godina), Grupa 4 (80–99 godina)

progresija maligne bolesti sa diseminacijom. Međutim, primenom statističkog analitičkog metoda, nije nađena statistički značajna razlika u distribuciji neuropatskog bola među polovima, za svaku vrstu tumora ($p > 0,05$), osim kod urinarnog sistema, gde postoji visoko statistički značajna razlika u distribuciji bola po polovima na račun ženskog pola ($p < 0,01$). Ova razlika je uslovljena značajnom zastupljenošću

tumora bubrega među osobama ženskog pola, kod kojih je izvršena operacija.

Primenom X^2 -testa, nađena je statistički značajna razlika u zastupljenosti vrste maligniteta među pregledanim pacijentima ($p < 0,05$), na račun tumora porekla gastrointestinalnog i urinarnog sistema organa. Ova vrsta maligniteta je značajno više zastupljena od preostalih vrsta maligniteta u drugoj, trećoj

Tabela 2: Distribucija neuropatske komponente bola po polu, vrstama maligniteta i primenjenoj terapiji

Organ	1 ^o tumor	operacija	HT/RT	progresija bolesti (N)	NPP* Σ	non-NPP	Σ	Verovatnoća
glava i vrat	2	2	1	2	M 2 F 5	M 7 F 1	15	$p > 0,05$
pluća	1	3	4	2	M 9 F 1	M 13 F 3	26	$p > 0,05$
prostata				9	M 9	M 148	157	$p > 0,05$
bubreg		4	1	4	M 1 F 8	M 26 F 4	39	$p < 0,01$
mokraćna bešika				1	M 0 F 1	M 12 F 3	16	$p > 0,05$
želudac					0	M 11 F 3	14	/
pankreas	2	1			M 1 F 2	M 8 F 2	13	$p > 0,05$
kolon		1	1	1	M 1 F 2	M 28 F 11	42	$p > 0,05$
genitalni sistem			4	1	M 1 F 4	M 4 F 8	17	$p > 0,05$
dojka		3	1	1	F 5	F 8	13	$p > 0,05$
leukoze	2	1	1		M 1 F 4	M 5 F 3	12	$p > 0,05$
Σ	7	15	12	21	55	298	353	

Organ – organski sistem zahvaćen tumorom; 1^o tumor – tumorom indukovana neuropatija; HT/RT – hemioterapijom/radioterapijom indukovana neuropatija; progresija bolesti – nakon primenjene specifične terapije zabeležena progresija maligne bolesti; NPP – neuropatski bol; non NPP – bol koji nije neuropatski; M – muški pol; F – ženski pol

i četvrtoj starosnoj grupi (74%, 95% i 82%). U odnosu na sve ostale analizirane grupe maligniteta, neuropatska komponenta je značajno manje zastupljena kod tumora urinarnog i gastrointestinalnog sistema. Analizom distribucije neuropatskog bola među pojedinim grupama maligniteta, utvrđeno je da postoji visoko statistički značajna razlika u zastupljenosti ove vrste bola ($p < 0,01$). Distribucija vrste maligniteta i zastupljenosti neuropatske komponente bola po polu prikazana je u tabeli 2.

Dominantno propisivana koanalgetička terapija je terapija antikonvulzivima: pregabalin (150–225 mg/dan) i gabapentin (300–900 mg/dan), značajno manje karbamazepin (200–400 mg/dan), potom antidepresivi (amitriptilin, 25 mg/dan). Terapija neuropatskog bola je uglavnom podrazumevala upotrebu jednog od koanalgetika, dok je kod 27% pacijenata primenjena kombinacija antidepresiva i antikonvulziva. T-testom je procenjena razlika u propisanoj dozi opioidnih analgetika između grupe koja je primila koanalgetike (antikonvulzive i antidepresive) i grupe koja ih nije dobijala (mg MED). U poređenju sa grupom pacijenata kod kojih nisu propisivani koanalgetici, u grupi pacijenata kod kojih su propisani koanalgetici, propisana doza opioida u proseku nije značajno manja ($p > 0,05$), osim kod četvrte grupe pacijenata gde statistička značajnost među propisanim dozama opioida postoji (120 mg MED/50 mg MED, $p < 0,05$).

Diskusija

Mehanizam nastanka neuropatskog bola, kod pacijenata obolelih od malignih bolesti, identičan je kao i kod pacijenata kod kojih neuropatski bol nije prouzrokovan prisustvom tumora – posledica je lezije perifernog dela somatosenzornog sistema. Međutim, precizan mehanizam nastanka, sa aspekta neurobiohemije, je drugačiji. Po navodima Urcha i Dickensona, tumor oslobađa specifične citokine i hemokine koji stvaraju specifičnu mikrosredinu za nastanak neuropatije. Autori navode da se, sa obzirom na postojanje i neneuropatske komponente u malignom bolu, kliničko ispoljavanje neuropatske komponente razlikuje od nemalignog bola, te tako neuropatska komponenta ostaje često prikrivena dominantnim bolom nociceptivnog porekla⁵. U različitim radovima se navodi različita prevalenca neuropatskog bola kod pacijenata sa malignim bolom, 15–39%^{6–9}. U revijalnom članku Kurito GB i saradnika, objašnjena je povezanost između vrste maligne bolesti i primenjene terapije sa ispoljenim simptomima i znakovima neuropatije⁶. Po navodima Knudsena i saradnika, prevalenca neuropatskog bola dobijena na osnovu kliničkog nalaza je 6–8%, dok je primenom specifičnih upitnika ta prevalenca

12–28%⁷. Proporcionalno napredovanju bolesti, povećava se procenat zastupljene neuropatije. Tako Van den Beuken-van Everdneger navodi da je prevalenca neuropatije u uznapredovalo fazi bolesti čak 64%⁸. U našoj studiji, prevalenca neuropatske komponente malignog bola je 15,96%. Neuropatska komponenta malignog bola je posledica direktnog invazivnog i kompresivnog efekta tumora na periferni nerv ili je posledica primenjenog terapijskog režima: radioterapije, hemoterapije ili operacije^{5–10}. Analizom podataka o pregledanim pacijentima u Kabinetu za terapiju bola, tokom 2015. godine, zaključili smo da je 70% pregledanih pacijenata sa razvijenom neuropatijom primilo neki oblik tumor-specifične terapije. Neuropatija je uočena najčešće kod pacijenata koji su imali progresiju bolesti i koji su zbog toga primali zračnu ili hemioterapiju (33%) i kod pacijenata koji su operisani zbog tumora, a kod kojih nije zabeležena progresija bolesti (20%). Pojedini autori navode da je neuropatska komponenta malignog bola češće prisutna kod određenih vrsta maligniteta. Tako JR Ross i saradnici navode da se tumorom indukovana neuropatija najčešće javlja kod karcinoma pluća i karcinoma ginekološke regije, a da je terapijom indukovani neuropatski bol najčešće posledica lečenja sarkoma¹¹. Prema našim rezultatima, 12% primarnih tumora ima neuropatsku komponentu u bolu, najčešće tumori glave, pankreasa i prostate. Oni predstavljaju 11% zastupljenog neuropatskog bola. Preostalih 89% su terapijom indukovane neuropatije ili tumori u uznapredovalo fazi, čiji najveći procenat čine tumori pluća, bubrega, grlića materice i dojke. Dominantno, u našoj studiji, neuropatski bol se javlja kod osoba ženskog pola koje su primile tumor-specifičnu terapiju, osim kod karcinoma pluća koji je dominantno zastupljen kod osoba muškog pola, koji su i češće bolovali od ove vrste karcinoma. Prosečno, najčešće su od postproceduralnog neuropatskog bola patile žene obolele od karcinoma bubrega koji je operisan. Kako navode RB Fillingim i saradnici, u revijalnom članku posvećenom istraživanju o uticaju pola na pojavu neuropatije, kod malignog bola nije nađen uticaj pola na razvoj neuropatije¹². Kako ovi autori navode, ono što je zabeleženo kao značajna razlika među pacijentima različitog pola sa malignim bolom je češća pojava depresije među osobama ženskog pola. Kako navode V. Piano i saradnici, u komparativnoj analizi preporuka o tretmanu neuropatske komponente malignog bola, amitriptilin je lek prvog izbora, potom gabapentin¹³. Amitriptilin se češće propisuje ženama sa malignim bolom. Preporučena terapijska dnevna doza je 50 mg, od strane većine autora, međutim Mercadante i saradnici navode da se primenom leka u toj dozi ispoljavaju neželjeni efekti koji prevazilaze terapijsku korist¹⁴. U američkim vodičima za neuropatski bol povezan sa antitumorskom terapijom, duloxetine je

lek izbora, dok Bennett u revijalnom radu ističe upotrebu pregabalina^{15,16}. Naša iskustva su slična. Pregabalin je lek koji je dominantno propisivani koanalgetik u terapiji malignog bola (78%), potom gabapentin i karbamazepin (po 9%). Amitriptilin je jedini anti-depresiv koji smo propisali u terapiji malignog bola (31%), i to samo u dva slučaja kao jedini koanalgetik, u dozi koja nije doprinela razvoju neželjenih efekata. Češće je propisan kod žena. Uprkos preporukama, propisivanje koanalgetika nije smanjilo propisanu dozu opioida, s obzirom da su koanalgetici propisani kod pacijenata kod kojih nije bila dobra kontrola bola konvencionalnom terapijom¹⁷. Bennett i saradnici insistiraju na upotrebi gabapentina, koji za oko 8 dana dovodi do smanjenja jačine bola, manje nego kod neuropatskog bola nemaligne etiologije i smatraju da su ipak opiodi lekovi prvog izbora¹⁸. Ali ono oko čega se slažu svi autori je da su neželjena dejstva terapije manje izražena.

Zaključak

Najveći broj pacijenata sa neuropatskom komponentom malignog bola je bio u starosnoj grupi od 60–79 godina. Primenjeni protokol propisivanja koanalgetika u terapiji neuropatske komponente malignog bola i struktura populacije pacijenata kod kojih je propisivan koanalgetik je slična kao i u drugim centrima.

Literatura:

1. Benzon H, Raja S, Fishman S: Essentials in pain medicine (3rd ed). Elsevier Saunders, 2011:17.
2. Oldenmenger WH, Smith S, van Dooren S et al: A systematic review on barriers hindering adequate cancer pain management and interventions to reduce them: a critical appraisal. *Eur J Cancer* 2009; 45:1370–80.
3. Deandera S, Montanari M, Moja L et al: Prevalence of undertreatment of cancer pain; review of published literature. *Ann Oncol* 2008; 19:1985–91.
4. WHO: Cancer pain relief (2nd ed). World Health Organisation, Geneva, Switzerland, 1996.
5. Urch CE, Dickenson AH: Neuropathic pain in cancer; *Eur J Cancer* 2008; 44:1091–1096.
6. Kurrito GP, Ulrich A, Jensen TS et al: How is neuropathic cancer pain assessed in randomised controlled studies; *PAIN* 2012; 13–17.
7. Knudsen AK, Fainsinger R, Caraceni A et al: Classification of pain in cancer patients – a systematic review. *Pal Med* 2009;1–14.
8. Van den Beuken-van Everdingen MHJ, De Rijke JM, Kessels AG et al: Prevalence of pain in patients with cancer – a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18:1437–1449.
9. Vahomaki V. Medication adherence and drug interaction in cancer pain management – systematic review. *Pharmac report* 2015.
10. Rayment C, Hjermstad M, Aass N et al: Neuropathic cancer pain: prevalence, severity, analgesics and impact from the European Palliative Care research Collaborative-Computerised symptom assessment study. *Palliat Med* 2012; 27(8):714–721.
11. Ross J, Goller K, Hardy J et al: Gabapentin is effective in the treatment of cancer related neuropathic pain – a prospective open label study. *J Palliat Med* 2005; 6:1118–1128.
12. Fillingim RB, King CD, Margarete C et al. Sex, Gender and Pain: a review of recent clinical and experimental findings. *Journ of Pain* 2012; 5:447–485.
13. Piano V, Verhagen S, Schalkwijk A. Treatment for neuropathic pain in patients with cancer: comparative analysis of recommendations. *Pain Practice* 2014; 14:1–7.
14. Mercadante S, Arcuri E, Tireli W et al. Amitriptilin in neuropathic cancer pain in patients on morphine therapy: a recommended placebo-controlled double blind crossover study. *Tumori* 2002; 8(3):239–242.
15. Hershman D, Lacchetti C, Dworkin R et al. Prevention and management of chemotherapy induced peripheral neuropathy in survivors in adult patients: practice guidelines. *J Clin Oncol* 2014.
16. Bennett M, Laird B, Litsenburg C et al. Pregabalin for management of neuropathic pain in adults with cancer – a systematic review. *Pain Med* 2013; 14:1681–88.
17. Mercadante S, Russel K. Opioid poorly-responsive cancer pain. *J Pain and Symp Manag* 2001; 21:144–150.
18. Bennett M. Effectiveness of antiepileptics and antidepressive drugs when added to opioids for cancer pain – systematic review. *Pal Med* 2010; 5:553–559.