

Marek Kaminski¹, Per Sjøgren²¹Department of Anaesthesiology, Vejle Hospital, Vejle, Dania²Multidisciplinary Pain Centre, National Hospital, Kopenhaga, Dania

Stosowanie środków psychostymulujących w leczeniu wspomagającym i paliatywnym pacjentów z chorobą nowotworową

Przedrukowano za zgodą z: *Advances in Palliative Medicine* 2007; 6: 23–31

Streszczenie

Środki psychostymulujące są od dawna stosowane w leczeniu pacjentów z chorobami psychicznymi oraz somatycznymi. Potrzeba kontrolowania i przeciwdziałania różnorodnym stresującym objawom występującym w przebiegu choroby nowotworowej oraz podczas jej leczenia sprawiła, że leki te włączono do leczenia wspomagającego i paliatywnego u pacjentów z nowotworami. Badano wykorzystanie psychostymulantów w leczeniu takich objawów jak zmęczenie w przebiegu choroby nowotworowej, zaburzenia funkcji poznawczych, depresja oraz sedacja. W poniższej pracy oceniono farmakologię metylfenidatu, amfetaminy i premoliny oraz innych psychostymulantów, takich jak kofeina czy też nowy środek somnolityczny — modafinil. W pracy wykorzystano badania oceniające skutki działania tych leków u pacjentów z chorobą nowotworową.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2008; 2: 56–66**Słowa kluczowe:** psychostymulanty, nowotwór, opieka paliatywna

Wstęp

Leki psychostymulujące poprzez pobudzenie pewnych aktywności w mózgu powodują uczucie zadowolenia, zmniejszają zmęczenie i objawy depresji, poprawiają funkcje poznawcze i intelektualne oraz zwiększają motywację. Jako psychostymulanty określa się różne środki należące do wielu grup farmakologicznych. Wśród nich wyróżnia się substancje występujące w naturze, takie jak kokaina czy kofeina, oraz środki syntetyczne, takie jak amfetamina czy metylfenidat. Naturalnie występujące

substancje o właściwościach psychostymulujących przez wieki spożywali mieszkańcy różnych kontynentów na całym świecie. Na przykład kokaina pozyskiwana z liści krzewu koki, ze względu na swoje właściwości pobudzające, była używana przez dawne ludy zamieszkujące Peru oraz przez inne prekolumbijskie społeczności zamieszkujące rejon Andów. Kokaina stanowiła także jeden z pierwotnych składników coca-coli, do czasu aż poznano jej silne właściwości uzależniające i w 1903 zamieniono w recepturze na kofeinę. Obecnie kokaina jest nielegalna na całym świecie, zaś jej legalne wykorzystanie

Adres do korespondencji: Marek KaminskiDepartment of Anaesthesiology
Vejle Hospital, Kabbeltøft 25, 7100 Vejle, Denmark
tel. (0 45) 79406200, faks (0 45) 79406875
e-mail: marek_kam@yahoo.dk*Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2008, 2, 2: 56–66
ISSN 1898–0678Tłumaczenie: lek. Marta Sowa
Copyright © 2007 Via Medica

ograniczone jest wyłącznie do znieczulenia miejscowego w zabiegach okulistycznych. Kofeinę, jeden z najczęściej stosowanych psychostymulantów, spożywa się na całym świecie jako składnik kawy, herbaty oraz wielu napojów. Stanowi także składnik wielu popularnych leków. Amfetaminę zsyntetyzowano w 1887 roku i początkowo używały jej siły zbrojne w okresie XX wieku w celu wzmożenia stanu czuwania podczas długotrwałych działań wojennych. W latach 60. i 70. ubiegłego wieku nadużywanie amfetaminy przybrało skalę epidemii, co spowodowało wprowadzenie w większości krajów europejskich ograniczeń dotyczących jej dostępności. Ostatnio wynaleziono nowe leki, takie jak modafinil, o znacznie słabszym potencjale uzależniającym. Modafinil działa bardziej selektywnie na cykl sen-czuwanie, nie powodując uogólnionego pobudzenia ośrodkowego układu nerwowego. Powszechnie psychostymulanty stosuje się w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z zaburzeniami koncentracji uwagi (ADHD, *attention deficit/hyperactivity disorder*) oraz narkolepsji. Co więcej, środki psychostymulujące są wykorzystywane w leczeniu wielu różnych objawów obserwowanych w przebiegu wielu chorób. Wykorzystuje się je na przykład w leczeniu zmęczenia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oraz zakażonych wirusem HIV lub w leczeniu uzupełniającym w terapii ciężkich depresji.

Chorobom nowotworowym oraz leczeniu przeciwnowotworowemu towarzyszą liczne ciężkie i uogólnione objawy, które pogarszają jakość życia pacjentów i zazwyczaj są trudne do opanowania. Do objawów tych należą zmęczenie, sedacja oraz zaburzenia funkcji poznawczych.

Wielu autorów badało działanie psychostymulantów wśród pacjentów z chorobami nowotworowymi. Celem niniejszej pracy była analiza dostępnych publikacji dotyczących wykorzystania środków psychostymulujących w leczeniu wspomagającym i paliatywnym pacjentów z chorobami nowotworowymi.

Farmakologia środków psychostymulujących oraz ich zastosowanie u pacjentów z chorobami nowotworowymi

Metylfenidat

Farmakologia

Metylfenidat jest pochodną piperydynową i, podobnie jak amfetamina oraz katecholaminy, ma strukturę podobną do fenyloetyloaminy [1–3]. Ponieważ cząsteczka metylfenidatu ma 2 centra chiralności, istnieje w postaci 4 enancjomerów: d- i l-treo-metylfenidatu oraz d- i l-ery-

tro-metylfenidatu [4]. Większość preparatów metylfenidatu stosowanych w leczeniu zawiera mieszaninę izomerów d- i l- postaci treo- [1, 5]. Wyjątek stanowi FocalinTM (Novartis Pharmaceuticals), który zawiera głównie izomery d- [1]. Metylfenidat wchłania się dobrze z przewodu pokarmowego i osiąga szczytowe stężenie we krwi po 1–2 godzinach od spożycia [6]. Wchłonięty lek podlega intensywnemu metabolizmowi pierwszego przejścia, a jego okres półtrwania wynosi 2–7 godzin [6]. Jego główny metabolit, kwas ritalinowy, wydalanany jest w większości z moczem [6]. Działanie kliniczne metylfenidatu utrzymuje się przez 3–5 godzin. Niektóre spośród powszechnie dostępnych preparatów tego leku zawierają związki o przedłużonym uwalnianiu, których działanie utrzymuje się do 12 godzin [1, 6].

Dokładny mechanizm działania metylfenidatu nie został dotychczas poznany. Wyniki badań przeprowadzonych wśród ludzi i na zwierzętach wskazują, że metylfenidat, poprzez blokowanie zwrotnego wychwytu dopaminy oraz ułatwianie jej uwalniania do przestrzeni międzysynaptycznej, zwiększa pozakomórkowe stężenia dopaminy w mózgu [1, 7]. Udowodniono także, że metylfenidat, poprzez wiązanie się z transporterami dla dopaminy w presynaptycznej błonie komórkowej, blokuje wychwyt zwrotny dopaminy [8, 9]. Różni się to od głównego mechanizmu działania amfetaminy, która działa poprzez uwalnianie nowo zsyntetyzowanej dopaminy cytozolowej z zakończeń nerwowych [10]. Transportery dopaminy prawdopodobnie odgrywają znaczącą rolę w regulacji homeostazy dopaminy [8, 11]. Uważa się, że metylfenidat podawany w doustnych dawkach terapeutycznych (0,3–0,6 mg/kg) zajmuje ponad połowę mózgowych transporterów dopaminy. Badania przy użyciu tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu wykazały, że prążkowie jest miejscem największego wychwytu metylfenidatu w mózgu u człowieka [6, 12, 13]. Metylfenidat blokuje także wychwyt zwrotny norepinefryny i wiąże się słabo do transporterów serotoninowych, lecz jego oddziaływanie na te dwa neuroprzekaźniki, zwłaszcza na serotoninę, wydaje się słabsze niż działanie wywierane na dopaminę [14]. W ostatnio przeprowadzonych badaniach wykazano inne możliwe mechanizmy działania: metylfenidat, poprzez aktywację alfa-2-adrenoreceptorów w inter-neuronach hamujących, może zwiększać pobudliwość kory okolicy przedczołowej [15].

Metylfenidat jest lekiem stosunkowo bezpiecznym, zaś w próbnym badaniach klinicznych wykazano tylko nieliczne objawy niepożądane, spośród których do najczęstszych należą bezsenność, podrażnienie, tachykardia, nadciśnienie oraz jadło-

wstręt [1, 2] — nie stwierdza się go jednak u dorosłych [16].

Przedawkowanie metylfenidatu wiąże się z objawami nadmiernej stymulacji ośrodkowego układu nerwowego oraz działaniem sympatykomimetycznym, które zazwyczaj można leczyć objawowo [1].

Metylfenidat wzmacnia działanie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, inhibitorów MAO oraz antykoagulantów z grupy pochodnych kumaryny. Jednocześnie antagonizuje on działanie centralnych blokerów adrenergicznych [2].

Metylfenidat ma potencjał uzależniający, gdyż może wywoływać uczucie euforii. Jednak w populacji osób chorych nie zauważono problemu nadużywania doustnych postaci tego leku [2]. Metylfenidat stosowany dożylnie lub donosowo ma działanie kokainopodobne, z klinicznie znaczącym potencjałem uzależniającym [17].

Większość danych klinicznych dotyczących stosowania metylfenidatu pochodzi z badań obejmujących chorych z ADHD [18, 19].

Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) zatwierdziła metylfenidat do leczenia ADHD i narkolepsji. Te same choroby stanowią oficjalnie uznane wskazania do stosowania metylfenidatu w Danii, zaś w Polsce lek ten jest dopuszczony do stosowania jedynie w leczeniu ADHD.

Stosowanie u pacjentów z chorobami nowotworowymi

Udowodniono, że metylfenidat niweluje liczne objawy towarzyszące chorobie nowotworowej i jej leczeniu. Należą do nich zarówno częste i poważne symptomy związane z chorobą, jak i objawy niepożądane, takie jak depresja, sedacja wywołana opioidami, zaburzenia funkcji poznawczych oraz zmęczenie. W wielu badaniach oceniano potencjał metylfenidatu jako leku uzupełniającego leczenie u pacjentów z chorobami nowotworowymi.

Sedacja wywołana opioidami. Aby umożliwić prawidłową kontrolę bólu, u wielu pacjentów z chorobą nowotworową konieczne jest stosowanie dużych dawek opioidów. Sedacja jest dobrze opisanym i często występującym skutkiem niepożądanym stosowania opioidów, który może się utrzymywać przez długi czas i znacznie pogarszać jakość życia. Co więcej, podczas leczenia opioidami objawy sedacji mogą być czynnikiem ograniczającym możliwość osiągnięcia pożądanego działania przeciwbólowego. Częstość występowania sedacji wywołanej opioidami w mieszanej populacji hospitalizowanych pacjentów z chorobą nowotworową wynosiła 33% [20]. Działanie metylfenidatu może zniwelować objawy sedacji wywołanej opioidami.

Badania otwarte. W nierandomizowanym badaniu obejmującym 15 pacjentów z incydentalnym bólem nowotworowym, aby przeciwdziałać sedacji wywołanej przez opioidy, pacjentom podawano 10 mg metylfenidatu o godzinie 8.00 rano oraz 5 mg tego leku w południe [21]. Taki schemat stosowania metylfenidatu umożliwił zwiększenie dawek opioidów, co z kolei skutkowało lepszą kontrolą bólu oraz mniejszym nasileniem senności. W innym nierandomizowanym badaniu, obejmującym 50 pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową oraz objawami sedacji wywołanej przez opioidy, metylfenidat włączono w początkowej dawce 15 mg/dobę [22]. Większość (91%) spośród 48 ocenianych pacjentów zgłaszało poprawę w zakresie odczucia sedacji już 48 godzin po rozpoczęciu leczenia i kontynuowało leczenie metylfenidatem przez średni okres 39 ± 20 dni. Jednak ze względu na rozwój tolerancji konieczne było zwiększenie dawek metylfenidatu w kolejnym miesiącu leczenia. Średnia maksymalna dzienna dawka metylfenidatu w tym badaniu osiągnęła poziom 42 ± 6 mg.

Randomizowane badania kontrolowane. Działanie metylfenidatu na sedację wywołaną opioidami zbadano także w trzech randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, naprzemiennych badaniach kontrolowanych placebo.

W pierwszym badaniu 32 pacjentów z zaawansowanym nowotworem otrzymujących opioidy zakwalifikowano tak, by otrzymywali placebo lub metylfenidat w dawce 10 mg rano i 5 mg w południe. U pacjentów przyjmujących metylfenidat wykazano poprawę w zakresie skali odczuwanego bólu, aktywności i sedacji [23]. W drugim badaniu oceniano wpływ metylfenidatu (20 mg/dobę) na poziom sedacji oraz funkcje poznawcze w porównaniu z placebo u 20 pacjentów otrzymujących, w celu zwalczania bólu nowotworowego, ciągły wlew z opioidów. Funkcje poznawcze badano za pomocą licznych testów oceniających prędkość stukania palcem, zdolności arytmetyczne, umiejętność zapamiętywania cyfr oraz pamięć wzrokową. Stosowanie metylfenidatu skutkowało znaczącą poprawą w zakresie odczuwanej senności, splątania oraz funkcji poznawczych [24]. Trzecie badanie obejmowało 43 pacjentów z chorobami nowotworowymi otrzymujących doustnie stałe dawki opioidów. Pacjentów zakwalifikowano tak, by przyjmowali przez 5 dni metylfenidat, a następnie przez kolejne 5 dni placebo lub odwrotnie. Dawki metylfenidatu podawane w tym badaniu wynosiły 10 mg rano i 5 mg w południe (5 mg rano i 5 mg w południe u pacjentów w wieku > 70 lat). Trzydzieści cztery osoby uczestniczyły w trwającym 10 dni badaniu przeprowadzonym me-

tołą podwójnie ślepej próby do jego zakończenia. Dane uzyskane w tym badaniu nie dostarczyły statystycznie znaczących dowodów na korzystne działanie metylfenidatu, wskazywały jednak, że może on nieznacznie zmniejszać senność wywołaną przez opioidy oraz poprawiać sen nocny [25].

Depresja. U pacjentów w zaawansowanym stadium nowotworu często obserwuje się objawy depresji [26]. Częstość występowania ciężkiej depresji u leczonych paliatywnie osób z chorobą nowotworową oszacowano ostatnio na 47% [27]. Leczenie tych pacjentów lekami przeciwdepresyjnymi jest utrudnione z powodu upływu zbyt długiego czasu do rozpoczęcia działania leków w stosunku do krótkiego przewidywalnego okresu przeżycia. Środki psychostymulujące mogą wywierać działanie przeciwdepresyjne, zaś ich stosowanie może być korzystne z powodu szybkiego początku działania.

Badania otwarte. W wielu nierandomizowanych badaniach wykazano skuteczność metylfenidatu w leczeniu depresji. W opisie serii przypadków u 5 pacjentów z nowotworami głowy i szyi, z zaburzeniami organicznymi oraz depresją po rozpoczęciu leczenia metylfenidatem zaobserwowano szybkie ustąpienie objawów depresji oraz polepszenie funkcji poznawczych [28]. W innym badaniu przeanalizowano historie chorób 59 pacjentów onkologicznych, których leczono z powodu depresji deksamfetaminą lub metylfenidatem. Po terapii środkami psychostymulującymi u 83% pacjentów odnotowano nawet nieznaczną poprawę w zakresie objawów depresji, zaś u 73% poprawa wystąpiła w stopniu umiarkowanym. Nie wykazano znaczącej różnicy w skuteczności pomiędzy dwoma wymienionymi powyżej środkami psychostymulującymi [29].

W celu oceny skuteczności metylfenidatu (w dawce 5–20 mg/dobę) przeprowadzono badanie otwarte obejmujące 26 pacjentów hospicyjnych w końcowym stadium raka. U 46% odnotowano umiarkowaną, zaś u 7% wyraźną poprawę w zakresie objawów depresji. Podsumowując autorzy zaznaczyli, że w krańcowym stadium raka konieczne może być zastosowanie zwiększonych dawek psychostymulantów [30].

W innym opisie serii przypadków metylfenidat (w dawce 10–20 mg/dobę) podawano w celu leczenia depresji u 10 pacjentów z zaawansowanym nowotworem. U wszystkich odnotowano nagłe ustąpienie objawów depresji [31].

W ostatnio przeprowadzonych otwartych badaniach prospektywnych metylfenidat podawano w celu leczenia depresji 41 pacjentom z zaawansowaną chorobą nowotworową. Spośród 30 chorych, którzy ukończyli badanie, u 21 poprawę zaobser-

wowano po dawkach 10 mg/dobę, zaś u 9 — po dawkach 20 mg/dobę. Poprawę zanotowano w ciągu 3 dni od włączenia leczenia [32].

Zaburzenia funkcji poznawczych. Zaburzenia funkcji poznawczych są poważnymi i powszechnie występującymi objawami u osób z zaawansowaną chorobą nowotworową, a zwłaszcza u pacjentów z guzami mózgu. W badaniach, które przeprowadzili Pereir i wsp. przy użyciu testu *Mini Mental State Examination* (MMSE) w grupie 348 pacjentów będących pod opieką paliatywną, wykazano zaburzenia funkcji poznawczych u 44% pacjentów w chwili przyjęcia do ośrodka opieki paliatywnej, zaś nieprawidłowe wyniki testu MMSE zaobserwowano aż u 68% osób w tygodniach poprzedzających zgon [33]. Strömrgren i wsp. zbadali 267 chorych zakwalifikowanych do trzech różnych typów opieki paliatywnej: szpitalnej, poradnianej oraz domowej. Na podstawie nieprawidłowych wyników testu MMSE w chwili przyjęcia częstość występowania zaburzeń funkcji poznawczych w całej grupie oceniono na 24% [27].

Badania otwarte. W prospektywnym badaniu otwartym obejmującym 30 pacjentów z glejakami złośliwymi poprawę w zakresie funkcji poznawczych, takich jak uwaga, pamięć, prędkość grafomotoryczna oraz fluencja werbalna, obserwowano u 50% osób otrzymujących metylfenidat (w dawkach 10–30 mg/dobę), mimo postępującego uszkodzenia mózgu, udokumentowanego w badaniu MRI [34].

W innym otwartym badaniu prospektywnym przeprowadzonym w grupie 14 pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową oraz zespołem majaczeniowym o typie hipoaktywnym po leczeniu metylfenidatem poprawę funkcji poznawczych ocenianych za pomocą testu MMSE zaobserwowano u wszystkich chorych [35].

Randomizowane badania kontrolowane. Na podstawie trzech randomizowanych badań kontrolowanych placebo oceniono wpływ metylfenidatu na poprawę funkcji poznawczych.

W jednym z wcześniejszych badań, omówionym już wcześniej w kontekście sedacji wywołanej przez opioidy, metylfenidat podawany w dawce 10 mg rano wpływał na poprawę funkcji poznawczych (ocenianych za pomocą prędkości stukania palcem oraz testów arytmetycznych i pamięciowych) u większości pacjentów otrzymujących wlewy z opioidów [24].

W innym randomizowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu, kontrolowanym placebo oceniano wpływ metylfenidatu (w dawce 0,6 mg/kg) na funkcje poznawcze u 32 osób, będących długożyjącymi ozdrowieńcami po przebytej w dzieciństwie ostrej białaczce limfoblastycznej

lub złośliwym guzie mózgu. Wykorzystując rezultaty badania *Conner's Continuous Performance Test*, udowodniono, że u pacjentów otrzymujących metylfenidat obserwowano znaczącą poprawę w zakresie możliwości podtrzymywania uwagi oraz uogólnionego wskaźnika odzwierciedlającego zdolności uczenia się. Nie stwierdzono jednak znaczącej poprawy w czasie reakcji oraz pamięci werbalnej [36].

Największe z przeprowadzonych badań obejmowało 83 dzieci z długim okresem przeżycia po ostrej białaczce limfoblastycznej lub guzie mózgu [37]. Dzieci zakwalifikowano do grup otrzymujących metylfenidat (w dawce 0,3 mg/kg lub 0,6 mg/kg) albo placebo. Stosowanie metylfenidatu spowodowało widoczną poprawę w zakresie funkcji poznawczych oraz funkcjonowania społecznego. Dzieci były oceniane przez rodziców i nauczycieli za pomocą skali *Conner's Rating Scales* oraz *Social Skills Rating System*. Nie wykazano znaczącego zwiększenia skuteczności większych (0,6 mg/kg) dawek metylfenidatu.

Zmęczenie związane z chorobą nowotworową. Zmęczenie jest jednym z najczęstszych i najbardziej niepokojących objawów doświadczanych przez pacjentów z chorobami nowotworowymi. U takich chorych pozostających pod opieką paliatywną częstość występowania zmęczenia ocenia się na ponad 90% w większości populacji [27].

Badania otwarte. W licznych nierandomizowanych badaniach przeprowadzonych w grupie pacjentów z chorobami nowotworowymi oceniano skuteczność metylfenidatu w leczeniu tego objawu. W małym, prospektywnym badaniu otwartym wykazano, że metylfenidat niwelował uczucie zmęczenia u 9 spośród 11 pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. U większości osób zamierzony skutek osiągnięto, podając 10 mg metylfenidatu w dwóch dawkach podzielonych [38]. W badaniu obejmującym 31 pacjentów z chorobami nowotworowymi osoby te, po to, by zniwelować uczucie zmęczenia, mogły otrzymywać po 5 mg metylfenidatu co 2 godziny w zależności od potrzeby. Chory mogli przyjmować do 4 tabletek na dobę. Uczucie zmęczenia oceniano w skali 0–10. Znaczącą poprawę w zakresie od $7,2 \pm 1,6$ punktu do $3,0 \pm 1,9$ punktu obserwowano już po 7 dniach leczenia metylfenidatem. Większość pacjentów wolała przyjmować 3–4 dawki leku na dobę [39].

W innym badaniu otwartym metylfenidat stosowano w celu leczenia uczucia zmęczenia u 37 pacjentów z nowotworem piersi w wywiadzie, leczonym chirurgicznie i/lub za pomocą chemio- i/lub radioterapii. Pacjentów włączonych do badania uznano za zdrowych przez okres co najmniej 6 miesięcy od ostatniego cyklu leczenia. Poziom

zmęczenia oceniano za pomocą kwestionariusza *Brief Fatigue Inventory* (BFI). Efektem leczenia metylfenidatem (w dawkach 10–20 mg/dobę) u 54% pacjentów była poprawa w zakresie uczucia zmęczenia, mierzonego jako zmniejszenie punktacji BFI o więcej niż 2 punkty [40].

Randomizowane badania kontrolowane. W dwóch randomizowanych, przeprowadzonych metodą podwójnie ślepej próby badaniach kontrolowanych placebo oceniono skuteczność metylfenidatu w leczeniu zmęczenia związanego z chorobą nowotworową.

Jedno z badań było kontynuacją badania pilotażowego [39], w którym Bruera i wsp. ocenili stosowanie metylfenidatu w dawkach kontrolowanych przez pacjenta (10–20 mg/dobę) w stosunku do placebo u 112 osób z chorobą nowotworową. W przeciwieństwie do wyników badania pilotażowego nie udowodniono, by metylfenidat był korzystniejszy od placebo w zakresie znoszenia uczucia zmęczenia związanego z chorobą nowotworową [39, 41]. W innym badaniu porównano stosowanie d-izomeru metylfenidatu oraz placebo u 152 pacjentów z chorobą nowotworową po leczeniu chemioterapią. Średnia dawka d-metylfenidatu w tym badaniu wynosiła 27,7 mg, co odpowiada dawce około 55 mg mieszaniny racemicznej. W grupie leczonej d-metylfenidatem, w porównaniu z grupą otrzymującą placebo, zaobserwowano znaczącego stopnia ustąpienie uczucia zmęczenia oraz poprawę pamięci [42].

Amfetamina i dekstroamfetamina

Farmakologia

Amfetamina jest mieszaniną racemiczną izomerów lewo- i prawoskrętnych. Cząsteczka amfetaminy, podobnie jak katecholaminy i metylfenidatu, ma strukturę zbliżoną do fenyloetyloaminy [2, 3]. Postać prawoskrętna (dekstroamfetamina) jest 3–4-krotnie silniejsza od izomeru lewoskrętnego. Dzięki dużej lipofilności amfetamina szybko i w całości wchłania się z przewodu pokarmowego i łatwo przechodzi przez barierę krew–mózg. Szczytowe stężenia w osoczu osiąga 3–4 godziny po przyjęciu dostnym. Amfetamina ulega częściowemu metabolizmowi w wątrobie, ale jej znacząca część może być wydalana z moczem w postaci niezmiennionej. Nie powstają aktywne metabolity tego związku. Okres półtrwania amfetaminy wynosi około 12–20 godzin i zależy od pH moczu. Zakwaszenie moczu zwiększa klirens amfetaminy. Odpowiedź farmakodynamiczna na amfetaminę jest zmienna i nie zaobserwowano korelacji pomiędzy jej stężeniem w osoczu a odpowiedzią kliniczną. Nieznany jest dokładny mechanizm działania amfetaminy [3, 10]. U zwierząt uła-

twia ona uwalnianie katecholamin z neuronów, zmniejsza ich wychwyty zwrotny i hamuje aktywność monoaminooksydazy. Jej centralne działanie psychostymulujące zależy głównie od interakcji pomiędzy włóknami dopaminergicznymi w części brzusznej nakrywki mostu, układzie mezolimbicznym, a zwłaszcza w jądrze półleżącym. Jej działanie hamujące łaknienie i pobudzające motorycznie zależy głównie od centralnego uwalniania norepinefryny. Co więcej, amfetamina wywiera umiarkowane obwodowe działanie α - i β -sympatykomimetyczne, co prowadzi do przyspieszenia akcji serca i wzrostu ciśnienia tętniczego. Amfetamina, tak jak inne strukturalnie podobne psychostymulanty, jest odpowiedzialna za wiele objawów niepożądanych z ośrodkowego układu nerwowego, układu sercowo-naczyniowego oraz pokarmowego, spośród których do najczęstszych należą bezsenność, niepokój, kołatanie serca oraz suchość w ustach. W większości przypadków objawy te są przejściowe i ustępują wraz z rozwojem tolerancji. Zaburzenia rytmu serca, nadciśnienie tętnicze oraz majaczenie są względnie, ale nie absolutnie przeciwwskazaniami do leczenia amfetaminą. Tolerancja oraz potencjał uzależniający amfetaminy mają prawdopodobnie związek z licznymi czynnikami, takimi jak wskazania do terapii, dobór pacjentów oraz nadzór nad przyjmowaniem leku. Doświadczenia kliniczne z pacjentami z chorobami nowotworowymi oraz innymi poważnymi schorzeniami ustrojowymi wykazują istnienie małej (jeśli w ogóle występuje) skłonności do uzależnień. Z kolei w przypadku niekontrolowanego stosowania amfetaminy w celu przeciwdziałania zmęczeniu i/lub jako substancji poprawiającej nastrój tolerancja i uzależnienie rozwijają się często i szybko, pojawiają się także skutki przewlekłej toksyczności leku. Wyniki wielu badań potwierdzają skuteczność dekstroamfetaminy w leczeniu depresji wtórnej do choroby ustrojowej [43–46]. Wykazano także skuteczność amfetaminy jako leku przeciwdziałającego sedacji pojawiającej się u pacjentów otrzymujących opioidy w okresie pooperacyjnym [47]. Tylko w nielicznych badaniach oceniano skuteczność tego leku w terapii pacjentów z chorobami nowotworowymi. W Danii oraz w Polsce stosowanie amfetaminy jest nielegalne. W Stanach Zjednoczonych amfetamina jest zarejestrowana do stosowania w leczeniu ADHD, narkolepsji oraz otyłości odpornej na leczenie.

Stosowanie u pacjentów z chorobami nowotworowymi

Obecnie dostępne są jedynie nieliczne starsze publikacje dotyczące stosowania amfetaminy u pa-

cjentów z chorobami nowotworowymi. Yee i Berde w notatce klinicznej przedstawili swoje doświadczenia z czterema terminalnie chorymi pacjentami z nowotworami, którzy otrzymywali dekstroamfetaminę jako leczenie wspomagające terapię przeciwbólową opioidami [48]. Dzięki stosowaniu dekstroamfetaminy w dawce 5 mg lub 7,5 mg na dobę autorom udało się u trojga z pacjentów uzyskać zmniejszenie uczucia senności oraz poprawę w zakresie kontaktu. We wcześniej cytowanym badaniu retrospektywnym [29], będącym przeglądem historii chorób pacjentów onkologicznych, 44 osoby z chorobami nowotworowymi otrzymywało dekstroamfetaminę w celu leczenia objawów depresji. Dzienna dawka tego leku wynosiła 2,5–20 mg. U 70% leczonych pacjentów zaobserwowano wyraźną lub umiarkowaną poprawę w zakresie objawów depresji. Szybką poprawę nastroju stwierdzano zazwyczaj w ciągu pierwszych 2 dni leczenia.

Pemolina

Farmakologia

Pemolina jest pochodną oksazolidynową, której struktura nie przypomina amfetaminy ani metylfenidatu. Jej mechanizm oraz miejsce działania pozostają nieznanne. Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach sugerują, że pemolina blokuje wychwyty zwrotne dopaminy w neuronach presynaptycznych. Pemolina jest łatwo wchłaniana z przewodu pokarmowego. Jest częściowo metabolizowana w wątrobie, a następnie wydzielana z moczem zarówno w postaci metabolitów, jak i niezmienionej formy leku [3]. Mimo krótkiego okresu półtrwania ($t_{1/2} = 9–14$ godzin) początek szczytowej aktywności klinicznej może nastąpić dopiero po kilku dniach lub tygodniach [2].

Profil działań niepożądanych pemoliny jest podobny jak w przypadku metylfenidatu i amfetaminy. W latach 1971–1985 odnotowano około 100 przypadków toksycznego uszkodzenia wątroby na skutek stosowania pemoliny [2, 49]. W Stanach Zjednoczonych lek ten używano w terapii ADHD i narkolepsji [2]. W przeprowadzonych badaniach udowodniono jej skuteczność w leczeniu zmęczenia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oraz zakażonych wirusem HIV [50, 51]. Nie ma żadnych dostępnych badań na temat stosowania pemoliny u pacjentów z chorobami nowotworowymi. W 2005 roku FDA ze względu na silną presję społeczną wycofała zgodę na stosowanie pemoliny, zaś w tym samym roku Abbott Laboratories zaprzęstały produkcji tego leku.

Kofeina

Farmakologia

Kofeina jest łagodnym środkiem o działaniu stymulującym ośrodkowy układ nerwowy, spożywanym każdego dnia przez miliony osób na całym świecie, głównie w kawie, herbacie lub innych napojach. Pod względem chemicznym kofeina należy do metyloksantyn, zaś jej budowa strukturalna nie jest zbliżona do innych środków psychostymulujących [3]. Po spożyciu doustnym kofeina jest szybko i praktycznie całkowicie wchłaniana z przewodu pokarmowego, łatwo przenika też przez barierę krew–mózg [52]. Szczytowe stężenie w surowicy krwi osiąga po około 30–60 minutach od spożycia, zaś jej okres półtrwania wynosi 3–6 godzin [3, 52]. Kofeina jest prawie całkowicie metabolizowana w wątrobie [3]. Jej mechanizm działania nie został dotychczas w pełni poznany. Zakłada się, że działa ona poprzez antagonizowanie receptorów dla adenosyny, choć może też wchodzić w interakcje z układem dopaminergicznym w ośrodkowym układzie nerwowym [52]. Nudności, wymioty, biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego, bezsenność, bóle głowy, niepokój, drżenia oraz kołatania serca należą do możliwych objawów niepożądanych wywołanych działaniem kofeiny [3]. Przedłużone przyjmowanie w dużych ilościach może prowadzić do rozwoju tolerancji oraz wystąpienia objawów odstawiennych po nagłym zaprzestaniu, lecz uzależnienie od kofeiny jest zjawiskiem wyjątkowo rzadkim [3, 52].

Stosowanie u pacjentów z chorobami nowotworowymi

Znaleziono tylko jedno badanie oceniające korzyści stosowania kofeiny u pacjentów z chorobami nowotworowymi [53]. W przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, przeglądowym badaniu kontrolowanym placebo Mercandate i wsp. ocenili wpływ wlewów z kofeiny na funkcje poznawcze u pacjentów chorych na nowotwory otrzymujących morfinę. W badaniu wzięło udział 12 osób, ich zdolności psychomotoryczne oceniano za pomocą testu stukania palcem, testów arytmetycznych, zapamiętywania cyfr oraz pamięci wizualnej. W porównaniu z grupą otrzymującą placebo stwierdzono poprawę wyłącznie w zakresie prędkości stukania palcem.

Modafinil

Farmakologia

Modafinil (2-[(difenylometylo)sulfinylo]acetamid) jest nowym lekiem działającym stymulująco na ośrodkowy układ nerwowy, promującym czuwanie. Pod względem chemicznym nie jest on spokrewniony z innymi psychostymulantami [54]. Po podaniu

doustnym modafinil jest szybko i całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego i osiąga swoje maksymalne stężenie w surowicy po okresie 2–4 godzin [55]. Jest on dokładnie metabolizowany w wątrobie. Głównym metabolitem jest kwas modafinilowy, który jest związkiem farmakologicznie nieaktywnym. Mniej niż 10% całkowitej dawki modafinilu jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej. Okres półtrwania po przyjęciu pojedynczej dawki doustnej wynosi 10–13 godzin. Przy wielokrotnym, codziennym przyjmowaniu leku stałe stężenia w surowicy osiąga on po około 3 dniach. Modafinil łączy się umiarkowanie mocno z białkami osocza, dlatego jego interakcje z innymi lekami, związane z kompetywnym wiązaniem do białek osocza, są mało prawdopodobne [45, 56]. Znaczące interakcje modafinilu wiążą się z pobudzeniem lub inhibicją enzymów CYP450 w wątrobie. Modafinil podawany w dawkach powyżej 400 mg/dobę indukuje CYP3A4. Może to prowadzić do obniżenia osoczowych stężeń przyjmowanych w tym samym czasie leków (np. karbamazepiny, fenobarbitalu, ketokonazolu, cyklosporyny), których metabolizm zależy od tego enzymu. Ustalono, że modafinil hamuje dwa enzymy z rodziny CYP450 (CYP2C19, CYP2C9). Może to mieć znaczenie kliniczne, gdyż enzymy te wiążą się z metabolizmem trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, warfaryny, diazepamu oraz fenytoiny [54, 56].

Mimo że z działaniem modafinilu wiązano liczne układy neurotransmiterów, nadal niewiele wiadomo o molekularnych mechanizmach, poprzez które modafinil wzmacnia stan czuwania. Prawdopodobnie modafinil, podobnie jak amfetamina i metylfenidat, selektywnie wzmacnia przekazy adrenergiczne w ośrodkowym układzie nerwowym, lecz jego miejsce działania jest inne. Modafinil oddziałuje pierwotnie na przednie podwzgórze, okolicę mózgu odpowiedzialną za regulację stanu czuwania, zaś amfetamina i metylfenidat działają głównie na prążkowie i korę mózgu [56–59]. Dlatego modafinil wpływa na cykl sen–czuwanie, zamiast wywierać uogólnione działanie pobudzające, jak to się dzieje w przypadku innych psychostymulantów. Fakt, że modafinil działa bardziej miejscowo w ośrodkowym układzie nerwowym, jest prawdopodobnie odpowiedzialny, przynajmniej częściowo, za stosunkowo rzadkie występowanie działań niepożądanych i niski potencjał uzależnień [56]. Przeciwwskazania do stosowania tego leku obejmują pacjentów z przerostem lewej komory serca, wypadaniem zastawki mitralnej lub psychozą w wywiadzie. Modafinil jest zarejestrowany w wielu różnych krajach, w tym także w Danii, do leczenia narkolepsji. Wykazano, że jest on skutecznym w terapii nadmiernej senności

związanej z zespołem obturacyjnego bezdechu i sptyconego oddechu w czasie snu [60] oraz w leczeniu zmęczenia towarzyszącego wielu chorobom, w tym także stwardnieniu rozsianemu i fibromialgii [61–63]. Zbadano także skuteczność modafinilu w leczeniu ADHD oraz jako głównego lub wspomagającego leku w terapii różnych postaci depresji [65–67]. Przydatność modafinilu w leczeniu sedacji wywołanej przez opioidy zbadano w grupie pacjentów z przewlekłym bólem, niezwiązanym z nowotworem złośliwym [68]. Modafinil może być przydatny w leczeniu objawów związanych z nowotworem oraz leczeniem przeciwnowotworowym. Niestety, liczba badań dotyczących tego zagadnienia jest nadal bardzo ograniczona.

Stosowanie u pacjentów z chorobami nowotworowymi

Badania otwarte. Przydatność modafinilu w leczeniu utrzymującego się zmęczenia zbadano w grupie pacjentów, u których ukończono leczenie z powodu raka piersi [69]. W tym badaniu 51 osób otrzymywało 200 mg modafinilu (Provigil®) raz dziennie rano. Stopień zmęczenia oceniano przy użyciu skali 0–10, gdzie 0 = „nie występuje” i 10 = „tak źle, jak tylko można sobie wyobrazić”. Średni poziom zmęczenia u 51 pacjentów uczestniczących w tym badaniu podczas leczenia modafinilem był znacząco niższy. Co więcej, większość osób zgłaszała poprawę w zakresie ogólnej aktywności, nastroju oraz zdolności do wykonywania codziennych zajęć. Uśredniona ogólna skuteczność modafinilu zgłaszana przez chorych w tym badaniu wynosiła 5,0 (1 = „bez poprawy” i 7 = „znaczną poprawą”). Po uzyskaniu danych z tego badania przeprowadzono badanie kontrolowane, którego wyniki nie zostały jeszcze opublikowane.

Badania randomizowane. Jedyne obecnie dostępne badanie randomizowane oceniające wpływ modafinilu na funkcje poznawcze i uczucie zmęczenia przedstawiono w 2006 roku na Dorocznym Kongresie Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (*Annual American Society of Oncology Meeting*) [70]. Badanie to objęło 30 pacjentów z guzami mózgu leczonych neurochirurgicznie, radioterapią i/lub chemioterapią. Zaburzenia funkcji poznawczych oraz depresję oceniano za pomocą Testu Kreślenia Drogi (TMT, *Trial Making Test*) A i B, testu *Symbol Digit Modalities* (SDM), Testu Fluencji Słownej (VFT, *Verbal Fluency Test*) oraz Skali Depresji Hamiltona (HAM-D, *Hamilton Depression Scale*). Poziom zmęczenia oceniano za pomocą Skali Ciężkości Zmęczenia (FSS, *Fatigue Severity Scale*), Wizualnej Analogowej Skali Zmęczenia (VAFS, *Visuals Analogue Fatigue*

Scale) oraz Zmodyfikowanej Skali Oddziaływania Zmęczenia (MFIS, *Modified Fatigue Impact Scale*). W tym przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu z kontrolowaną dawką leku pacjentów zakwalifikowano do grup otrzymujących 200 lub 400 mg modafinilu codziennie przez okres 3 tygodni. Po trwającym 7 dni okresie eliminacji leku z organizmu (*wash-out*) badanie kontynuowano przez 8 tygodni w warunkach otwartej próby. Zaobserwowano statystycznie znamiennej poprawę w zakresie wszystkich ocenianych parametrów, przy czym największa poprawa widoczna była po 8 tygodniach od rozpoczęcia badania.

Dyskusja

Pacjenci z chorobami nowotworowymi doświadczają wielu niepokojących objawów. Ból już od dawna uznawano za powszechny problem osób cierpiących na nowotwory złośliwe. Wiele wysiłku włożono w poznanie mechanizmów leżących u podłoża tego bólu oraz w wynalezienie skutecznych leków i strategii interwencyjnych, aby go zwalczać. Podobnie jak w przeszłości onkolodzy kliniczni nie poświęcali odpowiednio dużej uwagi bólowi, tak obecnie inne objawy są często niedoceniane i nieprawidłowo leczone. Dopiero w ostatnich latach takie objawy jak zmęczenie związane z chorobą nowotworową, sedacja czy zaburzenia funkcji poznawczych zwróciły uwagę klinicystów i badaczy. Badania dotyczące epidemiologii, mechanizmów działania oraz metod interwencyjnych są dopiero w wczesnej fazie, dlatego konkretne metody leczenia nie zostały dotychczas sprecyzowane.

Środki psychostymulujące oferują nowe możliwości w terapii objawów związanych z chorobami nowotworowymi oraz ich leczeniem. Spośród trzech „klasycznych” psychostymulantów (amfetamina, metylfenidat i pemolina) wpływ metylfenidatu na pacjentów z chorobami nowotworowymi został zbadany najdokładniej. Ponieważ w przypadku stosowania amfetaminy istnieją obawy związane z jej potencjałem uzależniającym, zaś pemolinę wycofano z produkcji, metylfenidat pozostaje klasycznym „złotym środkiem” wśród leków psychostymulujących, który ma szansę być w przyszłości wykorzystywany w leczeniu paliatywnym i wspomagającym pacjentów z chorobami nowotworowymi.

Metylfenidat, stosowany wraz z silnymi opioidami, może być skuteczny w obniżaniu poziomu sedacji. Jednakże w trzech randomizowanych badaniach [23–25] dotyczących tego tematu nie sprecyzowano dokładnie, czy lek ten antagonizuje właśnie sedację wywołaną przez opioidy czy sedację

o innej etiologii. Co więcej, wyniki powyższych badań powinno się potwierdzić w większych randomizowanych badaniach kontrolowanych.

Istnieją sugestie, by metylfenidat stosować także jako lek przeciwdepresyjny pacjentów z chorobami nowotworowymi jednak aby ocenić jego skuteczność w tym zakresie, przeprowadzono wyłącznie nierandomizowane badania otwarte. Ze względu na krótki przewidywalny czas życia pacjentów z chorobami nowotworowymi istnieją oczywiste wskazania do stosowania szybko działających leków przeciwdepresyjnych i wydaje się, że przeprowadzanie randomizowanych badań nie jest konieczne.

Stosowanie metylfenidatu prawdopodobnie poprawia funkcje poznawcze u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Jednak ponieważ randomizowane badania kontrolowane przeprowadzono głównie w grupach dzieci z białaczką lub guzami mózgu, należałoby uzyskać więcej danych dotyczących grup pacjentów z innymi nowotworami złośliwymi.

Wyniki wielu badań otwartych wskazują na możliwą przydatność metylfenidatu w leczeniu zmęczenia związanego z chorobą nowotworową. Jednak w randomizowanych badaniach kontrolowanych nie potwierdzono jednoznacznie skuteczności metylfenidatu w leczeniu tego objawu [40, 41]. Rozbieżności pomiędzy wynikami obu badań zajmujących się leczeniem zmęczenia mogą wynikać ze struktury badania, najprawdopodobniej jednak opisane odmienne efekty działania metylfenidatu wiązały się ze stosowaniem różnych dawek leku w tych badaniach. W pierwszym badaniu podawano maksymalną dawkę 20 mg racemicznej mieszaniny metylfenidatu na dobę [41], z kolei w drugim badaniu średnia dawka d-metylfenidatu wynosiła 27,7 mg, co odpowiada w przybliżeniu 55 mg mieszaniny racemicznej. W grupie otrzymującej d-metylfenidat zaobserwowano znaczącą poprawę w zakresie odczuwanego zmęczenia oraz pamięci w stosunku do grupy otrzymującej placebo [42]. Dlatego w celu lepszego leczenia zmęczenia związanego z chorobą nowotworową konieczne może być zastosowanie większych dawek metylfenidatu. W rozwiązaniu tego problemu mogą być przydatne dane uzyskane z badań typu dawka-odpowiedź.

Modafinil to nowy czynnik wzmagający czuwanie, który może być skuteczny w leczeniu niektórych objawów towarzyszących chorobie nowotworowej i w jej leczeniu. Do objawów tych należą zmęczenie związane z chorobą nowotworową, zaburzenia funkcji poznawczych oraz sedacja wywołana przez opioidy. Korzystne wyniki badań dotyczących

skuteczności modafinilu w leczeniu zmęczenia u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym oraz zakażonych wirusem HIV zachęciły do dalszych analiz skuteczności tego leku u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Obecnie liczba danych naukowych na ten temat jest ograniczona, ale już wkrótce powinny być dostępne wyniki aktualnie prowadzonych badań. W porównaniu z „klasycznymi” psychostymulantami modafinil charakteryzuje się niższym potencjałem uzależniającym oraz bardziej specyficznym działaniem.

Wnioski

Sedacja wywołana opioidami, depresja, zaburzenia funkcji poznawczych oraz zmęczenie są objawami występującymi często i w znacznym nasileniu u pacjentów z chorobami nowotworowymi. Środki psychostymulujące zyskują coraz większe znaczenie jako opcje farmakologiczne w leczeniu tych objawów, jednak zarówno klasyfikacja, jak i zrozumienie mechanizmów patofizjologicznych leżących u ich podłoża oraz specyfikacja dostępnych środków psychostymulujących znacznie utrudniają leczenie celowane. Metylfenidat nadal pozostaje „złotym standardem” wśród środków psychostymulujących stosowanych w leczeniu paliatywnym, ze względu na dużą liczbę danych naukowych oraz dobry profil skutków ubocznych. W niedalekiej przyszłości pojawią się zapewne nowe środki psychostymulujące, które wzbudzą zainteresowanie środowiska medycznego.

Piśmiennictwo

1. Sood A., Barton D.L., Loprinzi C.L. Use of methylphenidate in patients with cancer. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2006; 23: 35–40.
2. Masand P.S., Tesar G.E. Use of stimulants in the medically ill. *Psych. Clin. North Am.* 1996; 19: 515–547.
3. Homsí J., Walsh D., Nelson K.A. Psychostimulants in supportive care. *Support Care Cancer* 2000; 8: 385–397.
4. Ding Y.S., Fowler J.S., Volkow N.D. i wsp. Comparison of the pharmacokinetics of [11C]d-threo and L-threo-methylphenidate in the human and baboon brain. *Psychopharmacology (Berl.)* 1997; 131: 71–78.
5. Seeman P., Madras B.K. Anti-hyperactivity medication: methylphenidate and amphetamine. *Mol. Psychiatry* 1998; 3: 386–396.
6. Kimko H.C., Cross T.C., Darrell R.A. Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. *Clin. Pharmacokinet.* 1999; 37: 457–470.
7. Solanto M.V. Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention deficit hyperactivity disorder: a review and integration. *Behav. Brain Res.* 1998; 94: 127–152.
8. Challman T.D., Lipsky J.J. Methylphenidate: its pharmacology and uses. *Mayo Clin. Proc.* 2000; 75: 711–721.

9. Sonders M.S., Zhu S.J., Zahniser N.R., Kavanaugh M.P., Amara S.G. Multiple ionic conductances of the human dopamine transporter: the actions of dopamine and psychostimulants. *J. Neurosci.* 1997; 17: 960–974.
10. Hoffman B.B., Lefkowitz R.J. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. W: Hardman J.G., Limbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., Gilman A.G. *The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*. Goodman & Gilman's. Wyd. 9. New York 1996; 220.
11. Gaidentinov R.R., Jones S.R., Fumagalli F., Wightman R.M., Caron M.G. Re-evaluation of the role of the dopamine transporter in dopamine system homeostasis. *Brain Res. Rev.* 1998; 26: 148–153.
12. Ding Y.S., Fowler J.S., Volkov N.D. i wsp. Pharmacokinetics and in vivo specificity of [11C]dl-threo-methylphenidate for the presynaptic dopamine neuron. *Synapse* 1994; 18: 152–160.
13. Volkov N.D., Ding Y.S., Fowler J.S. i wsp. Is methylphenidate like cocaine? Studies on pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch. Gen. Psychiatry* 1995; 52: 456–463.
14. Gatley S.J., Pan D., Chen R., Chaturvedi G., Ding Y.S. Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci.* 1996; 58: 231–239.
15. Andrews G.D., Lavin A. Methylphenidate increases cortical excitability via activation of alpha-2 noradrenergic receptors. *Neuropsychopharmacol.* 2006; 31: 594–601.
16. Masand P., Pickett P., Murray G.B. Psychostimulants for secondary depression in medical illness. *Psychosomatics* 1991; 32: 23–28.
17. Parran T.V. Jr, Jasinski D.R. Intravenous methylphenidate abuse. Prototype for prescription drug abuse. *Arch. Intern. Med.* 1991; 151: 781–783.
18. Biederman J., Faraone S.V. Attention-deficit hyperactivity disorder. *Lancet* 2005; 366: 237–248.
19. Leonard B.E., McCartan D., White J., King D.J. Methylphenidate: a review of its neuropharmacological, neuropsychological and adverse clinical effects. *Hum. Psychopharmacol. Clin. Exp.* 2004; 19: 151–180.
20. Lunderdorff L., Peuckmann V., Sjøgren P. Pain management of opioid treated cancer patients in hospital settings. A preliminary study. Accepted by *Acta Anaesth Scand*.
21. 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: 75–77.
22. Bruera E., Brenneis C., Paterson A.H., MacDonald R.N. Use of methylphenidate as an adjuvant to narcotic analgesics in patients with advanced cancer. *J. Pain Symptom. Manage* 1989; 4: 3–6.
23. Bruera E., Chadwick S., Brenneis C., Hanson J., MacDonald R.N. Methylphenidate associated with narcotics for the treatment of cancer pain. *Cancer Treat. Rep.* 1987; 71: 67–70.
24. Bruera E., Miller M.J., Macmillan K., Kuehn N. Neuropsychological effects of methylphenidate in patients receiving a continuous infusion of narcotics for cancer pain. *Pain* 1992; 48: 163–166.
25. Wilwerding M.B., Loprinzi C.L., Mailliard J.A. i wsp. A randomized, crossover evaluation of methylphenidate in cancer patients receiving strong narcotics. *Support Care Cancer* 1995; 3: 135–138.
26. Massie M.J., Popkin M.K. Depression. W: Holland J., Rowland J. (red.). *Handbook of psycho-oncology*. Oxford University Press, New York 1998; 518–540.
27. Stromgren A.S., Goldschmidt D., Groenvold M. i wsp. Self-assessment in cancer patients referred to palliative care: a study of feasibility and symptom epidemiology. *Cancer* 2002; 94: 412–520.
28. Fernandez F., Adams F. Methylphenidate treatment of patients with head and neck cancer. *Head Neck. Surg.* 1986; 8: 296–300.
29. Olin J., Masand P. Psychostimulants for depression in hospitalized cancer patients. *Psychosomatics.* 1996; 37: 57–62.
30. Macleod A.D. Methylphenidate in terminal depression. *J. Pain Symptom. Manage.* 1998; 16: 193–198.
31. Homs J., Walsh D., Nelson K.A., LeGrand S., Davies M. Methylphenidate for depression in hospice practice: a case series. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2000; 17: 393–398.
32. Homs J., Nelson K.A., Sarhill N. i wsp. A phase II study of methylphenidate for depression in advanced cancer. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2001; 18: 403–407.
33. Pereira J., Hanson J., Bruera E. The frequency and clinical course of cognitive impairment in patients with terminal cancer. *Cancer* 1997; 97: 835–842.
34. Mayers C.A., Weitzner M.A., Valentine A.D., Levin V.A. Methylphenidate therapy improves cognition, mood, and function of brain tumor patients. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 2522–2527.
35. Gagnon B., Low G., Schreier G. Methylphenidate hydrochloride improves cognitive function in patients with advanced cancer and hypoactive delirium: a prospective clinical study. *J. Psychiatry Neurosci.* 2005; 30: 100–107.
36. Thomson S.J., Leigh L., Christensen R. i wsp. Immediate neurocognitive effects of methylphenidate on learning-impaired survivors of childhood cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 1802–1808.
37. Mulhern R.K., Khan R.B., Kaplan S. i wsp. Short-term efficacy of methylphenidate: a randomized, double-blind, placebo controlled trial among survivors of childhood cancer. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 4795–4803.
38. Sarhill N., Walsh D., Nelson K.A., Homs J., LeGrand S., Davis M.P. Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: a prospective open-label pilot study. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2001; 18: 187–192.
39. Bruera E., Driver L., Barnes E.A. i wsp. Patient-controlled methylphenidate for the management of fatigue in patients with advanced cancer: a preliminary report. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4439–4443.
40. Hanna A., Sledge G., Mayer M.L. i wsp. A phase II study of methylphenidate for the treatment of fatigue. *Support Care Cancer* 2006; 14: 210–215.
41. Bruera E., Valero V., Driver L. i wsp. Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2073–2078.
42. Lower E., Fleishman S., Cooper A., Zeldis J., Faleck H., Manning D. A phase III, randomised placebo-controlled trial of the safety and efficacy of d-MPH as new treatment of fatigue and "chemobrain" in adult cancer patients. 41st ASCO Annual Meeting, 13–17 May 2005, Orlando, FL, USA. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl.): 8000.
43. Woods S.W., Tesar G.E., Murray G.B., Cassem N.H. Psychostimulant treatment of depressive disorders secondary to medical illness. *J. Clin. Psychiatry* 1986; 47: 12–15.
44. Holmes V.F., Fernandez F., Levy J.K. Psychostimulant response in AIDS-related complex patients. *J. Clin. Psychiatry* 1989; 50: 5–8.
45. Pickett P., Masand P., Murray G.B. Psychostimulant treatment of geriatric depressive disorders secondary to medical illness. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 1990; 3: 146–151.
46. Masand P., Pickett P., Murray G.B. Psychostimulants for secondary depression in medical illness. *Psychosomatics* 1991; 32: 203–208.
47. Forrest W.H. Jr, Brown B.W. Jr, Brown C.R. i wsp. Dextroamphetamine with morphine for the treatment of postoperative pain. *N. Engl. J. Med.* 1977; 296: 712–715.

48. Yee J.D., Berde C.B. Dextroamphetamine or methylphenidate as adjuvant to opioid analgesia for adolescents with cancer. *J. Pain Symptom. Manage.* 1994; 9: 122–125.
49. Nehra A., Mullick F., Ishak K.G., Zimmerman H.J. Pemoline-associated hepatic injury. *Gastroenterology* 1990; 99: 1517–1519.
50. Weinschenker B.G., Penman M., Bass B., Ebers G.C., Rice G.P. A double-blind, randomised, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. *Neurology* 1992; 42: 1468–1471.
51. Breitbart W., Rosenfeld B., Kaim M., Funesti-Esch J. A randomized, double-blind placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus disease. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161: 411–420.
52. Lorst M., Tops M. Caffeine, fatigue, and cognition. *Brain Cogn.* 2003; 53: 82–94.
53. Mercadante S., Serretta A., Casuccio A. Effects of caffeine as an adjuvant to morphine in advanced cancer patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *J. Pain Symptom. Manage.* 2001; 21: 369–372.
54. Provigil (Modafinil). Product monograph. Cephalon UK Limited 1999.
55. Wong Y.N., King S.P., Watson B.L. i wsp. Open-label, single-dose pharmacokinetic study of modafinil tablets: Influence of age and gender in normal subjects. *J. Clin. Pharmacol.* 1999; 39: 281–288.
56. Cox J.M., Pappagallo M. Modafinil: a gift to portmanteau. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2001; 18: 408–410.
57. Lin J.-S., Hou Y., Jouvett M. Potential brain neuronal targets for amphetamine-, methylphenidate-, and modafinil-induced wakefulness, evidenced by c-fos immunocytochemistry in the cat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1996; 93: 14128–14133.
58. Ferrano L., Antonelli T., O'Connor W.T., Tanganelli S., Rambert F.A., Fuxe K. Modafinil: an antinarcotic drug with a different neurochemical profile to amphetamine and dopamine uptake blockers. *Biol. Psychiatry* 1997; 42: 1181–1183.
59. Engber T.M., Dennis S.A., Jones M.S., Miller M.S., Contreras P.C. Brain regional substrates for the actions of the novel wake-promoting agent modafinil in the rat: comparison with amphetamine. *Neuroscience* 1998; 87: 905–911.
60. Keating G.M., Raffin M.J. Modafinil: a review of its use in excessive sleepiness associated with obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and shift work sleep disorder. *CNS Drugs* 2005; 19: 785–803.
61. Rammohan K.W., Rosenberg J.H., Lynn D.J., Blumenfeld A.M., Nagaraja H.N. Efficacy and safety of modafinil (Provigil®) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2002; 72: 179–183.
62. Rosenberg J.H., Shafor R. Fatigue in multiple sclerosis: a rational approach to evaluation and treatment. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2005; 5: 140–146.
63. Pachas W.N. Modafinil for the treatment of fatigue of fibromyalgia. *J. Clin. Rheumatol.* 2003; 9: 282–285.
64. Lopez F.A. ADHD: new pharmacological treatments on the horizon. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2006; 27: 410–416.
65. DeBattista C., Doghranji K., Menza M.A., Rosenthal M.H., Fieve R.R. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64: 1057–1064.
66. Lundt L. Modafinil treatment in patients with seasonal affective disorder/winter depression: an open label pilot study. *J. Affect. Disord.* 2004; 81: 173–178.
67. Vaishnavi S., Gadde K., Alamy S., Zhang W., Connor K., Davidson J.R. Modafinil for atypical depression: effects of open label and double-blind discontinuation treatment. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2006; 26: 373–378.
68. Webster L., Andrews M., Stoddard G. Modafinil treatment of opioid-induced sedation. *Pain Med.* 2003; 4: 135–140.
69. Morrow G.R., Gillies L.J., Hickok J.T., Roscoe J.A., Padmanaban D., Griggs J.J. The positive effect of the psychostimulant modafinil on fatigue from cancer that persists after treatment is completed. 41st ASCO Annual Meeting, 13–17 maja 2005, Orlando, FL, USA. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (supl.): 8012.
70. Kaleita T.A., Wellisch D.K., Graham C.A. i wsp. Pilot study of modafinil for treatment of neurobehavioral dysfunction and fatigue in adult patients with brain tumors. 42th ASCO Annual Meeting. 2–6 czerwca 2006. Atlanta, Georgia, USA. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24 (supl.): 1503.