

Kakovost v zdravstvu/Quality in health service

USMERITVE ZA ZDRAVLJENJE BOLEČINE PRI ODRASLEM BOLNIKU Z RAKOM

GUIDANCE FOR CANCER PAIN TREATMENT IN ADULT PATIENTS

Slovensko združenje za zdravljenje bolečine in združenje zdravnikov družinske medicine

Delovna skupina: Slavica Lahajnar-Čavlovič,¹ Nevenka Krčevski-Škvarč,² Aleksander Štepanovič,³ Tanja Čufer¹

¹ Onkološki inštitut, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

² Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

³ Zdravstveni dom Kranj, Gosposvetska cesta 10, 4000 Kranj

Izvleček

Izhodišča *Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom so pri nas prvič izšla leta 2001. Zaradi novih spoznanj na tem področju smo leta 2007 predstavniki anesteziologov, splošnih zdravnikov in onkologov pripravili nova »Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom« po ravneh, temelječa na trditvah z dokazi podprte medicine (angl. EBM – Evidence Based Medicine), kar je že nekaj časa ustaljena praksa pri tovrstnih publikacijah. Obravnavane ravni so podrobno opisane v uvodu priporočil, ki bodo na voljo v posebni publikaciji predvidoma v začetku leta 2008.*

Ključne besede *bolečina zaradi raka; zdravljenje; opioidi; dodatna zdravila; priporočila*

Abstract

Background *»Recommendations for cancer pain treatment in adult patients« were published in Slovenia for the first time in 2001. Owing to new achievements in this field the Recommendations needed to be updated. Therefore, a new »Recommendations for cancer pain treatment in adult patients« has been prepared. It is important for the claims to have the levels indicated with Evidence Based Medicine (EBM), which is an established practice in these kinds of publications. The indicated levels are described thoroughly in the Introduction to the Recommendations which will be available in a printed publication, probably at the beginning of the next year.*

Key words *cancer pain; treatment; opioids; adjuvants; recommendations*

Uvod

Bolečina je eden najpogostejših simptomov, zaradi katerih bolniki iščejo pomoč pri zdravniku v osnovni zdravstveni dejavnosti. Mednarodno združenje za bolečino je sprejelo naslednjo definicijo: bolečina je neprijetno čutno in čustveno doživetje, ki je povezano z neposredno ali možno poškodbo tkiva.¹

Posebno hudo za bolnika je, kadar je bolečina močna in kronična, zlasti kadar je povezana z resno boleznijo, ki močno ogroža njegovo življenje. Značilen primer je bolečina pri bolnikih z rakom, ki je pogost spremljevalec zlasti na stopnji napredovale bolezn. Bolečina je prisotna pri približno eni četrti-

ni bolnikov z novo diagnosticirano rakavo boleznijo in pri treh četrtnah bolnikov z napredovalo boleznijo.²

V 80 do 90 % primerov lahko bolečino lajšamo z ustreznimi zdravili. Le redko je stanje tako hudo, da z zdravili bolečine ne moremo ustrezno nadzirati, zato je potrebno poglobljeno delo specialistov za lajšanje bolečine.³

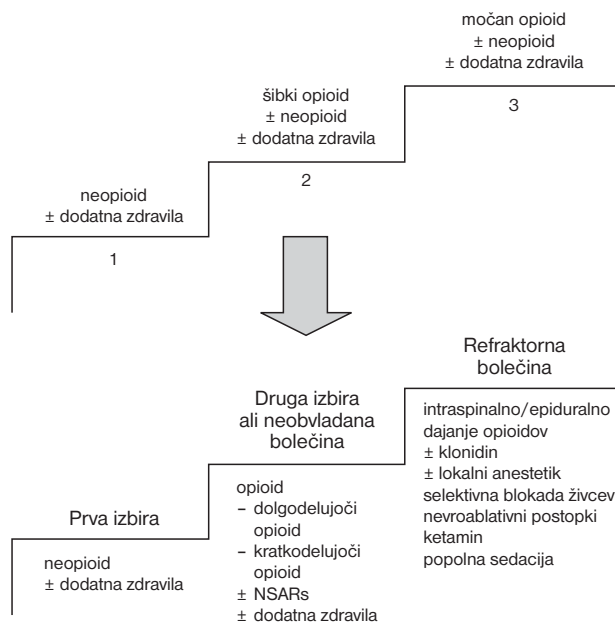
Uspešnost zdravljenja bolečine pri bolniku z rakom je torej odvisna predvsem od znanja zdravnikov, uspešnega sodelovanja z drugimi strokovnjaki in sodelovanja z bolnikom ter njegovo družino.

Bolečina pri odraslem bolniku z rakom je prisotna pri približno eni četrtini bolnikov z novo diagnosticirano rakavo boleznijo in pri treh četrtinah bolnikov z napredovalo boleznijo.

Pregled bolnika z bolečino

Bolnika z bolečino moramo najprej ustrezno klinično pregledati, da ocenimo njegovo celotno stanje, ne samo bolečine, ki ga najbolj obremenjuje. Zdravljenje bolečine je le del celovitega vodenja bolnika.^{4,5} Pri pregledu bolnika z bolečino upoštevamo naslednja izhodišča:

- Bolnikova ocena resnosti bolečine naj bo izhodišče našega dela.
- Poleg splošne anamneze vzamemo natančno anamnezo bolečine.
- Pri bolnikih, pri katerih je ocenjeno preživetje kratko, naredimo le preiskave, potrebne za izboljšanje simptomov.
- Ocenimo vrsto bolečine, ker bomo le tako lahko izbrali najprimernejše zdravljenje.
- Ocenimo jakost bolečine.
- Bolnika poučimo o bolečini in možnostih zdravljenja ter ga spodbudimo k sodelovanju pri zdravljenju.



Razlike med tradicionalno tristopenjsko lestvico in sodobnimi priporočili (označeno s poudarjenim besedilom):

- Stopenjsko ali **preko direktnega prehoda iz neopioidov na močne opioide**.
- Odmerjanje v rednih časovnih presledkih + **rešilni odmerek kratkoddelujočega opioida za prebijajočo bolečino**.
- Individualno (titriranje, lajšanje neželenih učinkov).
- Dodani so **postopki za zdravljenje prebijajoče bolečine**.

Sl. 1. Razlike med tristopenjsko lestvico in sodobnimi priporočili.

Figure 1. Differences between a traditional three steps analgesic ladder and contemporary recommendations.

Osnovna načela farmakološkega zdravljenja bolečine

Izbira zdravila

Osnovna načela za zdravljenje bolečine zaradi raka je opredelila Svetovna zdravstvena organizacija s pomočjo tristopenjske lestvice. Analgetike po teh načelih izbiramo glede na jakost bolečine. V primeru nevropatične bolečine na vseh stopnjah predpišemo dodatna zdravila za zdravljenje bolečine. Bolnik naj zdravila zaužije v rednih časovnih presledkih. Dnevni odmerek opioida je prilagojen posamezniku in njegovi bolečini.

Zaradi novih spoznanj, predvsem v paliativni medicini, se v primerih, ko zaradi napredovanja bolezni pričakujemo hitro stopnjevanje bolečine, priporoča takojšnje uvajanje močnih opioidov v najmanjših odmerkih brez predhodne uporabe srednje močnih opioidov, tj. opustitev druge stopnje na lestvici (Sl. 1).^{6,7} V primeru močne, z običajnimi zdravili neobvladljive bolečine prihaja v poštev regionalno zdravljenje bolečine (blokade) ali dajanje zdravil v hrbtnični kanal.

Pri bolnikih v končnem stanju bolezni in tistih, ki zdravil ne morejo zaužiti, je primerna stalna podkožna infuzija s črpalko. V črpalko lahko poleg protibolečinskih zdravil (morfina) dodamo še zdravila za zdravljenje drugih simptomov napredovale bolezni.

Možnosti učinkovitega zdravljenja bolečine sta po nastanku tristopenjske lestvice še izboljšali dve spoznani. To sta zdravljenje prebijajoče bolečine s kratkoddelujočim opioidom, ki ga bolnik vzame po potrebi, in rotiranje opioidov.

Zdravljenje prebijajoče bolečine

Kronična bolečina pri bolnikih z rakom je običajno stalna,⁸ zato bolniku predpišemo opioid z dolgotrajnim delovanjem. Poleg dolgodelujočega opioida mu predpišemo tudi kratkoddelujoči opioid, ki ga bo vzel po potrebi ob preboju bolečine.⁹ Odmerek kratkoddelujočega opioida naj bo približno 10 do 15 % dnevne ekvivalenta morfina (Razpr. 1).

Razpr. 1. Priporočeni rešilni odmerki morfina.

Table 1. Recommended rescue doses of morphine.

Dnevni odmerek zaužitega morfina (mg) (ali njegov ekvivalent)	Priporočen rešilni odmerek morfina (mg) (10-15 % dnevne odmerka)
30	5
60	10
90	15
120	20
180	30
240	30
360	40
420	40

Rotiranje opioidov

Začetek analgetičnega delovanja, vrh in trajanje analgezije so odvisni od izbrane učinkovine, poti vnosa in razlik med bolniki.

Izbrani opioid zamenjamo z drugim močnim opioidom:

- če kljub velikim odmerkom izbranega opioida bolečine ne olajšamo ali
- če opioid povzroča moteče neželene učinke, čeprav jih preprečujemo in zdravimo.⁹

Rotiranje opioidov je smiselno zaradi nepopolne navzkrižne tolerance za analgetične in neželene učinke. Pri rotiranju opioidov si pomagamo z razpredelnico primerjalnih odmerkov. Priporočamo začetek s 30–50 % manjšim odmerkom novega opioida, kot je napisan v razpredelnici (Razpr. 2). Bolnika skrbno opazujemo in novi opioid titriramo do kliničnega učinka.

Razpr. 2. Primerjalni odmerki opioidov.

Table 2. Comparative doses of opioids.

Opioid	Dnevni odmerek							
Dihidrokodein (mg)	120	240						
Tramadol (mg)	150	300	600					
Morfin (mg)	30	60	90	120	150	180	210	240
Oksikodon (mg)		30	60	90	120	150	180	210
*Hidromorfon (mg)	4	8	12	16	20	24	28	32
Fentanil TDS (µg/h)	12,5	25	37,5	50	62,5	75	87,5	100
Buprenorfin TDS (µg/h)	35	52,5	70	87,5	105	122,5	140	

* Za obliko, pri kateri se učinkovina sprošča z osmotsko aktivnim sistemom, velja razmerje med morfinom in hidromorfonom 5 : 1.

Cilji protibolečinskega zdravljenja

Odzivanje na analgetično zdravljenje je individualno. Osnovna priporočila, po katerih naj bi se ravnal zdravnik pri uvajanju zdravljenja bolečine, so naslednja: V najkrajšem možnem času (v nekaj dneh) naj bi dosegli:

1. da bolnik nima hujših bolečin (VAS ≤ 3),
2. da ima bolnik čim manj neželenih učinkov in
3. izboljšanje kakovosti življenja pri bolniku.

Zdravila za zdravljenje bolečine

Neopioidi

Blago bolečino zdravimo z neopioidi (Razpr. 3).

Značilnosti neopioidov:

- imajo učinek zgornje meje, kar pomeni, da z večanjem odmerka ne povečamo protibolečinskega delovanja, povzročamo pa hujše neželene učinke;
- če jih dodamo opioidom, lahko uporabimo manjše odmerke opioidov za enako protibolečinsko delovanje.

Šibki opioidi

Pri šibkih opioidih (Razpr. 4) upoštevamo predpisane največje dnevne odmerke zaradi neželenih učinkov. To so predvsem vrtoglavica, slabost, zaspanost in zaprtje.

Močni opioidi

Močni opioidi (Razpr. 5) nimajo učinka zgornje meje, zato odmerke zvečujemo tako dolgo, dokler ne olajšamo bolečine. Učinkovit odmerek dolgodelujočega opioida določimo s titriranjem. Če kljub večanju odmerka ne dosežemo analgetičnega učinka ali se pri tem pojavijo moteči neželeni učinki opioida, ga zamenjamo z drugim močnim opioidom.

Močni opioidi so enako učinkoviti v ekvivalenčnih odmerkih in imajo podobne neželene učinke, le da se ti pri bolnikih lahko različno izrazijo. Razlikujejo se v nekaterih farmakokinetičnih lastnostih, kar je lahko odločilno pri izbiri močnega opioida za bolnike z jetrno in ledvično insuficienco. Pri izbiri je lahko odločilna tudi različna farmakološka oblika zdravila. Za vse veljajo podobna opozorila in previdnostni ukrepi ter kontraindikacije za uporabo.

Razpr. 3. Pregled neopioidov.

Table 3. Non-opioid analgesics.

Zdravilo	Običajni odmerek (p. o.)	Največji dnevni odmerek (p. o.)	Opomba
Nesteroidni antirevmatiki	odvisno od posameznega zdravila	odvisno od posameznega zdravila	povzročajo lahko razjedo želodca in dvanajstnika, vplivajo na strjevanje krvi in delovanje ledvic, potrebna je previdnost pri bolnikih z večjim tveganjem za srčno-žilni dogodek
Paracetamol	500–1000 mg na 4–6 ur	4000 mg	ne uporabljamo ga pri hujši okvari jeter
Metamizol	500–1000 mg na 6–8 ur	4000 mg	možni sta alergija in zavora kostnega mozga

Razpr. 4. Pregled šibkih opioidov.

Table 4. Weak opioids.

Zdravilo	Običajni odmerek (p. o.)	Največji dnevni odmerek (p. o.)	Opomba
Dihidrokodein dolgodelujoča oblika	60–90 mg na 12 ur	240 mg	kratkodelujočo obliko uporabljamo za pomiritev kašlja
Tramadol kratkodelujoča oblika	50 mg na 6–8 ur	400 mg	za titriranje odmerka dolgodelujočega tramadola in zdravljenje prebijajoče bolečine
Tramadol + paracetamol kratkodelujoča oblika	1 tableta (37,5 mg tramadola + 325 mg paracetamola) na 8 ur	8 tablet (300 mg tramadola + 2600 mg paracetamola)	za zdravljenje prebijajoče bolečine
Tramadol dolgodelujoča oblika	100 mg na 12 ur	400 mg	za zdravljenje stabilne srednje močne bolečine

Razpr. 5. Pregled močnih opioidov.

Table 5. Strong opioids.

Zdravilo	Običajni odmerek	Največji dnevni odmerek	Opomba
Peroralni opioidi	Morfin kratkodelujoča oblika	10–20 mg na 4 ure	največjega dnevnega odmerka ni primerno je tudi dajanje ampuliranega morfina subkutano v tretjini peroralnega odmerka
	Morfin dolgodelujoča oblika	60–90 mg na 12 ur	največjega dnevnega odmerka ni tablete ne smemo zdrobiti, lahko pa jo damo rektalno
	Metadon kratkodelujoča oblika	10–30 mg na 6–8 ur	največjega dnevnega odmerka ni dolga razpolovna doba, podaljšana toksičnost
	Oksikodon dolgodelujoča oblika	10–40 mg na 12 ur	največjega dnevnega odmerka ni hitrejši začetek delovanja zaradi dvofaznega sproščanja učinkovine
	Hidromorfon dolgodelujoča oblika	kapsule 8 mg na 12 ur	največjega dnevnega odmerka ni vsebino kapsule lahko stremo po hladni redki hrani
Hidromorfon OROS dolgodelujoča oblika	tablete 16 mg na 24 ur	največjega dnevnega odmerka ni odmerjanje enkrat na dan	
Transdermalni opioidi	Transdermalni fentanil dolgodelujoča oblika	50-mikrogramski obliž na 72 ur	največjega dnevnega odmerka ni obliži sproščajo 12,5, 25, 50, 75, 100 µg učinkovine na uro; menjava obliža na 72 ur (izjemoma na 48 ur). Počasen učinek prvih odmerkov, podaljšan učinek zadnjega odmerka
	Transdermalni buprenorfin dolgodelujoča oblika	70-mikrogramski obliž na 96 ur	2 × 70-mikrogramski obliž na 96 ur obliži sproščajo 35, 52,5 ali 70 µg učinkovine na uro; menjava obliža na 96 ur. Počasen učinek prvih odmerkov, podaljšan učinek zadnjega odmerka

Neželeni učinki zdravljenja z močnimi opioidi

Pri bolniku, ki smo mu predpisali močan opioid, se predvsem na začetku zdravljenja lahko pojavijo različni neželeni učinki.¹¹

Prve dni sta bolj pogosta slabost in bruhanje. Tem bolnikom predpišemo zdravilo za lajšanje slabosti in bruhanja, kot je metoklopramid. Pri starejših bolnikih se lahko pojavita zmedenost in neorientiranost.

Za večino neželenih učinkov se v nekaj dneh razvije toleranca. O tem se pogovorimo tudi z bolnikom, da ne bo zmotno sklepal, da smo mu dali zdravilo, ki mu škoduje, in ga bo prenehal jemati.

Neželeni učinek, ki se bo skoraj gotovo pojavil, je zaprtje.¹² Preprečevati ga moramo z nefarmakološkimi ukrepi, in, če ti ne zadoščajo, z rednim jemanjem odvajal. Priporočljiva so odvajala na osnovi preparatov sene. Bolniki, ki imajo grozečo zaporo črevesja, opioidov ne smejo dobivati, razen če zdravnik in bolnik presodita, da bo korist teh zdravil večja od škode.

Neželene učinke¹³ obvladujemo s

- simptomatskim zdravljenjem neželenih učinkov,
- zmanjšanjem odmerka opioida pri bolnikih z obvladano bolečino,
- rotiranjem opioida,
- rotiranjem poti vnosa.

Ukinjanje zdravljenja z močnimi opioidi

Zaradi uspešnega zdravljenja boleznin bolečine (obsevanje, blokada živcev, nevroablativni posegi) se bolečina lahko tudi zmanjša. Kadar močan opioid ukinjamo, je treba preprečiti odtegnitveni odziv. To dosežemo tako, da odmerek zdravila postopoma zmanjšujemo.

- Prva dva dneva damo 50 % prejšnjega dnevnega odmerka.
- Vsaka naslednja dva dneva za 25 % zmanjšamo prejšnji dnevni odmerek, dokler ne dosežemo

ekvivalentnega odmerka 30 mg dnevnega odmerka morfina.

- Po dveh dneh jemanja močnega opioida v ekvivalentnem odmerku 30 mg morfina ga lahko ukine mo.

Podkožne infuzije opioidov

Podkožne infuzije morfina uporabimo, kadar bolnik ne more zaužiti zdravil zaradi bruhanja, slabosti, disfagije, omejene zavesti predvsem v končnem stadiju bolezni.¹⁰ Prednosti takega zdravljenja so, da ni potrebno pogosto zbadanje in da dosežemo razmero ma stalno raven zdravila v plazmi.

V infuzijo lahko, poleg morfina, dodamo še druga zdravila, npr. antiemetik (haloperidol), sedativ (midazolam), kortikosteroid (deksametazon), zaviralec H₂ (ranitidin). Za zdravljenje nevropatske bolečine dodamo ketanest ali lidokain. Bolnika lahko tudi hidriramo.

Tako zdravljenje lahko uporabljamo na domu.

Pomanjkljivosti tega načina zdravljenja so:

- na mestu infuzije se lahko pojavi vnetje;
- možni so tehnični zapleti s pripomočkom za infuzijo;
- odmerkov zdravil ne moremo hitro spreminjati.

Bolnik je vezan na pripomoček in kljub precejšnji samostojnosti potrebuje nadzor zdravnika in patronažne medicinske sestre.

Dodatna zdravila s sekundarnim analgetičnim učinkom

Dodatna zdravila s sekundarnim analgetičnim učinkom (Razpr. 6) so zdravila, ki so registrirana za zdravljenje drugih bolezni in jih lahko uporabljamo na vseh stopnjah lajšanja bolečine.

Razpr. 6. Pregled dodatnih zdravil za zdravljenje bolečine.

Table 6. Adjuvant analgesics for pain treatment.

Skupina zdravil	Zdravilo	Indikacije	Dnevni začetni odmerek	Dnevni vzdrževalni odmerek
Protiepileptična zdravila	Karbamazepin	nevropatska bolečina	200 mg (v 1 ali 2 odmerkih) pri starejših 100 mg	400–1200 mg (v 3–4 odmerkih)
	Gabapentin		300–900 mg (v 3 odmerkih) postopno zvečujemo v 3 dneh	900–1800 mg (v 3 odmerkih) največji dnevni odmerek je 3600 mg
	Pregabalin		150 mg (v 2 odmerkih), 3–7 dni	300–600 mg (v 2 odmerkih)
Anti-depresivi	Amitriptilin	nevropatska bolečina	25 mg, zvečer, prve tri dni, nato postopno zvečujemo pri starejših od 65 let začnemo z 10 mg in titriramo	100–150 mg (v 1 odmerku)
	Venlafaksin		37,5 mg	150–225 mg (v 1 odmerku)
	Duloksetin		30 mg	60–120 mg (v 1 odmerku)
Kortikosteroidi	Deksametazon	bolečina zaradi kostnih metastaz, glavobol zaradi povečanega tlaka v lobanji, pritisk na hrbtenjačo, periferne živce, pleteže, nateg jetrne kapsule zaradi metastaz, izboljšajo splošno počutje, tek, dispnejo, potenje	0,5–9 mg (v 2–4 odmerkih), 7–10 dni Začetne odmerke titriramo, dokler se ne pojavi klinični učinek, nato pa jih postopno zmanjšujemo do najmanjšega še učinkovitega odmerka.	0,5–2 mg (v 2–4 odmerkih)
	Metilprednizolon		64 mg v enem odmerku. Ko se pojavi učinek, odmerek postopno zmanjšujemo do najmanjšega še učinkovitega odmerka.	8–16 mg (v 1 odmerku)
Bifosfonati	Klodronat	lajšanje maligne kostne bolečine, preprečevanje patoloških zlomov pri osteolitičnih spremembah	i. v. 300 mg/dan, 3 do 5 dni zapored	p. o. 1600–2400 mg v 1–2 odmerkih
	Pamidronat		90 mg v obliki 2-urne i. v. infuzije, vsake 4 tedne	
	Zoledronska kislina		4 mg v obliki 15-minutne intravenske infuzije, vsake 3 do 4 tedne	
	Ibandronska kislina		6 mg v obliki 1-urne intravenske infuzije, vsake 3 do 4 tedne	

Bolnikom z nevropatsko bolečino sočasno z analgetikom predpišemo tudi protiepileptična zdravila ali/ in antidepresive.^{14–17} Kortikosteroidi imajo močan protivnetni in protioteklinski učinek, zato jih uporabljamo pri bolečinah, pri katerih je zaradi vnetja bolečina močna.¹⁴ Bifosfonati se uporabljajo predvsem pri zdravljenju hiperkalcemije, pa tudi pri zdravljenju kostnih bolečin zaradi raka. Z njimi se zmanjša možnost patoloških zlomov.^{18,19}

Nujna stanja

Pojav hude bolečine (VAS 8–10) je pri bolniku z rakom nujno stanje, ki zahteva ukrepanje.

Bolnika napotimo v bolnišnico v naslednjih primerih:

- akutni bolečinski sindrom: kadar se bolečina v zelo kratkem času stopnjuje, tako da postane neznošna in je zdravljenje z dotodanjim načinom vnosa analgetikov nemogoče ali neuspešno;
- vstavev spinalnega katetra: potrebna je vstavev katetra epi- ali subarahnoidalno in titriranje bolnikovih potreb po analgetiku;

- nezmožnost obvladovanja motečih neželenih učinkov opioidnih in drugih analgetikov v domači negi;
- pojav medicinskih zapletov med analgetičnim zdravljenjem – patološki zlomi, pritisk na hrbtenjačo, zapora črevesja in druga stanja, ki resno ogrožajo bolnika.

Možnosti specialističnega zdravljenja bolečine

Kadar s peroralnim, transdermalnim ali subkutanim dajanjem zdravil bolniku ne olajšamo bolečine ali nastopijo moteči neželeni učinki, se zatečemo k dodatnim postopkom.

S pravilno vodenim protibolečinskim zdravljenjem z zdravili so ti postopki potrebni le pri zelo majhnem odstotku bolnikov z rakom. Uporabimo jih samo izjemoma.

Med te postopke štejejo različne anesteziološke postopke, nevrokirurške in druge postopke ter protirakavo zdravljenje.

Zaključki

Čeprav je na voljo veliko zdravil in znanje o njihovi uporabi, še vedno veliko ljudi trpi bolečine. Najpogostejše napake, ki jih opazamo v praksi, so nepravilna izbira zdravil, nezadostno titriranje izbranega opioida, slabo zdravljeni neželeni učinki opioidov, neobvladana prebijajoča bolečina, premajhna uporaba dodatnih zdravil in prepozen začetek zdravljenja bolečine. V želji, da bi bilo zdravljenje bolečine pri bolnikih z rakom čim bolj uspešno, smo posodobili priporočila z najnovjšimi spoznanji iz literature in klinične prakse. Priporočila bodo na voljo tudi v tiskani publikaciji predvidoma v začetku leta 2008.

Literatura

1. Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the Study of Pain, Subcommittee on Taxonomy. Pain Suppl 1986; 3: S1-226.
2. Goudas LC, Bloch R, Gialeli-Goudas M, et al. The epidemiology of cancer pain. Cancer Invest 2005; 23: 182-90.
3. De Leon-Casasola OA, Quedvedo-Vela A. Cancer patients: special considerations. Seminars in Pain. Medicine 2004; 2: 27-35.
4. Payne R. Cancer pain. Anatomy, physiology, and pharmacology. Cancer 1989; 63: 2266-74.
5. Grond S, Zech D, Diefenbach C, Radbruch L, Lehmann KA. Assessment of cancer pain. J Pain Symptom Manage 1990; 5: 228-32.
6. Marinangeli F, Ciccozzi A, Leonardi M, et al. Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. J Pain Symptom Manage 2004; 27: 409-16.
7. Porta-Sales P, Gomez-Batiste X, Tuca-Rodriguez A, Madrid-Juan F, Espinosa-Rojas H, et al. WHO analgesic ladder - or lift? Eur J Pall Care 2003; 10: 105-9.

8. Stute P, et al. Analysis and treatment of different types of neuropathic cancer pain. J Pain Symptom Manage 2003; 26: 1123-31.
9. Mercadante S, Radbruch L, Caraceni A, Cherny N, Nauck F, Ripamonti C, De Conno F. Episodic (breakthrough) pain. Cancer 2002; 94: 832-9.
10. Svendsen KB. Breakthrough pain in malignant and non-malignant diseases: a review of prevalence, characteristics and mechanisms. Eur J Pain 2005; 9: 195-206.
11. Caraceni A, Zecca E, Martini C, De Conno F. Gabapentin as adjuvant to opioid analgesia for neuropathic pain. J Pain Symptom Manage 1999; 17: 441-5.
12. Muller-Busch HC, Lindena G, Tietze K, Woskanjan. Opioid switch in palliative care, opioid choice by clinical need and opioid availability. Eur J Pain 2005; 9: 571-9.
13. Sykes NP. A volunteer model for the comparison of laxatives in opioid-related constipation. J Pain Symptom Manage 1996; 11: 363-9.
14. Cherny N, Ripamonti C, Davis C, Fallon M, McQuay H, Mercadante S, Pasternak G, Ventafridda V. Strategies to manage adverse effects of oral morphine: an evidence based report. J Clin Oncol 19: 2542-54.
15. Menten J. Co-analgesics and adjuvant medication in opioid treated cancer pain. Eur J Cancer Suppl 2005; 3: 77-86.
16. Caraceni A, Zecca E, Martini C, De Conno F. Gabapentin as adjuvant to opioid analgesia for neuropathic pain. J Pain Symptom Manage 1999; 17: 441-5.
17. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. JAMA 1998; 280: 1837-42.
18. Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized clinical trials. J Psychiatr Neurosci 2001; 26: 30-6.
19. Berenson JR, Lichenstein A, Porter L, Dimopoulos MA, Bordoni R, George S, et al. Efficacy of pamidronate in reducing the skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group. N Engl J Med 1996; 334: 488-93.
20. Pecherstorfer M, Steinhauer E, Wetterwald M, Bergstrom B. Efficacy and safety of ibandronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a randomized multicentric comparison to pamidronate. Support Care Cancer 2003; 11: 539-47.

Algoritem zdravljenja

