

Jarosław Leś, Joanna Grzesiak,
Elżbieta Sokół-Kobielska

Received: 18.03.2010

Accepted: 30.03.2010

Published: 30.06.2010

Leczenie bólu

Część V. Ból nowotworowy

Pain therapy

Part V. Cancer pain

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii WIM w Warszawie. Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Zbigniew Rybicki
Adres do korespondencji: Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie,
ul. Szaserów 128, 00-909 Warszawa
Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Ból, obok częstości pracy serca, oddechu i temperatury, powinien być postrzegany jako podstawowy parametr życiowy podlegający rutynowej ocenie podczas badania pacjenta. Występuje u ponad 60% osób z chorobą nowotworową, a w zaawansowanym stadium choroby nawet u 90%. Wraz z postępem choroby pojawiają się różnorodne przyczyny i rodzaje bólu. Ból u pacjenta z nowotworem może być spowodowany nie tylko chorobą, ale również jej diagnostyką i leczeniem. W celu poprawy postępowania Światowa Organizacja Zdrowia w 1984 roku zaproponowała usystematyzowanie podejścia do leczenia bólu nowotworowego. W 1986 roku opublikowana została pierwsza wersja standardów terapii nazwana „drabiną analgetyczną WHO” (*Cancer Pain Relief*, WHO, Genewa 1986). Miało to znaczący wpływ na poprawę leczenia pacjentów cierpiących z powodu bólu nowotworowego, jak również pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym. Trójstopniowa drabina analgetyczna WHO zaleca rozpoczęcie leczenia przeciwbólowego od stopnia pierwszego, a następnie przechodzenie przez kolejne stopnie, aż do uzyskania optymalnego złagodzenia bólu. Od momentu upowszechnienia schematu WHO wiadomo, że miał on jedynie sugerować tryb postępowania przeciwbólowego i nie musi być bezwzględnie przestrzegana i jedynie słuszną metodą leczenia. Od pewnego czasu pojawiają się głosy sugerujące, że nadszedł czas modyfikacji przedstawionego przed 23 laty schematu terapii przeciwbólowej. Nie zmienił się pogląd, że podstawą leczenia bólu w chorobie nowotworowej są leki opioidowe. Konieczne jest więc zapewnienie ich łatwej dostępności dla każdego chorego.

Słowa kluczowe: ból, drabina analgetyczna, niesterydowe leki przeciwzapalne (NLPZ), opioidy

Summary

Pain, along with heart rate, breath frequency and temperature should be considered as a vital parameter routinely assessed during patient's examination. Pain is suffered on over 60% persons with cancer and in advanced period of disease even in 90%. As the disease proceeds new – different causes and kinds of pain appear. Pain in a patient with cancer may be caused not only by the disease itself but also by diagnostic and therapeutic procedures. In order to improve the treatment the World Health Organization in 1984 proposed a systematized method of cancer pain therapy. In 1986 the first standards were published as so-called "analgetic ladder" (*Cancer Pain Relief*, WHO, Geneva 1986). It was of considerable influence on the effects of therapy in patients suffering of cancer pain as well as in patients with non-cancer pain. The suggestion of the "three steps ladder" is to start at the first step and to proceed to higher steps if the relief in pain is to be achieved. It is now well known that the WHO ladder is only to suggest the mode of pain therapy and is not to be arbitrarily observed and considered as the only proper method. Suggestions appear that there is time to modify the scheme introduced 23 years ago. Nevertheless opinion that opioids are the fundamental drugs in cancer pain treatment has not changed. It is indispensable that access to these drugs be easy and prompt for all the patients.

Key words: pain, analgetic ladder, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), opioids

BÓL NOWOTWOROWY

Jak podaje Międzynarodowa Agencja Badań nad Nowotworami (International Agency for Research on Cancer, IARC), liczba nowo zdiagnozowanych nowotworów w 2008 roku wyniosła 12 milionów, a liczba osób z nowotworem 25 milionów. Szacuje się, że liczba zachorowań będzie wzrastać i w 2030 roku liczba nowo zdiagnozowanych nowotworów wyniesie 27 milionów, a liczba osób z nowotworem – 75 milionów⁽¹⁾.

Ból występuje u ponad 60% osób z chorobą nowotworową, a w zaawansowanym stadium choroby nawet u 90%. Wraz z postępem choroby może ujawnić się kilka różnorodnych przyczyn i rodzajów bólu (nocyceptywny – receptorowy, neuropatyczny).

Wyróżnić można następujące przyczyny bólu u chorych na nowotwór⁽²⁾:

- bezpośrednio związane z nowotworem (60-90%);
- wywołane postępowaniem diagnostycznym i/lub terapeutycznym (10-25%);
- pośrednio związane z nowotworem (5-20%);
- niezwiązane z nowotworem, diagnostyką i/lub terapią przeciwnowotworową (3-10%).

Ze względu na miejsce powstawania bólu możemy podzielić go na neuropatyczny i nocyceptywny (receptorowy), a ten z kolei na somatyczny lub trzewny. Ból nocyceptywny somatyczny jest ostry, dobrze zlokalizowany, natomiast nocyceptywny trzewny jest tępy i rozlany. Ból neuropatyczny – powstający jako bezpośrednie następstwo uszkodzenia lub choroby dotykającej

Bóle spowodowane nowotworem (60-90%):
• Naciekanie • Ucisk • Owrzodzenia skóry i śluzówek • Wzrost ciśnienia (śródczaszkowego) • Przerzuty
Ból jako skutek postępowania diagnostycznego i/lub terapeutycznego (10-25%)
• Zabiegi operacyjne (uszkodzenie nerwów, obrzęk, kurcze mięśni, bóle fantomowe) • Radioterapia (zapalenie błony śluzowej, neuropatie, popromienna martwica kości, zwłóknienie popromienne) • Chemioterapia (zapalenie błony śluzowej, neuropatie, okołonaczyniowe zapalenie)
Bóle współistniejące (5-20%)
• Odleżyny • Zakażenie • Zakrzepy i zatory • Neuralgia popłpącowa
Bóle niezwiązane z nowotworem, diagnostyką i/lub terapią przeciwnowotworową (3-10%)
• Możliwe wszystkie zespoły bólowe (np. bóle głowy, kręgosłupa, stawów itp.)

Tabela 1. Przyczyny bólu u chorych na nowotwór

układ czucia somatycznego⁽³⁾ – ma najczęściej charakter piekący albo klujący. Ustalenie, czy ból jest neuropatyczny, ma istotne znaczenie w procesie leczenia. W bólu nocyceptywnym nie występuje efekt pułapowy dla opioidów, co oznacza, że dawki mogą być zwiększane aż do osiągnięcia zamierzonego zmniejszenia bólu. Z kolei w bólu neuropatycznym po częściowym jego złagodzeniu dalsze zwiększanie dawki opioidu wywołuje raczej niepożądane skutki uboczne, a nie dalsze zmniejszenie dolegliwości bólowych.

Według Schele i Kłoke ból nowotworowy może mieć następujący charakter⁽²⁾:

- nocyceptywny (somatyczny i trzewny) – 62-83%;
- neuropatyczny – 9-36%;
- nocyceptywny i neuropatyczny – 25-31%.

Specyficzną dla choroby nowotworowej jest ból przebijający (*breakthrough pain*, BTP; *breakthrough cancer pain*, BTCP) określany poprzednio jako ból incydentalny, przemijający, epizodyczny.

Ból przebijający to dodatkowe nagle nasilenie dolegliwości bólowych, pojawiające się pomimo stosowania leków przeciwbólowych⁽⁴⁾ – przemijający, zaostrzający się epizod bólowy, który nakłada się na ból nowotworowy kontrolowany opioidowymi lekami przeciwbólowymi.

Ból przebijający występuje u około 75% chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową, a w przypadku występowania przerzutów może dotyczyć nawet 100%. W 96% przypadków ma taki sam mechanizm i lokalizację jak ból podstawowy.

Ból przebijający przewyższa swoim natężeniem ból podstawowy (<4 w skali 0-10). Charakteryzuje się szybkim narastaniem objawów bólowych – średnio w ciągu 3 minut, a także krótkim czasem trwania – średnio 30 minut (od 1 do 240 minut).

Do bólów przebijających nie powinien być zaliczany tak zwany „ból końca dawki” – powstający przed upływem czasu działania leku długo działającego – gdyż pojawia się regularnie przed porą podania kolejnej dawki. W takim przypadku należy zwiększyć ilość leku podstawowego lub zmniejszyć odstępy między kolejnymi dawkami.

LECZENIE BÓLU NOWOTWOROWEGO

Leczenie bólu nowotworowego jest z założenia leczeniem wielokierunkowym:

- farmakologicznym;
- zabiegowym;
- radiologicznym;

Szybkie narastanie bólu
Krótki czas trwania
Natężenie większe niż bólu podstawowego
Względnie mała liczba ataków w ciągu doby

Tabela 2. Cechy bólu przebijającego

- rehabilitacyjnym;
- psychologicznym.

Przed rozpoczęciem terapii przeciwbólowej poza badaniem przedmiotowym i podmiotowym konieczna jest ilościowa i jakościowa ocena nasilenia bólu. Do ilościowej oceny natężenia dolegliwości bólowych można użyć skali analogowo-wzrokowej (Visual Analogue Scale, VAS), numerycznej (Numeric Rating Scale, NRS) lub jednej ze skal opisowych (Skala Słowna – Verbal Rating Scale, VRS; skala Likerta) albo obrazowych stosowanych głównie u dzieci lub osób z barierą językową. Ocena zależy od subiektywnego odczucia pacjenta. Należy również określić:

- lokalizację bólu;
- promieniowanie;
- czas trwania;
- zmiany natężenia w ciągu doby;
- czynniki nasilające lub łagodzące.

Ilościowe monitorowanie natężenia bólu w trakcie terapii pozwoli zmodyfikować leczenie w sytuacji braku poprawy lub nasileniu się dolegliwości. W przypadku bardzo silnego bólu może być konieczne codzienne modyfikowanie leczenia.

Istotne jest również stwierdzenie, czy ból występuje w spoczynku, czy tylko podczas ruchu. Można do tego celu użyć następującej skali:

- 0 – bez bólu;
- 1 – ból tylko podczas poruszania się;
- 2 – istotne bóle także w spoczynku;
- 3 – ból nie do zniesienia.

Usystematyzowane podejście do leczenia bólu nowotworowego zostało zaproponowane po raz pierwszy przez Światową Organizację Zdrowia w 1984 roku. W 1986 roku opublikowano pierwszą wersję standardów leczenia nazwaną drabiną analgetyczną WHO (*Cancer Pain Relief*. WHO, Genewa 1896).

Trójstopniowa drabina analgetyczna WHO zaleca rozpoczęcie leczenia przeciwbólowego od pierwszego stop-

nia, a następnie przechodzenie przez kolejne stopnie aż do uzyskania optymalnego złagodzenia bólu. Wskazuje jednocześnie, że stopień drabiny analgetycznej należy dostosować do nasilenia dolegliwości bólowych.

Fundamentalnym założeniem metody leczenia bólu zaproponowanym przez WHO jest następujący schemat podawania leków:

- zgodnie z drabiną analgetyczną – podawanie leków silniejszych, z wyższego stopnia drabiny, jeśli ból nie ustępuje lub narasta;
- zgodnie z „zegarem” – podawanie leków regularnie, zgodnie z właściwościami farmakologicznymi i farmakodynamicznymi, dla zapewnienia stałego poziomu analgezji;
- w postaci dogodnej dla pacjenta – zalecane są formy nieinwazyjne (doustna, przezskórna).

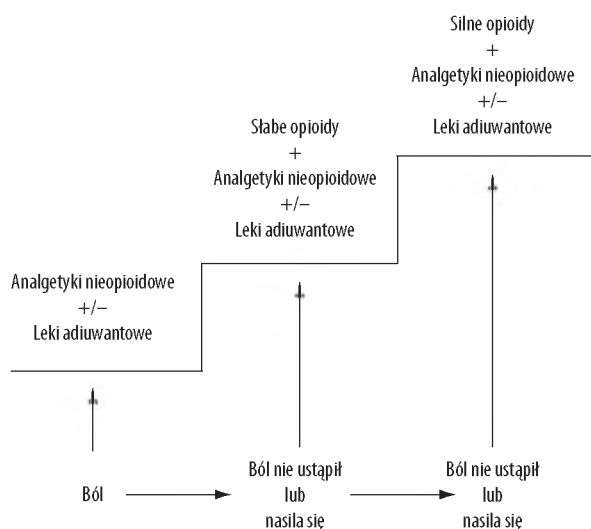
Drabina analgetyczna składa się z trzech stopni – leki przeciwbólowe zostały podzielone na trzy grupy:

- I stopień – nieopiodowe leki przeciwbólowe (paracetamol, metamizol, niesterydowe leki przeciwzapalne – NLPZ);
- II stopień – słabe opioidy (kodeina, dihydrokodeina, tramadol);
- III stopień – silne opioidy (morfina, fentanyl, oksykodon, metadon, buprenorfina).

Do drugiego i trzeciego stopnia mogą być dołączone leki z pierwszego stopnia drabiny. Na każdym stopniu można podawać leki uzupełniające (adiuwantowe). Leiki te nasilają działanie analgetyków lub bezpośrednio działają przeciwbólowo, przeciwdziałają objawom ubocznym opioidów (zaparcia, nudności i wymioty).

Do leków adiuwantowych zaliczamy między innymi leki przeciwdepresyjne, przeciwdrgawkowe, kortykosteroidy, antagonistów receptora NMDA, leki znieczulenia miejscowego, środki blokujące receptory układu współczulnego, bifosfoniany. W leczeniu bólów neuropatycznych najczęściej wykorzystywane są leki przeciwdepresyjne i przeciwdrgawkowe.

Obecne leczenie przewlekłego bólu nowotworowego polega na podawaniu kontrolujących ból podstawowy preparatów opioidowych o przedłużonym uwalnianiu (morfina: Doltard, MST Continus; fentanyl: Durogesic, Matrifen, Fentanyl Actavis, FentaHexal, Fentanyl TTS; oksykodon: OxyContin) w regularnych odstępach czasu oraz dodatkowo krótko działających opioidów



Rys. 1. Drabina analgetyczna

Początek
Umieszczenie i promieniowanie
Czas trwania (ciągły, okresowo występujący)
Natężenie
Charakter (ostry, tępy, kłujący, piekący itd.)
Czynniki wyzwalające i łagodzące
Wpływ bólu na aktywność i sen

Tabela 3. Wywiad szczegółowy – ocena bólu

(morfina: Sevredol; fentanyl: Effentora) celem kontroli bólów przebijających, tzw. dawki ratunkowe.

Najczęściej stosowanymi opioidami są morfina i fentanyl. Niezalecana jest petydyna, ponieważ jej metabolity (m.in. norpetydyna) mogą wywołać działania niepożądane ze strony układu nerwowego i krążenia, w szczególności u osób z upośledzoną czynnością nerek lub odwodnieniem. Według NCCN (National Comprehensive Cancer Network) zalecana wstępna doustna dawka opioidu krótko działającego u pacjentów z nasileniem bólu równym lub większym niż 4 (w skali 0-10) nieprzyjmujących wcześniej opioidów jest równoważna 5-15 mg morfiny. U pacjentów wcześniej przyjmujących opioidy dzienna dawka powinna być sumą dawki podstawowej i dawek ratunkowych przyjętych w ciągu ostatniej doby. Skuteczność i ewentualne działania niepożądane należy oceniać co godzinę⁽⁵⁾.

Długotrwałe stosowanie opioidów krótko działających podawanych w odstępach czasu dłuższych niż ich efektywny okres działania (np. morfiny co 6 godzin) może prowadzić do „pseudouzależnienia” spowodowanego nieskutecznym leczeniem bólu. Pacjenci zgłaszają częste dolegliwości bólowe i dopominają się kolejnych dawek leków. Są błędnie oceniani jako pacjenci uciążliwi lub uzależnieni od opioidów. Nierozpoznanie tego zespołu prowadzi do frustracji zarówno pacjenta, jak i lekarza. Najczęstszy problem związany ze stosowaniem opioidów stanowią zaparcia. Powodują one dyskomfort oraz nasilają dolegliwości bólowe. Jeżeli nie występują przeciwwskazania, takie jak biegunka, trwająca radioterapia miednicy lub chemioterapia wywołująca

biegunkę (np. fluorouracyl, irynotekan), podczas stosowania opioidów należy podać leki przeczyszczające.

LECZENIE BÓLÓW PRZEBIJAJĄCYCH

Przyjmuje się, że bóle przebijające nie powinny występować częściej niż 4 razy na dobę. Jeśli pojawiają się częściej, należy zwiększyć dawkę opioidu podstawowego.

W przypadku bólów przebijających należy podać jednorazowo 10-20% równoważnej dobowej dawki opioidu stosowanego w leczeniu bólu podstawowego.

Niestety, leczenie bólów przebijających nie zawsze przynosi zadowalające rezultaty – ze względu na szybko narastający, krótkotrwały charakter (szczyt nasilenia po kilku minutach) i dość późny początek działania tych krótko działających doustnych leków opioidowych (około 30-60 minut).

Ostatnio wprowadzonym na polski rynek (w 2008 roku) krótko działającym preparatem opioidowym o szybkim początku działania do stosowania w bólach przebijających jest fentanyl w formie tabletek podjęzykowych (Effentora), który łagodzi ból po 10 minutach od aplikacji – efekt ten utrzymuje się do 2 godzin⁽⁶⁾.

Preparat Effentora (dostępny w postaci tabletek podjęzykowych zawierających 100, 200, 400, 600 lub 800 mikrogramów fentanylu) podawany jest w leczeniu bólu przebijającego u osób dorosłych, które stosują już opioidy w ramach leczenia przewlekłego bólu nowotworowego.

Każdy pacjent leczony opioidami o przedłużonym uwalnianiu powinien być zaopatrzony w lek krótko działający na wypadek wystąpienia bólu przebijającego lub innego krótkotrwałego epizodu bólowego.

POMOC PSYCHOLOGICZNA

Na jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową wpływa nie tylko ból, ale i cierpienie psychiczne związane z osamotnieniem i często świadomością zbliżającej się śmierci.

U około 50% pacjentów z chorobą nowotworową występują zaburzenia nastroju zależne od cech indywidualnych, relacji międzysobowych i społecznych. Złagodzenie dolegliwości psychicznych i bólowych może przynieść terapia psychologiczna. Czynniki ludzkie często jest niedoceniany w leczeniu nastawionym na biotechnologiczny aspekt medycyny. Psychoonkologia oferuje pomoc pacjentom i ich rodzinom, ułatwiając przystosowanie się do nowych okoliczności spowodowanych chorobą i skutkami jej leczenia.

METODY ZABIEGOWE

Od kilku lat coraz częściej uważa się, że procedury zabiegowe mogą być użyte jako wsparcie leczenia

Zespół bólowy	Leczenie
Ból nocyceptywny	Niesteroidowe leki przeciwzapalne NLPZ Opioidy
Ból kości	NLPZ Bifosfoniany Steroidy Radioterapia Zabiegi ortopedyczne Opioidy
Ból neuropatyczny	Przeciwdrgawkowe Antydepresyjne Steroidy Opioidy Radioterapia (w przypadku ucisku korzeni nerwowych lub rdzenia kręgowego spowodowanego przerzutami do kręgosłupa)
Skurcz mięśni	Środki zmniejszające napięcie mięśni szkieletowych – miorelaksanty Leki obniżające napięcie mięśni gładkich – spazmolityki
Wzrost ciśnienia śródczaszkowego	Steroidy Leki moczopędne

Tabela 4. Zespoły bólowe i ich leczenie

farmakologicznego na każdym etapie choroby. Należałoby je więc uznać za alternatywne lub adiuwantowe metody leczenia w drabinie analgetycznej.

Do najczęściej stosowanych metod zabiegowych należą: akupunktura, elektryczna przezskórna stymulacja nerwów (*transcutaneous electrical nerve stimulation*, TENS), blokady, neurolizy.

Okolordzeniowe zastosowanie opioidów przez cewnik założony do przestrzeni podpajęczynówkowej lub zewnątrzoponowej pozwala na wielokrotne zmniejszenie dawki oraz ograniczenie objawów niepożądanych. Nie zawsze jest jednak skuteczne w nasilonych bólach typu mieszanego, w zaawansowanym stadium choroby⁽⁷⁾.

NOWE SPOJRZENIE NA DRABINĘ ANALGETYCZNĄ

Jak wynika z różnych opracowań, u około 70-90% osób z bólem nowotworowym stosowanie drabiny analgetycznej przynosi znaczne złagodzenie dolegliwości bólowych⁽⁸⁾. Badania te potwierdziły jej znaczenie w procesie leczenia. Niestety, pozostaje 10-30% osób, które wciąż doznają bólu na poziomie nieakceptowanym.

Z tego powodu od pewnego czasu pojawiają się głosy sugerujące, że nadszedł czas modyfikacji przedstawionego przed 23 laty schematu leczenia przeciwbólowego. Od dawna wiadomo, że przyjęty schemat ma sugerować tryb postępowania przeciwbólowego i nie musi być bezwzględnie przestrzegana i jedynie słuszną metodą postępowania.

Niektórzy lekarze podkreślają, że podział na słabe i silne opioidy jest sztuczny, a w dodatku może sugerować, że opioidy powinny być dostosowane schematycznie do stopnia nasilenia bólu.

Siła działania opioidów zależy od dawki i efektu pułapowego. Należałoby raczej podkreślić korzyści oraz skutki uboczne i ograniczenia stosowania danego opioidu.

Obserwuje się, że słabe opioidy (z II stopnia drabiny analgetycznej) nie zawsze zapewniają odpowiednie złagodzenie bólu, wywołują natomiast skutki uboczne wspólne dla wszystkich opioidów oraz specyficzne dla danego preparatu. W niektórych przypadkach bardziej logiczne może być użycie silnych opioidów (z III stopnia drabiny analgetycznej), ale w mniejszych dawkach. Powinno to zapewnić ulgę w bólu z mniejszą ilością niepożądanych skutków ubocznych. Sugeruje się, że silne opioidy mogą być odpowiednie jako pierwsza linia leczenia u pacjentów z bólem o umiarkowanym lub dużym nasileniu⁽⁹⁾.

Nie oznacza to wykluczenia tzw. słabych opioidów z drabiny analgetycznej. Postępowanie to daje lekarzowi możliwość wyboru leku dostosowanego do potrzeb leczenia i oczekiwań pacjenta.

Jak podają Eisenberg i wsp., należy wyciągnąć następujące wnioski⁽⁸⁾:

- obecne doświadczenia sugerują, że przejście z I stopnia do II stopnia nie zawsze daje zadowalającą analgezję;
- wyniki badań sugerują użycie silnych opioidów jako pierwszej linii leczenia bólu u pacjentów z nowotworem w terminalnym stadium choroby;
- obawa przed stosowaniem silnych opioidów może sprawiać, że lekarz przepisuje zwiększone dawki leków z I i II stopnia, co prowadzi do wzrostu ryzyka wystąpienia skutków ubocznych.

PODSUMOWANIE

Komitet Ekspertów WHO ds. Przeciwdziałania Bólowi Wywołanemu Rakiem i Aktywnej Opieki Wspierającej stwierdził w 1990 roku, że: „Wolność od bólu powinna być postrzegana jako prawo każdego pacjenta chorego na raka, a dostęp do terapii przeciwbólowej jako wyraz poszanowania tego prawa”. Aby ten cel – wolność od bólu – osiągnąć, pacjent powinien współuczestniczyć w procesie leczenia. Można ten efekt uzyskać, objaśniając choremu plan leczenia, uprzedzając o działaniach niepożądanych i skutkach ubocznych zaproponowanej terapii, jak również możliwościach jej modyfikacji. Istotne jest wytłumaczenie korzyści ze stosowania opioidów, wyjaśnienie lęków pacjenta spowodowanych mitami na temat uzależnienia od „narkotyków” oraz poglądami, wedle których włączenie leczenia opioidami świadczy o zbliżającej się śmierci.

Leczenie nie powinno utrudniać funkcjonowania społecznego i być jak najmniej uciążliwe dla chorego. Należy unikać powtarzania iniekcji podskórnych i domięśniowych, gdyż są one bolesne, a absorpcja leku jest często nieprzewidywalna. U osób z zaburzeniami układu krzepnięcia mogą być przyczyną krwawienia.

Pacjenci z silnym bólem powinni wcześniej otrzymać silne opioidy⁽¹⁰⁾. Pierwszy stopień drabiny analgetycznej WHO jest odpowiedni w leczeniu narastającego bólu, ale jeśli ból jest silny już podczas pierwszej wizyty lub jeśli jego nasilenie narasta bardzo szybko, niewłaściwe jest zaczynanie od I lub II stopnia. Pacjenta nie można skazywać na tygodnie niepotrzebnego cierpienia, zanim osiągnie się III stopień⁽⁹⁾.

W przypadku niewystarczającej poprawy lub nasilania się dolegliwości należy zastanowić się, czy rozpoznanie zostało ustalone poprawnie.

Ból nie zawsze musi być uśmierzony całkowicie, często wystarczy zmniejszyć jego odczuwanie do granic akceptowanych przez pacjenta. Nadmierna podaż środków przeciwbólowych wpływa na stan świadomości, co może spowodować zaburzenie lub utratę kontaktu z otoczeniem, wywołując często u pacjentów większy dyskomfort niż ból.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. WHO, International Agency for Research on Cancer: World Cancer Report 2008.
2. Schele H.A, Kloke M.: Ból nowotworowy. W: Diener H.C., Maier C. (red.): Leczenie bólu. Zespoły bólowe – metody postępowania. Red. wyd. pol. Kübler A., Urban & Partner, Wrocław 2005; 209-231.
3. Loeser J.D., Treede R.D.: The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. Pain 2008; 137: 473-477. Tłumaczenie: Turaj W.: Protokół z Kyoto dotyczący Podstawowego Nazewnictwa Bólu według IASP. Ból 2009; 10: 21-25.
4. Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (Epar). Effentora. EMEA/H/C/833. European Medicines Agency, 2008.
5. Adult Cancer Pain, Clinical Practice Guidelines in Oncology 1.2007, 07/05/07. National Comprehensive Cancer Network, 2007.
6. Slatkin N.E., Xie F., Messina J., Segal T.J.: Fentanyl buccal tablet for relief of breakthrough pain in opioid-tolerant patients with cancer-related chronic pain. J. Support. Oncol. 2007; 5: 327-334.
7. Rykowski J.J.: Morfina podawana okołodzeniowo w uporczywych bólach w nowotworach trzustki przy zastosowaniu zestawu infuzyjnego „port-a-cath” z pompą zewnętrzną. Ból 2004; 5: 8-16.
8. Eisenberg E., Marinangeli F., Birkhahn J. i wsp.: Assessing step II of the WHO ladder. Paineurope.com, feature articles, 2008.
9. Barutell C.: Reappraisal of the analgesic ladder. Paineurope.com, feature articles, 2008.
10. Marinangeli F., Ciccozzi A., Leonardis M. i wsp.: Use of strong opioids in advanced cancer pain: a randomized trial. J. Pain Symptom Manage. 2004; 27: 409-416.