

Dominika Mucha<sup>1</sup>, Monika Kruczkowska<sup>1</sup>, Monika Rucińska<sup>2</sup>, Marek Z. Wojtukiewicz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studenckie Koło Naukowe przy Zakładzie Onkologii Akademii Medycznej w Białymstoku

<sup>2</sup>Zakład Onkologii Akademii Medycznej w Białymstoku

# Ocena skuteczności farmakoterapii bólu u pacjentów Hospicjum Stacjonarnego w Białymstoku

Evaluation of effectiveness of pain therapy in patients admitted to the Białystok Hospice

## Streszczenie

**Wstęp.** Większość chorych w terminalnej fazie choroby nowotworowej odczuwa ból i powinna być z tego powodu leczona. Celem pracy była analiza dolegliwości bólowych oraz skuteczności farmakoterapii bólu u pacjentów Hospicjum Stacjonarnego w Białymstoku.

**Materiał i metody.** Badaniem objęto 40 pacjentów hospicjum. Natężenie bólu oceniano raz dziennie za pomocą 10-stopniowej skali wizualno-analogowej VAS (średni czas obserwacji — 22 dni). Analizie poddano sposób leczenia przeciwbólowego i jego skuteczność.

**Wyniki.** W dniu przyjęcia do hospicjum na ból skarżyło się 30/40 chorych (75%). Ból umiarkowany i dość silny (> 3–5 wg skali VAS) zgłaszało 12/30 (40%) pacjentów, a 11/30 (36,7%) — ból silny (> 5 wg skali VAS). Chorych leczono zgodnie z zasadami tzw. trójstopniowej drabiny analgetycznej opracowanej przez WHO. Za pomocą leków z I stopnia do końca obserwacji dobrze kontrolowano ból u 1 chorego, a z II stopnia — u 11 osób. Silne leki opioidowe podawano 66,7% pacjentów. W trakcie stosowanego w hospicjum leczenia zwiększył się odsetek chorych z dobrze kontrolowanym bólem, jednak w 21,4% oznaczeń pacjenci nadal zgłaszali umiarkowane i dość silne bóle, a w 8,1% — silne bóle.

**Wnioski.** Wykazano, iż z powodu bólu cierpi 90% chorych przyjętych do hospicjum w terminalnej fazie choroby nowotworowej. Zastosowanie farmakoterapii zgodnej z zasadami drabiny analgetycznej WHO pozwala uzyskać dobrą kontrolę bólu u 70% pacjentów.

**Słowa kluczowe:** ból, farmakoterapia bólu

## Abstract

**Background.** Most cancer patients in terminal stage of the disease suffer from pain. The aim of this work was to evaluate pain and effectiveness of its treatment in patients of Hospice in Białystok.

**Material and methods.** Forty patients were recruited into the study. Visual analogue scale (VAS) was used for estimation of pain intensity.

**Results.** 30/40 patients (75%) suffered from pain on the first day of observation. 12/30 (40%) of patients had moderate pain (VAS > 3–5) and 11/30 (36,7%) of patients had strong pain (VAS > 5). All patients were treated according to the tree-step analgesic ladder of WHO. Drugs of I° provided adequate analgesia till the end of observation for one person, while drugs of II° for 11 patients. 66.6% of all examined individuals needed strong opioids. During pain treatment the percentage of patients with well-controlled pain was increasing, however on 21.4% of the examined days the patients still had moderate pain, and on 8.1% of all the days of observation the patients had strong pain.

**Conclusions.** 90% of palliative cancer patients suffer from pain. Pharmacotherapy according to the WHO tree-step analgesic ladder provides effective pain control for over two thirds of patients.

**Key words:** pain, pharmacotherapy of pain

Adres do korespondencji: prof. dr hab. med. Marek Z. Wojtukiewicz  
Zakład Onkologii AM  
ul. Ogrodowa 12, 15–027 Białystok, tel. +48 (0 prefiks 85) 732 01 16, w. 334



Polska Medycyna Paliatywna 2003, 2, 4, 215–220  
Copyright © 2003 Via Medica, ISSN 1644–115X

## Wstęp

W Polsce obserwuje się stały wzrost zachorowań na nowotwory złośliwe. Równocześnie rośnie liczba chorych wymagających specjalistycznej opieki paliatywnej. Jednym z podstawowych zadań tej opieki jest zwalczanie bólu, występującego u 75–95% osób będących w terminalnej fazie choroby nowotworowej [1–3]. Prawidłowa diagnostyka dolegliwości bólowych, wczesne ich rozpoznanie i odpowiednie leczenie mają bardzo duże znaczenie w utrzymywaniu dobrej jakości życia chorych.

W 1986 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) zaproponowała schemat leczenia bólu nowotworowego w postaci tzw. trójstopniowej drabiny analgetycznej [4]. Zgodnie z nim rodzaj leku przeciwbólowego (odpowiednio: proste analgetyki, słabe i silne opioidy) powinien być dostosowany do stopnia nasilenia bólu. Preparaty należy podawać w równych odstępach czasu („według zegara”) i o ile jest to możliwe — doustnie. Ponadto istotne jest uzupełnienie leczenia odpowiednimi lekami wspomagającymi, tzw. koanalgetykami. Stosowanie się do tych prostych zasad pozwala dobrze kontrolować ból u wielu pacjentów odczuwających nawet silne bóle związane z chorobą nowotworową [5–7].

Celem pracy była analiza charakteru, lokalizacji i natężenia bólu u pacjentów w dniu przyjęcia do Hospicjum Stacjonarnego w Białymstoku oraz ocena skuteczności farmakoterapii stosowanej u tych chorych podczas pobytu w hospicjum.

## Materiał i metody

Badaniem objęto 40 chorych kolejno przyjmowanych do Hospicjum Stacjonarnego w Białymstoku w okresie od 1 lipca do 1 grudnia 2002 roku. W analizowanej grupie znalazło się 22 mężczyzn i 18 kobiet w wieku 25–91 lat chorych na nowotwór złośliwy (tab. 1). Do najczęstszych rozpoznań należały: rak płuca, rak regionu głowy i szyi, rak żołądka, rak piersi i rak gruczołu krokowego (tab. 2). Do oceny bólu użyto ankiety słownie opisującej charakter, lokalizację i natężenie bólu oraz skali wizualno-analo-

**Tabela 2. Lokalizacja nowotworu złośliwego u badanych chorych**

Table 2. Localization of cancer in analyzed patients

Rodzaj nowotworu	Liczba chorych
Rak płuca	7
Raki regionu głowy i szyi	7
Rak żołądka	6
Rak piersi	5
Rak gruczołu krokowego	4
Rak jelita grubego	2
Rak szyjki macicy	2
Rak nerki	1
Rak pęcherza moczowego	1
Rak przełyku	1
Rak trzustki	1
Rak jajowodu	1
Rak sromu	1
Białaczka	1
Miejsce pierwotne nieznane	2

gowej (VAS, *Visual Analogue Scale*) [8]. Średni czas obserwacji wyniósł 22 dni (3–100 dni). Pacjentów oceniano raz dziennie aż do śmierci (36 chorych) lub utraty kontaktu (4 chorych). Przeanalizowano sposób leczenia przeciwbólowego, stosowane leki i ich dawki oraz leczenie adiuwantowe.

## Wyniki

W dniu przyjęcia do hospicjum na ból skarżyło się 30 spośród 40 chorych, a średnie natężenie bólu według skali VAS wyniosło 4,9 (tab. 3). Ból o małym natężeniu ( $\leq 3$  wg skali VAS) zgłaszało 7 chorych, ból umiarkowany i dość silny ( $> 3$ –5 wg skali VAS), ból silny i bardzo silny ( $> 5$  wg skali VAS) — 11 pacjentów (tab. 4). Najczęściej ból był zlokalizowany w obrębie jamy brzusznej, kończyn dolnych, głowy i kręgosłupa. Spośród 30 chorych 10 osób (33,3%) odczuwających bóle informowało o bólu „całego ciała”, tyle samo nazwało swój ból bardzo dokuczliwym. Opisuując swoje dolegliwości, chorzy używali najczęściej następujących określeń: ból ostry (43%), męczący (33%), przenikający (23%), kłujący (23%), piekący (20%), przeszywający (17%), ćmiący (17%),

**Tabela 1. Charakterystyka badanej grupy**

Table 1. Characteristics of the examined group of patients

	Liczba chorych	Wiek (lata)			Czas obserwacji (dni)		
		Zakres	Mediana	Średnia	Zakres	Mediana	Średnia
Mężczyźni	22	25–88	73	64	3–100	24	27
Kobiety	18	47–91	75	66	3–59	7	17
Razem	40						22

**Tabela 3. Obecność dolegliwości bólowych u badanych chorych w dniu przyjęcia do Hospicjum Stacjonarnego w Białymstoku i w ostatnim dniu obserwacji**

Table 3. Presence of pain on the day of admission to the Hospice in Białystok and the last day of observation

	Chorzy nieodczuwający bólu		Chorzy odczuwający ból		Średnie natężenie bólu wg skali VAS
	n	%	n	%	
Dzień przyjęcia do hospicjum	10/40	25	30/40	75	4,9
Ostatni dzień obserwacji	4/40	10	36/40	90	2,1

**Tabela 4. Ocena odczuwanego przez chorych bólu w skali VAS w dniu przyjęcia i podczas pobytu w hospicjum**

Table 4. Pain level according to VAS on the first day and during observation in the hospice

Natężenie bólu wg skali VAS	Dzień przyjęcia do hospicjum		Oznaczenia w trakcie pobytu w hospicjum	
	Liczba chorych odczuwających ból	%	Liczba osobodni obserwacji	%
≤ 3	7/30	23,3	553/784	70,5
> 3–5	12/30	40,0	168/784	21,4
> 5	11/30	36,7	63/784	8,1

**Tabela 5. Udział leków z poszczególnych stopni drabiny analgetycznej WHO w terapii przeciwbólowej pacjentów w hospicjum**

Table 5. Use of drugs from different steps of WHO analgesic ladder in the treatment of pain in hospice patients

	Chorzy otrzymujący leki z poszczególnych stopni drabiny analgetycznej		Chorzy, u których do końca obserwacji stosowano leki z poszczególnych stopni drabiny analgetycznej	
	n	%	n	%
Leki z I stopnia	3/36	8,3	1/36	2,8
Leki z II stopnia	16/36	44,4	11/36	30,5
Leki z III stopnia	24/36	66,7	24/36	66,7

tępy (10%), rozpierający (10%), rwący (10%). Część pacjentów skarżyła się również na inne dolegliwości towarzyszące bólom, takie jak: duszność (6/30), nudności (4/30), wymioty (3/30), brak apetytu (7/30), zaparcia stolca (2/30), osłabienie (7/30) i ogólne złe samopoczucie (8/30).

W trakcie pobytu w hospicjum 4 spośród 40 badanych chorych (8,5%) aż do zakończenia obserwacji (śmierci) nie wymagało leczenia przeciwbólowego. Pacjentów tych obserwowano średnio przez 14 dni (2 chorych przez 6 i 2 przez 22 dni). U pozostałych 36 osób stosowano terapię przeciwbólową zgodnie z zasadami trójstopniowej drabiny analgetycznej zaproponowanej przez WHO. Aż 30 chorych skarżyło się na bóle już w chwili przyjęcia do hospicjum, wobec czego otrzymywało leki przeciwbólowe od pierwszego dnia pobytu w hospicjum. Pozostałych 6 chorych zaczęło odczuwać dolegliwości bólowe średnio po 6 dniach obserwacji (3–10 dni) — 5 chorych oceniło ten ból na 4 w skali VAS, 1 chory na 2. U 2 spośród 3 chorych, którym podawano początkowo leki z I stopnia drabiny analgetycznej,

zaistniała konieczność dołączenia słabych opioidów — z II stopnia drabiny analgetycznej (odpowiednio po 29 i 35 dniach), a następnie zamiany na silne opioidy — z III stopnia drabiny analgetycznej (odpowiednio po 21 i 60 dniach). Trzech chorych leczonych w pierwszym etapie słabymi opioidami wymagało w trakcie obserwacji zmiany na silne opioidy (przejście z II stopnia na III stopień drabiny analgetycznej), odpowiednio po 41, 44 i 48 dniach. Dzięki lekom z I stopnia drabiny analgetycznej (NLPZ i paracetamol) do końca obserwacji (czyli przez 27 dni) dobrze kontrolowano ból tylko u 1 spośród 36 chorych (2,8%). Leki z II stopnia drabiny analgetycznej (tramadol + NLPZ i/lub paracetamol) były skuteczne aż do końca obserwacji u 11 spośród 36 pacjentów (30,5%). U ponad 50% chorych leczonych z powodu bólu (24/36 chorych, czyli 66,7%) istniała konieczność stosowania silnych leków opioidowych — morfiny i/lub fentanylu podawanego przezskórnym (III stopień drabiny analgetycznej) (tab. 5).

Łącznie, podczas całej obserwacji, słabe opioidy (tramadol) stosowano u 16/36 chorych odczuwają-

**Tabela 6. Czas trwania leczenia z zastosowaniem preparatów z poszczególnych stopni drabiny analgetycznej WHO u pacjentów hospicjum, u których stosowano farmakoterapię bólu**  
**Table 6. Time of treatment with the use of drugs from different steps of WHO analgesic ladder in the hospice patients, in whom pain therapy was administered**

	Stosowane leki przeciwbólowe	Liczba dni leczenia przeciwbólowego	
		n	%
I stopień	NLPZ i/lub paracetamol	91/784	11,6
II stopień	Tramadol + NLPZ i/lub paracetamol	267/784	34,1
III stopień	Silne opioidy + NLPZ i/lub paracetamol	426/784	54,3
	Morfina samodzielnie	181/784	23,1
	Fentanyl	245/784	31,2
	Fentanyl samodzielnie	31/784	4,0
	Fentanyl z morfiną „w razie bólu”	214/784	27,3
	Fentanyl z morfiną podawaną regularnie	120/784	15,3

cych bóle przez 267 osobodni. Silne leki opioidowe podawano 24 spośród 36 obserwowanych chorych przez 426 osobodni. W przeliczeniu na dni obserwacji tramadol był stosowany przez 34,1% osobodni przypadających na leczenie przeciwbólowe, natomiast morfina i/lub fentanyl przez 54,3% osobodni. Morfinę — jako jedyny silny opioid — przyjmowało 8 pacjentów przez 181 osobodni (co odpowiada 23,1% dni, w trakcie których stosowano leczenie przeciwbólowe). Fentanyl przezskórny podawano 19/36 chorych (52,7%) przez 245 dni, co stanowiło 31,2% osobodni przypadających na leczenie przeciwbólowe. U 14/36 chorych stosowano równocześnie 2 silne opioidy — fentanyl podawany przezskórnie i morfinę („na życzenie” lub na stałe) przez 214 osobodni, czyli 27,3% dni leczenia (tab. 6).

Dawki leków przeciwbólowych dobierano indywidualnie: najczęściej stosowaną dawką tramadolu było 300 mg/dobę (100–600 mg/dobę), najczęściej stosowaną dawką morfiny — 75 mg/dobę (60–240 mg/dobę), a najczęściej stosowaną dawką fentanylu przezskórnego — 75  $\mu$ g/h (25–250  $\mu$ g/h).

Leczenie adiuwantowe stosowano u większości chorych otrzymujących słabe i silne opioidy. Leki wspomagające podawano podczas 69% osobodni leczenia przeciwbólowego prowadzonego zgodnie z II stopniem drabiny analgetycznej (183/267 osobodni stosowania tramadolu) i prawie zawsze wtedy, gdy chorzy otrzymywali leki z III stopnia drabiny analgetycznej (408/426 dni leczenia silnymi opioidami, czyli 96% tych osobodni). Do najczęściej stosowanych leków wspomagających należały: karbamazepina, trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (amitryptylina), pochodne fenazoliny (promazyna), diazepam, mianseryna.

W trakcie stosowanego w hospicjum leczenia przeciwbólowego zwiększył się odsetek chorych z dobrze kontrolowanym bólem. Ból o małym natężeniu (0–3

wg skali VAS) zanotowano u badanych pacjentów w trakcie 553/784 dni obserwacji, co stanowi 70,5%. W przypadku 21,4% dni obserwacji (168/784) średnie natężenie bólu w skali VAS było większe od 3, ale nie przekraczało 5. Natomiast tylko w przypadku 8,1% osobodni natężenie bólu w skali VAS przekraczało 5. Chorzy, którzy w trakcie obserwacji skarżyli się na ból o silnym natężeniu, oceniając swoje dolegliwości w skali VAS, najczęściej wskazywali na wartość 6 (tab. 4).

## Dyskusja

Większość (76,7%) przyjmowanych do hospicjum pacjentów cierpiących z powodu bólu nowotworowego zgłaszało ból o natężeniu większym niż 3 w skali VAS. Dzięki szczegółowej analizie charakteru bólu i leczeniu prowadzonemu zgodnie z zasadami trójstopniowej drabiny analgetycznej WHO uzyskano dobrą (0–3 wg skali VAS) kontrolę bólu u 70,5% chorych. Tylko w przypadku 63/784 oznaczeń pacjenci hospicjum zgłaszali ból oceniany w skali VAS jako większy od 5, co stanowi 8,1% wszystkich oznaczeń. W dniu przyjęcia do hospicjum o tak silnym bólu informowało aż 11/30 chorych, czyli 36,7%. Wieloletnie doświadczenia w stosowaniu leczenia przeciwbólowego w chorobie nowotworowej zgodnie z zasadami drabiny analgetycznej wykazały, iż dobrą kontrolę bólu można uzyskać u 70–90% pacjentów [5, 6, 9].

Niepokój budzą osoby zgłaszające ból o natężeniu przekraczającym 5 w skali VAS pomimo prowadzonego leczenia przeciwbólowego. Przyczyny takiej sytuacji są złożone. Bólem trudnym do opanowania jest niewątpliwie ból neuropatyczny, który występuje u 50% chorych na nowotwory w terminalnym okresie choroby [2, 10–12]. Ponadto trzeba zwrócić szczególną uwagę na bóle przebijające —

występujące mimo prawidłowo prowadzonej terapii przeciwbólowej, tzw. bóle „końca dawki” — wynikające z faktu stosowania zbyt małej dawki leku przeciwbólowego o przedłużonym działaniu, a także bóle incydentalne — czyli spowodowane pewnymi okolicznościami, wykonywaniem określonych czynności [2, 10, 13–15]. Spotykane są też bóle odporne na leczenie opioidami, w przypadku których zwiększanie dawki nie poprawia efektu przeciwbólowego, a nawet może spowodować wystąpienie tzw. bólu paradoksalnego [16, 17]. Istnienie silnej komponenty psychogennej i egzystencjalnej znacznie zwiększa odczuwanie bólu. W przeprowadzonej analizie trudne do kontroli bóle zanotowano u 3 chorych, u których występowały przerzuty do kości. Pacjenci lokalizowali silne bóle w okolicy kręgosłupa i kończyn dolnych. Bóle zwiększały się zwłaszcza przy ruchach i złym ułożeniu. U 2/3 pacjentów stwierdzono także okresowe silne bóle zlokalizowane w jamie brzusznej. Nie ulega wątpliwości, iż u chorych z bólem trudnym do opanowania konieczne jest wprowadzenie innych niż farmakologiczne metod leczenia bólu.

Szczególniej uwagi wymagają także chorzy skarżący się na bóle o umiarkowanym natężeniu (> 3–5 wg skali VAS). Zazwyczaj są to osoby, które od dłuższego czasu odczuwają dolegliwości bólowe i „przyzwyczyły się” do bólu. W opinii niektórych chorych, którzy w przeszłości odczuwali bardzo silnie bóle, obecny poziom bólu wydaje się akceptowalny. Ponadto część osób nie informuje o swoich dolegliwościach, uznając, iż choroba nowotworowa jest nieodłącznie związana z bólem [10]. W przeprowadzonej analizie ból umiarkowany zanotowano w przypadku 168/784 dni obserwacji, co stanowi około 20% analizowanych osobodni. Wydaje się, iż ból o umiarkowanym nasileniu (> 3–5 wg skali VAS) u badanych pacjentów hospicjum występował zbyt często, co wymaga dokładniejszej analizy.

Należy zwrócić uwagę, iż pierwszego dnia pobytu w hospicjum aż 10/30 pacjentów (33,3%) z kontrolowanym bólem lub osób ze znaczną komponentą psychogenną i chorych odczuwających dolegliwości bólowe zgłaszało „ból całego ciała”. Mogli to być chorzy z egzystencjalną komponentą bólu. Udział tych czynników jest szczególnie widoczny w momencie nowej, stresującej, wiążącej się z wieloma obawami sytuacji. Podczas kolejnych dni pobytu w hospicjum w wyniku aklimatyzacji, przyzwyczajania się do nowego miejsca i odpowiedniego leczenia przeciwbólowego określenie „ból całego ciała” chorzy stosowali rzadko (tylko 14 razy na 784 dni obserwacji, co odpowiada 1,8% dni obserwacji). Pacjenci zazwyczaj określali dokładniej swoje dolegliwości.

W przeprowadzonej analizie wykazano, iż za pomocą leków z I stopnia drabiny analgetycznej dobrze kontrolowano ból u 3 chorych średnio przez 30 dni. Jeden z tych pacjentów zmarł po 27 dniach obserwacji. Leki z II stopnia drabiny analgetycznej stosowano u 16 chorych średnio przez 17 dni. Pięciu pacjentów po 4–60 dniach leczenia słabymi opioidami (średnio po 25 dniach) zaczęło zgłaszać bóle wymagające zastosowania silnych opioidów. U 11 osób do końca obserwacji wystarczające okazały się leki z II stopnia drabiny analgetycznej (średni czas obserwacji — 13 dni). Pozostali chorzy (24/36, czyli 66,7%) wymagali leczenia silnymi opioidami. W badaniach Meusera i wsp. [18] 66,8% spośród 593 chorych na nowotwory złośliwe leczono silnymi opioidami, co — podobnie jak w niniejszej analizie — stanowiło 50% wszystkich osobodni obserwacji. U 31% badanych chorych otrzymujących leki z II stopnia drabiny analgetycznej (średnio po 25 dniach leczenia) konieczna była zmiana słabego opioidu (tramadolu) na silny opioid (morfina, fentanyl). Analogiczny odsetek chorych wymagających przejścia w trakcie obserwacji z II stopnia na III stopień drabiny analgetycznej, chociaż po 2-krotnie dłuższym okresie stosowania słabych opioidów (średnio po 52 dniach leczenia), podaje Leppert [19].

Podczas stosowania preparatów opioidowych o przedłużonym działaniu istnieje konieczność podawania dodatkowych dawek krótkodziałających leków w celu zapobiegania bólom przebijającym lub ich likwidowania [13, 14]. U większości chorych (82%) w terapii bólów przebijających stosowano morfinę podawaną doustnie lub w iniekcjach podskórnych. Podobny odsetek pacjentów leczonych preparatami o przedłużonym działaniu i wymagających stosowania szybko działającej morfiny w przypadku bólów przebijających podają inni autorzy [20, 21]. Ponadto, u 9/19 chorych, u których podstawową formą leczenia bólu było stosowanie fentanylu TTS, równocześnie regularnie podawano morfinę (przez 120 dni, co stanowi 15,3% dni leczenia przeciwbólowego). Obecnie coraz częściej wskazuje się na zasadność łączenia różnych opioidów w celu uzyskania lepszego efektu przeciwbólowego.

Przeprowadzona analiza wskazuje też na dużą rolę leków adiuwantowych w terapii bólu nowotworowego. Stosowano je przez 670/784 (85%) dni obserwacji. Podobny udział leków wspomagających w terapii bólu związanego z chorobą nowotworową podają Meuser i wsp. (83% dni leczenia przeciwbólowego) [18]. Leczenie adiuwantowe jest szczególnie ważne w przypadku występowania bólu neuropatycznego i bólu opornego na leczenie opioidami

[2, 10, 17, 22]. Leki te wywołują bowiem zarówno bezpośrednie działanie przeciwbólowe, jak i wzmagają działanie leków przeciwbólowych.

Podsumowując, w przeprowadzonej analizie wykazano, iż ból dotyczy 90% chorych w terminalnej fazie choroby nowotworowej. Połowa tych chorych wymagała stosowania silnych opioidów. Prowadząc leczenie przeciwbólowe zgodnie z zasadami drabiny analgetycznej, uzyskano dobrą kontrolę bólu u ponad 2/3 pacjentów.

### Piśmiennictwo

1. Daut R.L., Cleeland C.S. The prevalence and the severity of pain in cancer. Churchill Livingstone, Londyn 1994.
2. Jarosz J., Hilgier M. Leczenie bólów nowotworowych. Wydawnictwo Czelej, Lublin 1997.
3. Twycross R. Symptom management in advanced cancer. Wyd. 2. Radcliffe Medical Press Ltd. Oxon UK 1997.
4. World Health Organization. Cancer pain relief. Geneva 1986.
5. World Health Organization. Cancer pain relief: with a guide to opioid availability. Wyd. 2. Geneva 1996.
6. Mercadante S. Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer* 1999; 85: 1849–1858.
7. Hanks G.W., de Conno F., Cherny N i wsp. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br. J. Cancer* 2001; 84: 587–593.
8. McCaffery M., Pasero C. Pain: clinical manual. Wyd. 2. Mosby St. Louis, Missouri 1999.
9. Zech D., Grond S., Lynch J., Lehmann K.A. Validation of WHO Guidelines for cancer pain relief: a 10-year prospective study. *Pain* 1995; 63: 65–76.
10. Kotlińska-Lemieszek A., Łuczak J. Trudności w leczeniu bólu nowotworowego. *Nowa Med.* 2002; 5–6: 44–53.
11. Martin L.A., Hagen N.A. Neuropathic pain in cancer patients: mechanisms, syndromes, and clinical controversies. *J. Pain Symptom Management* 1997; 14: 99–117.
12. Grond S., Radbruch L., Meuser T., Sabatowski R., Loich G., Lehmann K.A. Assessment and treatment of neuropathic cancer pain following WHO-guidelines. *Pain* 1999; 79: 15–20.
13. Rucińska M., Iwanowska J., Wojtukiewicz M.Z. Ból przebijający — charakterystyka i leczenie. *Nowotwory* 2001; 51: 289–292.
14. Hilgier M. Bóle przebijające w chorobie nowotworowej. *Współczesna Onkol.* 2001; 5: 168–174.
15. Kotlińska-Lemieszek A., Bączek E., Łuczak J. Podstawy patofizjologii i diagnostyki bólów nowotworowych. Zespoły bólowe najczęściej występujące u pacjentów w zaawansowanym okresie choroby nowotworowej. *Nowa Med.* 1999; 92: 15–25.
16. Hanks G.W., Forbes K. Opioid responsiveness. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1997; 41: 154–158.
17. McQuay H. Opioids in pain management. *Lancet* 1999; 353: 2229–2232.
18. Meuser T., Pietruch Ch., Radbruch L., Stute P., Lehmann K.A., Grond S. Symptoms during cancer pain treatment following WHO-guidelines: a longitudinal follow-up study of symptom prevalence, severity and etiology. *Pain* 2001; 93: 247–257.
19. Leppert W. Analgesic efficacy and side effects of oral tramadol and morphine administered orally in the treatment of cancer pain. *Nowotwory J. Cancer* 2001; 51: 257–266.
20. Leppert W., Łuczak J., Gorzelińska L., Kozikowska J. Doświadczenia Kliniki Opieki Paliatywnej w Poznaniu w leczeniu bólu nowotworowego preparatem Durogesic (przeznaczony fentanyl). *Przeg. Lek.* 2000; 57: 59–64.
21. Simmonds M. Management of breakthrough pain due to cancer. *Oncology* 1999; 13: 1103–1108.
22. Kotlińska-Lemieszek A., Łuczak J. Terapia adjuwantowa w leczeniu bólów u pacjentów w zaawansowanym okresie choroby nowotworowej. *Nowa Med.* 1999; 8: 28–30.