

Jan Dobrogowski¹, Jerzy Wordliczek², Anna Przeklasa-Muszyńska¹¹Zakład Badania i Leczenia Bólu Katedry Anestezjologii i Intensywnej Terapii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie²Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej Katedry Gerontologii Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Zastosowanie silnie działających opioidów w leczeniu bólu nienowotworowego

Streszczenie

Przewlekły ból nienowotworowy o znacznym stopniu natężenia jest poważnym problemem. Mimo dostępności różnych możliwości terapii wielu pacjentów jest niedostatecznie lub źle leczonych. W licznych publikacjach wykazano skuteczność leczenia przewlekłego bólu nienowotworowego za pomocą silnych leków opioidowych. Jednak ten sposób postępowania w dalszym ciągu budzi wiele kontrowersji. Wielu lekarzy, a także pacjentów obawia się uzależnienia od opioidów. W niniejszej pracy przedstawiono podstawowe zasady zastosowania opioidów w leczeniu bólu nienowotworowego, korzyści wynikające z takiego postępowania i ryzyko, jakie się z nim wiąże.

Słowa kluczowe: opioidy, ból nienowotworowy, tolerancja, uzależnienie

Wstęp

Leki opioidowe działające na receptor mu (agoniści MOP-R, *mu opioid receptor*) należą do najsilniejszych i najbardziej skutecznych spośród dostępnych analgetyków. Skuteczność tych leków w ostrym bólu pourazowym i pooperacyjnym o znacznym natężeniu jest niewątpliwa. W tej grupie pacjentów stosuje się je jako leki pierwszego rzutu. Zastosowanie opioidów w uśmierzaniu bólu ostrego, w tym również pooperacyjnego, jest powszechne i nie budzi kontrowersji. Udowodniono, że skuteczne uśmierzenie bólu pooperacyjnego zmniejsza częstość powikłań i skraca czas pobytu pacjenta w szpitalu [1].

Zgodnie z zaleceniami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) opioidy są stosowane u chorych na nowotwór szczególnie w fazie terminalnej. Według doniesień WHO (WHO 1986) dotyczących chorych na nowotwór z bólem

o znacznym stopniu natężenia silnie działające opioidy, podawane najczęściej doustnie lub przezskórnie, w skojarzeniu z innymi lekami przynoszą ulgę w dolegliwościach w 75–90% przypadków. W tej grupie pacjentów wykazano również korzystny wpływ skutecznego leczenia bólu na poprawę jakości życia [2].

W ostatnich 2 dekadach wzrosła liczba pacjentów z bólem nienowotworowym, u których stosowano silne leki opioidowe. Podawanie opioidów, zwłaszcza silnych, w leczeniu bólu pochodzenia nienowotworowego nadal budzi w wielu krajach liczne kontrowersje ze względu na istniejące uprzedzenia oraz obawę przed wystąpieniem objawów niepożądanych: tolerancji, uzależnienia psychicznego, nudności, zaparć i innych symptomów. Obawy dotyczą także sytuacji, kiedy leki opioidowe stosuje się przez dłuższy czas. Poza ryzykiem uzależnienia należy wziąć pod uwagę fakt, że nie ma dowodów

Adres do korespondencji: dr hab. med. Jan Dobrogowski

Zakład Badania i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii CM UJ
ul Śniadeckich 10, 31-531 Kraków
e-mail: midobrog@cyf-kr.edu.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2007, 1, 2, 43–48
Copyright © Via Medica, ISSN 1898-0678

naukowych wskazujących jednoznacznie na skuteczność opioidów po okresie dłuższym niż 3 miesiące stosowania. Podkreśla się tu możliwość rozwoju tolerancji, która nie została potwierdzona w warunkach klinicznych. Może się także rozwinąć łagodna postać uzależnienia fizycznego [3–5].

W przypadku dłuższego stosowania leków opioidowych u pacjentów z bólem w przebiegu choroby nowotworowej może wystąpić tolerancja, czyli konieczność przyjmowania coraz większych dawek w celu uzyskania podobnego efektu przeciwbólowego, co najczęściej wiąże się z rozwojem procesu nowotworowego i zwiększonym drażnieniem receptorów nocycyptywnych. Uzależnienie fizyczne od opioidów jest zwykle łagodne, gdyż po skutecznym zabiegu, na przykład neurolizie, zabiegu chirurgicznym lub radioterapii, gdy dolegliwości bólowe znacznie się zmniejszą, zwykle udaje się ograniczyć, a także zaprzestać podawania opioidu. Problemy te nie stanowią zazwyczaj przeszkód w skutecznym leczeniu przeciwbólowym, a co więcej, w tej grupie chorych z bólem nowotworowym nie obserwuje się przypadków uzależnienia psychicznego [6, 7].

Zastrzeżenia nie dotyczą konieczności zastosowania opioidów w przypadku trwających kilka lub kilkanaście dni zaostrzeń dolegliwości bólowych, jak przy powstaniu bolesnych owrzodzeń podudzia u chorych z angiopatią i neuropatią cukrzycową czy po złamaniu trzonu kręgu u pacjentów z osteoartrozą i współistniejącą osteoporozą. Zdaniem wielu autorów istnieje jednak grupa pacjentów z bólem przewlekłym o znacznym stopniu natężenia, u których, jeżeli zawiodły wszystkie możliwości leczenia przyczynowego, długotrwałe stosowanie silnych opioidów może spowodować nie tylko zmniejszenie natężenia bólu, lecz także poprawę jakości życia i funkcjonowania w społeczeństwie. Dotyczy to zarówno bólu nocycyptorowego, najczęściej mięśniowo-szkieletowego, jak i bólu neuropatycznego o znacznym stopniu natężenia, jeżeli inne racjonalne metody terapii zawiodły i nie zapewniły dostatecznej analgezji. Stosowanie opioidów bez względu na przyczynę bólu wymaga znajomości ich farmakodynamiki i farmakokinetyki, wielokierunkowego działania i występowania objawów niepożądanych [7–9].

Jeżeli wskazaniem do zastosowania opioidów jest ból o znacznym natężeniu, to prawie nigdy nie dochodzi do powstania uzależnienia psychicznego, nawet po kilkutygodniowym podawaniu u chorych w ramach intensywnej terapii.

Wśród wielu lekarzy panuje opinia, że długotrwałe stosowanie opioidów prowadzi do uzależnienia [10]. Uzależnienie od leków to przewlekła

choroba o charakterze neurobiologicznym, na której powstanie i objawy wpływają czynniki genetyczne, psychospołeczne i środowiskowe. Uzależnienie charakteryzuje się utratą kontroli nad stosowaniem leku, przymusem poszukiwania i ciągłym używaniem, mimo świadomości zagrożenia, a także niepohamowanym zaspokajaniem tego pragnienia. Drogi neuronalne tworzące układ kara–nagroda znajdują się w śródmózgowiowo-korowo-limbicznym systemie dopaminergicznym rozpoczynającym się w brzusznej części jądra pokrywy i projektującym do *nucleus accumbens* (jądro półleżące), jąder migdałowych i kory przedczołowej. Wszystkie leki powodujące uzależnienie działają pobudzająco na ten układ poprzez różne mechanizmy, wywołując euforię. Opioidy powodują uwalnianie dopaminy pośrednio, poprzez zmniejszenie hamowania GABA w brzusznej części pokrywy, i bezpośrednio — poprzez połączenie z receptorami opioidowymi w *nucleus accumbens*. Uwalniająca się dopamina może nie wykazywać bezpośredniego działania hedonistycznego, jednakże może powodować, że podawany lek wpłynie na motywacyjny komponent stosowania leku, jakim jest przymus poszukiwania. Brak leku powoduje stan anhedonii. Aktywacja dróg cAMP pomiędzy neuronami miejsca sinawego powoduje powstanie objawów uzależnienia fizycznego. Również inne regiony ośrodkowego układu nerwowego, w tym rdzeń kręgowy, mogą odgrywać rolę w powstawaniu objawów z odstawienia po zaprzestaniu podawania leku. Pobudzenie dróg cAMP poprzez powtarzalne podawanie opioidów powoduje fosforylację czynnika transkrypcyjnego zależnego od cAMP (*CREB, cAMP response element-binding*) [1, 11].

Pseudouzależnienie może wystąpić w sytuacji, gdy stosowane dawki opioidu nie powodują zadowalającej analgezji. U niektórych pacjentów rozwija się wzorzec zachowań podobny do uzależnienia. Wzorzec ten zanika, gdy uzyska się odpowiedni poziom analgezji [11].

Ciągle nie ma wiarygodnych danych na temat uzależnienia u osób przewlekłe stosujących opioidy w terapii bólu nienowotworowego. Ryzyko wystąpienia uzależnienia w całej populacji ocenia się na 3–16%. Obecnie uważa się, że w rzeczywistości ryzyko wystąpienia uzależnienia wynosi 10%. Taką wartość powinno się podawać podczas rozmowy z pacjentem, którą przeprowadza się przed włączeniem do leczenia preparatu opioidowego [10].

Opublikowane w ostatnich latach wyniki randomizowanych badań klinicznych dotyczących za-

stosowania silnych opioidów, takich jak morfina, fentanyl, buprenorfina, oksykodon, metadon, w bólu nienowotworowym wskazują, że są one skuteczne u ponad 60% chorych i autorzy zalecają stosowanie w tej grupie pacjentów opioidów o powolnym uwalnianiu, w regularnych odstępach czasu. Ze względu na kontrowersje, jakie nadal budzi stosowanie opioidów u osób z przewlekłym bólem nienowotworowym, należy jasno przedstawić wskazania, przeciwwskazania i środki ostrożności dotyczące podawania opioidów w tej grupie pacjentów [12].

W wielu krajach towarzystwa naukowe opracowały zalecenia dotyczące stosowania opioidów u chorych z przewlekłym bólem pochodzenia nienowotworowego [2, 3, 9]. Również Polskie Towarzystwo Badania Bólu przedstawiło takie zalecenia, jednakże wobec nowych danych ukazujących się w aktualnym piśmiennictwie wymagają one okresowej weryfikacji i aktualizacji [7]. Na przykład Ballantyne (2007) przedstawia nową propozycję, szczegółowo analizując mechanizmy odpowiedzialne za powstanie uzależnienia i podkreślając wpływ wielu czynników: genetycznych, psychospołecznych i środowiskowych na jego pojawienie się. Autorka proponuje podjęcie następujących działań:

- należy wdrożyć intensywną rehabilitację, która pozwoli zmniejszyć dawki przyjmowanych leków;
- długoterminowe stosowanie leków powinno się rozważyć przy porozumieniu i ścisłej współpracy lekarza z pacjentem;
- należy się upewnić, że wyczerpano wszystkie inne opcje terapeutyczne;
- trzeba rozważyć terapię opioidami jako leczenie uzupełniające;
- należy wyraźnie określić cele i ograniczenia terapii;
- konieczne jest uzyskanie pisemnej zgody, bardzo pomocnej w ustaleniu terminów leczenia lub jego przerwania, w której określa się korzyści oraz zagrożenia;
- należy zastosować opioidy, gdy pacjent odczuwa stały ból; unikać doraźnego leczenia opioidami;
- powinno się korzystać z udokumentowanej systematycznej obserwacji i oceny;
- monitorować zużycie tabletek, na przykład wykorzystując bazę danych aptek, ewentualnie wykonując badanie toksykologiczne moczu;
- trzeba być przygotowanym na odstawienie leku, jeśli nie uzyskano zaplanowanych efektów;
- należy prowadzić systematyczną i dokładną dokumentację [10].

W związku z nowymi informacjami dotyczącymi zastosowania silnych opioidów w leczeniu przewlekłego bólu pochodzenia nienowotworowego autorzy niniejszego opracowania proponują zastosowanie poniższych zasad terapii.

Zasady stosowania silnych opioidów w leczeniu bólu nienowotworowego

Decyzję o rozpoczęciu leczenia bólu przewlekłego za pomocą silnych opioidów powinno się podjąć po spełnieniu poniższych kryteriów włączenia do leczenia:

- pacjent odczuwa stały ból;
- ból trwa dłużej niż 3 miesiące;
- stopień natężenia bólu jest znaczny [ponad 5 w skali wzrokowo-analogowej (VAS, *Visual Analogue Scale*)];
- inne metody leczenia farmakologicznego nie są skuteczne lub lek powoduje poważne objawy niepożądane;
- program wielodyscyplinarnego leczenia również nie daje dostatecznie dobrych wyników;
- brak możliwości innej terapii, na przykład chirurgicznej; ból ogranicza wykonywanie codziennych czynności i grozi utratą pracy.

Ponadto należy pacjenta poinformować o możliwości wprowadzania silnie działających opioidów i omówić zasady ich stosowania, ze szczególnym uwzględnieniem:

- mechanizmu działania;
- zalet;
- wad;
- objawów niepożądanych.

Należy przestrzegać podstawowej zasady, że leczenie bólu przewlekłego powinno być zawsze przyczynowe, ale bez względu na tę przyczynę pierwszym zadaniem lekarza jest przyniesienie ulgi w cierpieniu. W każdym przypadku, chociaż nie zawsze jest to możliwe, należy dążyć do postawienia precyzyjnej diagnozy schorzenia, które jest przyczyną bólu. Zastosowanie silnie działających opioidów, bez precyzyjnego rozpoznania przyczyny stałego bólu o dużym stopniu natężenia, zaleca się również w przypadku, gdy ból jest wrażliwy na stosowane opioidy [5–7, 12, 13].

Cele planowanego leczenia opioidami

Cele leczenia należy przedyskutować z pacjentem, a decyzję o jego zastosowaniu podejmuje lekarz wspólnie z chorym. Zarówno pacjent, jak i jego rodzina lub opiekunowie (jeżeli takie jest życzenie

pacjenta) powinni otrzymać szczegółowe, pisemne i ustne informacje o leczeniu opioidami, ze szczególnym naciskiem na prawidłowe dawkowanie, wyjaśnienie mechanizmów działania leków, potencjalnych korzyści, działań niepożądanych oraz metod zapobiegania im lub innych sposobów radzenia sobie w przypadku wystąpienia objawów niepożądanych.

Pacjent musi zaakceptować bilans zysków wynikających z ulgi w dolegliwościach i występowania niekorzystnych objawów niepożądanych. Jeżeli pojawiające się na początku leczenia objawy niepożądane, takie jak nudności, wymioty i zaparcia, nie będą skutecznie leczone, to pacjent zaprzestanie przyjmowania opioidów i oceni wynik leczenia jako zły. Większość chorych wymaga na przykład stałej profilaktyki zaparcí, ponieważ na ten objaw niepożądany nie rozwija się tolerancja.

Pacjenta należy poinformować, że opioidy, jeśli zmniejszą stopień natężenia dolegliwości bólowych, umożliwią zastosowanie innych metod leczenia, takich jak: terapia fizykalna, ćwiczenia, psychoterapia, co może poprawić jakość życia i funkcjonowanie w życiu codziennym.

Zadaniem lekarza jest nie tylko udzielenie pisemnej informacji, ale również sprawdzenie, czy pacjent i jego rodzina ją zrozumieli. Należy jeszcze raz przeanalizować przyczyny przewlekłego bólu i jednoznacznie ustalić, że przyczyna bólu jest znana (np. zaawansowana choroba zwyrodnieniowa stawów kolanowych, biodrowych, stawów kręgosłupa czy reumatoidalne zapalenie stawów). Podczas wizyty dokonuje się przeglądu stosowanych dotąd metod leczenia, oceny ich skuteczności i związanych z nimi objawów niepożądanych. Opioidy powinny być przepisywane tylko wtedy, gdy zawiodły inne metody leczenia.

Podczas wizyty pacjenta, w czasie której wspólnie z nim podejmuje się decyzję o zastosowaniu opioidów silnie działających, należy ocenić:

- stopień natężenia bólu;
- jakość życia;
- stan aktywności ruchowej.

Podstawowym celem leczenia jest polepszenie jakości życia poprzez zmniejszenie bólu i poprawę w zakresie aktywności. Ocena jakości życia upewnia lekarza i pacjenta, że uwzględniono zarówno korzyści, jak i działania niepożądane leczenia. Zmniejszenie bólu powinno powodować poprawę jakości życia i aktywności ruchowej, podczas gdy wystąpienie objawów niepożądanych będzie odziaływało odwrotnie.

Stopień natężenia bólu ocenia się na podstawie skali VAS lub skali oceny numerycznej (NRS,

Numerical Rating Scale). Ocenę jakości życia i aktywności ruchowej można przeprowadzać za pomocą kwestionariuszy (np. WOMAC, *Wisconsin Brief Pain Inventory*), ale ich wypełnienie jest zazwyczaj czasochłonne i stosuje się je głównie do badań naukowych. Autorzy niniejszej pracy proponują zatem wykorzystanie, tak jak w ocenie stopnia natężenia bólu, prostych skal, na przykład skali numerycznej do oceny niektórych obszarów jakości życia, a zwłaszcza aktywności ruchowej [13].

Zdaniem autorów terapię z zastosowaniem silnie działających opioidów powinno się wdrożyć po konsultacji specjalisty w poradni leczenia bólu, szczególnie w przypadkach, które budzą wątpliwości lekarza pierwszego kontaktu [7–9, 12].

Leczenie w okresie próbnym

Istnieją rozbieżności dotyczące czasu trwania okresu próbnego. Według niektórych autorów są to 4, a według innych 6 tygodni. W tym czasie doбира się skuteczną dawkę opioidu podawanego doustnie albo przezskórnie i ocenia się stopień ulgi w dolegliwościach, poprawę jakości życia oraz zmiany w prowadzeniu dziennej aktywności. Maksymalny ostateczny czas trwania okresu próbnego powinni ustalić razem lekarz i pacjent.

W okresie próbnym pacjent powinien mieć możliwość częstego kontaktu telefonicznego lub, w razie potrzeby, wizyty u lekarza, w celu uzyskania bieżących informacji dotyczących ewentualnych wątpliwości związanych z leczeniem [2, 3, 5, 7, 9].

Kontynuacja leczenia silnymi opioidami

Opioidy powinno się przepisywać i stosować jako element wielokierunkowego i optymalnie wielodyscyplinarnego planu leczenia. Istotnym elementem terapii jest zachowanie normalnej aktywności ruchowej poprzez specjalny program ćwiczeń oraz terapia behawioralna, które są możliwe dzięki zastosowaniu opioidów. Postępy takiego leczenia ułatwia skuteczne uśmierzanie bólu, na przykład poprzez zastosowanie silnie działających opioidów. Umożliwia to pacjentowi przeniesienie głównego punktu uwagi z odczuwanego bólu na zwiększenie aktywności i poprzez to poprawę jego sytuacji.

Ponieważ opioidy mogą powodować sedację, podczas wdrażania leczenia pacjent powinien być o tym poinformowany i program terapii behawioralnej oraz indywidualnie zaplanowanej kinezyterapii

powinien się rozpocząć 2–3 tygodnie po rozpoczęciu leczenia opioidami.

Oczywiście pacjenta należy poinformować o możliwości wystąpienia objawów niepożądanych. Kontrowersje dotyczące opioidów należy zawsze rozstrzygać w taki sposób, aby u danego chorego więcej było korzyści niż niedogodności związanych ze stosowaniem tych leków. Jeśli nie uzyskano dobrej kontroli bólu po zastosowaniu opioidu lub jeśli pojawiły się uporczywe objawy niepożądane, warto rozważyć zmianę opioidu [2, 3, 5, 7, 9].

Monitorowanie przebiegu leczenia

Po miesiącu ocenia się ponownie:

- natężenie bólu;
- funkcjonalność;
- jakość życia.

Na podstawie analizy powyższych danych podejmuje się decyzję dotyczącą dalszego stosowania silnego opioidu. W przypadku braku skuteczności zaprzestaje się podawania leku, jednak dawkę należy zmniejszać stopniowo, mając na uwadze wystąpienie ewentualnych objawów uzależnienia fizycznego.

Zasady organizacyjne

Leczenie silnymi opioidami wymaga przestrzegania określonych zasad:

- lek przepisuje jeden zespół leczący;
- recepty są realizowane w wyznaczonej aptece;
- pacjent wyraża pisemną zgodę na zaproponowane warunki leczenia;
- pacjent zobowiązuje się prowadzić dzienniczek obserwacji.

Uzyskanie pożądaných korzyści wynikających ze stosowania opioidów jest możliwe tylko wtedy, gdy pacjent jest bardzo dobrze poinformowany o planie i celu leczenia oraz o możliwości wystąpienia działań niepożądanych. Dotyczy to zwłaszcza konieczności monitorowania stanu leczenia przez chorego. Najlepszym rozwiązaniem jest prowadzenie przez pacjenta dzienniczka, w którym odnotowuje się stopień natężenia bólu, stopień ulgi w dolegliwościach w skali numerycznej, wzrokowo-analoguej albo słownej skali oceny.

Podczas wizyt kontrolnych należy oceniać i dokumentować w dzienniczku (wspólnie z pacjentem) utrzymywanie się podatności na działania leku, zgodnie z przyjętym wcześniej planem oraz wszystkie objawy niepożądane związane z leczeniem [2, 3, 5, 7, 9, 12].

Przeciwwskazania do stosowania opioidów u pacjentów z bólem nienowotworowym

Przed przystąpieniem do leczenia należy oczywiście wziąć pod uwagę niewielką liczbę bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania opioidów, takich jak:

- ostra niewydolność oddechowa, szczególnie w przebiegu astmy oskrzelowej;
- choroba alkoholowa;
- stwierdzone w wywiadzie okresy uzależnienia od opioidów i innych leków;
- schorzenia psychiczne.

Należy również monitorować sposób zachowania chorego, co pozwoli na wczesne wykrycie rozwoju uzależnienia psychicznego. Przykłady takich zachowań to:

- odkupywanie przepisywanych recept;
- fałszowanie recept;
- podkradanie lub „pożyczanie” leków opioidowych od innych osób;
- wstrzykiwanie leku zamiast stosowania w formie doustnej lub przezskórnej;
- występowanie jednoczesnego uzależnienia od alkoholu i innych substancji;
- znaczne przekraczanie wielkości przepisanych dawek i częstości ich stosowania, pomimo ostrzeżeń przekazywanych przez lekarza;
- wielokrotne epizody „zagubienia” przepisanych recept;
- uzyskiwanie recept również od innych lekarzy, na przykład z pogotowia ratunkowego, bez poinformowania o przebiegu stałego leczenia;
- opuszczanie zaplanowanych wizyt;
- dowody rozwijającej się deterioracji psychicznej, gwałtowne ograniczenie możliwości funkcjonowania w pracy, w rodzinie, w społeczeństwie;
- stały opór i niechęć do zmiany leczenia, mimo jasnych dowodów nieskuteczności leczenia lub objawów niepożądanych wpływających na wyraźne pogorszenie jakości życia [9–11].

Stosowanie leków wspomagających

U pacjentów z komponentem bólu neuropatycznego, np. przewlekłe bóle krzyża z rwą kulszową, lub z bólem neuropatycznym, np. neuralgia po półpaścu, należy kontynuować podawanie leków przeciwdrgawkowych i przeciwdepresyjnych, mimo że ich działanie nie było w pełni skuteczne i dlatego podjęto decyzję o wdrożeniu leczenia silnymi opioidami. Natomiast chorzy z komponentem bólu za-

palnego, szczególnie w okresach zaostrzeń bólu, mogą odczuwać znaczącą ulgę po zastosowaniu nie-steroidowych leków przeciwzapalnych [2, 3, 5, 7, 9].

Piśmiennictwo

1. Fields H.L. Should we be reluctant to prescribe opioids for chronic non-malignant pain? *Pain* 2007; 129: 233–234.
2. Kalso E., Allan L., DelleMijn P. i wsp. Recommendations for using opioids in chronic non-cancer pain. *Eur. J. Pain* 2003; 7: 381–386.
3. Antoin H., Beasley R.D. Opioids for chronic noncancer pain Tailoring therapy to fit the patient and the pain. *Postgrad. Med.* 2004; 116: 37–40, 43–44.
4. Bartleson J.D. Evidence for and against the use of opioid analgesics for chronic nonmalignant low back pain: a review. *Pain Medicine* 2002; 3: 260–271.
5. Mordarski S., Kübler A. Opioidy w leczeniu bólu u chorych z chorobami nienowotworowymi. *Ból* 2000; 1: 44–48.
6. Chou R., Clark E., Helfand M. Comparative efficacy and safety of long-acting oral opioids for chronic non-cancer pain: a systematic review. *J. Pain Symptom Manage.* 2003; 26: 1026–1048.
7. Dobrogowski J., Wordliczek J., Hilgier M. Zasady stosowania silnych opioidów w leczeniu bólu nienowotworowego. *Ból* 2004; 5: 12–17.
8. Dobrogowski J., Wordliczek J. Zastosowanie testów analizy farmakologicznej w ustalaniu strategii leczenia chorych z bólem przewlekłym. *Anest. Inten. Terap.* 1999; 31: 81–85.
9. Breivik H. Treatment protocols for opioids in chronic non-malignant pain. W: Breivik H., Cambell W., Eccleston C. (red.). *Clinical pain management*. Arnold, London 2003; 77–83.
10. Furlan A.D., Sandoval J.A., Mailis-Gagnon A., Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006; 23: 174 (11).
11. Ballantyne J.C, La Forge K.S. Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain* 2007; 129: 235–255.
12. Kalso E., Allan L., Dobrogowski J. i wsp. Do strong opioids have a role in the early management of back pain? Recommendations from a European expert panel. *Curr. Med. Res. Opin.* 2005; 21: 1819–1828.
13. Dobrogowski J., Wordliczek J. Zastosowanie silnie działających opioidów u pacjentów z bólem nienowotworowym (zalecenia). W: *Leczenie bólu*. PZWL, Warszawa 2007: 385–393.