

Kakovost v zdravstvu/Quality in health service

USMERITVE ZA UPORABO OPIOIDOV PRI BOLNIKI S KRONIČNO BOLEČINO, KI NI POSLEDICA RAKAVE BOLEZNI

SLOVENSKO ZDRUŽENJE ZA ZDRAVLJENJE BOLEČINE, DELOVNA SKUPINA

GUIDANCES FOR OPIOID USE IN PATIENTS WITH CHRONIC NONCANCER
PAIN

SLOVENIAN ASSOCIATION FOR PAIN MANAGEMENT WORKING GROUP

Nevenka Krčevski-Škvarč¹, Marija Godec², Marija Cesar-Komar³, Slavica Lahajnar⁴,
Jelka Pirc⁵, Mensur Salihovič⁶, Majda Šarman⁷, Živan Vrabl⁸, Martina Zupančič⁹

¹ Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, Klinični center Maribor,
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

² Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Klinični center Ljubljana,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

³ Oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo, Splošna bolnišnica Slovenj Gradec, Gosposvetska
cesta 3, 2380 Slovenj Gradec

⁴ Onkološki inštitut, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

⁵ Oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo, Splošna bolnišnica Nova Gorica. Ul. Padlih borcev
13, 5290 Šempeter pri Gorici

⁶ Klinični oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Klinični center Ljubljana,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana

⁷ Oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo, Splošna bolnišnica Ptuj, Potrčeva c. 23, 2250 Ptuj

⁸ Zasebna ambulanta za zdravljenje bolečine, ZD Ptuj, Potrčeva 19a, 2250 Ptuj

⁹ Oddelek za anesteziologijo in intenzivno terapijo, Splošna bolnišnica Izola, Polje 35 a, 6310 Izola

Izvodček

Izhodišča *Kronična bolečina je bolezen, ki bolniku zmanjša kakovost življenja zaradi telesne, duševne in socialne prizadetosti. Obravnavanje takega bolnika je usmerjeno v zdravljenje bolečine, izboljšanje zmogljivosti ob upoštevanju sočasne bolezni in možnosti zlorabe zdravil. Zdravljenje bolnika s kronično bolečino, ki ni posledica rakave bolezni, vključuje uporabo zdravil in drugih metod za lajšanje bolečine. Uporaba močnih opioidov je lahko koristna in učinkovita, ko je diagnoza bolečine jasna in zdravljenje poteka po priporočilih za zdravljenje kronične bolečine, ki ni posledica rakave bolezni.*

Ključne besede *kronična bolečina; zdravljenje; opioidi; usmeritve*

Abstract

Background *Chronic pain is a disease which reduces quality of life to the patients who suffer its physical, psychological and social consequences. Patient evaluation and management focus on pain symptoms, functional disabilities, comorbidity and medication use or overuse. Treatment of chronic pain patient involves a comprehensive approach using medications and nonmedical treatment. Opioids could be useful and effective when are based on clear pain diagnosis and are carried out on the recommendations for chronic noncancer pain treatment with opioids.*

Key words *chronic noncancer pain; treatment; opioids; guidances*

Uvod

Ključne točke:

Močni opioidi niso prva izbira za zdravljenje kronične nemaligne bolečine.

Nekateri bolniki s kronično nemaligno bolečino imajo lahko koristi od uporabe opioidov.

Pred odločitvijo o predpisovanju opioidov mora biti natančno opredeljena diagnoza bolečine in opravljen temeljit pregled anamnestičnih, kliničnih in zdravstvenih podatkov.

Bolnik mora biti psihično stabilen in brez podatkov o zlorabi učinkovin.

Bolnik in zdravnik se morata dogovoriti o načinu zdravljenja, ocenjevanju zdravljenja in pričakovanem izidu zdravljenja.

Pred dolgotrajnim zdravljenjem je potrebno obdobje testiranja učinka opioida.

Zdravilo izbire je učinkovina s počasnim sproščanjem.

Zdravljenje bolnika vodi in nadzoruje en sam zdravnik.

Zdravljenje z opioidi je le del zdravljenja kronične bolečine in se lahko zaključi iz različnih razlogov.

Dolgotrajna bolečina zmanjša kakovost življenja bolnika in njegove družine. Pomeni trpljenje, invalidnost, nezmožnost opravljanja dela, izgubo dohodka in skrb zaradi negotove prihodnosti. Bolniki se pogosto osamijo od družine in prijateljev, zapirajo se vase, temu pa sledijo depresija, razočaranje, zagrenjenost in samomorilne misli. Bolečina povzroča nespečnost, utrujenost, zmanjšano telesno dejavnost, slabše prehranjevanje in slabšanje imunskega sistema. Zaradi stalnih težav so bolniki odvisni od zdravstvene službe. Takšna kronična bolečina nima več biološke funkcije opozarjanja na bolezen in telesno spremembo. Predstavlja bolezen, ki jo moramo obravnavati kot vsa druga bolezenska stanja.¹⁻⁴

Kronična bolečina je ekonomski, socialni in družbeni problem. Po podatkih iz literature je bilo ugotovljeno, da je splošna prevalenca kronične bolečine v Evropi 35 %.⁵

Zdravljenje kronične bolečine močno obremenjuje zdravstveni sistem. Stroške zaradi kronične bolečine v nekaterih deželah primerjajo s stroški zaradi malignih bolezni ali bolezni srca in ožilja.⁶

Cilji zdravljenja kronične bolečine, ki ni posledica rakave bolezni, so zmanjšanje trpljenja, dostojno in celovitejšo dejavno življenje. Tak bolnik ima pred seboj normalno pričakovano življenjsko dobo, zato sta potrebna multidisciplinarni pristop k obravnavi bolečine in odgovorna ter strokovna odločitev o izbiri zdravljenja kronične bolečine. Posebno odgovorna in strokovna mora biti odločitev o začetku zdravljenja z opioidnimi analgetiki. Bolnik se mora strinjati s predlaganim načinom zdravljenja in v njem mora dejavno sodelovati. Izkušnje in znanje, pridobljeni pri lajšanju

bolečine z opioidnimi analgetiki pri malignih boleznih, se upoštevajo pri zdravljenju drugih kroničnih bolečin.

Številne študije dokazujejo učinkovitost opioidov pri lajšanju kronične bolečine, ki ni posledica rakave bolezni.⁷⁻¹⁶

Raziskave kažejo, da so opioidni analgetiki učinkoviti tudi pri lajšanju nevropatske bolečine.¹⁷⁻²⁰

Kljub temu obstajajo dileme o zdravljenju kronične bolečine, ki ni posledica rakave bolezni, z opioidi, povezane z neželenimi učinki zdravljenja, kot so vplivi na organske in kognitivne funkcije ter zasvojenost in toleranca.

Z raziskavami so ugotovili, da je večina teh dilem neupravičenih. Ugotovili so, da zdravljenje z opioidi nima učinka na normalno celično imunsko funkcijo in da so stranski učinki obvladljivi in minimalni ob pravilnem zdravljenju. Ugotovili so, da opioidi pri dolgotrajni stabilni uporabi bistveno ne vplivajo na kognitivno in psihomotorično funkcijo.²¹⁻²⁷

Nedorečeno vprašanje takšnega zdravljenja je upravljanje s stroji in vozili, delo z izpostavljenostjo poškodbam sebe in drugih ter sprejemanje pomembnih odločitev. Strokovne utemeljitve govorijo, da bolniki ob stabilnem zdravljenju nimajo spremenjenih psihofizičnih lastnosti, zakonodaja pa strogo prepoveduje navedene dejavnosti pri uporabi psihotropnih zdravil. S temi dilemami se soočajo tudi drugod po Evropi, kjer imajo različne pristope k iskanju rešitev: od zakonsko urejene pravice do opravljanja takšnih dejavnosti in do zgolj bolj ohlapnih priporočil.^{28, 29}

Številne dežele so že izdelale priporočila za zdravljenje kronične bolečine, ki ni posledica rakave bolezni z opioidi.³⁰⁻³⁷ Imamo tudi osnovna evropska priporočila.³⁵

Slovenska priporočila smo prilagodili našim razmeram ob upoštevanju svetovnih in evropskih splošnih priporočil. Priporočila vsebujejo pravilno izbiro primernih bolnikov, priporočila za uvajanje, vodenje, kontrolo in prenehanje zdravljenja z močnimi opioidi.

Definicija kronične bolečine

Kronična bolečina ni simptom, je bolezen, ki jo obravnavamo po strokovnih načelih.

Kronična bolečina je bolečina, ki ostaja tudi po tem, ko osnovni vzrok bolezni ali poškodbe izgine, ali kadar vzroka ni mogoče odstraniti. Lahko se nadaljuje neomejeno dolgo. Kronična bolečina izgubi svoj biološki smisel. Je patološka bolečina, ki ne pomeni samo ponavljajoče se ali dalj časa trajajoče akutne bolečine, temveč je sama po sebi bolezen.¹⁻³

Po časovni opredelitvi je kronična bolečina tista, ki traja več kot tri do šest mesecev.³⁸

Cilji zdravljenja kronične bolečine, ki ni posledica rakave bolezni z opioidi

Cilji zdravljenja kronične bolečine, ki ni posledica rakave bolezni, z opioidi so zmanjšanje bolečine, posledično boljše počutje in delovanje bolnika, pri kate-

rem drugi razpoložljivi načini zdravljenja niso bili učinkoviti. Boljše delovanje ne pomeni samo telesnega izboljšanja (možnost vrnitve na delovno mesto pri mlajših), pač pa tudi boljše duševno zdravje, izboljšanje družinskih in socialnih odnosov in manjšo obremenitev zdravstvenega sistema.

Cilji zdravljenja kronične bolečine, ki ni posledica rakave bolezni z opioidi, je lajšanje bolečine, boljše delovanje in s tem boljša kakovost življenja.

Priporočila za uporabo opioidov pri bolnikih s kronično bolečino, ki ni posledica rakave bolezni

Osnove teh priporočil so:

- pravilna izbira bolnika,
- načrt zdravljenja,
- razlaga zdravljenja bolniku in njegova privolitev,
- občasne kontrole,
- posvetovanje,
- medicinska dokumentacija,
- ujetje z zakonodajo o uporabi prepovedanih učinkovin.

Pravilna izbira bolnika

Pri bolniku naredimo anamnezo bolezni in opravimo celoten klinični pregled. Iz medicinske dokumentacije ugotovimo dosedanje načine zdravljenja, ki niso bili dovolj učinkoviti. Zabeležimo tudi druga spremljajoča bolezenska stanja, ki jih moramo pri zdravljenju z opioidi upoštevati.

Bolniki, primerni za zdravljenje z opioidi

Za zdravljenje z opioidi so primerni bolniki s srednje močno do močno bolečino, pri katerih so bili vsi drugi dostopni načini z interdisciplinarno obravnavo bolečine izčrpani in nezadovoljivi.

Za zdravljenje z opioidi so primerne tudi posebne skupine bolnikov s srednje močno in močno bolečino, kot so:

- bolniki v končni fazi bolezni;
- bolniki, preobčutljivi na druge učinkovine za lajšanje bolečine;
- bolniki, ki imajo ogrožujoče in neobvladljive neželene učinke drugih učinkovin za lajšanje bolečine;
- bolniki, ki zaradi spremljajočih bolezni ali zdravljenja ne smejo uporabljati drugih učinkovin za lajšanje bolečine;
- bolniki, ki dlje časa čakajo na operativno zdravljenje.

Srednje močna do močna bolečina

Srednje močna do močna bolečina je tista, ki jo bolnik označi z oceno 4 do 10 po vizualni analogni lestvici (VAS) ali kategorični številčni lestvici (NRS), oziroma kot srednje močno do močno bolečino po kategorični besedni lestvici.

Opioidno odzivni bolniki

Opioidno odzivnost ugotovimo z opioidnim testiranjem:

- bolečina se po opioidu zmanjša do blage in zmerno bolečine (VAS in NRS pod 4);
- bolečina se zmanjša vsaj za 30 do 50 % in ublaži se vsaj en senzorično disfunkcijski simptom, ob čemer se izboljša kakovost življenja (Calso³⁵).

Vsi drugi dosegljivi načini zdravljenja kronične bolečine so bili preizkušeni in so bili nezadovoljivi

Pri tem so zajeti:

- primerni farmakološki pristopi glede na mehanizem in vrsto bolečine;
- primerni nefarmakološki pristopi, metode fizikalne terapije, elektroterapija, akupunktura in psihoterapija;
- elektivne manj invazivne nevromodulacijske in nevrodestruktivne metode, ki so znanstveno utemeljene in dostopne.

Bolniki, ki so manj primerni za zdravljenje z opioidi

Za zdravljenje z opioidi so manj primerni:

- odvisniki kakršne koli vrste;
- bolniki, ki imajo hude značajske spremembe;
- bolniki, ki imajo neurejeno domače okolje;
- nosečnice.

Za vključitev takšnega bolnika v zdravljenje je nujno sodelovanje s specialistom za bolezni odvisnosti, psihologom, psihiatrom, z ginekologom porodničarjem in s socialnim delavcem.

Bolniki, ki so neprimerni za zdravljenje z opioidi

Za zdravljenje z opioidi niso primerni:

- bolniki, ki so preobčutljivi na opioidne učinkovine;
- bolniki, ki odklonijo ta način zdravljenja.

Načrt zdravljenja z močnimi opioidi

Načrt zdravljenja mora biti izdelan v pisni obliki in mora opredeliti cilje in načine zdravljenja. Načrt zdravljenja obsega tudi uvajanje, vodenje in prenehanje zdravljenja z opioidi. Zdravljenje z opioidi ne sme biti edini način in ni doživljenjsko zdravljenje bolečine.

Pojasnjevanje bolniku in njegova privolitev v zdravljenje z močnimi opioidi

Z bolnikom se pogovorimo o koristi in tveganju pri zdravljenju in mu razložimo:

- da so osnovni cilji in prednosti zdravljenja olajšanje bolečine, izboljšanje delovanja in s tem kakovosti življenja;
- delovanje učinkovine in možnost pojava neželenih učinkov;
- vpliv na psihofizične sposobnosti in sovplovanje drugih psihotropnih učinkovin;

- možnost, da se pojavijo telesna odvisnost, znaki odtegnitve pri nenadni prekinitvi zdravljenja in znaki tolerance;
- možnost pojava zasvojenosti;
- možnosti vpliva zdravila na plod;
- možnost vpliva zdravila na spolnost, presnovo in koncepcijo;
- nujnost dejavne vloge bolnika pri zdravljenju;
- načine nadzora zdravljenja;
- pomen pisne privolitve.

Občasne kontrole

Pri stabilnem in zadovoljivem lajšanju bolečine pri bolniku, ki v sklopu zdravljenja uporablja opioidne analgetike, izvajamo občasne kontrole. Ocenjujemo olajšanje bolečine, telesno dejavnost v vsakdanjem življenju, neželene učinke zdravila in vedenjske spremembe zaradi zdravila ter splošno kakovost življenja.

Posvetovanje

Zdravnik, ki je odgovoren za bolnika, se mora glede ocene stanja bolnika in doseganje cilja zdravljenja občasno posvetovati z zdravniki specialisti v protibolečinskih centrih. Svetujemo letno kontrolo bolnika pri specialistu za zdravljenje bolečine.

Zgodnje odkrivanje nepravilne uporabe opioidnih analgetikov

V primeru upravičenega suma na nepravilno uporabo zdravila je treba bolnika napotiti v center za boleznio odvisnosti. Znaki, ki najpogosteje kažejo na nepravilno uporabo zdravila, so:

- predčasni zahtevki za obnovitev zaloge zdravila;
- navajanje izgube zdravila;
- intoksikacija;
- neredne kontrole;
- uporaba drugih psihotropnih učinkovin.

Medicinska dokumentacija

Medicinska dokumentacija mora biti pregledna, dostopna in v skladu s sprejetimi navodili.

Ujemanje z zakonodajo o uporabi prepovedanih učinkovin

Lečeči zdravnik mora biti usposobljen za zdravljenje bolnika s kronično bolečino in mora poznati veljavno zakonodajo o uporabi opioidov.

Zdravljenje kronične bolečine, ki ni posledica rakave bolezni, z opiodi

Uvajanje zdravljenja

Zdravljenje z močnimi opiodi uvaja le en zdravnik, ki mora zdraviti v skladu s priporočili (Razpr. 1, Sl. 1). Prva izbira opioidnega analgetika so učinkovine iz skupine šibkih opioidov. Opioidno odzivnost ugotovimo s titriranjem peroralnih odmerkov kratkotrajno delujočih šibkih opioidov v nekaj dneh. Opioidno odzivnost lahko ugotavljamo tudi z učinkovinami s počasnim sproščanjem.³⁹ V bolnišnicah je možen tudi intravenski opioidni test.⁴⁰

Razpr. 1. Potek zdravljenja kronične bolečine, ki ni posledica rakave bolezni, z močnimi opiodi.

Kdo	Postopek	Trajanje	Kontrole
Uvajanje			
En sam zdravnik	ugotavljanje opioidne odzivnosti; uvajanje opioda, zdravljenje neželenih učinkov	4 tedne	1-krat tedensko ambulantno ali po telefonu
	po potrebi titriranje do priporočenega največjega odmerka - 120 mg morfina ali ekvivalenta, po potrebi rotiranje opiodov	1-3 mesece	
Vodenje			
En sam zdravnik	opiodi s počasnim sproščanjem peroralno ali transdermalno, prilagajanje odmerka stanju bolnika in morebitno zmanjševanje	do izboljšanja simptomov	1-krat mesečno, na 6 mesecev obsežnejši pregled
Algolog	ugotavljanje učinkovitosti zdravljenja in morebitni novi postopki		1-krat letno

Učinkovitost izbranega močnega opioda ugotavljamo:

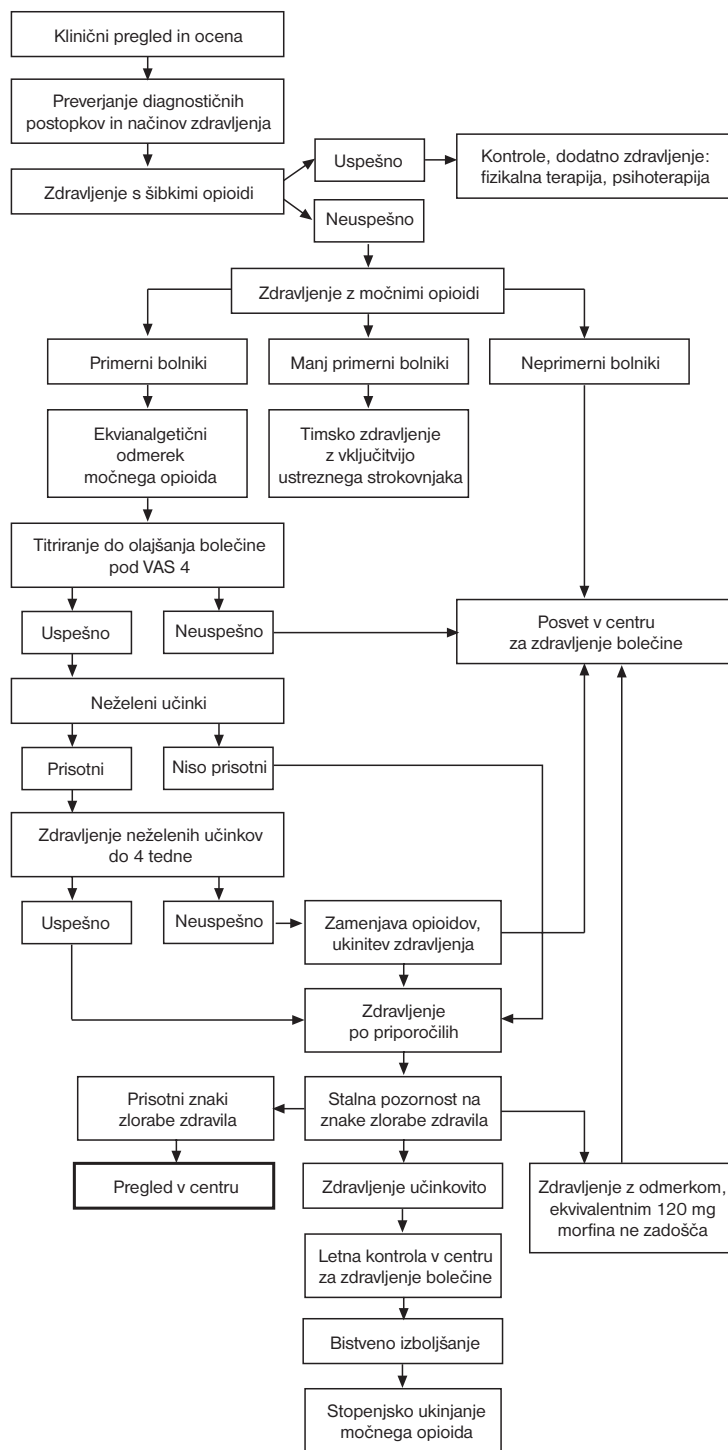
- s titriranjem opioidnega analgetika do učinka ali pojava neželenih učinkov ali priporočenega maksimalnega odmerka;
- če prvi opiod ni učinkovit, lahko poskusimo z izbiro drugega opioda;
- začnemo z ekvivalenčnim odmerkom prejšnjega opioda.

V primeru nezadostnega lajšanja bolečine z največjim priporočenim odmerkom šibkega opioda (tramadol 400 mg, dihidrokodoin 240 mg) uporabimo ekvivalenčni odmerek močnega opioda (Razpr. 2).

Razpr. 2. Ekvivalenčni odmerki opiodov za zdravljenje kronične bolečine, ki ni posledica rakave bolezni.*

					Največji priporočeni odmerki močnih opiodov
Šibki opiodi	dihidrokodoin mg, oralno	120	240		
	tramadol mg, oralno	150	300	450	
Močni opiodi	buprenorfin µg/h, transkutano	17,5 µg/h	35 µg/h	52,5 µg/h	70 µg/h
	fentanil TTS µg/h, transkutano	12,5 µg/h	25 µg/h	37,5 µg/h	50 µg/h
	hidromorfon mg, oralno	4	8	12	16
	metadon mg, oralno		15	20	25
	morfin mg, oralno	30	60	90	120
	oksikodon mg, oralno		30		60

* Učinkovine so razvrščene po abecednem redu.



Sl. 1. Algoritem zdravljenja kronične nemaligne bolečine z opioidi.

Močni opioid titriramo do učinkovite analgezije ali priporočenega maksimalnega odmerka. Za titriranje dodamo 30–50 % dnevnega odmerka predpisanega opioida. Cilj titriranja je zadovoljivo zmanjšanje bolečine in čim manj neželenih učinkov opioidov.

Če je zdravilo učinkovito, vendar povzroča neželene učinke (slabost, zaspanost), te učinke zdravimo. Če se bolnik strinja, nadaljujemo zdravljenje naslednje štiri tedne, kajti v tem času lahko neželeni učinki izginejo.

Pri motečih neželenih učinkih in slabem analgetičnem učinku izbranega močnega opioida lahko do trikrat poskusimo zdravljenje z drugimi opioidi.³⁹

Izbiramo opioida prilagajamo posameznemu bolniku in dostopnosti učinkovin.^{41–42}

V primeru učinkovitosti opioida nadaljujemo zdravljenje z učinkovino s počasnim sproščanjem v preizkusnem obdobju enega do treh mesecev.³⁹ V tem obdobju ugotovimo pravi odmerek opioida. Glede na dogovor delovne skupine SZZB je ustrezen odmerek tisti, ki ne sme presegati 120 mg morfina peroralno oziroma enakovrednega odmerka druge učinkovine. Če s tem odmerkom analgezija ni učinkovita, priporočamo pregled in posvet v ambulantni za zdravljenje bolečine.

Zdravljenje vzdržujemo izključno s peroralnim ali transdermalnim dajanjem učinkovin s počasnim sproščanjem.

Kronično bolečino, ki ni posledica rakave bolezni, zdravimo z opioidi s počasnim sproščanjem. Takšno zdravljenje ni edini način zdravljenja in traja, dokler ga bolnik potrebuje.

Na začetku zdravljenja bolnika kontroliramo enkrat tedensko, možni so tudi telefonski pogovori.

Pri bolniku ocenjujemo uspešnost zdravljenja z opioidi tako, da spremljamo naslednje kazalce:

- stopnja olajšanja bolečine in splošno počutje;
- neželeni učinki opioidov;
- funkcionalni status (telesna in psihosocialna dejavnost);
- spremenjeno vedenje zaradi opioidov.

Vodenje zdravljenja z močnimi opioidi

Zdravljenje bolečine z močnimi opioidi vodi en sam zdravnik v skladu s priporočili ali izbrani zdravnik po navodilih zdravnika, ki je zdravljenje uvedel.

Vodenje zdravljenja bolečine z močnimi opioidi mora biti razvidno iz natančne pisne dokumentacije o:

- a) uspešnosti lajšanja bolečine (bolnikova in zdravnikova ocena);
- b) pojavu neželenih učinkov;
- c) izboljšanju telesnega delovanja;
- č) izboljšanju psihosocialnega delovanja;
- d) nadzoru porabe zdravila;
- e) občasnih biokemičnih kontrolah;
- f) psihofizičnem testiranju bolnikov zaradi opravilne sposobnosti.

Zdravnik nadzoruje bolnika enkrat mesečno, obsežnejši pregled pa se opravi na šest mesecev.

Kadar se poveča bolečina zaradi dodatnih naporov, bolnik poleg močnega opioida uporabi le neopioide analgetike.

Prenehanje zdravljenja

Prenehanje zdravljenja kronične nemaligne bolečine z močnimi opioidi:

- zdravljenje ne olajša bolečine in ne izboljša delovanja bolnika;
- zdravilo povzroča neobvladljive neželene učinke;
- ni ustreznega sodelovanja med bolnikom in zdravnikom;
- ni potrebe po nadaljnjem zdravljenju.

Zdravljenje kronične nemaligne bolečine z opioidi pri vsakem bolniku prilagajamo stanju in stopnji bolečine s spreminjanjem odmerka zdravila.

Pri boljši učinkovitosti predpisane odmerke zmanjšujemo postopoma do ukinitve po shemi za preprečitev odtegnitvenega sindroma (Razpr. 3, 4).

Razpr. 3. Stopenjsko ukinjanje morfina s počasnim sproščanjem.

Čas	Odmerek
2 dni	50 % manjši odmerek
2 dni	25 % manjši odmerek
2 dni	≤ 30 mg

Zdravljenje kronične nemaligne bolečine z opioidi lahko ukinemo:

- če bolnik ne spoštuje dogovorjenih pogojev zdravljenja;
- če med zdravljenjem ne dosežemo izboljšanja simptomov in funkcionalnega stanja bolnika;
- če se pojavijo neobvladljivi neželeni učinki.

Če je treba jemanje opioidnega analgetika dokončno ukiniti, ga ukinemo stopenjsko, da preprečimo odtegnitveno reakcijo.⁴²

Zaključki

Slovensko združenje za zdravljenje bolečine je priporočila za zdravljenje kronične bolečine, ki ni posledica

ca rakave bolezni, pripravilo po vzoru drugih tovrstnih priporočil in izkušenj iz klinične prakse.

Priporočila so koristno vodilo vsem zdravnikom za izvajanje dobre klinične prakse pri zdravljenju bolnikov s kronično bolečino, ki ni posledica rakave bolezni.

Literatura

1. Niv D, Devor M. Chronic pain as a disease in its own right. Pain Practice 2004; 4: 179-81.
2. Bond M, Breivik H. Why pain control matters in a world full of killer diseases. Pain Clin Updates 2004; XII: 4.
3. Bond M, Breivik H. Pain relief as a human right. Pain Clin Updates 2004; XII: 5.
4. Siddall PJ, Cousins MJ. Persistent pain as a disease entity: Implications for clinical management. Anesth Analg 2004; 99: 510-20.
5. Harstall C, Ospina M. Pain Clin Update 2003; 11: 2.
6. Devor M, Wheeler S. Don't suffer in silence. EFIC Newsletter 2001; 10: 1-8.
7. Do-Quang-Cantagrel N, Wallace MS, Magnuson S. Opioid substitution to improve the effectiveness of chronic noncancer pain control: A chart review. Anesth Analg 2000; 90: 933-7.
8. France RD, Urban BJ, Keefe FJ. Long-term use narcotic analgesics in chronic pain. Soc Sci Med 1984; 19: 1379-82.
9. Portenoy RK. Chronic opioid therapy in nonmalignant pain. J Pain Symptom Management 1990; 5: S46-S62.
10. Portenoy RK. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. J Pain Symptom Management 1996; 11: 203-17.
11. Taub A. Opioid analgetics in the treatment of chronic intractable pain of non-neoplastic origin. In: Kitahata LM, Collins D, eds. Narcotic analgetics in anaesthesiology. Baltimore: Williams and Wilkins; 1982. p. 199-208.
12. Zenz M, Strumpf M, Tryba M. Long-term oral opioid therapy in patients with chronic non-malignant pain. J Pain Symptom Management 1992; 7: 69-77.
13. Passik SD, Weinreb HJ. Managing chronic non-malignant pain: overcoming obstacles to the use of opioids. Adv Ther 2000; 17: 70-83.
14. McQuay H. Opioids in pain management. Lancet 1999; 353: 2229-32.
15. Maier C, Hilderbrandt J, Klinger R, Heinrich-Eberl C, Lindena G. Morphine responsiveness, efficacy and tolerability in patient with chronic non-tumor associated pain-results of a double-blind placebo-controlled trial (MONTAS). Pain 2002; 97: 223-33.
16. Moulin D, Iezzi A, Amireh R, Sharpe WK, Boyd D, Merskey H. Randomized trial of oral morphine for chronic non-cancer pain. Lancet 1996; 347: 143-7.
17. DelleMijn P. Are opioids effective in relieving neuropathic pain? Pain 1999; 80: 453-62.
18. Watson CPN, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. Pain 2003; 105: 71-8.

Razpr. 4. Primeri stopenjskega ukinjanja močnih opioidov v zdravljenju kronične bolečine, ki ni posledica rakave bolezni.

Dan/opioid	Morfin 120 mg	Oksikodon 60 mg	Fentanil 50 µg/uro	Hidromorfon 16 mg	Buprenorfin 70 µg/uro	Metadon* 30 mg
1.	60 mg	40 mg	25 µg/uro	8 mg	35 µg/uro	20 mg
2.						
3.	40 mg	20 mg	12,5 µg/h	4 mg	17,5 µg/uro	15 mg
4.						
5.	20 mg					10 mg
6.						
7.	0	0	0	0	0	5 mg
						0

* Metadon ukinjamo bolj počasi.

19. Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E. Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006; 174(11): 1589–94.
20. Kalso E, Edwards JE, Moore A, McQuay HJ. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 372–80.
21. Palm S, Lehzen S, Mignat C, Steinmann J, Leimenstoll G, Maier C. Does prolonged treatment with sustained-release morphine tablets influence immune function? *Anesth Analg* 1998; 86: 166–72.
22. Porter J, Jick H. Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med* 1980; 302: 123.
23. Abs R, Verhelst J, Maeyaert J, Van Buyten JP, Opsomer F, Adriaensen H, et al. Endocrine consequences of long-term intrathecal administration of opioids. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2215–22.
24. Sabatowski R, Schwalen S, Rettig K, Herberg KW, Kasper SM, Radbruch L. Driving ability under long-term treatment with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 38–47.
25. Jamison RN, Schein JR, Vallow S, Ascher S, Vorsanger GJ, Katz UP. Neuropsychological effect of long-term opioid use in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 913–21.
26. Vallow S, Ascher S, Vorsanger GJ, Katz NP. Neuropsychological effects of long-term opioid use in chronic pain patients. *J Pain Symptom Manage* 2003; 26: 913–21.
27. Kress GH, Kraft B. Opioid medication and driving ability. *Eur J Pain* 2005; 9: 141–4.
28. Fishbain DA, Cutler RB, Rosomoff HL, Rosomoff RS. Are opioid-dependent/tolerant patients impaired in driving-related skills? A structured evidence-based review. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 559–77.
29. Canadian Pain Society. Use of opioid analgesics for the treatment of chronic non-cancer pain. A consensus statement and guidelines from the Canadian Pain Society. *Pain Res Manage* 1998; 3: 197–208.
30. Federation of State Medical Boards of US. Model guidelines for the use of controlled substances for the treatment of pain. Federation of State Medical Boards of the US, Inc. Eules, 1998.
31. Long SP. Pain subcommittee presents opioid and chronic pain guidelines to Medical Society of Virginia House of delegates at Annual Meeting. *ASRA News*, May 1998; 6–9.
32. Schug SA, Large RG. Opioids for chronic non-cancer pain. *Pain Clin Updates*. Seattle: IASP Press 1995. p. 1–4.
33. A consensus Statement from the American Academy of Pain medicine and American Pain Society. The use of opioids for the treatment of chronic pain. *Clin J Pain* 1997; 13: 6–8.
34. Recommendations for the appropriate use of opioids for persistent non-cancer pain. A consensus statement prepared on behalf the Pain Society, the Royal College of Anaesthetists, the Royal College of General Practitioners and the Royal College of Psychiatrists. Pain Society, 2004.
35. Kalso E, Allan L, Dellempijn P, Faura CC, Ilias WK, Jensen TS, et al. Recommendations for using opioids in chronic non-Cancer pain. *Eur J Pain* 2003; 7: 381–6.
36. Burk av opioidder ved behandling av langvarige non-maligne smertetilstander. Statens legemiddelverk; Oslo 2002. Dosegljivo na: www.legemiddelverket.no/
37. Användning av opioider vid långvarig icke-cancerrelaterad smärta. Rekommendation: Läkemedelsverket, Uppsala 2006. Dosegljivo na: www.lakemedelsverket.se/
38. Anon. Core curriculum for professional education in pain. IASP Press 1995.
39. Saltzman RT, Roberts MS, Wild J, Fabian C, Reder RF, Goldenheim PD. Can a controlled release oral dose form of oxycodone be used really as an immediate-release form for the purpose of titrating to stable pain control? *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 271–9.
40. Gustorff B. Intravenous opioid testing in patients with chronic non-cancer pain. *Eur J Pain* 2005; 9: 123–5.
41. Schofferman J. Long-term opioid analgesic therapy for severe refractory lumbar spine pain. *Clin J Pain* 1999; 15: 136–40.
42. 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: 1026–48.

Prispelo 2007-05-25, sprejeto 2007-06-11