

Sheme zdravljenja pri kronični bolečini in mehanizmi interakcij z analgetiki

Treatment algorithms in chronic pain and mechanisms of interactions with analgesics

Alenka Premuš Marušič

Povzetek: V prispevku so prikazani različni farmakoterapijski načini zdravljenja kronične bolečine. Bolečina je razdeljena na nevropatsko in nociceptivno, prikazani so algoritmi zdravljenja z zdravili za vsak tip bolečine posebej. Najpogosteje se za zdravljenje kronične bolečine uporabljajo neopioidni in opioidni analgetiki, ki so prikazani v preglednicah, kakor tudi odmerjanja, neželeni učinki in kontraindikacije. Mehanizmi interakcij analgetikov z drugimi terapevtskimi skupinami zdravil so prikazani za najpogostejše predpisane analgetike za zdravljenje kronične bolečine.

Ključne besede: kronična bolečina, analgetiki, algoritem zdravljenja bolečine, interakcije analgetikov

Abstract: This article summarizes different pharmacological treatments of chronic pain. Pain is divided on neuropathic and nociceptive, for each particular type of pain algorithms for drug treatment are shown. To treat chronic pain there are commonly used non-opioid and opioid analgesics, which are shown in the tables, as well as dosage, side effects and contraindications. The mechanisms of drug interaction with other drug treatment groups are presented for the most commonly prescribed analgesics for the treatment of chronic pain.

Keywords: chronic pain, analgesics, pain treatment algorithm, drug interactions of analgesics

1 Uvod

Kronična bolečina je eden izmed najbolj pogostih vzrokov za iskanje zdravniške pomoči. S kronično bolečino se sreča 20 do 50 odstotkov bolnikov v primarnem zdravstvu (1,2). Možnosti zdravljenja kronične bolečine delimo v šest glavnih kategorij: farmakološko zdravljenje, fizikalna medicina, vedenjska medicina, nevromodulacija, interventni pristopi, kirurški pristopi. Optimalni rezultati so pogosto posledica kombinacije različnih pristopov, predvsem usklajene multidisciplinarne skupine strokovnjakov, ki sodelujejo pri zdravljenju bolečine. Zdravilo ne sme biti edini cilj zdravljenja, vendar pa ga je potrebno ustrezno uporabiti, v povezavi z drugimi načini zdravljenja, za doseganje ciljev zdravljenja (3). Bolniki s kronično bolečino zahtevajo sprotne vrednotenje bolečine in izobraževanje. Popolna odsotnost bolečine po zdravljenju je redka, vendar tudi delni odgovor (npr. 30 % zmanjšanje bolečine) lahko klinično pomembno izboljša kakovost bolnikovega življenja (4).

2 Izbira ustreznega zdravila glede na tip bolečine

Farmakološki pristopi se najpogosteje uporabljajo pri zdravljenju kronične bolečine. Zdravila za zdravljenje bolečine delimo na več skupin:

neopioidni analgetiki, opioidi, alfa 2 adrenergični agonisti, antidepresivi, antiepileptiki in mišični relaksanti.

Za ustrezno analgezijo s čim manj neželenimi učinki zdravil je potrebna uporaba najnižjih učinkovitih odmerkov zdravil. Bolj kot visoki odmerki zdravil v monoterapiji se priporočajo različne kombinacije analgetikov v nižjih odmerkih. Vendar pa obstaja relativno malo študij glede vrednotenja kombinacij zdravil za kronično bolečino.

Pri bolnikih s kronično bolečino je pomembno sočasno ustrezno zdravljenje ostalih bolezni, ki jih ima bolnik. Še posebej hude depresije in kronične bolečine so pogosto v kombinaciji, obe bolezni je potrebno obravnavati in čim bolj povečati odziv na zdravljenje ali motnje (5).

Izbira ustreznega začetnega načina zdravljenja je odvisna od vzroka za bolečino in od vrste sindroma kronične bolečine. Zlasti je zato potrebno ločiti med nevropatsko in nociceptivno bolečino.

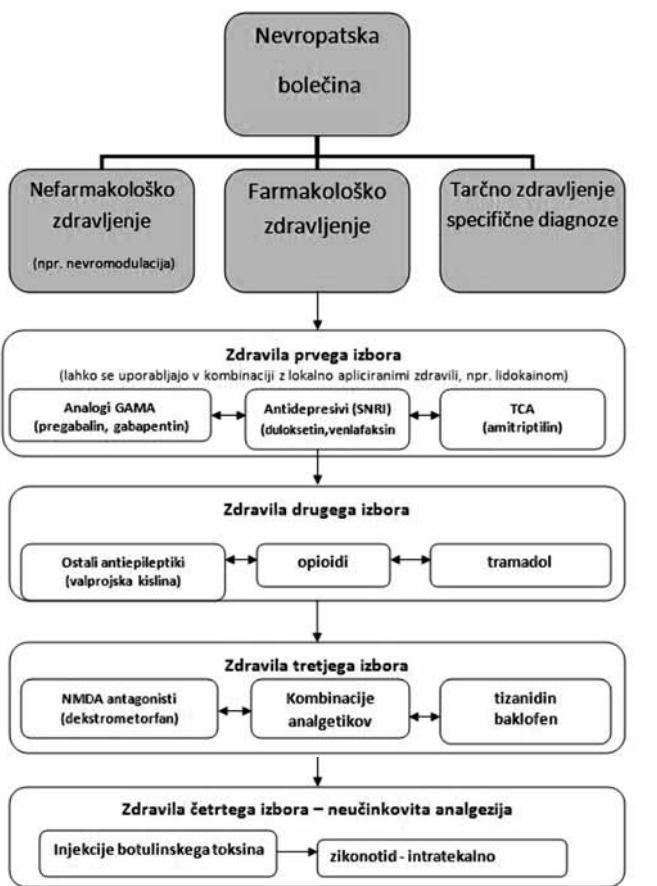
Nevropatska bolečina je posledica poškodbe ali patologije v živčnem sistemu, srečamo jo predvsem pri bolnikih s sladkorno boleznijo, postherpetično nevralgijo, možgansko kapjo, pri kroničnih ranah ipd.. Nociceptivno bolečino pa povzročajo dražljaji, ki ogrožajo ali povzročajo dejanske poškodbe tkiva, pogosto je posledica kostno-mišičnih poškodb, vnetja ali mehansko / tlačnih poškodb. Temeljna načela

zdravljenja bolečine je podala Svetovna zdravstvena organizacija v obliki tristopenjske lestvice. Analgetike v tej lestvici se izbira glede na jakost in vrsto bolečine ter glede na vzrok za bolečino. Zdravila se uvaja stopenjsko. Najprej se uvajajo neopioidi, ki jih, če ne zadostujejo, zamenjajo ali pa se jim doda šibke opioide. Če šibki opioidi ne zadostujejo, se jih zamenja z močnimi. Na vseh stopnjah zdravljenja bolečine pri nevropatski bolečini se uporabljajo še dodatna zdravila za zdravljenje nevropatske bolečine (6).

3 Zdravljenje z analgetiki pri nevropatski bolečini

Izbira zdravila prvega izbora za zdravljenje nevropatske bolečine temelji na mnogih dejavnikih kot so: patofiziologija bolečine, sočasne bolezni (npr. diabetes, kardiovaskularne bolezni), interakcije z drugimi zdravili, farmakokinetika / farmakodinamika in možnost neželenih učinkov zdravil.

Pri večini bolnikov začetno zdravljenje vključuje bodisi antidepresive (triciklični antidepresivi ali selektivni zaviralci prevzema serotonina - SSRI) ali analoge gama-aminomaslene kisline (gabapentin in pregabalin), z dodatno lokalno terapijo (npr. lidokain), ko je bolečina lokalizirana. Gabapentin je učinkovit za zdravljenje postherpetične nevralgije in boleče diabetične nevropatije. Pregabalin lahko zagotovi analgezijo hitreje kot gabapentin, vendar lahko povzroča evforijo in je zato potrebna previdnost pri uporabi (7,8). Opioidi in tramadol so druga linija zdravil za zdravljenje nevropatske bolečine za večino bolnikov. Pogosto je potrebno kombinirano zdravljenje, ker se manj kot polovica bolnikov z nevropatsko bolečino odzove na eno samo učinkovino (9). Opioidi se vse bolj uporabljajo za kronično bolečino, vendar pa bi morali biti rezervirani za izbrane bolnike z zmerno do hudo kronično bolečino, pri katerih bolečina negativno vpliva na kakovost življenja. Pred začetkom kronične opioidne terapije je potrebno oceniti tveganja in koristi zdravljenja za posameznega bolnika, ki temeljijo na zgodovini, fizičnem pregledu in oceni tveganja za zlorabo ali odvisnost. Nekateri neželeni učinki opioidne terapije (sedacija in zmedenost) so lahko prehodnega značaja in izginejo kljub nadaljevanju zdravljenja. Glavni neželeni učinek zdravljenja z opioidi je zaprtje.



SNRI = selektivni zaviralci privzema noradrenalina, GAMA = gama-aminomaslena kislina, TCA = triciklični antidepresivi, NMDA = N-metil-D-aspartat

Algoritem 1: Nevropatska bolečina – Farmakološki pristop

Algorithm 1: Neuropathic pain – Pharmacologic approach

Preglednica 1: Priporočila za zdravljenje z nekaterimi zdravili, omenjenimi v algoritmu 1 (opioidni in neopioidni analgetiki so omenjeni posebej v Preglednicah 2 in 3).

Table 1: Recommendations on treatment with certain drugs mentioned in Algorithm 1 (non-opioid analgesics and opioids are mentioned separately in Tables 2 and 3).

Zdravilna učinkovina	Priporočeno odmerjanje	Največji dnevni odmerek
pregabalin	75 mg do 150 mg na 12 ur	600 mg
gabapentin	300 mg na 8 ur	3600 mg
duloksetin	60 mg 1x na dan	120 mg
venlafaksin	75 mg 1x na dan	225 mg
amitriptilin	10 mg 3x na dan	300 mg
valprojska kislina	1000mg na 1x na dan	3000 mg
dekstrometorfan	15ml (20mg) sirupa 3x na dan	45ml
tizanidin	2-4mg 3x na dan	36 mg
baklofen	10-25mg 3x na dan	80 mg

Opioidi, ki so primerni za zdravljenje nevropatske bolečine so prikazani v Preglednici 2.

EFNS smernice za zdravljenje bolnikov z nevropatsko bolečino so bile posodobljene leta 2010 (10,11). Glede na omejitve razpoložljivih virov se priporočila za farmakološko zdravljenje nevropatske bolečine razlikujejo med seboj. Vendar obstaja splošno soglasje o zdravlilih, ki so dokazano učinkovita in jih je treba upoštevati za prvo ali drugo linijo zdravljenja (12) (Algoritem 1, Preglednica 1).

4 Zdravljenje z analgetiki pri nociceptivni bolečini

V nasprotju z nevropatsko bolečino, je farmakološki pristop k nociceptivni bolečini najprej brez narkotične in opioidne analgezije. Zdravila se uporabljajo v povezavi z nefarmakološkimi načini zdravljenja bolečine (Algoritem 2).

Kadar je potrebna farmakoterapija, se paracetamol priporoča kot prva linija zdravljenja bolečine, povezane z osteoartritisom (13,14) in kronično bolečino v križu (15). Vendar pa je paracetamol manj učinkovit kot nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) (16,17) in je lahko hepatotoksičen pri odmerkih nad 4 g na dan (18). Zato je alternativno zdravilo za prvo linijo zdravljenja peroralni NSAID, ki je učinkovit za blago

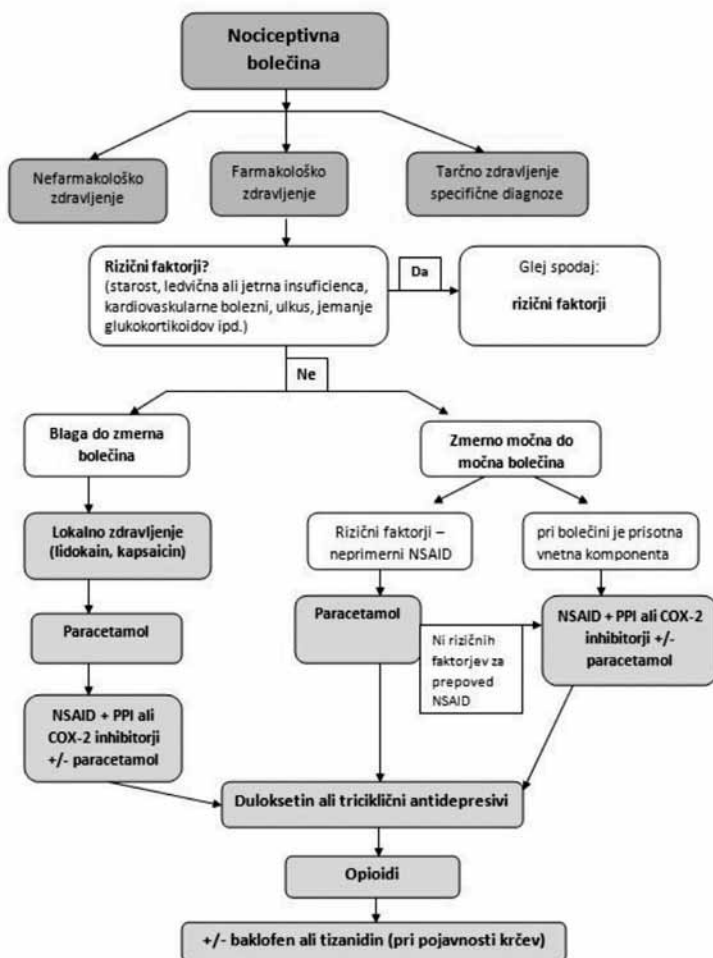
do zmerno kronično bolečino v križu ali osteoartritis (19,20). Obstaja veliko NSAID, med katerimi lahko izbiramo (Preglednica 3).

5 Mehanizmi interakcij analgetikov (21)

5.1 Nesteroidni antirevmatiki (NSAID)

NSAID in SSRI

Med NSAID in SSRI -ji je znana farmakodinamična interakcija. Ob sočasni kombinaciji se poveča verjetnost za gastrointestinalne krvavitve. NSAID zavirajo delovanje encima ciklooksigenaze (COX) in s tem sintezo prostaglandinov, koncentracija prostaglandinov se zmanjša tudi v želočni sluznici. Gastroprotektivni učinek prostaglandinov se zmanjša. Razlika je med različnimi NSAID v tem, ali bolj zavirajo ciklooksigenazo-2 (COX-2) ali ciklooksigenazo-1 (COX-1). Nekateri NSAID (npr. acetilsalicilna kislina) delujejo neposredno na agregacijo trombocitov, saj zavirajo predvsem COX-1 in s tem nastajanje tromboksana A2 v trombocitih, zato je agregacija trombocitov inhibirana. Spet drugi NSAID (npr. naproksen) pa delujejo v večji meri na COX-2 in s tem na zmanjšano sintezo



Rizični faktorji:

- Kronična ledvična insuficienca, starost nad 65 let - izogibanje NSAID in COX/2 inhibitorjem!
- Peptični ulkus, jemanje glukokortikoidov - izogibanje NSAID!
- Jetna insuficienca - izogibanje NSAID, COX-2 inhibitorjem in paracetamolu, zdravilo prvega izbora je duloksetin ali TCA!
- Kardiovaskularne bolezni - potrebni so najnižji odmerki NSAID, svetuje se naproksen.

NSAID = nesteroidni antirevmatiki, COX-2 = ciklooksigenaza-2, TCA = triciklični antidepresivi, PPI = inhibitor protonske črpalke

Algoritem 2: Nociceptivna bolečina – farmakološki pristop

Algorithm 2: Nociceptive pain - Pharmacologic approach

Preglednica 2: Opioidni analgetiki
Table 2: Opioid analgesics

Učinkovina	Primeri odmerjanja (odrasli)	Največji dnev. odmerek	Primeri odmerjanja (otroci)	Največji dnev. odmerek	NN T	Nekatere kontraindikacije, posebna opozorila, neželeni učinki in previdnostni ukrepi
paracetamol + tramadol	PO: 1-2 tbl. na 6 ur	8 tablet	PO: >12 let isto kot odrasli	8 tablet	2,6	Kontraindikacije: preobčutljivost na tramadol, interakcije z alkoholom, uspavali, analgetiki, antiemetiki (Kytril, Zofran), psihotropnimi snovmi, inhibitorji MAO, nosečnost in dojenje Neželeni učinki: slabost, bruhanje, omotica, suha usta, parestezije, tremor, depresija dihanja, konvulzije
tramadol	PO ali PR: 50 mg na 6 ur ali 100mg na 12 ur IV: 100-400 mg v počasni infuziji (npr. 24-urni)	400 mg	PO: 1-2 mg/kg TT na 6 ur IV: 1-2 mg/kg TT na 6 ur (>10 kg TT ali >1 leto)	6 mg/kg TT na dan	4,8	
piritramid	IV počasni: 3 mg titriramo glede na bolečino, ponovimo čez 4-6 h	-	IV počasni: 0,5-1 mg titriramo glede na bolečino, ponovimo čez 4-6 h	-	-	Kontraindikacije: preobčutljivost na zdravilo, nosečnost in dojenje Neželeni učinki: sproščanje histamina, hipotenzija, bronhospazem, slabost, bruhanje, pruritus, disforija Pazi na sedacijo bolnika (nevarnost depresije dihanja)
morfin	PO: 0,2-0,3 mg/kg TT na 4-6ur IV počasni: 2,5-15 mg na 4-6ur	-	PO: 0,2-0,3 mg/kg TT na 4-6 ur IV počasni: 0,05-0,1 mg/kg TT na 4-6 ur	15 mg	-	Kontraindikacije: preobčutljivost na zdravilo, jetna insuficienca, astma, otroci, nosečnice Neželeni učinki: zaprtje, slabost, bruhanje, omotica
hidromorfon	PO: 8 mg na 24 ur (oblika s podaljšanim sproščanjem), 4 mg na 12 ur	-	-	-	-	Kontraindikacije: preobčutljivost na zdravilo, jetna insuficienca, astma, otroci, nosečnice Neželeni učinki: zaprtje, slabost, bruhanje, omotica
oksikodon	PO: 10 mg na 12 ur	400 mg	-	-	-	Kontraindikacije: poškodbe glave, paralitični ileus, KOPB, astma, jetna ali ledvična odpoved, nosečnost, ne priporoča se 24 ur pred in po operaciji Neželeni učinki: omotica, glavobol, zmedenost, zaprtje, slabost, bruhanje, pruritus
fentanil	Oblži: 25µg/h, menjava obliža na 72 ur	-	Oblži: od 2-16 let – 12 µg/h (glede na predhodo zdravljenje se odmerek prilagodi)	-	-	Kontraindikacije: preobčutljivost na zdravilo, bradikardije, huda jetna insuficienca, nosečnost in dojenje Neželeni učinki: omotica, slabost, bruhanje, zaprtje, pordelost kože
buprenorfin	Oblži: 35µg/h, menjava obliža na 96 ur	-	-	15 mg	-	Kontraindikacije: preobčutljivost na zdravilo, huda jetna insuficienca, otroci in mladoštniki, nosečnost, dojenje Neželeni učinki: omotica, slabost, bruhanje, zaprtje, pordelost kože, srbenje

PO = per os, PR = rektalno, IV = intravensko, IVI = intravenska infuzija, PCA = patient controlled epidural analgesia
Povzeto po SmPC-jih zdravil iz BPZ (www.zdravila.net) (22)

Preglednica 3: Neopioidni analgetiki

Table 3: Non-opioid analgesics

Učinkovina	Primeri odmerjanja (odrasli)	Največji dnev. odmerek	Primeri odmerjanja (otroci)	Največji dnev. odmerek	NN T	Nekatere kontraindikacije, posebna opozorila, neželeni učinki in previdnostni ukrepi
paracetamol	PO ali PR ali IVI: 500-1000 mg na 4-6 ur	4000 mg (8 tablet)	PO ali PR ali IVI: 15 mg/kg TT na 6 ur	60 mg/kg TT na dan	3,5	• Kontraindikacije: huda jetna odpoved, hemolitična anemija • Neželeni učinki: okvara jeter pri predoziranju • Analgetik izbora <1 leto, v nosečnosti, med dojenjem
metamizol	PO: 500 mg na 6ur IV: 500-1000 mg na 6 ur	PO: 4000 mg IV: 5000 mg	IV: 15 mg/kg TT na 6 ur (>10 kg TT ali > 1 leto)	60 mg/kg TT na dan	1,6	
ibuprofen	PO: 200-400 mg na 4-6ur	3200 mg	PO: 5 mg/kg TT na 6 ur (>12 let)	40 mg/kg TT na dan	2,5	• Kontraindikacije: preobčutljivost na aspirin, paracetamol, druge nesteroidne antirevmatike, astma, ulkus prebavil, krvavitve, huda jetna ali ledvična odpoved, hudo srčno popuščanje
diklofenak	PO: 75 mg na 12ur PR: 50 mg na 8ur	150 mg	PO: 1 mg/kg TT na 8 ur (>10 kg TT ali > 1 leto) PR: 1 mg/kg TT na 8 ur	3 mg/kg TT na dan	2,6	• Neželeni učinki: gastrointestinalna, krvavitve, bronhospazem, tinitus, hipervolemija, inhibicija trombocitov
diklofenak + orfenadrin	IVI: 75mg naj	steče v 2	urah vsakih 12	ur 150mg -	- -	• Ibuprofen ima najboljši profil stranskih učinkov med NSAID, primerljiv s paracetamolom ali metamizolom. • Uporabo posebej v zadnjem trimesečju nosečnosti in med dojenjem odsvetujemo (med dojenjem lahko ibuprofen)
naproksen	PO: 375 mg na 4-6 ur ali 500 (550) mg na 12 ur	1650 mg	PO: 2,5-5 mg/kg TT na 8-12ur (>13 kg TT)	15 mg/kg TT na dan	2,7	
etorikoksib	PO: 60 mg na 24 ur	120 mg	-	-	-	• Kontraindikacije: huda jetna ali ledvična odpoved, hudo srčno popuščanje, kardiovaskularne bolezni, otroci mlajši od 16 let, akutna krvavitev v prebavilih, nosečnost in dojenje • Neželeni učinki: prebavne motnje, omotica, palpitacije, utrujenost, zvišana ALT, AST, zvišan krvni tlak

PO = peroralno, PR = rektalno, IV = intravensko, IVI = intravenska infuzija, PCA = patient controlled analgesia, PCEA = patient controlled epidural analgesia

Povzeto po SmPC-jih zdravil iz BPZ (www.zdravila.net) (22)

prostaglandinov. Neželeni učinki so lahko predvidljivi z natančnejšim poznavanjem delovanja posameznih NSAID na COX-1 ali COX-2. SSRI – ji so zaviralci privzema serotonina (5-HT). Serotonin sistemsko povečuje agregacijo trombocitov. Trombociti sami niso sposobni sintetizirati serotonina, zato ga prevzemajo iz krvi. SSRI-ji zmanjšajo koncentracijo serotonina v krvi, zato je lahko okvarjena agregacija trombocitov.

NSAID in antikoagulantna zdravila

Med NSAID in antikoagulantnimi zdravili je znana farmakodinamična interakcija.

Antikoagulantna zdravila delujejo na različnih nivojih. Tako antagonisti vitamina K, kot tudi dabigatran, rivaroksaban in druga antikoagulantna zdravila vplivajo na zmanjšano koagulacijo krvi. V kombinaciji z NSAID je verjetnost za nastanek krvavitev povečana.

NSAID in ostala zdravila

Zdravila, pri katerih je pomembna previdnost oz. se kombinacija z NSAID odsvetuje so še ciklosporin, litij in vorikonazol.

5.2 Tramadol

Tramadol in močni inhibitorji Cyp3A4

Tramadol je substrat na Cyp3A4, zato na koncentracijo tramadola v plazmi lahko vplivajo Cyp3A4 inhibitorji ali induktorji. Pomembna farmakokinetična interakcija na nivoju metabolizma je prisotna pri sočasnem jemanju predvsem močnih inhibitorjev, kot so klaritromicin, ketokonazol, vorikonazol idr. Zdravilne učinkovine iz skupine močnih inhibitorjev Cyp3A4 upočasnijo metabolizem tramadola, s tem se koncentracija tramadola v plazmi poviša in večja je verjetnost za pojav neželenih učinkov.

Tramadol in SSRI

SSRI-ji lahko zvišajo nevroekscitatorni in epileptični učinek tramadola. Tramadol lahko zviša serotonergični učinek SSRI, večja je verjetnost za pojav serotoninskega sindroma (prekomerno potenje, mioklonus, drgetanje).

Pri kombinaciji tramadola z SSRI prihaja do farmakodinamične interakcije, tako tramadol kot SSRI imajo lastnosti serotoninskih agonistov.

5.3 Opioidni analgetiki

Opioidni analgetiki in močni inhibitorji Cyp3A4

Pri opioidnih analgetikih so farmakokinetične interakcije z ostalimi zdravili odvisne predvsem od metabolizma posameznih opioidov. Pomembna je interakcija med opioidi in močnimi inhibitorji Cyp3A4, ki lahko z zaviranjem metabolizma zvišajo koncentracijo opioidov v plazmi. Opioidi, ki se metabolizirajo preko Cyp3A4 so npr. fentanil, sufentanil, alfentanil in oksikodon. Ker se že ob majhnih dvigih koncentracije fentanila v plazmi lahko pojavijo hudi neželeni učinki, katerih posledica je lahko smrtno nevarna respiratorna depresija, je potrebno bolnike še posebno spremljati, če že ni mogoča zamenjava terapije.

Opioidi in mešani opioidni agonisti/antagonisti

Zdravilne učinkovine, ki delujejo kot mešani opioidni agonisti/antagonisti, zmanjšujejo terapevtski učinek opioidov, saj tekmujejo za enaka

receptorska mesta. Potrebna je pozornost in morda ukinitve mešanega opioida v primeru, ko pri bolniku ni dosežena zadostna analgezija. Mešani opioidni agonisti/antagonisti so učinkovine: buprenorfin, pentazocin, butorfanol, nalbufin.

Opioidi (podskupina: derivati fenilpiperidina) in MAO inhibitorji

Opioidi, pri katerih je ta interakcija lahko klinično pomembna, so predvsem fentanil in njegovi derivati, ki imajo fenilpiperidinsko strukturo (fentanil, alfentanil, sufentanil, remifentanil). Pri kombinaciji pride do resnega in nepredvidljivega potenciranja opioidnih analgetikov. Fenilpiperidinski opioidi zvišajo serotonergični učinek MAO inhibitorjev, velika je verjetnost pojava serotoninskega sindroma. Najpogostejše uporabljani MAO inhibitorji pri nas sta razagilin in selegilin. Pomembno je opozoriti tudi na antibiotik širokega spektra linezolid, ki se pri nas vedno bolj uporablja. Linezolid je namreč reverzibilen, neselektiven zaviralec encima monoaminooksidaze in enako vstopa v močne interakcije s fenilpiperidinskimi opioidi.

6 Zaključek

Pri bolniku s kronično bolečino dosežemo najboljše rezultate z različnimi pristopi zdravljenja (farmakološki, fizikalni, vedenjski, nevromodulacija ter intervencijski pristopi). Zdravljenje kronične bolečine se razlikuje pri nevropatski in nociceptivni bolečini. Zdravilo ne sme biti edini cilj zdravljenja, vendar kadar je potrebno, mora biti predpisano v skladu s smernicami za zdravljenje kronične bolečine, v ustreznem odmerku in odmernem intervalu za vsakega bolnika. Za določena zdravila, ki se predpisujejo za zdravljenje bolečine, so postavljene omejitve predpisovanja s strani Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije, ki jih je potrebno upoštevati.

Mehanizmi interakcij med analgetiki so različni. Veliko interakcij z analgetiki je možno predvideti. Obstajajo pa izjeme tudi pri analgetikih, za katere je potreben natančen pregled terapije z zdravili, če menimo, da je spremenjen terapevtski učinek zdravila lahko posledica interakcije med zdravili.

7 Literatura

1. Elliott AM, Smith BH, Penny KI, et al. The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999; 354:1248.
2. Gureje O, Von Korff M, Simon GE, Gater R. Persistent pain and well-being: a World Health Organization Study in Primary Care. *JAMA* 1998; 280:147.
3. Institute for Clinical Systems Improvement. Health care guideline: Assessment and management of chronic pain. Fourth edition November 2009. http://www.icsi.org/pain_chronic_assessment_and_management_of_14399/pain_chronic_assessment_and_management_of_guideline.html (Accessed on December 09, 2010).
4. Farrar JT, Young JP Jr, LaMoreaux L, et al. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001; 94:149.
5. Arnow BA, Hunkeler EM, Blasey CM, et al. Comorbid depression, chronic pain, and disability in primary care. *Psychosom Med* 2006; 68:262.
6. WHO Guidelines. Cancer Pain Relief (2nd Edition). World Health Organisation. Geneva. 1996
7. Moore RA, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3:CD007938.
8. Chou R, Carson S, Chan BK. Gabapentin versus tricyclic antidepressants for diabetic neuropathy and post-herpetic neuralgia: discrepancies between direct and indirect meta-analyses of randomized controlled trials. *J Gen Intern Med* 2009; 24:178.

9. Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain. *BMJ* 2009; 339:b3002.
10. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2006; 13:1153.
11. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010; 17:1113.
12. O'Connor AB, Dworkin RH. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am J Med* 2009; 122:S22.
13. Zhang W, Doherty M, Leeb BF, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; 66:377.
14. Zhang W, Moskowitz RW, Nuki G, et al. OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis, Part II: OARSI evidence-based, expert consensus guidelines. *Osteoarthritis Cartilage* 2008; 16:137.
15. Chou R, Qaseem A, Snow V, et al. Diagnosis and treatment of low back pain: a joint clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Pain Society. *Ann Intern Med* 2007; 147:478.
16. Lee C, Straus WL, Balshaw R, et al. A comparison of the efficacy and safety of nonsteroidal antiinflammatory agents versus acetaminophen in the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis. *Arthritis Rheum* 2004; 51:746.
17. Towheed TE, Maxwell L, Judd MG, et al. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; :CD004257.
18. Watkins PB, Kaplowitz N, Slattery JT, et al. Aminotransferase elevations in healthy adults receiving 4 grams of acetaminophen daily: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:87.
19. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slørdal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004; 329:1317.
20. Fendrick AM, Greenberg BP. A review of the benefits and risks of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the management of mild-to-moderate osteoarthritis. *Osteopath Med Prim Care* 2009; 3:1.
21. Podatkovna baza Lexi-Comp Online, pridobljena iz spletne strani januarja 2012: <http://www.uptodate.com/online/content/drugInteraction.do>
22. Baza podatkov o zdravilih, pridobljena iz spletne strani januarja 2012: www.zdravila.net

**Oncology
Trusted Generics: Total Care**

The Fresenius Kabi oncology portfolio

- Devices, i.v. solutions and drugs
- Parenteral and enteral nutrition
- Compounding services and home care

Safety in the pharmacy

- Colour safety concept extended to generic oncology portfolio
- Clear, safe and easily understandable system

Controlling the supply chain, bringing value

- State of the art production facilities and processes
- Audited and approved by international regulatory bodies including the FDA, MHRA, WHO and TGA

Enhancing data provision

- Dedicated oncology research and development ensures high quality products

Total Cancer Care

FRESENIUS KABI
caring for life

Zastopnik za Slovenijo:
Medias International d.o.o.,
Trgovanje in trženje z medicinskim materialom
Leskoškova cesta 9D, 1000 Ljubljana, Slovenija
Tel.: 01/ 52 02 300, Faks: 01/ 52 02 495
www.medias-int.si, info@medias-int.si

medias
international