

Neželeni učinki analgetikov in prilagajanje protibolečinskega zdravljenja

Side effects of analgesics and titration of pain management

Maja Jošt

Povzetek: Pri obvladovanju bolečine je ključnega pomena dobra opredelitev vrste in intenzitete bolečine, kot tudi izbira najbolj primerne analgetike in pozornost pri obravnavi neželenih učinkov. Analgetiki neopioidnega tipa so po učinkovitosti med seboj bolj primerljivi, zato jih pogosto izbiramo na osnovi varnostnega profila pri posameznem bolniku. Analgetiki opioidnega tipa se po učinkovitosti med seboj razlikujejo, varnostni profil pa je bolj ali manj podoben.

Ključne besede: bolečina, neželeni učinki, NSAR, paracetamol, opiodi

Abstract: The most important parameters when appropriate control of the pain is desired are description of the pain, the timing and location, the choice of an appropriate analgesic and consideration of side effects. Nonopioid analgesics are comparable due to efficacy, so their choice is mostly based on a drug safety profile. On the other hand, opioid analgesics differ in terms of efficacy and have more or less the same safety profile.

Key words: pain, side effects, NSAID, acetaminophen, opioids

1 Uvod

Obvladovanje bolečine je zelo zahtevno, saj temelji na subjektivni oceni in toleranci posameznega bolnika. Izkušnje strokovnjakov pri uporabi analgetikov so ključnega pomena za dobro vodenje bolečine. Vendar pa je pravih randomiziranih kliničnih študij, ki bi podprle izkustveno zdravljenje, zelo malo (1). Še manj pozornosti je posvečene prepoznavi in obravnavi neželenih učinkov. Prav neželeni učinki so poleg neučinkovitega obvladovanja bolečine najpogostejši razlog za zamenjavo analgetika. Nekateri neželeni učinki so le prehodnega značaja, s čimer moramo seznaniti bolnika, če želimo, da ne izgubi zaupanja v zdravljenje (2).

Neželeni učinki so definirani kot »škodljiva in nenamerna reakcija, do katere lahko pride pri odmerkih, ki se pri ljudeh ali živalih običajno uporabljajo za preprečevanje, diagnosticiranje ali zdravljenje bolezni ali za ponovno vzpostavitev, izboljšanje ali spremembo fiziološke funkcije« (3). Podatkov o pogostosti neželenih učinkov analgetikov v Sloveniji je malo, vendar nakazujejo, da so nesteroidni antirevmatiki in aspirin pogosto med tistimi zdravili, pri katerih je bila zaradi neželenih učinkov potrebna obravnavna v urgentni internistični ambulanti oziroma je bila potrebna hospitalizacija (4, 5).

Še bolj redka so poročila o zapletih pri zdravljenju z analgetiki. Tramadol je zelo visoko na seznamu namernih in nenamernih zastripitev z zdravili

(6). Močnih analgetikov opioidnega tipa ne zasledimo na nobenem od zgoraj omenjenih poročil.

Zaradi pogostosti obravnave bolečine v osnovnem zdravstvu (2), je namen prispevka na podlagi literature (1, 7, 8, 9) predstaviti prepoznavanje in obravnavo najbolj pogostih neželenih učinkov analgetikov ter osnove za prilagajanje zdravljenja.

2 Neželeni učinki analgetikov neopioidnega tipa (NSAR, paracetamol, aspirin)

GIT krvavitve, razjede in perforacije

Najpogostejši neželeni učinek nesteroidnih antirevmatikov in acetilsalicilne kisline so gastrointestinalne motnje, kot so nelagodje, slabost, driska in občasno krvavitve in razjede. Poškodbe gastrointestinalnega trakta (GIT) nastanejo tako zaradi lokalnega kot tudi sistemskega učinka NSAR na sintezo prostaglandinov (10). Vsi NSAR lahko povzročijo resne poškodbe GIT, zlasti pri starejših bolnikih, pri čemer naj bi selektivni inhibitorji COX-2 in ibuprofen predstavljali najmanjše tveganje za tovrstne zaplete.

Priporočila navajajo, da pri zdravljenju bolečine zaradi velikega tveganja za krvavitve ni varno uporabljati več peroralnih NSAR naenkrat, prav tako ne kombinacije acetilsalicilne kisline in NSAR, če to ni res nujno potrebno. NSAR so kontraindicirani pri aktivni razjedi želodca, neselektivni NSAR pa tudi ob predhodnih razjedah. (11)

Bolnikom, ki prejemajo NSAR in imajo visoko tveganje za GIT krvavitve (starejši, razjede na želodcu v preteklosti, ostala zdravila, ki povzročajo krvavitve iz GIT, ...), je smiselno dodati v terapijo inhibitor protonske črpalke v preventivnih odmerkih (11).

NSAR in neželeni učinki na srce in ožilje

COX-2 selektivni inhibitorji so povezani z večjim tveganjem za trombotične dogodke (npr. miokardni infarkt, možganska kap). Prednostno naj bi se predpisovali le pri bolnikih, pri katerih je večje tveganje za GIT krvavitve in po natančni oceni kardiovaskularnega tveganja.

Do kardiovaskularnih dogodkov sicer lahko pride tudi ob uporabi neselektivnih NSAR, ob kratkotrajni uporabi in pri bolnikih brez dejavnikov tveganja. Zlasti to velja za diklofenak (150 mg dnevno) in ibuprofen (2,4 g dnevno). Z nižjim tveganjem sta povezana naproksen (1g dnevno) in ibuprofen (1,2 g dnevno) (11).

NSAR in ledvična insuficenca

NSAR lahko zaradi zmanjšane sinteze prostaglandinov povzročijo akutne poškodbe ledvic, kot tudi napredovanje bolezni (z zadrževanjem natrija, edemi, hipertenzijo in hiperkalemijo) pri bolnikih s kronično boleznijo ledvic. Redna uporaba večjih odmerkov NSAR lahko vodi v analgetično nefropatijo, ki je tudi po opustitvi zdravlil pogosto ireverzibilna (10).

Uporaba NSAR pri oslavljenem delovanju ledvic je zato odsvetovana. Raziskave v ZDA so pokazale, da je 20% vseh bolnikov, ki so jemali NSAR, dobilo to zdravilo predpisano na recept. Delež bolnikov s kronično boleznijo ledvic (blago, zmerno in hudo) je bil enak deležu bolnikov, ki so imeli dobro ledvično funkcijo (10). To kaže na podcenjevanje vpliva NSAR na slabšanje ledvične funkcije ter na veliko tveganje pri bolnikih, ki za obvladovanje bolečine kupujejo NSAR brez recepta in se ne zavedajo morebitnega oslabiljenega delovanja svojih ledvic.

Okvare jeter

Paracetamol lahko povzroči hepatocelularno nekrozo, v enkratnem odmerku ali v več odmerkih že v količinah od 10 do 15 g (20-30 tablet). Jetrne poškodbe so največje 3-4 dni po zaužitju in lahko vodijo v encefalopatijo, krvavitve, hipoglikemijo, možganske edeme in smrt.

Pri bolnikih z večjim tveganjem za poškodbe jeter lahko pride do le-teh tudi pri nižjih odmerkih (5 g, 10 tbl.) Večje tveganje pa predstavlja sočasna terapija z induktorji jetrnih encimov (npr. karbamazepim, fenobarbital, rifampicin,...) in podhranjenost (anoreksija, bulimija, cistična fibroza, alkoholizem, HIV,...) (11).

Ob prevelikem odmerjanju apliciramo aktivno oglje (če je odmerek paracetamola večji od 12 g ali večji od 150 mg/kg) ter acetilcistein intravensko, najbolj učinkovito v osmih urah po zaužitju paracetamola (11).

3 Preprečevanje in obravnava neželenih učinkov analgetikov opioidnega tipa

Zaprtje

Zaprtje je pričakovano neželeni učinek opioidov, na katerega se ne razvije toleranca (12) in se pojavi pri več kot 40% bolnikov. Vežava opioidov na receptorje v centralnem živčnem sistemu in mienteričnem plexusu v črevesju upočasnijo propulzivno gibanje v tankem in debelem črevesju. Tako se blato v črevesju zadrži dlje časa, zaradi večje absorpcije tekočine se spremeni njegova konsistenca in blato se zgosti. Obenem pride tudi do zmanjšane izločanja soka trebušne slinavke in zmanjšane refleksa izločanja blata zaradi delovanja opioidov na tonus sfinktrov. Zaprtje se lahko pojavi že pri nižjih odmerkih in ni odvisno od odmerka opioidov. Mehanizem nastanka zaprtja je enak pri vseh opioidih, stopnja je odvisna le od različne afinitete posameznih opioidov do posameznih podvrst opioidnih receptorjev. Nekoliko manj od morfina naj bi na zaprtje deloval fentanil. (11). Najpomembnejše je določiti možne preostale razloge zaprtja, saj npr. odvajal osmoleznega tipa ne smemo aplicirati pri ileusu.

Pri bolnikih, ki se zdravijo z opioidi, pogosto zaradi komorbidnosti, starosti, fizične kondicije in drugih razlogov ni mogoče preprečiti zaprtja z običajnimi ukrepi (večji vnos tekočine, več gibanja, hrana z vlakninami,...). Zato smernice pri bolnikih na dolgotrajni terapiji z opioidi svetujejo že ob uvedbi preventivno jemanje odvajal. (1,12) Rezultati iz študij niso povsem enotni, katero odvajalo je bolj učinkovito in ima manj neželenih učinkov (senini glikozidi, magnezijev hidroksid, bisakodil, natrijev pikosulfat (pri nas ni registriran)). Najbolj učinkovite so se izkazale kombinacije odvajal z različnimi mehanizmi delovanja, od katerih je eno stimulativnega tipa, ki mu je npr. dodan še mehčalec blata (1). Tudi podatki naše raziskave obravnave bolečine pri bolnikih s pljučnim rakom v Bolnišnici Golnik so bili v skladu s tujo literaturo, saj se je kot najbolj učinkovita v 75% izkazala kombinacija stimulativnega in osmoleznega odvajala (sena in laktuloza). Še vedno je približno 20% bolnikov trpelo zaradi zaprtja. (13). V primeru vztrajanja zaprtja lahko pri bolniku poskusimo s t.i. mini klizmo, ki jo je možno uporabiti tudi v domačem okolju. Bolj trdovratno zaprtje lahko privede tudi do hospitalizacije. Literatura v takih primerih navaja uporabo peroralnega naloksone, antagonist na opioidnih receptorjih. Zadoščala naj bi ekvivalentna količina 20% odmerka opioida, ker pa prehaja tudi krvno možgansko pregrado, lahko pride do zmanjšanja analgetičnega učinka. (12). Podatkov o učinkovitosti in varnosti naloksone kot odvajala ob opioidnem zaprtju je zaenkrat še premalo, študije so bile narejene na majhnem številu bolnikov, zato v smernicah ni svetovan (1, 12). Pri nas v Sloveniji je registrirano zdravilo s kombinacijo oksikodona in naloksone (Targinact) v različnih odmerkih.

Nekoliko več podatkov je o uporabi metilnaltreksone v obliki subkutanih injekcij. Tudi v Sloveniji je na voljo kot zadnja izbira (Relistor) le pri bolnikih v paliativni oskrbi na predpis specialista, potem, ko je odpovedala predhodna uporaba kombinacije odvajal različnih tipov.

Slabost in bruhanje

Slabost in bruhanje sta prav tako pogosta neželena učinka (od 20 - 40 % bolnikov) ob zdravljenju z opioidi, ki sčasoma izzvenita (običajno po enem tednu). (1, 8, 9, 12). Podobno kot pri zaprtju, je potrebno ugotoviti

Preglednica 1: Pregled odvajal, dostopnih v Sloveniji.

Table 1: Overview of laxatives, available in Slovenia.

Učinkovina	Zdravilo	Običajni začetni odmerki	Max. odmerek	Nastop delovanja
senini glikozidi	Bekunis tbl.	1 tbl. zvečer pred spanjem	4-5 tbl./D v 2 odm.	8-10 ur
senini glikozidi	Bekunis čaj	1 skodelica čaja zvečer	70-10 mg senozidov/D	8-10 ur
senini glikozidi	odvajalni čaj	1 skodelica čaja zvečer		
bisakodil	Dulcolax svečke	1x dnevno	10 mg (1 g svečka)	10-30 minut
bisakodil	Dulcolax tbl.	1-2 tbl./D pred spanjem	30 mg	8-10 ur
laktuloza	Lacteon, prorektal	15-30 ml/D	60 ml	24 do 48 ur

preostale razloge za slabost (zaprtje, kemoterapija,...). V študijah se je najbolj učinkovit izkazal metoklopramid (10-20 mg vsakih 6 ur, če je potrebno) (1), smernice pa navajajo tudi haloperidol (0,5-1 mg p.o. 3-4x/D) (8, 9), trietilperazin (10 mg p.o. do 4x/D) in antagonist serotonina (ondansetron, 8 mg p.o. 3x/D). Zlasti pri slednjih je potrebna previdnost zaradi možnosti poslabšanja zaprtja. Če slabost vztraja, je potrebno ponovno oceniti možnosti za nastanek slabosti in razmisliti o menjavi opioida (9), zmanjšanju odmerka ali spremembi poti aplikacije. (1)

Vplivi na centralni živčni sistem (CŽS)

Neželene delovanje opioidov na CŽS se lahko izrazi kot znižanje stopnje zavesti (sedacija, zaspanost), kognitivnih in psihomotornih funkcij ter respiratorna depresija in hiperekscitabilne reakcije (halucinacije, delirij, hiperalgija,...) (1).

Blaga sedacija lahko nastopi pri četrtini bolnikov na opioidih, močna sedacija pa pri nekaj odstotkih. V primeru blage sedacije (bolnik spi oziroma je zaspan, lahko ga hitro zbudimo) nadaljujemo z opioidi, če je bolečina še prisotna. Kadar je bolnik pogosto zaspan oziroma zaspil med pogovorom, zmanjšamo odmerek opioida za 25 do 50%, sočasno uvedemo paracetamol ali NSAR (če ni kontraindikacije) ter natančno spremljamo sedacijo in frekvenco dihanja, dokler se simptomatika ne izboljša (7). Smernice dopuščajo tudi dodatek kofeina (100- 200 mg 4x/D), metilfenidata (5-10 mg 1-3 x/D), modafinila (100- 200 mg/D) ali dekstroamfetamina (5-10 mg 1-3 X/D) (9). Razen slednjega so ta zdravila registrirana tudi v Sloveniji, čeprav za druge indikacije. Pri somnolentnih bolnikih, ki se slabo odzivajo na fizično stimulacijo, prekinemo z opioidom, uvedemo NSAR ali paracetamol (če ni kontraindikacije) in zelo počasi uvedemo razredčeno raztopino naloksona (0,4 mg z 0,9% NaCl do 10 ml), 0,5 ml v dveh minutah (10). Indikacija za uvedbo naloksona je padec frekvence dihanja pod 8 vdihov/ minuto oziroma kadar je frekvenca manjša od 10 –12 vdihov/ minuto ter je sočasno prisotna klinična cianoza ali padec saturacije kisika v krvi pod 90%. Aplikacijo naloksona ponavljamo v intervalih na dve minuti, dokler se ne izboljša simptomatika, ker je njegov razpolovni čas krajši od opioidnega. (8). Če se bolnik ne odzove znotraj 10 minut oziroma je celokupen odmerek naloksona dosegel 1 mg, je najverjetneje razlog za spremembo v nevrološkem statusu drugje (9).

Pri obližih s fentanilom je zaustavitev delovanja še počasnejša, saj se tudi po odstranitvi obliža fentanil v krvni obtok sprošča iz depoja v podkožju. Aplikacija naloksona je v tem primeru še bolj zahtevna in dolgotrajna.

Pruritus

Pogostost pojava pruritusa ob zdravljenju z opioidi je približno 15% (7). Najprej izključimo druge razloge (npr. druga zdravila: alopurinol, antibiotiki,...), nato simptome zdravimo z dodatkom antihistaminika. Upoštevati moramo, da antihistaminiki lahko delujejo zaviralno na CŽS. Če simptomatsko zdravljenje ni uspešno, zamenjamo opioid z drugim. V nekaterih smernicah svetujejo uvedbo delnih agonistov – antagonistov na opioidnih receptorjih, antagonist serotoninskih receptorjev (ondansetron) (8) ali uporabo kontinuirane infuzije naloksona (od 0,25 µg/kg/h do 1 µg/kg/h) (9).

Zastoj urina

Opioidi pogosto lahko povzročijo tudi zastoj urina. Posebno pozornost je potrebno nameniti temu zlasti, kadar se bolnik vodi v domačem okolju. Bolniki lahko tožijo zaradi bolečin v spodnjem delu trebuha in ne prepoznavanje zastoja urina lahko vodi do povečevanja odmerkov opioidov in stopnjevanja bolečine. Zastoj urina je možno odpraviti z vstavitvijo urinskega katetra, bolnik običajno potrebuje nižje odmerke opioidov.

4 Ekvianalgetični odmerki in prilagajanje protibolečinskega zdravljenja

Bolniki prejemajo analgetike glede na stopnjo bolečine (blaga, zmerna in huda) po WHO (14). Pri blagi bolečini uporabljamo paracetamol, NSAR in acetilsalicilno kislino, pri zmerni in hudi bolečini pa šibke in močne opioide, ki jih po potrebi kombiniramo z NSAR ali paracetamolom. (15)

Razlogi za menjavo oziroma rotacijo pri analgetikih so premajhna protibolečinska učinkovitosti, neobvladljivi neželeni učinki, ledvična insuficienca, nezmožnost požiranja ali nesodelovanje pri zdravljenju oziroma bolnikova izbira (1, 8, 9).

Pri obravnavi šibke bolečine je protibolečinska učinkovitost NSAR primerljiva glede na paracetamol, pri dolgotrajnem odmerjanju pa imajo prednost zlasti, kadar je zaželeno še protivnetno delovanje. NSAR so glede protivnetnega delovanja med seboj primerljivi, obstaja pa precejšnja razlika med individualnim odgovorom in prenašanjem NSAR pri posameznem bolniku. Protibolečinsko delujejo že po prvem odmerku, poln analgetičen učinek običajno dosežejo že po enem tednu, protivnetni klinični odgovor pa se običajno pokaže šele po treh tednih (11).

Večina bolnikov z blago bolečino se odzove na katerikoli NSAR, ki pa jih tudi različno prenašajo. Paracetamol lahko nadomestimo z NSAR, kadar gre za slabšanje jetrne funkcije, metamizola se izogibamo pri

Preglednica 2: NSAR, običajni začetni odmerki in maksimalni dnevni odmerki.

Table 2: NSAR, the usual starting dosage and maximum daily dosage.

Učinkovina	Registrirano ime	Oblika	Začetni odmerek	Max. D. odm.**
acetilsalicilna kislina	Aspirin	IR	500-1000 mg (3-6x/D)	4000 mg
paracetamol	Lekadol, Daleron	IR	500-1000 mg (4-6x/D)	4000 mg
matamizol	Analgin	IR	500-1000 mg (do 4x/D)	4000 mg
ketoprofen	Ketonal	IR	50 mg (3x ali 4x/D) oz. 100 mg (1-2 x/D)	200 mg
ibuprofen	Brufen, Ibuprofen	IR	200-600 mg (3x/D)	2400 mg
diklofenak	DicloDuo, Naklofen Duo	IR, SR	50 mg (3x ali 4x/D) oz. 75 mg (do 2 x/D)	150 mg
naproksen	Nalgesin, naprosyn	IR	375-500 mg (2-3x/D)	1000 mg (*1500 mg)
meloksikam	Movalis, Meloxan, ...	IR	7,5 mg (1-2x/D)	15 mg

Preglednica 3: Ekvivalenčni odmerki opioidov za stopnjo 2 in 3 na analgetični lestvici (povzeto po 8).

Table 3: Equivalent opioid doses for step two and step three of the analgesic ladder (modified after 8).

Opioid	Blaga do zmerna bolečina	Zmerna do huda bolečina				
		/	/	/	/	/
Kodein	30-60 mg 4x/D	/	/	/	/	/
Morfin IR	2,5-5 mg vsake 4 h	10 mg 6x/D	20 mg 6x/D	30 mg 6x/D	40 mg 6x/D	60 mg 6x/D
Morfin MR	5-15 mg 2x/D	30 mg 2x/D	60 mg 2x/D	90 mg 2x/D	120 mg 2x/D	180 mg 2x/D
Oksikodon MR	5 mg 2x/D	10-20 mg 2x/D	30 mg 2x/D	40-50 mg 2x/D	60 mg 2x/D	90 mg 2x/D
Hidromorfon MR	/	4 mg 2x/D	8 mg 2x/D	12 mg 2x/D	16 mg 2x/D	20 mg 2x/D
Tramadol IR	/	50 mg 6x/D	/	/	/	/
Tramadol MR	50 mg 2x/D	100-150 mg 2x/D	/	/	/	/
Fentanil transd.		25 µg/h	50 µg/h	75 µg/h	100 µg/h	360 µg/h
Približni dnevni odmerek morfina per os	10-30 mg	60 mg	120 mg	180 mg	240 mg	360 mg
Odmerek morfina za prebijajočo bolečino		10 mg	20 mg	30 mg	30 mg	40 mg

oslabljenjem delovanju kostnega mozga (kemoterapija), aspirin npr. nadomestimo s paracetamolom, kadar je povečano tveganje za krvavitve. Ibuprofen ima med neselektivnimi NSAR najboljši varnostni profil, naproksen pa npr. ob nizki pojavnosti neželenih učinkov močnejše protivnetno delovanje (11).

Skupno vsem analgetikom neopioidnega tipa je, da lahko odmerke povečujemo le do določene meje, nad katero se potem le še povečujejo neželeni učinki brez dodatne koristi na analgetičnem področju.

Podobno kot pri analgetikih neopioidnega tipa velja tudi pri opioidih, da je rotacija pogostejša, kadar bolečina ni dobro obvladovana in neželeni učinki ovirajo povečevanje odmerkov, kot pri neobvladovani bolečini v odsotnosti neželenih učinkov (1). Pri šibkih in močnih opioidih je rotacija pomembna tako glede odmerka, kot tudi časovnega poteka prehoda.

Pri prehodu iz enega opioida na drugega preračunamo količino vseh opioidov vzeti za lajšanje bolečine v 24 urah in preračunamo ekvivalenčno količino novega opioida. Če je bila bolečina dobro obvladovana, znižamo odmerek novega opioida za 25-50% in v

naslednjih 24 urah ponovno stitriramo do analgetičnega učinka. Če odmerek prejšnjega opioida ni zadoščal, lahko začnemo s 100 do 125% ekvivalenčnega učinka novega opioida. Nazadnje preračunamo ustrezno število odmerkov glede na obliko sproščanja (npr. 6 odmerkov morfina s takojšnjim sproščanjem ustreza 2 odmerkoma morfina s podaljšanim sproščanjem na 12 ur).

Pri pretvorbi iz kateregakoli opioida na transdermalni fentanil moramo poleg zgornjih korakov upoštevati še, da se fentanil iz obliža sprošča postopoma in da bolnik zlasti v prvih 24 urah lahko potrebuje več kratkodelojučega morfina. Obliži (razen izjemoma) niso namenjeni kot opioid prvega izbora, odsvetovana je tudi njihova uporaba pri kahektičnih bolnikih.

5 Sklep

Neželeni učinki analgetikov lahko omejujejo dobro vodenje bolečine. Ne glede na navodila in opozorila v smernicah, so še vedno pogosto

spregledani ali podcenjeni. Zavedati pa se moramo, da neželeni učinki lahko vplivajo enako na kvaliteto življenja bolnikov kot sama bolečina.

6 Viri in literatura

1. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S et al: Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012 Feb;13(2): 58-68.
2. Lahajnar Čavlovič S.: Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. *Zdrav Vestn* 2008; 77: 7–12
3. Uradni list RS, št. 31/2006. Zakon o zdravilih. <http://www.uradni-list.si/1/objava.jsp?urlid=200631&stevilka=1266>. Dostop: 15- 1- 2012.
4. Brvar M., Slana M., Možina H, Možina M.: Pregledi bolnikov v urgentnih internističnih ambulantah zaradi neželenih učinkov zdravil = Adverse drug reactions as a cause of admission to a medical emergency department. *Zdrav Vestn (Tisk. izd.)*. 2010;79(4):330-338.
5. Brvar M., Fokter N., Bunc M., Možina M.: The frequency of adverse drug reaction related admissions according to method of detection, admission urgency and medical department specialty. *BMC Clin Pharmacol*, 2009;(9):1-8.
6. Brvar M, Možina M.:Zastrupitve z zdravili v Sloveniji = Drug poisoning in Slovenia. *Zdrav Vestn (Tisk. izd.)*. 2008; 77 (1):39-45.
7. Wells N., Pasero C.;McCaffery M: Improving the Quality of Care Through Pain Assessment and Management. In: Hughes RG. *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses*. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2008: Chapter 17.
8. Watson MS, Lucas CI, Hoy AM and Back IN: *Oxford Handbook of Palliative Care*. Oxford University Press 2006.
9. Swarm R, Abernethy AP, Angheliescu DL et al: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Adult cancer pain. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010 Sep;8(9):1046-86.
10. Plantinga L, Grubbs V, Sarkar U et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Ann Fam Med*. 2011 Sep-Oct;9(5):423-30.
11. British National Formulary BNF. BMJ Group and Pharmaceutical Press 2010.
12. Osterbrink J, Haas U: Opioid-induced bowel dysfunction: a literature analysis on pathophysiology and treatment. *Wien Med Wochenschr*. 2008;158(21-22):621-6.
13. Toni J., Vrzel M., Čufer T., Košnik M., Mrhar A.: Terapija z opioidi v klinični praksi bolnikov z rakom. *Farmakon (Ljubl.)*. 2010; (33): 1-2.
14. JCAHO. Pain Current Understanding of Assessment, Management, and Treatments www.reliefinsite.com/downloads/Pain_Current_Understanding_of_Assessment_Management_and_Treatment_JCAHO.pdf