

Wybór opioidów i ich dawkowanie w leczeniu bólu

dr n. med. Jarosław Woróń^{1,2}

prof. dr hab. med. Jan Dobrogowski³

prof. dr hab. med. Jerzy Wordliczek¹

¹ Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Szpital Uniwersytecki, Kraków

² Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

³ Zakład Badania i Leczenia Bólu, Collegium Medicum, Uniwersytet Jagielloński, Kraków

Medycyna po Dyplomie 2011(20); 4(181): 77-82

Wprowadzenie

Farmakoterapia bólu opiera się na stosowaniu leków przeciwbólowych należących do różnych grup farmakologicznych. Obecnie obserwujemy zwiększone zainteresowanie lekarzy analgetykami opioidowymi (AO), które wykazują efekt przeciwbólowy w bólu o natężeniu od średniego do silnego. Wzrost tego zainteresowania związany jest również z łatwiejszą niż w przypadku innych leków przeciwbólowych kontrolą analgezji, co wynika głównie z profilu farmakokinetycznego analgetyków opioidowych. W Polsce do tzw. słabych opioidów zaliczamy: kodeinę, dihydrokodeinę i tramadol, natomiast z tzw. silnych opioidów dostępne są: morfina, fentanyl, buprenorfina, metadon oraz oksykodon, a także preparaty stanowiące połączenie oksykodonu z naloksonem, wskazane u pacjentów, u których nie można osiągnąć zadowalającej analgezji z powodu indukowanych opioidami działań niepożądanych.

Analgetyki opioidowe

Analgetyki opioidowe różnią się pomiędzy sobą sposobem interakcji z receptorami opioidowymi (agoniści, częściowi agoniści), charakterystyką dystrybucji w fazie wodnej i lipidowej (leki hydrofilne i lipofilne), okresem półtrwania, drogami eliminacji (nerkowa, przez przewód pokarmowy), a także dodatkowymi – niezwiązanymi z receptorami opioidowymi – działaniami, jak antagonizm wobec aminokwasów pobudzających (metadon) czy wzmacnianie funkcji zstępujących szlaków kontroli bólu (tramadol).

Miareczkowanie dawki opioidów

Aby właściwie kontrolować dolegliwości bólowe, musimy dobrać odpowiednie dawki leków. W każdym przypadku należy starać się, aby zastosowana dawka odzwierciedlała faktyczne zapotrzebowanie chorego. Miareczkowanie, tj. stopniowe zwiększanie dawki opioidów aż do dawki skutecznej, zalecane jest u pacjentów:

- którzy dotychczas nie byli leczeni opioidami
- przyjmujących opioidy, przy użyciu których nie udało się uzyskać zadowalającej kontroli bólu
- leczonych tzw. silnymi opioidami, u których konieczne jest podanie dodatkowo wielu dawek ratunkowych krótko i szybko działających opioidów
- z silnym bólem w celu jego szybkiego opanowania.

Miękkie miareczkowanie

Miękkie miareczkowanie tzw. silnego opioidu jest najbardziej skuteczną metodą w przypadkach powolnego narastania bólu. Jeżeli maksymalna dawka dotychczas stosowanego tzw. słabego opioidu nie zapewnia kontroli dolegliwości bólowych, stosujemy tzw. silny opioid w postaci preparatów doustnych o powolnym uwalnianiu lub w postaci transdermalnych systemów terapeutycznych (TTS – *transdermal therapeutic system*). W praktyce w takich przypadkach podaje się doustne preparaty morfiny o kontrolowanym uwalnianiu w dawce 20-30 mg co 12 h lub doustne preparaty oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu w dawce 2 × 10 mg; ewentualnie w formie TTS fentanyl 12-25 µg/h albo buprenorfina w dawce 20-35 µg/h.

Oczywiście każdy pacjent powinien mieć do dyspozycji, w przypadku wystąpienia bólów przebijających, preparaty opioidów o szybkim i krótkim działaniu, takie jak morfina w postaci roztworu wodnego bądź tabletek o natychmiastowym uwalnianiu w dawce 5-10 mg lub preparaty fentanylu w postaci tabletek podopoliczkowych [w przypadku tego preparatu należy pacjentowi zwrócić uwagę, żeby stosował go podopoliczkowo, a nie podjęzykowo – przyp. red.], ewentualnie aerozolu donosowego. W okresie miareczkowania tą metodą ratujące dawki morfiny, które pacjent ma zastosować w przypadku wystąpienia bólu przebijającego, powinny wynosić 50-100% dawki morfiny podawanej w regularnych odstępach czasu (można je podawać nawet co godzinę, jednak należy dokładnie podliczać dobowe zużycie morfiny). Chcąc dojść do optymalnej dobowej dawki morfiny, którą później będziemy mogli przeliczyć na dowolny opioid, zaleca się zwiększanie dawkowania o 30-50% dawki dobowej co 1-2 dni aż do osiągnięcia zadowalającej kontroli bólu przy dobrze kontrolowanych działaniach niepożądanych.

Dawkowanie tzw. silnych opioidów dostępnych w Polsce przedstawiono w tabeli 1.

Miareczkowanie morfiny

Drugą metodą ustalania dawki opioidów szczególnie polecaną w silnym bólu – gdy leczenie rozpoczynamy od tzw. silnych opioidów – jest miareczkowanie dawki morfiny z pominięciem tzw. słabych opioidów. Morfina jest opioidowym lekiem przeciw-

Tabela 1. Dawkowanie tzw. silnych opioidów

Lek opioidowy	Postać	Dawki stosowane u pacjentów leczonych wcześniej tzw. słabymi opioidami	Maksymalna dawka dobową
Morfina	Tabletki o natychmiastowym uwalnianiu	5-10 mg co 4 h, u osób starszych oraz wyniszczonych zaleca się początkową dawkę 2,5-5 mg co 4 h	Brak
Morfina – preparaty o przedłużonym uwalnianiu	Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	20-30 mg co 12 h	Brak
Morfina (siarczan morfiny)	Amputki	10-20 mg/24 h w ciągłym wlewie podskórnym lub dożylnym bądź podskórnie w dawkach podzielonych podawanych co 4 h	Brak
Oksykodon	Tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu	10 mg co 12 h	Brak
Buprenorfina	Tabletki podjęzykowe	0,2-0,4 mg co 6-8 h	4 mg
Buprenorfina	System transdermalny (plaster TTS)	20-35 $\mu\text{g/h}$	140 $\mu\text{g/h}$ Dawka maksymalna w przypadku buprenorfiny wynika z faktu, że lek ma charakter częściowego agonisty receptorów opioidowych μ
Fentanyl	System transdermalny (plaster TTS)	12-25 $\mu\text{g/h}$	Brak
Metadon	Syrop, do stosowania doustnego	2,5-5 mg co 12 h oraz w razie wystąpienia bólu, jednak nie częściej niż co 3 h	Brak

bólowym, który charakteryzuje się wysokim stopniem hydrofilności, liniową farmakokinetyką w całym przedziale dawkowania. Ponadto istnieje możliwość antagonizowania jej działania naloksonem w przypadku wystąpienia objawów przedawkowania. Miareczkowanie morfiny przeprowadza się także, gdy bólowi towarzyszy duszność. W opisanych sytuacjach można przeprowadzić miareczkowanie morfiny podawanej dożylnie.

W ramach tej strategii należy stosować dożylnie 1-2 mg morfiny w odstępach 5-10 min aż do złagodzenia bólu lub do momentu pojawienia się działań niepożądanych (głównie sedacji). Podany czas związany jest z osiągnięciem przez morfinę stężenia maksymalnego w surowicy, co przekłada się na optymalny efekt analgetyczny odczuwany przez pacjenta. Jeśli dawka morfiny do osiągnięcia skutecznej analgezji wyniosła np. 6 mg, należy – w zależności od drogi podania – zlecić pacjentowi:

- ciągły wlew dożylny lub podskórny morfiny w dawce 1 mg/h (okres półtrwania wynosi 3-4 h, co oznacza, że w tym czasie po-

łowa dawki – czyli 3 mg – musi zostać podana, aby cały czas utrzymać stężenie terapeutyczne leku)

- podanie podskórne morfiny w dawce 3 mg co 4 h z uwagi na jej okres półtrwania
- podanie doustne, gdzie zapotrzebowanie na morfinę będzie wynosić 6 mg co 4 h – w praktyce zaleca się zaokrąglenie dawek do najbliższej wielokrotności 5 mg, czyli u naszego chorego dawka będzie wynosić 5 mg co 4 h (obliczona dawka 5 mg wynika ze stopnia biodostępności morfiny z przewodu pokarmowego, którą przyjmuje się za 2-3-krotnie niższą niż w przypadku podawania parenteralnego).

Przy przeliczaniu dawek morfiny doustnej na morfinę podawaną parenteralnie stosujemy przelicznik w stosunku 3:1, tzn. jeżeli dobowe zapotrzebowanie na morfinę doustną wynosiło 60 mg, to równoważna parenteralna dawka leku wynosić będzie 20 mg.

Gdy nie ma możliwości dożylnego miareczkowania morfiny, należy posłużyć się miareczkowaniem podskórnym, stosując

1-2 mg leku w odstępach 15-20-minutowych (czas ten związany jest z profilem farmakokinetycznym morfiny podanej podskórnie). Tutaj również podajemy morfinę aż do osiągnięcia zadowalającego poziomu analgezji lub do wystąpienia działań niepożądanych.

Zmiana leku

Po ocenie zapotrzebowania na lek przeciwbólowy metodą miareczkowania morfiną możemy przejść u danego pacjenta na dowolny opioidowy lek przeciwbólowy o pożądanym przez nas profilu efektu terapeutycznego, jak i optymalnych dla naszego pacjenta działaniach niepożądanych.

Oksykodon

Przy zmianie doustnej morfiny na doustny oksykodon przelicznik wynosi 1,8:1, czyli 18 mg doustnej morfiny odpowiada 10 mg doustnego oksykodonu.

Buprenorfina

Zamieniając doustną morfinę na przezskórną buprenorfina, stosujemy przelicznik 1:100. Oznacza to, że jeżeli pacjent przyjmował morfinę w doustnej dawce 85 mg/24 h, to po zamianie na buprenorfina w postaci systemu transdermalnego jej dawka dobową wynosić będzie 0,85 mg/24 h. Jeśli podzielimy ją na 24, to uzyskamy wartość dawki na godzinę, czyli 0,035 mg buprenorfiny – odpowiada to plasterowi TTS buprenorfiny o szybkości uwalniania 35 µg/h.

Przestawiając pacjenta z morfiny o natychmiastowym uwalnianiu na przezskórną stosowaną buprenorfina, musimy stosować się do następujących zaleceń:

- Po przeliczeniu dawki morfiny na odpowiednią dawkę buprenorfiny podawanej drogą przezskórną leczenie morfiną kontynuujemy jeszcze przez 12 h, ponieważ po naklejeniu pierwszego plastra TTS z buprenorfina dopiero po takim czasie występuje efekt przeciwbólowy. W praktyce morfinę o natychmiastowym uwalnianiu stosujemy w chwili naklejania plastra, a następnie po 4 h i 8 h, co wynika z jej okresu półtrwania.
- Jeśli pacjent przyjmuje morfinę o przedłużonym działaniu, którą stosujemy co 12 h, podajemy tabletkę w momencie naklejania plastra.
- Jeśli pacjent dotychczas miał podawaną morfinę w formie wlewu ciągłego podskórnego lub dożylnego, stosujemy ją jeszcze przez 12 h.
- Po 72 h od naklejania pierwszego plastra należy ocenić efektywność leczenia przeciwbólowego, a także zapotrzebowanie na dawki ratujące krótko działających opioidów. W przypadku zadowalającej analgezji plastry zmieniamy dwa razy w tygodniu, w te same dni (najpóźniej po 96 h).

Fentanyl

Jeżeli będziemy chcieli pacjenta z ustaloną dawką doustnej morfiny przestawić na fentanyl stosowany w systemie transdermalnym, to przelicznik dla takiej zamiany powinien wynosić 1:150. Jeżeli dobowe zapotrzebowanie pacjenta na morfinę stosowaną do-

ustnie wynosi 90 mg/24 h, to dzieląc tę wartość przez 150, uzyskujemy dobowe zapotrzebowanie na fentanyl podawany przezskórną, czyli 0,6 mg/24 h. Przeliczając tę wartość na zapotrzebowanie godzinowe, uzyskamy 0,025 mg, co odpowiada plasterowi TTS fentanylu o uwalnianiu 25 µg/h.

Jeżeli chodzi o przestawianie pacjenta z morfiny o natychmiastowym uwalnianiu na przezskórną stosowaną fentanyl, niezwykle istotne jest zastosowanie się do następujących zaleceń:

- Po przeliczeniu dawki morfiny na odpowiednią dawkę fentanylu stosowanego drogą przezskórną leczenie morfiną kontynuujemy jeszcze przez 12 h, gdyż po naklejeniu pierwszego plastra z fentanylem efekt przeciwbólowy występuje dopiero po upływie tego czasu.
- Morfinę o natychmiastowym uwalnianiu stosujemy w chwili naklejania plastra, a następnie po 4 h i 8 h, co wynika z okresu jej półtrwania.
- Jeżeli pacjent przyjmuje morfinę o przedłużonym działaniu, którą stosujemy co 12 h, podajemy tabletkę w momencie naklejania plastra.
- Jeśli u pacjenta dotychczas stosowano morfinę w formie wlewu ciągłego podskórnego lub dożylnego, to stosujemy ją jeszcze przez 12 h.
- Po 48 h od naklejania pierwszego plastra należy ocenić efektywność leczenia przeciwbólowego, a także zapotrzebowanie na dawki ratujące krótko działających opioidów.
- W przypadku zadowalającej analgezji zmiany plastrów dokonujemy co 72 h.

Metadon

Nieco bardziej skomplikowana metoda przeliczeń dotyczy metadonu. Wynika to z odmiennych (w porównaniu do innych opioidów) parametrów farmakokinetycznych tego leku, zatem dla doustnej morfiny w dawkach:

- >100 mg przelicznik wynosi 4:1
- 100-300 mg przelicznik wynosi 6:1
- 300-1000 mg przelicznik wynosi 12:1
- <1000 mg stosuje się przelicznik 20:1.

W praktyce:

- Jeżeli pacjent przyjmował 90 mg morfiny doustnie, to ekwiwalentna dawka metadonu wynosić będzie 90/4 – co równa się 22,5 mg.
- Jeśli zapotrzebowanie pacjenta na morfinę wynosiło 200 mg podawane doustnie, to po zamianie opioidu na metadon pacjent otrzyma 200/6 – co równa się 33,3 mg.
- Przy dobowym zapotrzebowaniu na morfinę rzędu 480 mg po przeliczeniu na metadon otrzymamy dobowe zapotrzebowanie na poziomie 480/12 – co równa się 40 mg.
- W przypadku zapotrzebowania na morfinę na poziomie 1200 mg/24 h podawana doustnie równoważna dawka metadonu wynosić będzie 1200/20 – co równa się 60 mg/24 h.

Rozpoczynając terapię metadonem, należy pamiętać, że przez pierwsze 2-4 dni lek wypełnia rezerwuwar tkankowy, a następnie

Tabela 2. Najważniejsze cechy opioidowych leków przeciwbólowych

Nazwa leku	Cechy charakterystyczne
Kodeina	Efekt analgetyczny kodeiny równa się ok. 1/10 efektu analgetycznego morfiny, biodostępność po podaniu doustnym wynosi ok. 40%, metabolizm uwarunkowany genetycznie przy udziale CYP2D6, czas trwania analgezji 4-6 h, rzadko powoduje nudności i wymioty, natomiast często jest przyczyną zaparc
Dihydrokodeina (DHC)	Efekt analgetyczny DHC odpowiada 1/5 efektu morfiny, z przewodu pokarmowego wchłania się tylko w 20%, stąd też efekt analgetyczny równy jest efektowi kodeiny, aktywność CYP2D6 w przeciwieństwie do kodeiny nie wpływa na jakość analgezji, u pacjentów z zaburzeniami funkcji nerek może ulegać kumulacji, rzadko wywołuje nudności i wymioty, rzadziej niż kodeina powoduje zaparcia
Tramadol	Wykazuje opioidowy mechanizm działania, a także zwiększa stężenie noradrenaliny i serotoniny w układzie antynocycyptywnym zstępującym, metabolizm genetycznie uwarunkowany zależny od CYP2D6, lek nie powoduje zaparc, biodostępność przy podaniu wielokrotnym wynosi 100%
Morfina	Czysty agonista receptorów opioidowych typu μ , opioid o charakterze hydrofilnym, farmakokinetyka liniowa w całym przedziale dawkowania, znikome ryzyko interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami, najczęstsze objawy niepożądane to zaparcia, nudności i wymioty, bardzo rzadko obserwuje się depresję oddechową
Fentanyl	Wysocze lipofilny opioid, może być stosowany przy niewydolności nerek z uwagi na metabolizm do nieaktywnego metabolitu, jednak leczenie powinno być monitorowane, rzadziej niż morfina powoduje zaparcia, nudności oraz senność, polecany w rotacji opioidów, gdy u pacjentów pojawiają się po morfinie trudne do opanowania zaparcia, nie zaleca się stosowania u pacjentów z niestabilnym zespołem bólowym szczególnie o charakterze neuropatycznym z uwagi na długi okres półtrwania leku
Metadon	Agonista receptorów opioidowych typu μ i δ , antagonist receptorów NMDA, działa hamująco na wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny w układzie antynocycyptywnym zstępującym, lek wysocze lipofilny, biodostępność z przewodu pokarmowego wynosi ok. 80%, okres półtrwania zawiera się w szerokich granicach 8-120 h, przy czym analgezja utrzymuje się przez 6-12 h, w porównaniu z morfiną mniejsze ryzyko wystąpienia nudności, wymiotów oraz zaparc, skuteczny w bólu z komponentem neuropatycznym
Oksykodon	Działa na receptory opioidowe typu μ i κ , powoduje mniej działań niepożądanych ze strony ośrodkowego układu nerwowego w porównaniu z morfiną, wysoka skuteczność w bólu trzewnym wynikająca z powinowactwa do receptorów κ
Buprenorfina	Częściowy agonista receptorów typu μ oraz antagonist receptorów κ , jednak w zakresie dawek terapeutycznych zachowuje się jak czysty agonista, bardziej lipofilny od morfiny, stąd też rzadziej obserwujemy zaparcia, nudności oraz wymioty, wykazuje skuteczność w bólu neuropatycznym

tworzy się równowaga dystrybucyjna umożliwiającą w praktyce ustalenie właściwego zapotrzebowania na lek.

Tramadol

Może zaistnieć także potrzeba przeliczenia dawki doustnie stosowanego tramadolu na doustną morfinę, przelicznik wynosi wówczas 5:1:

- jeżeli pacjent przyjmował 400 mg tramadolu doustnie, to ekwiwalentna doustna dawka morfiny będzie wynosić 400/5 – co równa się 80 mg morfiny.

W przypadku tramadolu stosowanego podskórnie lub dożylnie przy przeliczeniu na ekwiwalentną dawkę morfiny podawaną tymi samymi drogami musimy zastosować przelicznik 10:1:

- pacjent przyjmujący dotychczas 200 mg tramadolu podskórnie lub dożylnie powinien otrzymać 200/10 – co równa się 20 mg morfiny podskórnie lub dożylnie.

Metabolity i wydalanie opioidów

Szczególną ostrożność podczas stosowania analgetyków opioidowych musimy zachować u pacjentów z upośledzoną funkcją wątroby lub nerek, gdyż opioidy różnią się pod względem farmakokinetyki. W przypadku morfiny obydwa jej metabolity – morfino-3- oraz morfino-6-glukuroniany – powstające w wątrobie są eliminowane przez nerki. W niewydolności nerek może dochodzić do ich kumulacji (w szczególności morfino-6-glukuronianu), co może prowadzić do zatrucia. U pacjentów z niewydolnością nerek kumulacji mogą ulegać również aktywne metabolity oksykodonu.

Z kolei fentanyl jest metabolizowany w wątrobie przede wszystkim do nieaktywnego norfentanylu i kilku innych również nieaktywnych metabolitów. Około 10% fentanylu nie ulega metabolizmowi, mniej niż 10% nieaktywnych metabolitów eliminowanych jest przez przewód pokarmowy, natomiast większość eliminowana jest przez nerki. Przy upośledzeniu funkcji nerek klirens fentanylu jest obniżony, a okres półtrwania ulega wydłużeniu. Jeśli stosujemy fentanyl u pacjentów z upośledzeniem funkcji wątroby lub nerek, musimy zachować ostrożność z uwagi na metabolizm wątrobowy leku oraz nerkową eliminację.

W przypadku buprenorfiny 2/3 podanej dawki leku nie ulega metabolizmowi, natomiast 1/3 metabolizowana jest do trzech głównych metabolitów: norbuprenorfiny, buprenorfino-3-glukuronianu i glukuronianu norbuprenorfiny. 2/3 podanej dawki leku wydalane jest przez przewód pokarmowy. Nerki nie odgrywają istotnej roli w eliminacji buprenorfiny z organizmu. Przy upośledzeniu funkcji wątroby okres półtrwania leku jest wydłużony, jednak z uwagi na małą aktywność metabolitów nie ma to znaczenia klinicznego.

U pacjentów przyjmujących metadon, gdy wartość GFR wynosi ≥ 10 ml/min, nie ma konieczności modyfikacji dawkowania. Jednak jeśli GFR jest < 10 ml/min, dawka powinna zostać zredukowana o 50%.

Zamiana jednego leku opioidowego na inny, czyli tzw. rotacja opioidów, wynika najczęściej z nieskuteczności stosowanego leczenia, zmiany charakteru bólu lub pojawienia się działań niepożądanych. W tabeli 2 zebrano najistotniejsze z klinicznego punktu widzenia cechy analgetyków opioidowych.

Uwagi końcowe

U pacjentów z zespołami bólowymi mogą występować dolegliwości bólowe o nagłym, napadowym charakterze, które szybko narastają i krótko trwają, tzw. bóle przebijające (pomimo leczenia bólu podstawowego). Bóle te mogą wynikać zarówno z postępu

choroby, jak i z końca działania dawki. Może to mieć związek ze zbyt krótkim działaniem leku lub ze stosowaniem zbyt małych dawek. W przypadku incydentalnego występowania bólu przebijającego zaleca się podanie dodatkowej dawki krótko i szybko działającego opioidu w ilości 1/12-1/6 aktualnie podawanej dawki dobowej. W tym celu najczęściej stosowane są tramadol w postaci kropli, morfina w postaci roztworu lub tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, buprenorfina w postaci tabletek podjęzykowych lub fentanyl w postaci tabletek podpoliczkowych, ewentualnie w postaci aerozolu donosowego.

W praktyce oznacza to, że jeśli zapotrzebowanie dobowe na morfinę podawaną doustnie wynosi u pacjenta 60 mg, w przypadku wystąpienia bólu przebijającego ratująca dawka opioidu powinna zawierać się w przedziale 5-10 mg (60 mg:12=5 mg, 60 mg:6=10 mg).

Jeżeli ból przebijający nie ma dużego natężenia, można podawać również nieopiodowe leki przeciwbólowe, np. ketoprofen, paracetamol, metamizol.

W celu zwiększenia skuteczności analgezji opioidowej, a także poszerzenia spektrum działania leków w wielu przypadkach w terapii bólu stosujemy farmakoterapię skojarzoną. Leki opioidowe wykazują synergizm działania z analgetykami nieopiodowymi (niesteroidowe leki przeciwzapalne, paracetamol, metamizol). W niektórych przypadkach w praktyce obserwujemy synergizm działania w przypadku skojarzenia morfiny i oksykodonu, a także morfiny i buprenorfiny.

Aby farmakoterapia bólu była skuteczna i bezpieczna, konieczna jest indywidualizacja postępowania, które opiera się z jednej strony na znajomości patomechanizmu powstawania bólu, a z drugiej – na znajomości profilu farmakokinetycznego i farmakodynamicznego stosowanych leków. Wybór terapii nie powinien być przypadkowy, lecz musi maksymalizować korzyści i minimalizować zagrożenia związane ze stosowaniem leków przeciwbólowych.

© 2011 Medical Tribune Polska Sp. z o.o.

Piśmiennictwo:

1. Krajnik M, Wordliczek J, Dobrogowski J. Standardy leczenia bólu u chorego na nowotwór. *Terapia* 2010;11-12:3-9.
2. Dobrogowski J, Krajnik M, Jassem J i wsp. Stanowisko dotyczące postępowania przeciwbólowego u chorych na nowotwory. *Onkol. Prakt. Klin.* 2009;5:55-68.
3. Dobrogowski J, Przeklasa-Muszyńska A, Woron J, Wordliczek J. Zasady kojarzenia leków w terapii bólu. *Med. Palliat. Prakt.* 2007;1:6-15.
4. Pergolizzi J, Böger RH, Budd K, et al. Opioids and management of chronic severe pain in

the elderly: consensus statement of an International Expert Panel with focus on the six clinically most often used World Health Organization Step III opioids (buprenorphine, fentanyl, hydromorphone, methadone, morphine, oxycodone). *Pain Pract.* 2008;8:287-313. Epub 2008 May 23.

5. Twycross R, Wilcock A. Palliative care formulary, Third Edition, palliativedrugs.com. Nottingham 2007.
6. Mercadante S. Opioid titration in cancer pain: a critical review. *Eur J Pain* 2007;11:823-830.

Piśmiennictwo ze str. 49:

8. National Institute for Health and Clinical Excellence. Management of type 2 diabetes. London: NICE, 2008.
9. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
10. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547-59.
11. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008;358:2433-46.
12. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000;36:646-61.
13. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580-91.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Management of chronic kidney disease. London: NICE, 2008.