

*Apstiprinātas ar BOVSIA „Zāļu cenu aģentūra”
2003. gada 19. decembra rīkojumu Nr. 22,
aktualizētas Nacionālajā veselības dienestā
2013. gada decembrī*

RACIONĀLAS PRETSĀPJU FARMAKOTERAPIJAS REKOMENDĀCIJAS ZĀĻU IEGĀDES KOMPENSĀCIJAS SISTĒMAS IETVAROS

*Rekomendācijas sagatavotas darba grupā: Latvijas Paliatīvās Aprūpes Asociācijas
prezidents Vilnis Sosārs, Nacionālā veselības dienesta speciālisti.*

1. Ievads

Latvijā, tāpat kā citur pasaulē, audzēju izraisītas sāpes ir viena no visbiežāk sastopamākajām un sarežģītākajām problēmām onkoloģijā un paliatīvajā aprūpē.

“Sāpes ir lielākā medicīnas aprūpes problēma Eiropā. Ja akūtas sāpes var uzskatīt par slimības vai ievainojuma simptomu, tad hroniskas un recidivējošas sāpes ir specifiska medicīnas aprūpes problēma, slimība pati par sevi.”⁽¹⁾

1986. gadā Starptautiskā Sāpju Izpētes biedrība (*angl. IASP – International Association for the Pain*) definēja sāpes „kā nepatīkamu sajūtu un emociju izpausmi, kuru rada draudošs vai jau esošs audu bojājums” (IASP, 1986).⁽²⁾ Sāpes vienmēr ir subjektīvs jēdziens. „Sāpes ir tad, kad pacients saka – sāp!” (Twycross R, 1999.g.).⁽³⁾

Pētot dažādus hronisku sāpju mehānismus, 2008. gadā IASP definēja sāpes kā psihosomatisku jēdzienu, izdalot trīs sāpju uztveres dimensijas:

- 1) sensoro jeb somatisko, viscerālo un neiropātisko sāpju izpausmi, par pamatu ņemot neirofizioloģiskos mehānismus;
- 2) emocionālo sāpju uztveri jeb psiholoģisko distresu, kas var izpausties kā papildus nepatika, dusmas, bezcerība, trauksmes sajūta;
- 3) kognitīvo - sāpju uztveri un ietekmi uz spriestspēju, paškontroli, uzmanību (IASP, 2008.g.).⁽²⁾

Hroniskas sāpes pacientu ietekmē četros līmeņos - fiziskā, psiholoģiskā, sociālā, eksistenciālā vai garīgā aspektā.

Dati, kas norāda uz sāpju problēmu aktualitāti onkoloģijā:

Latvijā saslimstība ar vēzi turpina pieaugt, līdz ar to aktuālāka kļūst pretsāpju terapija.



(dati no PREDA - Ar noteiktām slimībām slimojošu pacientu reģistrs par pacientiem, kuri slimo ar onkoloģiskām slimībām.)

Saslimstot ar vēzi, 20 - 50% gadījumu cilvēks jūt sāpes, bet izplatītas slimības gadījumos sāpes izjūt līdz 80% pacientu. Apmēram 50% gadījumos sāpes rodas specifiskas terapijas laikā. Terminālos stāvokļos sāpes ir vairāk nekā 80% pacientu.

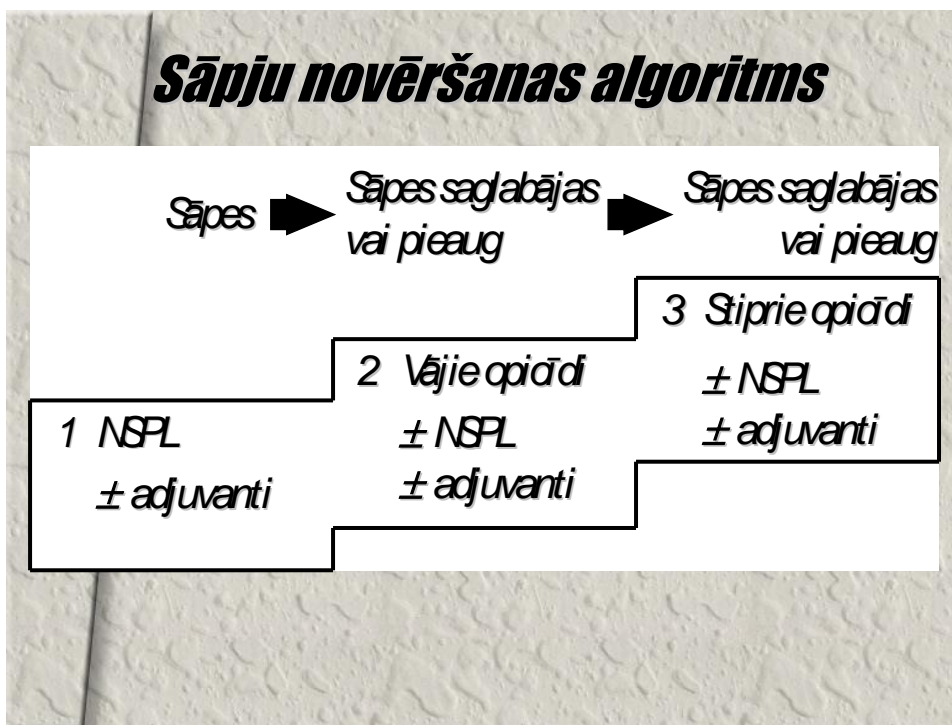
Apmēram 50% gadījumu sāpes ir vidējas vai stipras, bet 30% gadījumu tās ir izteiktas vai neciešamas. 50-80% gadījumu pretsāpju terapija ir nepietiekama, bet apmēram 25% slimnieku mirst, nesāņemot pietiekamu vai pat nekādu pretsāpju terapiju. Pasaulē četri miljoni cilvēku ik dienas cieš no vēža izraisītājām sāpēm.

Ievērojot Pasaules veselības organizācijas (PVO) pretsāpju terapijas ieteikumus, efektīva atsāpināšana iespējama 90% gadījumu. Tā jānodrošina visās vēža slimības stadijās. Ja ir adekvāta pretsāpju terapija, pacienti labāk panes agresīvas ārstniecības metodes (ķirurģisku iejaukšanos, staru un ķīmijterapijas kursus). Pretsāpju terapija jāuzsāk jebkurā slimības stadijā pirms specifiskajām vēža ārstēšanas metodēm. ⁽⁴⁾

2. Rekomendāciju izstrādāšanas mērķis

Rekomendāciju izstrādāšanas mērķis ir nodrošināt efektīvu pretsāpju terapiju pacientiem, kam tā ir nepieciešama, kā arī sekmēt izmaksu efektīvu Kompensējamo zāļu sarakstā (KZS) iekļauto pretsāpju medikamentu izrakstīšanu esošā finansējuma ietvaros, balstoties uz PVO rekomendācijās ietvertu trīs pakāpju sāpju terapijas shēmu ^(5,6).

PVO TRĪS PAKĀPJU SĀPJU TERAPIJAS SHĒMA



1. zīm. World Health Organization, 1986. *Cancer Pain Relief*. WHO, Geneva. Trīspakāpju shēma pārskatīta 1996. gadā ⁽⁵⁾.

Tā kā pretsāpju medikamenti zāļu iegādes kompensācijas sistēmas (ZIKS) ietvaros izrakstāmi atbilstoši Kompensējamo zāļu sarakstam (KZS) un noteiktam valsts finansējuma apjomam, tad, pamatojoties uz salīdzinošo ārstēšanas izmaksu analīzi, vienas sāpju terapijas pakāpes ietvaros tie iedalīti atbilstoši speciālistu ieteikumiem un klīniskajām indikācijām.

Rekomendācijās iekļauta devu titrēšana, pagarinātas darbības zāļu lietošanas principi, sāpju uzliesmojumu remdēšana, medikamentu iespējamās kombinācijas, devu konvertēšana, kā arī izņēmuma gadījumi.

Racionālas pretsāpju terapijas rekomendācijas izstrādātas:

1. **ģimenes ārstiem**, kuri ir visciešāk saistīti ar ambulatorās ārstēšanas nodrošināšanu onkoloģiskiem slimniekiem;
2. **speciālistiem**, kuriem jāsniedz konsultācijas un jāpiedalās onkoloģisko slimnieku ārstēšanas un aprūpes darbā, ņemot vērā ZIKS piedāvātās iespējas.

3. Rekomendāciju izstrādāšanas metodoloģija

Pretsāpju terapijas vadlīnijas izstrādātas, pamatojoties uz:

1. PVO pretsāpju terapijas rekomendācijām ⁽⁵⁾, IASP ⁽²⁾, Eiropas Paliatīvās aprūpes asociācijas (European Association of Palliative Care EAPC), pretsāpju terapijas rekomendācijas. ⁽⁶⁾: Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *The Lancet Oncology*. 2012. ⁽¹⁵⁾,

2. Eiropas Sāpju federācijas deklarāciju (¹),
3. Pierādījumiem balstītas medicīnas principiem,
4. Pasaules vadošo speciālistu paliatīvajā aprūpē darbiem, kas balstīti uz klīnisko pētījumu rezultātiem un apkopotu, plašu klīnisko pieredzi: R.Twycross, Anglija (^{7,8}), R. Woodruff, Austrālija (⁹), K. Foley, ASV (^{10,11}), J.Luczak, Polija (^{12,13,14}), D. Walsh, ASV (¹⁶), G. Hanks, Anglija (¹⁷), I. Logina, V. Sosārs, Latvija (¹⁸) u.c.

4. Onkoloģisko slimnieku pretsāpju aprūpes shēma.

PVO rekomendācijās pretsāpju terapijai noteiktas 3 pakāpes un tām atbilstoši medikamenti.

1. pakāpe

Nesteroīdie pretiekaisuma līdzekļi (NSPL)

Pretsāpju terapiju var uzsākt ar diklofenaku, ja iepriekš nav bijusi noteikta un nozīmīga sāpju ārstēšana.

Indikācijas – vieglas un vidēji stipras sāpes (daļēji, ja tās izsauc iekaisuma process), retāk - vēža drudzis (*angl. neoplastic fever*).

Diklofenaks izmantojams sāpju uzliesmojuma remdēšanai, pielietojot arī citu grupu pretsāpju līdzekļus, piemēram, vājos vai stipros opioīdus. To var lietot pretsāpju terapijas pastiprināšanai kopā ar citu grupu pagarinātas darbības medikamentiem.

Kontrindikācijas – peptiski gremošanas trakta bojājumi aktīvā fāzē, jūtīgums pret aspirīnu un citiem NSPL (nātrene, rinīts, astma, angiotūska).

Lietošana:

- *Tabletes*: 25 – 50 mg 2 – 3 reizes dienā;

- *Pagarinātas darbības tabletes*: 75 mg 1-2 reizes dienā vai 150 mg 1 reizi dienā;

- *Rektālās svecītes*: 50 mg 1-2 reizes dienā, 100 mg visērtāk lietot uz nakti.

- *Injekcijas*: 75 mg s/c, i/m reizes devā. 75 mg i/m var sekmīgi lietot pie žultsceļu un nieru kolikām.

Diklofenaka šķīdumu nedrīkst lietot vienā šļircē vai sistēmā ar citiem medikamentiem.

Dienas deva: līdz 150 mg, bet klīniskajā praksē bieži lietotā deva ir līdz 200 mg, piemēram, 100 mg no rīta un 100 mg vakara devā (^{9,17}).

Diklofenaku var kombinēt ar citiem adjuvantiem medikamentiem sedatīviem, laksatīviem (caurejas līdzekļiem), pretvemšanas, lokāliem anestētiķiem, kortikosteroīdiem un COX I grupas medikamentiem (paracetamolu).

Diklofenaku nelieto ar NSPL (COX II) grupas medikamentiem.

Diklofenaka terapeitisko devu nosaka, to titrējot, t.i., sākot no mazākām devām:

25mg -> 50 mg -> 75 -> 100 mg -> 150 mg reizes devā.

2. pakāpe

Vājie opioīdi

Tramadols -sintētisks centrālas dabas analgētiķis.

Indikācijas: vidēji stipras un stipras sāpes.

Lai remdētu sāpju epizodes, tramadolu lieto kombinācijās ar stiprajiem pagarinātas darbības opioīdiem (morfinu, fentanilu). Tramadols mazāk izraisa aizcietējumus, elpošanas nomākumu un atkarību nekā analogas morfīna devas. Perorāli tramadols uzsūcas 75% no devas, bet, ja notiek atkārtota zāļu ievade, tad uzsūkšanās ir >90%. Īsas darbības zāļu formām iedarbība sākas pēc 30 minūtēm un darbības ilgums ir 4- 6 stundas.

Tramadola devas

Zāļu forma	Reizes deva	Iedarbības ilgums
Kapsulas 50 mg	1-2 kapsulas	4-6 stundas
1 pilieni = 2,5 mg	20-40 pilieni	4-6 stundas
20 pilieni = 50 mg		
40 pilieni = 100 mg		
Ilgstošas darbības tabletes 100 mg	1-2 tabletes	8 – 12 stundas
svecītes 100 mg	100 mg	1-4 reizes dienā +/- uz nakti
Ampulas s/c, i/m, i/v 50 mg un 100 mg	50- 100 mg	4-6 stundas
Infūzā	100-200mg uz 500 ml šķīduma	4-6 stundas

Tramadola deva jātitrē. Ja pacients nekad terapijā nav saņēmis opioīdu grupas medikamentus, tad tramadols (arī dihidrokodeīns, morfīns, fentanils) var izsaukt sliktu dūšu un vemšanu, ko visbiežāk maldīgi uzskata par medikamenta nepanesamību. Šādos gadījumos sliktu dūšu novērš metoklopramīds, domperidons u.c. antiemētiķi.

Tramadola diennakts devai nevajadzētu pārsniegt 400 mg ⁽¹⁴⁾.

Ja nepieciešama lielāka medikamenta deva un pretsāpju efekts ir nepietiekošs, tad jāpāriet uz nākošo pretsāpju terapijas pakāpienu- morfīnu un tā atvasinājumiem.

Tramadola dienas maksimālā deva pieaugušajiem

400 mg = 8 ampulas tramadols pa 50 mg vai 4 ampulas pa 100 mg =
 8 kapsulas = 4 pagarinātas darbības tabletes pa 100 mg =
 4 svecītes = 8 reizes pa 20 pilieniem jeb 50 mg jeb 4 reizes pa
 40 pilieniem = pa 100 mg reizes devā

Aptuvenās ekvivalentās tramadola un morfīna devas⁽¹¹⁾:

Morfīns p/o : tramadols s/c, i/m 1 : 10
 Morfīns p/o : tramadols p/o 1 : 5

Ja tramadola deva injekcijā ir 1-2 ml (50 – 100 mg), tad to var ievadīt s/c. Lielākas devas (2 – 4 ml) injicē i/m vai i/v, infūzos.

Hronisku audzēja izraisītu sāpju gadījumos optimālo tramadola devu vēlams notitrēt ar ātras iedarbības zāļu formām (kapsulas, pilieni, svecītes), ar pēdējo devu pārejot uz pagarinātas darbības preparātu.

Sāpju epizodes var noņemt ar ātras darbības tramadola preparātiem. Stipru sāpju uzliesmojuma gadījumos tramadolu ievada parenterāli.

Tramadolu var kombinēt ar citu grupu medikamentiem: NSPL (efektīvs ar diklofenaku), sedatīviem, laksatīviem, antiemētiķiem, kortikosteroīdiem u.c.

Klīniskie pētījumi liecina, ka tramadola un paracetamola (tabletēs) kombinācija ir efektīva akūtu un hronisku sāpju gadījumos. Tramadols 37,5 mg kopā ar paracetamolu 325 mg pretsāpju efekta ziņā pielīdzināms tramadola 50 mg iedarbībai. Noteikts, ka paracetamols mazina tramadola izsauktās blaknes – sliktu dūšu, vemšanu, reiboni, miegainību, svīšanu (¹⁹).

Dihidrokodeīns

Indikācijas: vidēji stipras un stipras sāpes.

Darbības ilgums ir 8 – 12 stundas, maksimālais pretsāpju efekts tiek sasniegts 1,5 – 2 stundu laikā.

Diennakts maksimālā deva – 360 mg.

Titrēšanas shēma: 60 mg → 90 mg → 120 mg → 180 mg reizes devā vai

60 mg → 120 mg → 180 mg reizes devā no rīta un vakarā.

Pārejot no tramadola terapijas uz dihidrokodeīnu, pēdējā deva jāsamazina, resp., 60 mg kopā ar ātras darbības medikamentiem, kuri spēj kupēt sāpes, līdz sasniegta dihidrokodeīna nepieciešamā efektīvā deva. Dihidrokodeīns ir 1,6 reizes stiprāks nekā tramadols (²⁰).

Piemērojot dihidrokodeīnu morfīnam, attiecība ir sekojoša:

Morfīns p\o : dihidrokodeīns p\o = 1 : 6.

Sāpju epizodes dihidrokodeīna terapijas laikā var kupēt ar morfīnu tabletēs 10 – 20 – 30 mg reizes devā vai morfīnu injekcijās, tramadolu, NSPL.

Ja, lietojot dihidrokodeīnu, 8 – 12 stundu laikā ir vismaz divas vai vairāk stipras sāpju lēkmes, tad jāpalielina nākošā deva. Ja sāpes pastiprinās naktī, tad nakts devu var palielināt par 50 - 100%, piemēram, no rīta nozīmējot 60 mg dihidrokodeīna, bet uz nakti 120 mg. Ja sāpes stiprākas dienā, tad palielina rīta devu.

Paliatīvajā aprūpē dihidrokodeīns dod labu pretsāpju efektu aknu, aizkuņģa dziedzera audzēju, melanomas un citu ļaundabīgu saslimšanu gadījumos. Dihidrokodeīns neizsauc izteiktu Odi sfinktera spazmu, nekavē žults un aizkuņģa dziedzera sulas atplūšanu, īpaši, ja attece ir jau daļēji traucēta.

Dihidrokodeīnu var kombinēt ar adjuvantu terapiju - NSPL, sedatīviem, antiemētiķiem, steroīdiem u.c. līdzekļiem.

Ja sasniegta dihidrokodeīna maksimālā diennakts deva (360 mg) un sāpes saglabājas, jāpāriet uz 3. pakāpi jeb stiprajiem opioīdiem- morfīnu vai tā analogiem.

3. pakāpe

Stiprie opioīdi

Morfīns ir viens no ārstēšanas izmaksu ziņā lētākajiem stiprajiem opioīdu klases pretsāpju līdzekļiem un uzskatāms par **pirmās izvēles** medikamentu.

Indikācijas: vidēji stipras, stipras neciešamas sāpes.

Precīzas nepieciešamās morfīna diennakts devas var aprēķināt, ievērojot atbilstošas attiecības pret vājo opioīdu diennakts devām (skat. tramadols, dihidrokodeīns). Nepieciešamo morfīna diennakts devu var noteikt, medikamentu titrējot ar ātras darbības zāļu formām:

- morfīnu tabletēs 10 mg → 20 mg → 30 mg → 40 mg → 60 mg → 120 mg...
- injekcijās s/c vai i/m pa 10 mg ik pēc 3-4 stundām, aprēķinot kopējo diennakts devu.

Hronisku sāpju remdēšanai devas titrēšanu biežāk veic ar pagarinātas darbības morfīna tabletēm.

To uzsāk, ievadot reizē ar ātras darbības morfīna medikamentu.

Ja titrēšanu veic ar perorāliem morfīna preparātiem, tad kopējo devu dala ar 2 (puse devas atbilst rīta un puse- vakara devas lielumam).

Ja diennakts deva noteikta ar parenterālu morfīna ievadi, tad kopējo devu reizina ar 3, tādejādi pārrēķinot uz kopējo perorālo diennakts devu, un tad dala ar 2, kas atbilst rīta un vakara devai.

Sāpju epizodes uz pagarinātu morfīnu terapijas fona kupē ar morfīna vai trimepiridīna injekcijām, fentanila īsas darbības transmukozajām zāļu formām, tramadolu vai kādu no NSPL. Pētījumi liecina, ka sāpju epizodes optimālas bāzes pretsāpju terapijas laikā novēro 40 – 80% gadījumu (²¹).

Jāatceras, ka uzsākot terapiju ar opioīdiem, jānovērš to izsauktie aizcietējumi, slikta dūša vai vemšana (²²). Aizcietējumu novēršanai lietojami laksatīvie preparāti. Morfīna izraisītu sliktu dūšu/ vemšanu var koriģēt ar antiemētikiem (metoklopramīdu, domperidonu u.c.), bet smagākos gadījumos ar haloperidolu (5 mg tabletēs vai 1-2 ml injekcijās). Visbiežāk slikta dūša/ vemšana izzūd pēc 3-5 dienu terapijas kursa un papildus antiemētiska terapija nav nepieciešama, tā ir pielietojama epizodiski.

Morfīna perorālos preparātus nelieto, ja pacients ir terminālā stāvoklī. Tad veic atsāpināšanu, ievadot morfīnu s/c vai i/m (pēc vajadzības).

Morfīna analgētiskie ekvivalenti:

morfīns p/o : morfīns s/c	2-3 : 1
morfīns p/o : morfīns i/m, i/v	3 : 1

Trimepiridīns

Indikācijas: akūtas vidēji stipras, stipras sāpes, sāpīgu manipulāciju gadījumos.

2% - 1 ml (20 mg) ievadāms zemādā, muskulī, venozi (lēni). Maksimālā pieļaujamā reizes deva 150 mg, bet diennakts deva nedrīkst pārsniegt 300 mg. Trimepiridīns ir ar 2 - 4 reizes vājāku analgētisko iedarbību, salīdzinot ar morfīnu.

Fentanils (transdermālas sistēmas (TDS) jeb fentanila uzlīmes)

Indikācijas: stipru un grūti remdējamu hronisku jeb bāzes sāpju ārstēšanai, ja nepieciešama nepārtraukta un ilgstoša opioīdu grupas līdzekļa lietošana.

Darbības ilgums- 72 stundas.

TDS devas nosaka divējādi:

- tās pārrēķinot pēc analoģu skalām (konvertācijas tabulām) no vājajiem vai stiprajiem opioīdiem;
- devu titrējot ar TDS.

Ja dihidrokodeīna deva ir 240 mg un vairāk, tad TDS titrēšanu jeb sākuma devu sāk ar 25 µg/h.

Ja iepriekš terapijā pielietots morfīns, tad to pārrēķina 24 stundu kopējā perorālajā devā, daļa ar 3 un izvēlas stipruma ziņā tuvāko TDS. Aptuveni 100 mg perorālās morfīna diennakts devai atbilst 25 µg/h fentanila deva.

Perorālā morfīna mg/24 h. un TDS (fentanila) analogās devas µg/h.

< 135	25
135 - 224	50
225 - 314	75
315 - 404	100
405 - 494	125
495 - 584	150
585 - 674	175
675 - 764	200
765 - 854	225
855 - 944	250
945 - 1034	275
1035 - 1124	300

TDS analģētiskais efekts sāk izpausties pēc 16 – 48 stundām, tāpēc šajā laikā jālieto perorāli jeb parenterāli jau nozīmētais morfīns vai kāds no vājajiem opioīdiem. Vidēji TDS deva mēneša laikā pieaug 2- 3 reizes.

Ja konvertēšana notiek no pagarinātas darbības morfīna, tad TDS uzlīmē reizē ar pēdējo prolongēto morfīna devu. TDS efektīgi var pielietot neiropātisku sāpju gadījumos⁽²³⁾.

Stabila TDS fentanila plazmas koncentrācija tiek sasniegta tikai pēc 36 – 48 stundām. TDS devas titrēšana, ja fentanila uzlīmes nekad nav lietotas, vienmēr jāsāk ar mazāko devu: 25 µg/h. Ja nepieciešams, devu paaugstina pēc 72 stundām: 50 µg/h → 75 → 100 → 150 → 200 µg/h....

Optimālā diennakts deva TDS ir 300 µg/h, bet paliatīvajā aprūpē stipru, ilgstošu sāpju gadījumā devas var būt arī lielākas, ja tās titrē pakāpeniski, pacients labi panes medikamentu un sasniegts pietiekošs pretsāpju efekts.

Jāpiezīmē, ka fentanila TDS, tāpat kā morfīnam, nav "griestu" efekta jeb maksimālās pieļaujamās devas. Medikamenta deva atkarīga no sāpju intensitātes un precīzas devas notitrēšanas. Noteikti jānovērš zāļu izraisītās blaknes - slikta dūša, dezorientācija (nozīmē neiroleptiskus nelielās devās), reiboņi u.c.

Fentanils (īsas darbības zem mēles, aiz vaiga lietojamās tabletes, membrānas)

Indikācijas: izlaušanās sāpju kupēšanai pieaugušiem vēža slimniekiem, kuri jau saņem balst- jeb bāzes terapiju ar opioīdiem hronisku vēža izraisītu sāpju ārstēšanai. Izlaušanās sāpes ir pārejoši sāpju saasinājumi, kas parādās uz pārējā laikā hronisku, bet kontrolētu bāzes sāpju terapijas fona.

Devu titrē individuāli, līdz sasniegta deva, kas katra sāpju saasinājuma gadījuma laikā pēc vienas devas nodrošina adekvātu atsāpināšanu un kupējamas blakusparādības. Vidēji diennakts laikā var būt līdz četrām izlaušanās sāpju epizodēm. Ja tās ir biežāk, tad ir jāpārskata bāzes sāpju terapija.

Onkoloģisko slimību izraisītas sāpju epizodes vai izlaušanās sāpes noņem ar īsas darbības pretsāpju līdzekļiem: morfīnu vai trimepiridīnu injekcijās, fentanila īsas darbības transmukozām zāļu formām, īsas darbības tramadolu un NSPL⁽²⁴⁾.

Vēres:

1. EFIC's Declaration on Chronic Pain as a Major Healthcare Problem, a Disease in its Own Right. Europe Against Pain, Launched at: The European Parliament, Brussels, Belgium, 9th October 2001, www.efic.org
2. IASP, Pain in 2008, Syllabus, an Updated Review. IASP Press, 2008: 3-10
3. Twycross R. Introducing Palliative Care. Fourth Edition, Radcliffe Medical Press, 1999: 65
4. Sāpju terapija paliatīvajā aprūpē. V. Sosārs, L. Keiša-Ķirse. Rīga, 2013. gads. (grāmata, 107 lpp)
5. Cancer pain Relief, 2nd ed., World Health Organization, Geneva, 1996, with Permission
6. Skats Nākotnē. Sāpju atvieglošana vēža slimniekiem. Starptautiskās vienošanās par vēža sāpju problēmām. Pasaules Veselības organizācijas rekomendācijas. Rīga, 2001. Tulk. V. Sosārs, D. Kalniņš-Bergs, M. Sosāre (ar tulkošanas atļauju). Looking Forward to Cancer Consensus on the Management of Cancer Pain. WHO Collaborating Centre for Palliative Cancer Care, Oxford, UK. 1997
Looking Forward to Cancer Consensus on the Management of Cancer Pain. WHO Collaborating Centre for Palliative Cancer Care, Oxford, UK. 1997
7. Introducing Palliative Care, R. Twycross, 4th ed., Radcliffe Medical Press. 2003
8. PCF1 Palliative Care Formulary. R. Twycross, A. Wilcock, S. Thorp. Radcliffe Medical Press. 1998.
9. Palliative Medicine. Symptomatic and Supportive Care for Patients with Advanced Cancer and AIDS. R. Woodruff. Oxford University Press Australia. 3rd edition. 1999
10. Foley K.M. The Management of Cancer Pain. In DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (Eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology (5th ed.). J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1997; 2807-2841
11. Principles of Analgesic Use in the Treatment of Acute pain and Cancer Pain. 4th Edition. American Pain Society. 1999.
12. Basic and Advanced Palliative Medicine Course. Abstracts. Puszczykowo. Poland. May 14-19, 2000
13. Program Zwalczenia Bolow Nowotworowych w Polsce: Prof. Jacek Luczak. Drug in Poland. Lek w Polsce. 2; 1996: 2-11
14. Sāpju terapija paliatīvajā aprūpē. V. Sosārs, I. Albina. Rīga. 2002.g.
15. Eiropas Paliatīvās aprūpes asociācijas (European Association of Palliative Care EAPC), pretsāpju terapijas rekomendācijas: Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. The Lancet Oncology. 2012,
16. Palliative Medicine. Walsh Declan. Saunders Elsevier. 2009

17. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Fourth edition. Hanks G, Cherny NI, Christakis NA et al (eds). 2010
18. Sāpes. Prof. Ināras Loginas redakcijā. Sāpes onkoloģijā un paliatīvajā aprūpē.V. Sosārs (nodaļa), 155. - 175. lpp. Medicīnas apgāds. 2013. gads
19. Comparison of Treatment Safety and Patient Satisfaction in Patients Treated with the Combination, Tramadol (37,5 mg) plus Paracetamol (325 mg), or Tramadol (50 mg) Alone for Sub-Acute Low Back Pain. S.Perrot, D.Krause. 1. Hospital Cochin, Paris-2, Laboratoires Grunenthal, Neuilly. Presented in Prague, September, 2003
20. Treatment of Severe Pain from Osteoarthritis with Slow-Release Tramadol or Dihydrocodeine in Combination with NSAID's: a Randomised Study Comparing Analgesia, Antinociception and Gastrointestinal Effects. C.H.Wilder-Smith, L.Hill, K. Spargo et A.Kalla. Pain 91; 2001: 23-31
21. Episodic (Breakthrough) Pain. Consensus of an Expert Working Group of the European Association for Palliative Care. American Cancer Society. 2002
22. The Constipation-Inducing Potential of Morphine and Transdermal Fentanyl. L.Haazen, H. Noorduyn, A.Megens et al . Janssen Research Foundation, B-2340, for the Study of Pain, 1999
23. How Should We Use Transdermal Fentanyl (TF) for Pain Management in Palliative Care Patients? R.L.Fainsinger, E.Bruera. Journal of Palliative Care. 12:1, 1996, 48-53
24. Chronic Pain: a Review. Highlighting Chronic Non-Cancer Pain and Opioid Therapy. L.Allan, M.Zenz (eds). Excerpta Medica. 1999.