

Janusz Wojtacki

Fundacja Hospicyjna i Hospicjum im. Ks. Eugeniusza Dutkiewicza SAC w Gdańsku

Leczenie bólu przebijającego produktem fentanylu w postaci tabletek podjęzykowych u chorego na raka nosogardła podczas radiochemioterapii dotychczas stosującego fentanyl drogą donosową

Streszczenie

Przedstawiono przypadek 47-letniego mężczyzny, z rozpoznaniem raka nosogardła leczonego radiochemioterapią, u którego występowały dwa rodzaje receptorowego bólu przebijającego (BTP, *breakthrough pain*): 1) bóle spontaniczne do 4–6 epizodów na dobę, natężenie według skali numerycznej natężenia bólu (NRS, *numerical rating scale*) 7–8, czas narastania kilka minut, czas trwania do 60–90 minut; 2) bóle incydentalne związane z procedurą przygotowania do radioterapii, NRS 8–9, narastanie w okresie kilku minut, czas trwania do 30–60 minut. Bóle tła skutecznie leczone buprenorfiną w systemie transdermalnym w dawkach stopniowo zwiększanych od 35 do 105 $\mu\text{g}/\text{godz.}$, co 72 godziny (NRS do 3). Chory źle oceniał skuteczność leczenia fentanylem donosowym w sprayu, w dawce 100 mcg/dawkę — lek działał szybko, ale efekt trwał zbyt krótko. W związku z odczynem popromiennym chory miał również trudności z aplikowaniem sprayu donosowo — pojawiał się dodatkowo występujący ból ostry i w konsekwencji, obawy o zastosowanie pełnej dawki leku. Zmiana leczenia na tabletkę podjęzykową fentanylu, początkowa dawka jednorazowa 133 μg , stopniowo zwiększana do dawki 400 μg , zapewniła skuteczne leczenie BTP, dostosowane do indywidualnych potrzeb chorego, przy jednoczesnym uniknięciu trudności w aplikacji i uzyskania skutecznej dawki leku przez cały okres występowania BTP. W artykule omówiono wskazania do stosowania różnych form leczenia BTP.

Palliat Med Pract 2020; 14, supl. 1: 1–5

Słowa kluczowe: ból przebijający, fentanyl podjęzykowy, fentanyl donosowy, rak nosogardła, radioterapia, chemioterapia.

Wstęp

Ból należy do najczęstszych objawów u chorych na nowotwory złośliwe — może być pierwszym objawem

choroby (co trzeci chory), występować podczas leczenia przeciwnowotworowego (50–60% chorych) i w zaawansowanej fazie (65–80% pacjentów) [1–3]. W niektórych lokalizacjach nowotworu ból występuje częściej,

Adres do korespondencji:

Janusz Wojtacki

Fundacja Hospicyjna i Hospicjum im. Ks. Eugeniusza Dutkiewicza SAC w Gdańsku

e-mail: janusz_wojtacki@hotmail.com



Palliative Medicine in Practice 2020; 14, supl. 1, 1–5
Copyright © Via Medica, ISSN 2545–0425
DOI: 10.5603/PMPI.2020.0032

Tabela 1. Ból związany z leczeniem przeciwnowotworowym

Zespoły przetrwałego bólu poopercyjnego	<ul style="list-style-type: none"> — Ból po mastektomii — ryzyko 30–50% w zależności od rozległości operacji, wzrasta po leczeniu skojarzonym z radioterapią i chemioterapią oraz po zabiegach rekonstrukcyjnych — Ból po torakotomii — ryzyko 30–50%, istotne znaczenie ma rozległość zabiegu i obecność bólu przed operacją — Ból po amputacjach, ból fantomowy — 60–80% po amputacji kończyny, 7–13% chorych po mastektomii, 18% chorych po amputacji odbytnicy
Bóle związane z radioterapią	<ul style="list-style-type: none"> — Wczesny odczyn popromienny — zwłaszcza dotyczący śluzówek (jama ustna, jelita, pęcherz moczowy, inne) oraz związany z popromiennym obrzękiem mózgowia, powikłania infekcyjne po radioterapii — Bóle neuropatyczne po radioterapii — uszkodzenie rdzenia kręgowego po naświetlaniach, zwykle w odcinku szyjnym (najczęściej: nowotwory głowy i szyi, chłoniaki Hodgkina), plexopatie splotu ramiennego (zwykle zakres unerwienia C5–C7) i lędźwiowo-krzyżowego (zwykle po brachyterapii u chorych na raka szyjki macicy) — Powstawanie przetok popromiennych — Złamania kości po radioterapii — np. złamania szyjki kości udowej u chorych po radioterapii na obszar miednicy, ryzyko mniejsze od czasu wprowadzenia nowoczesnych sposobów napromieniania
Bóle związane z chemioterapią	<ul style="list-style-type: none"> — Bóle związane z wynaczynieniem cytostatyków, rzadsze od czasu wprowadzenia portów naczyniowych — Bóle neuropatyczne — głównie polineuropatia związana ze stosowaniem chemioterapii, ryzyko: 3–7% przy monoterapii, przy chemioterapii wielolekowej około 40%, zależność od dawki i rodzaju leczenia (często: platinoidy, taksany, alkaloidy barwinka różowatego, bortezomib, dokosorubicyna, talidomid), znacznie nasilona neurotoksyczność może ograniczać kontynuację chemioterapii
Hormonoterapia przeciwnowotworowa	<ul style="list-style-type: none"> — Osteoporoza, złamaniaiskoenergetyczne na tle osteoporozy — chore na raka piersi, chore na raka gruczołu krokowego — Inhibitory aromatazy (letrozol, anastrozol) stosowane u chorych na raka piersi po menopauzie — zespół mialgia-artralgia, zwykle dotyczy drobnych stawów dłoni i stóp, rzadziej stawów kolanowych i biodrowych, mogą być przyczyną przerwania leczenia u 42% chorych
Immunoterapia	<ul style="list-style-type: none"> — Bóle mięśniowe — mogą pojawić się na każdym etapie leczenia, obniżają jakość życia chorych i mogą być przyczyną przerwania leczenia
Leczenie wspomagające	<ul style="list-style-type: none"> — Czynniki wzrostu kolonii granulocytarnych stosowane w profilaktyce neutropenii po chemioterapii — bóle kostne i mięśniowe, czasem o znacznym nasileniu, obecne u 20–38% chorych — Bisfosfoniany — bóle kostne i mięśniowe, zwykle przy pierwszym podaniu, martwica jałowa szczęki
Infekcje	<ul style="list-style-type: none"> — Półpasiec — 1–2% chorych na nowotwory, 25–50% — neuralgia popółpaścowa

zwłaszcza w guzach trzustki, płuc, głowy i szyi, mózgowia i przerzutach do kości [1]. U większości (ponad 70%) chorych bóle mają związek z obecnością nowotworu (zmiana pierwotna, przerzuty), rzadziej wywołane są powikłaniami choroby nowotworowej (5–20% chorych) lub następstwem chorób przebytych i współistniejących (3–10% pacjentów) [1, 3]. U 10–25% chorych występuje ból jatrogenny, w konsekwencji prowadzonego lub przebytego leczenia przeciwnowotworowego [1, 4]. W tabeli 1 przedstawiono rodzaje bólu związanego z leczeniem onkologicznym [1–8]. W artykule opisano przypadek mężczyzny z rozpoznaniem raka nosogardła, u którego podczas radioterapii i chemioterapii wystąpiły bóle przebijające (BTP, *breakthrough pain*).

Opis przypadku

Mężczyzna lat 47, z zawodu stolarz, zgłosił się do poradni medycyny paliatywnej w styczniu 2020 roku.

Od początku sierpnia 2019 roku odczuwał ból zlokalizowany głęboko w okolicy międzyoczdowej z promieniowaniem do ucha prawego, z towarzyszącym uczuciem zatkania nosa i niewielkimi zaburzeniami słuchu po stronie prawej. Podczas konsultacji otorynolaryngologicznej postawiono rozpoznanie zapalenia ucha środkowego. Chory przebył antybiotykoterapię i otrzymywał ketoprofen w dawce 2 razy dziennie po 50 mg drogą doustną, co zapewniło skuteczną, jednak krótkotrwałą analgezę. W połowie września 2019 roku nastąpiło nasilenie bólu o podobnej lokalizacji i powiększenie węzłów chłonnych szyjnych po stronie prawej. Specjalista otorynolaryngologii wysunął podejrzenie procesu złośliwego w zakresie głowy i szyi.

Podczas diagnostyki rozpoznano raka nosowej części gardła w stopniu zaawansowania T2aN1M0 (naciekanie przestrzeni okołogardłowej, obustronne zajęcie węzłów chłonnych zagardłowych o największym

wymiarze poniżej 6 cm, bez przerzutów odległych). Rozpoznanie histopatologiczne: niezróżnicowany rak bez podścieliska limfatycznego. Choroby przebyte i współistniejące: wyrównane farmakologicznie nadciśnienie tętnicze, zaburzenia w lipidogramie, w dzieciństwie usunięcie wyrostka robaczkowego. Chorego zakwalifikowano do leczenia skojarzonego: radioterapią i chemioterapią w warunkach ambulatoryjnych, które rozpoczął od połowy grudnia 2019 roku. Brak informacji na temat charakterystyki bólu w okresie przed objęciem chorego ambulatoryjną opieką paliatywną.

Od połowy grudnia 2019 roku chory otrzymuje oksykodon o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 razy dziennie po 10 mg, doraźnie paracetamol 500–1000 mg (do 4 g/dobę) oraz fentanyl donosowy w sprayu wodnym w dawce jednorazowej 100 mcg doraźnie, do 4 razy na dobę. Podczas pierwszej wizyty w poradni: przewlekły ból (czas trwania powyżej 3 miesięcy) zlokalizowany głęboko w okolicy międzyczołowej, promieniujący do prawego ucha, o nasileniu 4–5 punktów w skali numerycznej (NRS, *numerical rating scale*) i ból ostry pooperacyjny (NRS 1–2) w rzucie po usunięciu węzła chłonnego szyjnego po stronie prawej. Nie wykazano czynników nasilających ból. Ponadto chory doświadczał napadów zaostrenia bólu, które występowały do 4–6 razy na dobę (NRS 8–9), o charakterze bólu receptorowego, które pojawiały się spontanicznie — w wywiadzie nie zidentyfikowano czynników prowokujących BTP. Czas narastania kilka minut, czas trwania do 60 minut. Pozostałe skargi: osłabienie ogólne, utrata włosów po chemioterapii, wysuszenie skóry w obszarze radioterapii, odczyn popromienny ze strony śluzówek gardła i nasady języka (zaburzenia połykania, ból podczas przyjmowania pokarmów stałych, uczucie zatykania nosa), zaparcia stolca (Indeks Czynności Jelit 22 punkty w skali od 0 do 100), obniżenie nastroju.

Podjęto decyzję o zmianie oksykodonu na buprenorfinę w systemie przezskórnym (TTS) i zwiększeniu dawki równoważnej z powodu wysokich wartości NRS. Zalecono paracetamol w dawce 3 razy dziennie 500 mg. Włączono profilaktykę i leczenie zaparć (laktuloza, bisakodyl). Wizyta po 7 dniach: ból podstawowy skutecznie leczony buprenorfiną TTS w dawce 70 mcg/godz. (NRS 1–3), wypróżnienia regularne (Indeks Czynności Jelit 5), pogorszenie apetytu i nasilenie odczynu popromiennego (trudności i ból podczas połykania płynów). Chory dobrze ocenił leczenie buprenorfiną w plastrach, zwłaszcza w odniesieniu do trudności z połykaniem i wpływu na regularność i jakość wypróżnień. Ból przebijający do 4–6 epizodów na dobę, średnie natężenie według NRS 7, charakter receptorowy, czas narastania kilka minut, czas trwania do 60–90 minut. Stwierdzono zmianę charakteru

bólu przebijającego — poza bólem spontanicznym chory zgłaszał ból incydentalny (NRS 8–9) związany z układaniem na stół przed radioterapią i zakładaniem maski unieruchamiającej, czas trwania bólu około 30–60 minut.

Chory ocenił, że stosowany dotychczas fentanyl donosowy w aerozolu wodnym nie spełniał oczekiwań — efekt analgetyczny pojawiał się szybko, ale trwał zbyt krótko, konieczne było podanie kolejnej dawki po około 30 minutach. Ponadto, w związku z obrzękiem śluzówek nosowej części gardła, aplikacja leku była bolesna i powodowała obawy chorego odnośnie możliwości podania pełnej zalecanej dawki. Uwzględniając powyższe przesłanki (nieodpowiednia farmakokinetyka leku wobec charakterystyki klinicznej bólu, trudności z aplikacją leku drogą donosową, trudności z połykaniem, skłonność do zaparć stolca), zdecydowano o zmianie leczenia na fentanyl w postaci tabletki podjęzykowej w dawce jednorazowej 133 mcg. Wizyta po 7 dniach — osłabienie ogólne, nasilenie zmian skórnych związanych z radioterapią, dalsza utrata masy ciała wymagająca żywienia przez sondę donosową, obniżenie nastroju. Ból podstawowy według NRS 2–3, BTP spontaniczne do 4 epizodów na dobę, NRS 7–8, zastosowanie 1 tabletki fentanylu podjęzykowo w dawce 133 mcg nie znosiło całkowicie bólu, zalecono podwyższenie jednorazowej dawki leku do 267 mcg. Podanie 1 tabletki w dawce 133 mcg przed radioterapią zabezpieczało chorego przed wystąpieniem BTP incydentalnego.

Wizyta po 7 dniach: nasilenie odczynu popromiennego, ból podstawowy według NRS 5–6 — zwiększono dawkę buprenorfiny TTS do 105 mcg/godz., w związku z podobną charakterystyką bólu i dobrym efektem analgetycznym dawki 267 mcg utrzymano dotychczasowe leczenie. Wizyta kontrolna po zakończeniu radiochemioterapii — ból podstawowy według NRS do 3, BTP spontaniczne nadal obecne, efekt fentanylu w dawce 267 mcg niewystarczający, zwiększono dawkę do 400 mcg, BTP wywołany procedurą radioterapii nie występował. Leczenie utrzymano do 4 tygodni po zakończeniu radioterapii wraz z postępującą regresją nowotworu i stopniowym ustępowaniem odczynu popromiennego oraz zapalenia śluzówek jamy ustnej związanego z chemioterapią — zmniejszono dawkę buprenorfiny TTS, chory korzystał coraz rzadziej z fentanylu.

Omówienie

Ból przebijający występuje u 40–60% chorych na nowotwory złośliwe [10–13], niewłaściwie leczony niekorzystnie wpływa na różne aspekty szeroko rozumianej jakości życia, wiąże się z wyższym pozio-

Tabela 2. Kryteria wyboru fentanylu przezśluzówkowego w zależności od charakterystyki klinicznej BTP

Cecha bólu przebijającego	Proponowany produkt fentanylu
Bardzo szybkie narastanie/krótki czas trwania	— Donosowy roztwór wodny — Donosowy roztwór na bazie pektyny
Krótki czas narastania/dłuższy czas trwania	— Donosowy roztwór na bazie pektyny — Tabletki podjęzykowe
Wolny czas narastania/przedłużony czas trwania	— Donosowy roztwór na bazie pektyny — Tabletki podjęzykowe — Tabletki podpoliczkowe

mem lęku i większym ryzykiem rozwoju depresji oraz częstszym przyjmowaniem leków psychotropowych [11–13]. Dla podjęcia trafnej decyzji o sposobie leczenia BTP konieczne jest rozpoznanie typu (spontaniczny, incydentalny, współlistnienie różnych typów BTP u jednego chorego), przebiegu klinicznego (czas narastania i czas trwania), identyfikacja czynników wzmagających natężenie BTP, indywidualna sytuacja kliniczna (np. trudności w połykaniu, zaparcia stolca po opioidach, możliwości manualne i osobiste preferencje chorych, choroby współlistniące), skuteczność dotychczas stosowanych leków. Pozwala to na trafny dobór i indywidualizację leczenia przeciwbólowego. Ból przebijający najczęściej cechuje znaczne natężenie (NRS > 7), stąd w leczeniu najczęściej stosowane są opioidowe leki przeciwbólowe.

Uwzględniając kryteria farmakokinetyczne, zastosowanie u opisanego wyżej chorego siarczanu morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (najczęściej używanego w Polsce produktu w leczeniu BTP) nie byłoby optymalnym rozwiązaniem — lek po podaniu drogą doustną wykazuje początek efektu przeciwbólowego po około 30–40 minutach, a częstość wcześniejszego niż 30 minut występowania efektu analgetycznego jest porównywalna z placebo [13]. Podanie morfiny drogą parenteralną, które przyniosłoby wcześniejszą ulgę w bólu (początek efektu analgetycznego po podaniu drogą dożylną po ok. 5–8 min) z oczywistych względów nie jest możliwe do zrealizowania w warunkach opieki ambulatoryjnej. Czas działania morfiny wynosi około 4 godzin i przekracza znacznie długość trwania epizodu BTP u opisywanego chorego. Dodatkowym argumentem przeciw wykorzystaniu siarczanu morfiny jest istotny potencjał indukowania poopiodowych zaburzeń jelitowych — wartość Indeksu Czynności Jelit podczas leczenia oksykodonem wyniosła 22 [14].

Fentanyl podawany przezśluzówkowo (tabletki podjęzykowe, tabletki podpoliczkowe, spray donosowy w roztworze wodnym i z pektyną) stanowią wartościowe opcje skutecznego i indywidualizowanego leczenia BTP u chorych na nowotwory. Przed objęciem opieką poradni medycyny paliatywnej chory

otrzymywał donosowy produkt fentanylu w roztworze wodnym. Leczenie BTP chorego oceniał wówczas jako niesatysfakcjonujące — efekt przeciwbólowy następował szybko, ale trwał zbyt krótko. Zmiana na tabletki podjęzykowe pozwoliła na istotną poprawę efektywności leczenia BTP — pojedyncza aplikacja tabletki w dawce początkowej 133 mcg, następnie 267 mcg i ostatecznie 400 mcg, zapewniła zmniejszenie natężenia bólu do wartości NRS 1–2 podczas całego epizodu zaostrzenia bólu.

Dostępne w Polsce produkty fentanylu przezśluzówkowego pozwalają na dobranie produktu do indywidualnej charakterystyki BTP u poszczególnych chorych. Stosowany przez chorego fentanyl donosowy w aerozolu w roztworze wodnym zalecany jest najczęściej do leczenia bardzo szybko narastających i trwających krótko epizodów BTP — w opisywanym przypadku czas trwania efektu przeciwbólowego był zbyt krótki, co było powodem konieczności stosowania dodatkowej dawki leku po około 30 minutach. Fentanyl w tabletkach podjęzykowych zalecany jest w leczeniu epizodów BTP o krótkim i dość powolnym czasie narastania oraz dłuższym czasie trwania. Charakterystyka farmakokinetyczna leku była najbardziej odpowiednia dla BTP, którego doświadczał opisany chory. Niewątpliwą zaletą produktu jest szeroki zakres dostępnych dawek (67 mcg, 133 mcg, 267 mcg, 400 mcg, 533 mcg i 800 mcg) pozwalający na optymalne dostosowanie dawkowania do potrzeb chorych. W tabeli 2 zestawiono kryteria wyboru fentanylu przezśluzówkowego w zależności od charakterystyki klinicznej BTP [14, 16].

Podsumowanie

Podczas leczenia raka nosogardła napromiowaniem, zwłaszcza w skojarzeniu z chemioterapią, często występuje odczyn popromienny ze strony śluzówek nosowej części gardła, co było przyczyną dodatkowego bólu związanego z aplikacją fentanylu donosowo. Chory wyrażał również niepokój, czy w zmienionych warunkach podawania jest pełna dawka leku. W uzyskaniu skutecznego leczenia BTP istotną rolę odegrała

zmiana produktu fentanylu i drogi podania leku z doustnej na podjęzykową.

Deklaracja konfliktu interesów

Autorzy oświadczają, że nie występuje konflikt interesów.

Finansowanie

Praca sfinansowana przez Angelini Pharma Polska sp. z o.o.

Manuskrypt nie zawiera informacji, które mogłyby umożliwić identyfikację pacjenta.

Piśmiennictwo

1. Kotlińska-Lemieszek A. Ból u pacjentów z chorobą nowotworową. Przyczyny, patofizjologia, klasyfikacja i diagnostyka. In: de Walden-Gałuszko K, Ciałkowska-Rysz A. ed. *Medycyna paliatywna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2015: 59–75.
2. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol*. 2009; 20(8): 1420–1433, doi: [10.1093/annonc/mdp001](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp001), indexed in Pubmed: [19244085](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19244085/).
3. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol*. 2007; 18(9): 1437–1449, doi: [10.1093/annonc/mdm056](https://doi.org/10.1093/annonc/mdm056), indexed in Pubmed: [17355955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17355955/).
4. Rucińska M. Dlaczego leczenie przeciwnowotworowe jest bolesne? *Med Paliat Prakt*. 2013; 7: 91–94.
5. Macdonald L, Bruce J, Scott NW, et al. Long-term follow-up of breast cancer survivors with post-mastectomy pain syndrome. *Br J Cancer*. 2005; 92(2): 225–230, doi: [10.1038/sj.bjc.6602304](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602304), indexed in Pubmed: [15655557](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15655557/).
6. Wong PC, Dodd MJ, Miaskowski C, et al. Mucositis pain induced by radiation therapy: prevalence, severity, and use of self-care behaviors. *J Pain Symptom Manage*. 2006; 32(1): 27–37, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2005.12.020](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2005.12.020), indexed in Pubmed: [16824982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16824982/).
7. Calabrese LH, Calabrese C, Cappelli LC. Rheumatic immune-related adverse events from cancer immunotherapy. *Nat Rev Rheumatol*. 2018; 14(10): 569–579, doi: [10.1038/s41584-018-0074-9](https://doi.org/10.1038/s41584-018-0074-9), indexed in Pubmed: [30171203](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30171203/).
8. Wojtacki J, Leśniewski-Kmak K. Anastrozole (Arimidex): clinical characteristics, indications and prospects. *Contemp Oncol/Współcz Onkol*. 2004; 8: 115–118.
9. Zajączkowska R, Wordliczek J, Leppert W. Mechanizmy i zespoły bólu neuropatycznego u chorych na nowotwór. *Med Paliat Prakt*. 2014; 8: 66–73.
10. Deandrea S, Corli O, Consonni D, et al. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *J Pain Symptom Manage*. 2014; 47(1): 57–76, doi: [10.1016/j.jpainsymman.2013.02.015](https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2013.02.015), indexed in Pubmed: [23796584](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23796584/).
11. Winiarczyk K, Knetki-Wróblewska M. Breakthrough pain in cancer patients. *Oncol Clin Pract* 2016; 12. 2016; 12(1): 1–6.
12. Vellucci R, Fanelli G, Pannuti R, et al. Working Group Nientemale DEI. What to Do, and What Not to Do, When Diagnosing and Treating Breakthrough Cancer Pain (BTcP): Expert Opinion. *Drugs*. 2016; 76(3): 315–330, doi: [10.1007/s40265-015-0519-2](https://doi.org/10.1007/s40265-015-0519-2), indexed in Pubmed: [26755179](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26755179/).
13. Woroń J. Drug selection in the treatment of breakthrough pain: how the pharmacokinetic profile of drugs is to be translated into clinical practice. *Palliative Medicine in Practice*. 2020; 13(4): 211–215, doi: [10.5603/pmpi.2019.0021](https://doi.org/10.5603/pmpi.2019.0021).
14. Graczyk M, Woroń J. Zaparcie i poopiodowe zaburzenia funkcji jelit – wciąż wyzwaniem terapeutycznym. *BÓL*. 2017; 18(2): 35–40, doi: [10.5604/01.3001.0010.5859](https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.5859).
15. Modlińska A. Zaparcia indukowane opioidami w bólu przewlekłym — praktyczne aspekty zastosowania połączenia oksykodonu z naloksonem. *Med Paliat Prakt*. 2013; 7: 1–5.
16. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz. Zasady postępowania w zaostrzeniach bólu u chorych na nowotwory. *Med Paliat*. 2016; 8: 1–8.