

Ewa Żurawińska-Grzelka

Klinika Chorób Wewnętrznych, Hematologii i Onkologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne
Warszawski Uniwersytet Medyczny

Zastosowanie tabletki fentanylu podawanej drogą podjęzykową w leczeniu bólu przebijającego u chorej z rozpoznaniem miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego raka trzonu trzustki

Streszczenie

Rak trzustki jest nowotworem o skrytym, agresywnym przebiegu, najczęściej rozpoznawanym w stadium zaawansowanym. Jednym z objawów zaawansowanego raka trzustki jest ból promieniujący do pleców, wymagający wielolekowej farmakoterapii. U chorych na nowotwory ze względu na patomechanizm wyróżniono ból przewlekły o charakterze receptorowym, neuropatycznym bądź mieszanym. Ponadto, ze względu na czas trwania bólu, wyróżniono ból podstawowy i przebijający. W leczeniu każdego rodzaju bólu stosowane są leki o różnym mechanizmie i czasie działania. W artykule opisano przypadek chorej na miejscowo zaawansowanego raka trzustki, u której w leczeniu bólu przebijającego zastosowano fentanyl w tabletkach podjęzykowych.

Palliat Med Pract 2020; 14, supl. 1: 11–15

Słowa kluczowe: fentanyl w tabletkach podjęzykowych, ból przebijający, rak trzustki

Wstęp

Ból u chorych na nowotwory to nie tylko subiektywne i przykre odczucie, w którym mieszczą się wszystkie rodzaje bólu występujące w przebiegu choroby nowotworowej, pojawiające się przed rozpoczęciem leczenia bądź podczas terapii przeciwnowotworowej, bądź będące jej niepożądanym skutkiem, ale również cierpienia z przyczyn psychologicznych, egzystencjal-

nych lub duchowych. W przebiegu większości chorób nowotworowych pojawiają się dolegliwości bólowe, jednak częstość występowania i nasilenie bólu jest zależne w dużej mierze od stopnia zaawansowania nowotworu, jego biologii i umiejscowienia.

Rak trzustki jest nowotworem, w przebiegu którego ból występuje w nadbrzuszu, promieniuje do pleców i zwykle jest objawem znacznego zaawansowania choroby. Z obserwacji klinicznych chorych

Adres do korespondencji:

Ewa Żurawińska-Grzelka

Klinika Chorób Wewnętrznych, Hematologii i Onkologii, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne

Warszawski Uniwersytet Medyczny

ul. Banacha 1A, 02-097 Warszawa

tel.: +48 22 599 13 91, e-mail: ewa.zurawinska@uckwum.pl



Palliative Medicine in Practice 2020; 14, supl. 1, 11–15

Copyright © Via Medica, ISSN 2545–0425

DOI: 10.5603/PMPI.2020.0034

kierowanych do jednostek onkologii wiadomo, że ból w raku trzustki niekiedy jest błędnie interpretowany, jako objaw choroby wrzodowej żołądka lub choroby zwyrodnieniowej stawów kręgosłupa, co powoduje, że pacjenci trafiają do onkologa po diagnostyce i leczeniu objawowym opóźniającym podjęcie właściwej terapii przeciwnowotworowej.

Opis przypadku

Chora lat 66 z nieresekcyjnym rakiem trzonu trzustki rozpoznany w dniu 6 sierpnia 2018 roku, zgłosiła się do Poradni Onkologicznej w sierpniu 2018 roku, w celu kwalifikacji do leczenia systemowego. Chora z zawodu technik ekonomista, na emeryturze od 2007 roku Choroby współistniejące: stan po wszczępieniu biologicznej zastawki mitralnej i po plastyce zastawki trójdzielnej w 2014 roku, niewydolność serca NYHA II, żylaki podudzi (stan po leczeniu operacyjnym żyłaków lewej kończyny dolnej w 2007 r.), stan po appendektomii i po leczeniu operacyjnym z powodu niedrożności przewodu pokarmowego w 2001 roku. Ponadto, w wywiadzie nikotyzm, chora nie pali od 10 lat, wcześniej paliła od 20. roku życia około 20 papierosów dziennie. W wywiadzie uczulenia na leki: nietolerancja pochodnych kwasu acetylosalicylowego. Wywiad rodzinny obciążony w kierunku chorób nowotworowych — matka zmarła z powodu raka trzonu macicy, rozpoznano także chłoniaka indolentnego.

Pierwsze objawy choroby — bóle w nadbrzuszu o natężeniu w skali numerycznej natężenia bólu (NRS, *numerical rating scale*) 6–7 wystąpiły w kwietniu 2018 roku. Z tego powodu w dniu 26 maja 2018 roku wykonano gastroscopię, w której stwierdzono gastropatię rumieniową i infekcję *Helicobacter pylori*. Po zastosowaniu eradykacji *Helicobacter pylori* produktem zawierającym bizmut, metronidazol i chlorowodorek tetracykliny, natężenie bólu zmniejszyło się do 3 w skali NRS, następnie po 2 tygodniach po zakończonej eradykacji ponownie nasiliły się do 7–8 według NRS, utrzymywał się postępujący spadek masy ciała — 12 kg od kwietnia 2018 roku.

Lekarz rodzinny zlecił wykonanie USG jamy brzusznej w dniu 4 lipca 2018 roku, w którym stwierdzono guz trzonu trzustki o wymiarach 41 × 18 × 31 mm.

W dniu 31 lipca 2018 roku chora została przyjęta do Kliniki Gastroenterologii w celu kontynuacji diagnostyki. W dniu 1 sierpnia 2018 roku wykonano tomografię komputerową (CT, *computed tomography*) jamy brzusznej, potwierdzono w obrębie trzonu trzustki obecność patologicznej, hypodensyjnej zmiany ogniskowej o wymiarach 41 × 27 mm odpowiadającej najpewniej rakowi trzustki, posiadającej dość dobrą granicę od przodu i od góry, wykazującą cechy nacie-

kania okolicznych tkanek ku tyłowi i w dół. Przewód Wisunga był poszerzony do 6 mm obwodowo od zmiany. Opisana zmiana modelowała i zwężała początkowy odcinek tętnicy śledzionowej i powodowała niedrożność połączenia żyły krezkowej z żyłą wrotną i z żyłą śledzionową; przepływ pomiędzy naczyniami odbywał się drogą krążenia obocznego poprzez naczynia żyłne wnęki wątroby, przedniej powierzchni jamy brzusznej i obu krzywizn żołądka. Stwierdzono obecność licznych powiększonych węzłów okołoaortalnych na poziomie odejścia naczyń trzewnych, w obrębie więzadła wątrobowo-dwunastniczego i krezki jelita cienkiego; wielkość wszystkich w wymiarze krótkim wynosiła poniżej 9 mm.

Chorą zakwalifikowano do zabiegu ultrasonografii endoskopowej, podczas której pobrano materiał do badania cytologicznego. Według protokołu badania histopatologicznego z dnia 6 sierpnia 2018 roku stwierdzono obecność komórek raka gruczołowego. Podczas konsylium onkologicznego w zespole wielodyscyplinarnym określono stopień zaawansowania klinicznego (CS) III, cT4NxM0, chora została zdyskwalifikowana z leczenia operacyjnego i zakwalifikowana do radiochemioterapii.

Podczas wizyty w Poradni Onkologicznej, której celem była ocena stanu ogólnego chorej, jak również stanu klinicznego zaawansowania, chorób współistniejących i stopnia wydolności narządowej, zaplanowano przebieg leczenia — włączenie chemioterapii, następnie dołączenie radioterapii. W badaniu podmiotowym — nasilone bóle w nadbrzuszu o natężeniu w skali NRS 8–9, promieniujące do pleców, uniemożliwiający normalne funkcjonowanie, chora spędza w łóżku około połowę dnia, brak apetytu, od kwietnia 2018 roku utrata masy ciała 12 kg. Przy zachowanej pełnej orientacji auto- i allopsychicznej, wyraźnie obniżony nastrój, lęk, obawa przed planowaną chemioterapią. Chora otrzymywała paracetamol w dawce 3 razy dziennie 500 mg i doraźnie tramadol 50 mg, pozostałe leki: bisoprolol raz dziennie 2,5 mg, kwas acetylosalicylowy raz dziennie 75 mg, losartan raz dziennie 25 mg, atorwastatynę raz dziennie 20 mg, trimebutynę 3 razy dziennie 100 mg, lwyotyrosynę raz dziennie 75 mg. W badaniu przedmiotowym — stan ogólny ECOG 2, chora wydolna oddechowo i krążeniowo, masa ciała 56 kg, wzrost 166 cm (tab. 1).

Przed rozpoczęciem leczenia podjęto próbę poprawy stanu ogólnego do stopnia ECOG 1. Głównym problemem były nasilone bóle w nadbrzuszu promieniujące do pleców, nieskutecznie leczone paracetamolem i tramadolem, wobec czego odstawiono tramadol, włączono oksykodon o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 razy dziennie 10 mg, zalecając zwiększenie dawki do 2 razy dziennie 20 mg przy braku poprawy

Tabela 1. Wyniki badań laboratoryjnych

Hemoglobina [g/dl]	11,8
Hematokryt (%)	38
WBC [$10^3/\mu\text{l}$]	7,1
Granulocyty obojętnochłonne [$10^3/\mu\text{l}$]	4,5
PLT [$10^6/\mu\text{l}$]	181
Sód [mmol/l]	138
Potas [mmol/l]	4,5
Glukoza [mg/dl]	95
Kwas moczowy [mg/dl]	6,6
Kreatynina [mg/dl]	0,84
GFR wg MDRD [ml/min/1,73 m ²]	90
Mocznik [mg/dl]	28
ALT [U/l]	35
AST [U/l]	43
Bilirubina [mg/dl]	0,9
CEA [$\mu\text{g/l}$]	3,4
CA 19.9 [$\mu\text{g/l}$]	56

po 3 dniach. Utrzymano leczenie paracetamolem w dawce 2 razy dziennie 1 g, dołączono gabapentynę w dawce 3 razy dziennie 300 mg. Dodatkowo włączono Kreon 3 razy 25 tys. jm. i wsparcie żywieniowe w postaci Nutramil 2 razy dziennie. Wobec nasilonych dolegliwości bólowych zaplanowano wykonanie neurolizy splotu trzewnego podczas planowanej hospitalizacji i konsultację psychiatryczną celem leczenia depresji.

W dniu 27 sierpnia 2018 roku chora została przyjęta do Klinicznego Oddziału Onkologii. Podczas przyjęcia chora w dobrym stanie ogólnym ECOG 1. Bóle w nadbrzuszu promieniujące do pleców ustąpiły po zwiększeniu dawki oksykodonu do 2 razy dziennie 20 mg, jednak 2–3 razy dziennie pojawiają się ostre bóle o natężeniu 6–7 w skali NRS, ustępujące samistnie po około 30 minutach. Stan psychiczny chorej znacznie lepszy, poprawa apetytu, chora wyraziła zgodę na rozpoczęcie chemioterapii. W badaniu przedmiotowym bez istotnych odchyleń.

Chora została zakwalifikowana do chemioterapii gemcytabiną w monoterapii, następnie po 3 miesiącach ocena skuteczności leczenia i włączenie radioterapii. Kontynuowano leczenie przeciwbólowe zastosowane wcześniej. Ze względu na występowanie bólów przebijających 2–3 razy na dobę o natężeniu 6–7 w skali NRS zalecono doraźnie morfinę we wstrzyknięciach drogą podskórną w dawce 10 mg. Podczas hospitalizacji występowały bóle przebijające 4–5 razy na dobę. Zwiększono dawkę oksykodonu do 2 razy dziennie 30 mg, kontynuowano leczenie morfiną w dotychczasowej dawce podawaną drogą podskórną stosowaną doraźnie w razie bólu.

W dniu 29 sierpnia 2018 roku rozpoczęto chemioterapię gemcytabiną w monoterapii w dawce 1000 mg/m² w dniach 1, 8 i 15. Przebieg chemioterapii bez powikłań wczesnych. Uzyskano skuteczną anal-

gezę. Chora została zakwalifikowana do neurolizy splotu trzewnego, na którą nie wyraziła zgody, ze względu na ustąpienie bólu i po rozmowie z anestezyjologiem, podczas której chora została poinformowana o możliwych efektach niepożądanych neurolizy. Chora wypisana do domu w dobrym stanie ogólnym. Leczenie bólu obejmowało:

- oksykodon o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 razy dziennie 30 mg;
- paracetamol 2 razy dziennie 1 g;
- gabapentynę 3 razy dziennie 300 mg;
- morfinę o natychmiastowym uwalnianiu 20 mg w razie bólu.

Chora otrzymała w ramach I linii leczenia 3 cykle chemioterapii gemcytabiną w monoterapii. Podczas leczenia, przy dość skutecznym leczeniu bólu podstawowego, gorszym bólu przebijającego, chora zgłosiła występowanie uporczywych zaparć. Zdecydowano o zmianie leczenia przeciwbólowego: oksykodon zamieniono na oksykodon z naloksonem o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 razy dziennie 30 mg + 15 mg, morfinę o natychmiastowym uwalnianiu na tabletki podjęzykowe fentanylu w dawce początkowej 133 μg , po miareczkowaniu dawkę ustalono na 400 μg . Uzyskano optymalny efekt przeciwbólowy i ustąpienie zaparć.

W kontroli po 3 cyklach gemcytabiny CT z dnia 7 grudnia 2018 roku stwierdzono stabilizację zmian w jamie brzusznej, jednak wystąpiły nowe zmiany węzłowe nad przeponą, w dolnym śródpiersiu — według RECIST — progresja choroby potwierdzona wzrostem poziomu markera CA 19.9 do wartości 159 IU/ml. W dniu 10 stycznia 2019 roku włączono chemioterapię II linii według protokołu FOLFIRINOX — podano 12 cykli z dobrą tolerancją i skuteczną analgezyją, przy dobrym samopoczuciu chorej do dnia 5 lipca 2019 roku.

Odstąpiono od konsultacji psychiatrycznej, ponieważ zmniejszenie dolegliwości bólowych, uzyskanie skutecznej analgezji i zniesienie działań niepożądanych leczenia spowodowało ustąpienie lęku, obniżenia nastroju, uczucia fizycznego wyczerpania, a także poprawę apetytu.

W kontrolnej CT z dnia 29 marca 2019 roku, a następnie z dnia 10 lipca 2019 roku opisano stabilizację choroby. Podczas leczenia schematem FOLFIRINOX wystąpiły objawy neuropatii w stopniu nasilenia G3, pomimo zmniejszenia dawki oksaliplatyny do 65 mg/m² od 7 cyklu FOLFIRINOX. Z tego powodu i ze względu na uzyskanie stabilizacji choroby, zdecydowano o deeskalacji chemioterapii do schematu de Gramonta (5-fluorouracyl, leukoworyna) od dnia 26 lipca 2019 roku. Podczas chemioterapii według tego protokołu nastąpił istotny wzrost markera CA

19.9 (429 IU/ml), w CT z dnia 2 września 2019 roku potwierdzono progresję choroby — wzrost zmiany w trzonie trzustki i przerzuty do otrzewnej. Chora pozostawała w dość dobrym stanie ogólnym, ale z utrzymującymi się objawami neuropatii G2, dolegliwości bólowe były skutecznie leczone. Chorą zakwalifikowano do terapii liposomalnym irynotekaniem w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych. W październiku 2019 roku przekazano informację o zgonie chorej w innym szpitalu z powodu ostrego zespółu wieńcowego.

Omówienie

Opioidowe leki przeciwbólne stanowią jedną z najważniejszych grup leków stosowanych w farmakologicznej terapii bólu nowotworowego. Najczęściej wykorzystuje się leki zaliczane do III stopnia drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) (tzw. silne opioidy), do których należą przede wszystkim: morfina, fentanyl, buprenorfina, metadon, oksykodon, tapentadol i nalbupina [2].

Całościowa ocena sytuacji klinicznej przedstawionej chorej prowadzi do wniosków, że w momencie rozpoznania choroby nowotworowej, obok zaawansowania choroby, głównym problemem klinicznym był nasilony ból oporny na stosowane leczenie. W przypadku omawianej chorej, najpierw zlecono wykonanie gastroskopii, następnie w związku z jej wynikiem włączono adekwatne leczenie (eradykacja *Helicobacter pylori*), po zakończeniu którego dopiero rozpoczęto właściwą diagnostykę. Chorzy na raka trzustki często trafiają do onkologów po zabiegach rehabilitacji, gdy ból w przebiegu raka trzustki zostanie błędnie zinterpretowany jako objaw choroby zwyrodnieniowej stawów.

Ból był jednym z pierwszych objawów choroby, ale był również czynnikiem, który dominował w postrzeganiu przez chorą perspektywy dalszej egzystencji. Brak skutecznego leczenia bólu powoduje bowiem wiele negatywnych następstw. Przede wszystkim ból, szczególnie umiarkowany i silny, jest znaczącym klinicznie bodźcem stresowym dla organizmu. W konsekwencji niekontrolowane dolegliwości bólowe mogą wpływać na osłabienie funkcji układu odpornościowego, pośrednio sprzycać progresji choroby nowotworowej, zmniejszać arsenal dostępnych metod terapeutycznych poprzez pogorszenie stanu sprawności ogólnej chorego, przyczyniać się do gorszej tolerancji i wyników leczenia przeciwnowotworowego i stwarzać konieczność dłuższego czasu rekonwalescencji. Ponadto, niekontrolowane dolegliwości bólowe zdecydowanie pogarszają jakość życia i przyczyniają się do

szybszej utraty niezależności funkcjonalnej. W terapii przewlekłego bólu nowotworowego można wykorzystywać leki z każdego stopnia drabiny analgetycznej, pojedynczo lub łącząc poszczególne stopnie. Użytkując kontrolę nad bólem przewlekłym, problemem pozostaje jeszcze zjawisko bólu przebijającego (BTP, *breakthrough pain*).

Ból przebijający jest to nagłe i przemijające nasilenie dolegliwości bólowych u chorych z towarzyszącym tak zwanym bólem podstawowym w przebiegu choroby nowotworowej [1]. Z uwagi na napadowy charakter, szybkie narastanie (3–5 min), znaczne nasilenie oraz krótki czas trwania (30–90 min), ból przebijający wymaga odpowiedniego postępowania farmakologicznego. Według standardów, w terapii należy stosować leki przeciwbólne zgodnie z tak zwaną koncepcją na żądanie, czyli w razie wystąpienia bólu. Jednak nie wszystkie leki z III stopnia drabiny analgetycznej WHO znajdują zastosowanie w takich sytuacjach klinicznych.

Pierwszym lekiem stosowanym w terapii bólów przebijających był siarczan morfiny w dawce 10–15% (tj. 1/12–1/6) dobowej dawki długodziałającego preparatu z uwzględnieniem dawek równoważnych.

Wobec specyfiki bólów przebijających, niezwykle istotne jest stosowanie opioidowych leków przeciwbólowych o ściśle określonym profilu farmakokinetycznym. Bardzo korzystnymi właściwościami w tym zakresie charakteryzuje się fentanyl. Jest to czysty agonista receptora opioidowego μ o małej masie cząsteczkowej, wysokiej lipofilności i łatwej penetracji przez barierę krew–mózg. Stosowany w postaci tabletek podjęzykowych, podpoliczkowych bądź preparatu donosowego cechuje się ponadto szybkim początkiem działania, jest zatem odpowiedni w terapii bólów przebijających. Mając na względzie powyższe, do terapii dołączono fentanyl w postaci tabletek podjęzykowych w leczeniu BTP.

W przebiegu choroby nowotworowej mogą pojawić się bóle o różnych mechanizmach patofizjologicznych, które mogą wymagać odrębnego postępowania. Przykładem jest ból neuropatyczny, powstający na skutek uszkodzenia bądź podrażnienia elementów somatosensorycznych układu nerwowego, na przykład w wyniku leczenia przeciwnowotworowego. Wówczas w terapii korzystne jest zastosowanie leków z grupy koanalgetyków, zwłaszcza gabapentyny lub pregabaliny [4]. Oba rodzaje bólu należy uwzględnić w terapii. Ból podstawowy kontrolowano za pomocą silnego opioidowego leku przeciwbólowego – oksykodonu (ból trzewny) w połączeniu z koanalgetykiem — gabapentyną (ból neuropatyczny).

Oksykodon to półsyntetyczny opioid będący agonistą receptorów μ i κ o sile działania przeciwbólowego

porównywalnej z morfiną. Podkreśla się wysoką skuteczność tego leku w przypadku bólów trzewnych, co wynika z wysokiej ekspresji receptorów κ w obszarze trzewnym [2]. Dostępne są także preparaty będące połączeniem oksykodonu z antagonistą obwodowych (jelitowych) receptorów opioidowych — naloksonem, co pozwala na znaczące zmniejszenie ryzyka najczęstszego działania niepożądanego terapii opioidowej, a mianowicie zaparć.

Gabapentyna jest zaliczana do tak zwanych nowych leków przeciwpadaczkowych, jednak charakteryzuje się również wysoką skutecznością w przypadku bólów neuropatycznych. Zastosowanie tego leku pozwala w wielu sytuacjach klinicznych na zmniejszenie dawki opioidowego leku przeciwbólowego, co zmniejsza ryzyko wystąpienia opioidopochodnych działań niepożądanych [5, 6].

Powyższe postępowanie ma swoje uzasadnienie nie tylko patofizjologiczne, ale jest także poparte wynikami badań klinicznych. W badaniu z randomizacją obejmującym populację chorych na nowotwory w wieku 40–75 lat z silnym bólem nowotworowym stwierdzono, że zastosowanie oksykodonu w połączeniu z gabapentyną pozwala na skuteczne leczenie bólu. Mniejsza była także częstość występowania nudności i wymiotów oraz zaparć u chorych leczonych oksykodonom w skojarzeniu z gabapentyną w porównaniu z chorymi otrzymującymi jedynie oksykodon. Obserwowano również poprawę w zakresie jakości życia [7].

Wśród chorych na nowotwory częstość występowania bólu podstawowego lub przebijającego wynosi 59,2%, jednak u chorych hospitalizowanych z zaawansowanym nowotworem częstość wzrasta do 80% [8]. Chora otrzymywała fentanyl w jednej z optymalnych postaci do leczenia BTP — tabletek podjęzykowych. Poza korzystnym profilem farmakokinetycznym, zastosowanie wymienionej postaci fentanylu potwierdzono w praktyce klinicznej. Na przestrzeni ostatnich 25 lat poczyniono bowiem wiele starań, aby opracować leki przeciwbólowe przeznaczone do terapii bólów przebijających. Do takich leków należą tabletki podjęzykowe fentanylu [9]. Warto podkreślić, że obecność zapalenia jamy ustnej (*mucositis*) nie wpływa na stopień absorpcji postaci podjęzykowych czy dopoliczkowych fentanylu.

Podsumowanie

Możliwość zastosowania różnych opioidowych leków przeciwbólowych, o odpowiednich dla danej sytuacji klinicznej profilach farmakokinetycznych po-

zwoliło na właściwe prowadzenie farmakoterapii bólu, co pozwoliło na włączenie chemioterapii i spowolnienie rozwoju choroby.

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. Malec-Milewska M, Sękowska A, Woroń J. Bóle przebijające. In: Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J. ed. Chory na nowotwór – kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2014: 435–446.
2. Zajączkowska R, Wordliczek J, Dobrogowski J. Opioidowe leki przeciwbólowe. In: Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J. ed. Chory na nowotwór – kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2014: 77–93.
3. http://leki.urpl.gov.pl/files/22_Vellofent.pdf (Dostęp:).
4. Wordliczek J, Zajączkowska R. Mechanizmy powstawania bólu u chorego na nowotwór. In: Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J. ed. Chory na nowotwór – kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2014: 17–30.
5. Woroń J, Jakowicka-Wordliczek J, Filipczak-Bryniarska I, Dobrogowski J. Koanalgetyki w leczeniu bólu. In: Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J. ed. Chory na nowotwór – kompendium leczenia bólu. Medical Education, Warszawa 2014: 95–109.
6. Câmara CC, Araújo CV, de Sousa KK, et al. Gabapentin attenuates neuropathic pain and improves nerve myelination after chronic sciatic constriction in rats. *Neurosci Lett.* 2015; 607: 52–58, doi: 10.1016/j.neulet.2015.09.021, indexed in Pubmed: 26391746.
7. Chen DL, Li YH, Wang ZJ, et al. The research on long-term clinical effects and patients' satisfaction of gabapentin combined with oxycontin in treatment of severe cancer pain. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95(42): e5144, doi: 10.1097/MD.0000000000005144, indexed in Pubmed: 27759644.
8. 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, indexed in Pubmed: 23796584.
9. Mercadante S, Portenoy RK. Breakthrough cancer pain: twenty-five years of study. *Pain.* 2016; 157(12): 2657–2663, doi: 10.1097/j.pain.0000000000000721, indexed in Pubmed: 27653423.
10. Darwish M, Kirby M, Robertson P, et al. Absorption of fentanyl from fentanyl buccal tablet in cancer patients with or without oral mucositis: a pilot study. *Clin Drug Investig.* 2007; 27(9): 605–611, doi: 10.2165/00044011-200727090-00002, indexed in Pubmed: 17705569.