

Nieprawidłowe stosowanie leków opioidowych w opiece paliatywnej – istotny problem czy nieunikniony „skutek uboczny”

Opioid misuse in palliative care – a significant problem or unavoidable “side effect”

Łukasz Banaszek^{1*}, Monika Rudzińska^{1*}, Tomasz Ufniański¹, Zofia Śliwa¹, Paulina Piechowicz¹, Tomasz Dzierżanowski^{1,2}

*Równy wkład jako pierwszy autor

¹Klinika Medycyny Paliatywnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

²Caritas Diecezji Warszawsko-Praskiej, Warszawa, Polska

Streszczenie

Leki opioidowe są nieodłącznym elementem leczenia bólu w opiece paliatywnej. Terapia opioidami stwarza jednak ryzyko nieprawidłowego stosowania tych leków, a także ich nadużywania. Identyfikacja tego problemu może sprawiać trudności ze względu na specyfikę grupy pacjentów, a także złożoność potencjalnych przyczyn. Jedną ze strategii zapobiegania temu zjawisku jest wczesna identyfikacja pacjentów z grup ryzyka. Istnieje wiele narzędzi, które służą do oceny ryzyka wystąpienia nieprawidłowości podczas terapii opioidami. Ustrukturyzowane użycie tych narzędzi w połączeniu z uważnym badaniem klinicznym, regularne wizyty lekarskie i testy laboratoryjne mogą w dalszym stopniu zredukować ryzyko oraz zwiększyć bezpieczeństwo i skuteczność leczenia opioidami. W niniejszym artykule przedstawiliśmy stan wiedzy na temat nieprawidłowego stosowania leków opioidowych w opiece paliatywnej, czynników ryzyka oraz skutków. Ponadto ukazaliśmy przykładowe narzędzia i rozwiązania, które powinno się wdrożyć w celu minimalizacji ryzyka nieprawidłowości terapii lekami opioidowymi.

Słowa kluczowe: nieprawidłowe stosowanie leków, opioidy, uzależnienie od opioidów, opieka paliatywna, leczenie paliatywne.

Abstract

Opioid medication is an integral part of pain management in palliative care. However, opioid therapy poses a risk of misuse and abuse of these drugs. Identifying this problem can be difficult due to the specificity of the patient population, as well as the complexity of the potential causes. One strategy to prevent this phenomenon is the early identification of patients at risk. Several tools exist to assess the risk of abnormalities during opioid therapy. Structured use of these tools in combination with careful clinical examination, regular medical visits, and laboratory tests can further reduce risk and increase the safety and efficacy of opioid treatment. In this article, we have presented the current state of knowledge on inappropriate use of opioid medications in palliative care, risk factors, and outcomes. In addition, we have provided examples of tools and solutions that should be implemented to minimise the risk of opioid medication inadequacies.

Key words: drug misuse, opioids, opioid dependence, palliative care, palliative treatment.

Adresy do korespondencji:

Łukasz Banaszek, Klinika Medycyny Paliatywnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska, e-mail: lbanaszekmd@gmail.com

Monika Rudzińska, Klinika Medycyny Paliatywnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska, e-mail: mrudzinska19@gmail.com

WSTĘP

Leczenie bólu jest często najistotniejszym elementem opieki paliatywnej. Prawie 40% chorych objętych tą opieką doświadcza bólu umiarkowanego lub silnego, zgodnie z numeryczną skalą bólu

(ang. *numerical rating scale* – NRS) umiejscowionych jako wynik powyżej 4 punktów [1], który według zaleceń praktyki klinicznej należy leczyć opioidowymi lekami przeciwbólowymi [2].

Prawidłowe leczenie opioidami może jednak stanowić wyzwanie dla lekarzy ze względu na możli-

wość ich nadużywania (ang. *abuse*) lub nieprawidłowego używania (ang. *misuse*).

Dane z różnych części świata ilustrują wielowymiarowość problemu. Według Yennurajalingama i wsp. [3] zagrożenie nadużywaniem opioidów dotyczy nawet 20% amerykańskich chorych. W Danii określono to ryzyko dla chorych z nowotworem na 0–7,7% [4]. Z kolei badania z Włoch mówią głównie o zbyt późno rozpoczętej i niewystarczającej farmakoterapii bólu nowotworowego [5]. W Polsce średnie zużycie leków opioidowych *per capita* (w przeliczeniu na ekwiwalent morfiny) wynosi 36,6 mg, czyli prawie trzy razy mniej niż średnia europejska [6].

Pacjenci objęci opieką paliatywną są istotnie zróżnicowaną grupą chorych, u których problem nieprawidłowego używania leków może manifestować się na różne sposoby. Jednym z nich jest *chemical coping*, czyli stosowanie opioidów ze wskazań niemedycejskich w celu uśmierzania emocjonalnego lub duchowego cierpienia [7]. Uwagę lekarza powinny zwrócić próby pozyskania dodatkowych recept, przywiązanie do niektórych leków pomimo dotkliwie odczuwalnych skutków ubocznych lub historia nadużywania innych substancji w przeszłości. Warto jednak zaznaczyć, że takie zachowania mogą być też oznaką pseudouzależnienia spowodowanego dotychczasowym nieadekwatnym leczeniem.

Odwrotny efekt przyjmowania leków przeciwbólowych ma opiofobia, napędzana w pewien sposób przez tych lekarzy, którzy traktują leki opioidowe jako ostatni wybór terapeutyczny. Czterdzieści trzy procent pacjentów leczonych z powodu przewlekłego bólu wyraziło obawy związane z opioidami, łącząc ich przyjmowanie z progresją choroby i umieraniem [8].

Nieprawidłowe stosowanie leków opioidowych jest problemem zwykle pomijanym w opiece paliatywnej ze względu na krótką prognozowaną długość życia oraz na leczenie bólu chorego będące celem nadrzędnym. Według Passika i wsp. [9] część lekarzy uważa, że próba ograniczenia przyjmowania uzależniającej substancji jest równoznaczna z pozbawieniem umierającego pacjenta źródła przyjemności. Mając na uwadze optymalne leczenie pacjenta, należy zadbać o ocenę ryzyka związanego z nieprawidłowym stosowaniem leków opioidowych oraz skuteczne identyfikowanie tych zaburzeń.

PRZYCZYNY I MECHANIZM PROBLEMU

Do lat 80. XX w. nie ustalono uznanych metod leczenia bólu nowotworowego. Dopiero w 1986 r. Światowa Organizacja Zdrowia wydała pierwsze zalecenia praktyki klinicznej, zawierające koncepcję tak zwanej drabiny analgetycznej. Głównym założeniem tych rekomendacji było rozpoczęcie

terapii nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi, a następnie eskalacja terapii i stopniowe łączenie leków opiodowych z nieopiodowymi, w zależności od natężenia bólu [10].

W 2012 r. Europejskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej (ang. *European Association for Palliative Care* – EAPC) opublikowało liczące 16 punktów rekomendacje dotyczące leczenia bólu nowotworowego [11]. Rekomendacje te obejmowały zasady stosowania opioidów i ich zamiany, alternatywne drogi podawania, postępowanie z najczęstszymi efektami niepożądanymi czy rolę leków adiuwantowych.

Copenhaver i wsp. [12] zwracają jednak uwagę, iż zalecenia EAPC nie zawierają wskazówek, jak radzić sobie z niewłaściwym stosowaniem, nadużywaniem i przekazywaniem sobie leków opioidowych między pacjentami oraz nie proponują metod nadzoru zmniejszających szkody wynikające z ich stosowania. Ponadto, wspomniane rekomendacje nie odnoszą się do głównych obaw związanych z bezpieczeństwem, z którymi borykają się współcześnie lekarze, szczególnie w przypadku pacjentów z nowotworem lub inną chorobą w fazie terminalnej współistniejącą z historią wcześniejszego nieprawidłowego stosowania lub nadużywania leków.

Ogólnoswiatowe zainteresowanie nadużywaniem leków na receptę i nadmiernym uzależnieniem od opioidów doprowadziło do powstania znaczących zmian w regulacjach i zaleceń dotyczących leczenia. W 2016 r. Centrum Kontroli i Zapobiegania Chorobom (ang. *Centers for Disease Control and Prevention* – CDC) w Stanach Zjednoczonych opublikowało zalecenia dotyczące przepisywania opioidów w przypadku bólu nienowotworowego [13, 14]. Chociaż niniejsze zalecenia zawierają wskazówki dotyczące zapobiegania nieprawidłowemu stosowaniu opioidów, to nie wyszczególniają grupy pacjentów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Temat bezpieczeństwa stosowania leków opioidowych poruszają rekomendacje National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2023 r. dotyczące leczenia bólu nowotworowego [15].

Zaleca się w nich monitorowanie czynników ryzyka niewłaściwego stosowania i nadużywania leków, w tym wykorzystanie standaryzowanych narzędzi, takich jak SOAPP-R (ang. *screeener and opioid assessment for patients with pain-revised*) [16, 17], ORT (ang. *opioid risk tool*) [18] oraz COMM (ang. *current opioid misuse measure*) [19], a także korzystanie z konsultacji w zakresie nadużywania substancji, jeśli istnieją przesłanki do nieprawidłowego stosowania leków. Zalecenia te nie precyzują jednak, kiedy i jak często stosować poszczególne narzędzia. Idąc dalej, nie ma na ten moment rekomendacji praktyki klinicznej, które jasno by wskazywały, kiedy należy zmodyfikować terapie lekami opiodowymi w przypadku podejrzenia nieprawidłowego ich stosowania

przez pacjenta. Lau i wsp. [20] wskazują, iż narzędzia stosowane wobec chorych z przewlekłym bólem innym niż nowotworowy niekoniecznie będą właściwe wobec pacjentów objętych opieką paliatywną. Różny prognozowany czas przeżycia, zatem różny czas trwania leczenia bólu, inne cele opieki medycznej, inny profil działań niepożądanych wynikających z leczenia opioidami, spowodowany różnicami w czasie i intensywności farmakoterapii skłaniają do zastanowienia się nad zasadnością korzystania z tych narzędzi podczas opieki nad pacjentami paliatywnymi [20].

Trudności z leczeniem bólu przewlekłego, z jakimi spotykają się lekarze w opiece paliatywnej, są wielopłaszczyznowe – wielu pacjentów przyjmowało opioidy w trakcie trwania choroby, zanim trafili pod opiekę lekarzy medycyny paliatywnej, a długotrwałe ich stosowanie może być powiązane z wykształceniem tolerancji i zmniejszeniem efektywności leczenia. Ponadto, istnieją obawy przed przyspieszeniem śmierci pacjenta poprzez stosowanie opioidów w dużych dawkach [21]. Pokazuje to, jak szczególnie istotne jest przygotowanie personelu w zakresie prawidłowego leczenia bólu przewlekłego.

Skutkiem powyższego może być niewystarczająco skuteczne leczenie bólu, które stanowi jeden z czynników ryzyka uzależnienia od opioidów wśród pacjentów [22]. Pacjenci, u których kontrola bólu jest nieprawidłowa, mogą wbrew zaleceniom lekarza modyfikować terapię, na przykład poprzez samodzielne zwiększanie dawek leków opioidowych. Weis i wsp. w badaniu przeprowadzonym wśród pacjentów nieuleczalnie chorych na nowotwór pokazują, że wielu z nich obawia się uzależnienia, skutków ubocznych i zwiększania dawki opioidów [23]. Obawy te powodują, że pacjenci albo zmniejszają dawkę leków przeciwbólowych, albo odmawiają intensyfikacji terapii pomimo odczuwanego bólu. Należy również wspomnieć o czynnikach ryzyka uzależnienia psychicznego od opioidów (tab. 1), które powinny być przedmiotem analizy dla personelu medycznego, zanim dojdzie do inicjacji terapii [24–27].

SKUTKI

Można by przypuszczać, iż zwiększone ryzyko uzależnienia psychicznego związane z leczeniem opioidami może być akceptowalne w przypadku pacjenta w stadium terminalnym choroby. Wraz z rozwojem terapii wydłużających przeżycie w zaawansowanych stadiach chorób nowotworowych pacjenci są obejmowani leczeniem paliatywnym nie tylko w ostatnich dniach życia. Wcześniej wdrożona opieka paliatywna pozwala pacjentom na dłuższe kontynuowanie aktywności społecznej i zawodo-

Tabela 1. Czynniki ryzyka uzależnienia psychicznego od opioidów [24–27]

Wywiad uzależnień w rodzinie
Wywiad uzależnień pacjenta od substancji psychoaktywnych, w tym od papierosów
Wywiad bycia ofiarą przemocy, zwłaszcza w dzieciństwie (zespół stresu pourazowego)
Choroby psychiczne (depresja, zaburzenia lękowe, zaburzenia osobowości)
Problemy z prawem w przeszłości
Wywiad przemocy seksualnej w dzieciństwie
Młodszy wiek
Nowotwory powiązane z paleniem papierosów i nadużywaniem alkoholu: rak płuca, przetyku, głowy i szyi, żołądka, trzustki, pęcherza moczowego
Niewystarczające leczenie bólu

wej [28]. Zmiany te powodują pojawienie się nowych zagrożeń związanych z przedłużonym korzystaniem z opioidów. Wymagają także położenia jeszcze większego nacisku na jakość życia, szczególnie w kontekście możliwości podejmowania aktywności zawodowej i w czasie wolnym.

Komfort pacjenta to jeden z największych priorytetów u schyłku życia. Działania niepożądane opioidów obejmują zaparcia, sedację, nudności, zwiększone ryzyko upadków, a także uzależnienie psychiczne [29]. Mogą one znacząco wpływać na jakość życia, stąd istotne jest, aby skutecznie im zapobiegać. Kurita i wsp. [29] wskazują na pojawiające się przesłanki wpływu długotrwałego leczenia opioidami na układ endokrynnny i immunologiczny. Zmiany obejmują hiperprolaktynemię, nadczynność tarczycy oraz hipogonadyzm. Hiperprolaktynemia może powodować ginekomastię i mlekotok oraz przyczyniać się do hipogonadyzmu. Ten z kolei może powodować dysfunkcję seksualną i prowadzić do depresji. Układ immunologiczny pacjentów poddanych długotrwałej terapii opioidami może być upośledzony między innymi w mechanizmach związanych z supresją aktywności komórek NK i wytwarzania cytokin prozapalnych [29, 30]. Osłabienie odporności ma szczególne znaczenie u pacjentów z chorobą nowotworową, gdyż należą oni do grupy szczególnego ryzyka chorób infekcyjnych [29]. Trzeba przy tym pamiętać, że immunomodulujące działanie opioidów różni się w zależności od stosowanej substancji. Filipczak-Bryniarska i wsp. [31] wykazują na modelu zwierzęcym, że co prawda morfina ogranicza odpowiedź humoralną indukowaną przez makrofagi, ale buprenorfina ją wzmacnia.

Emocjonalne cierpienie i fizyczny ból bywają obserwowane przez pacjentów w podobny sposób, co może prowadzić do prób korzystania z opioidów w celu uzyskania psychicznej ulgi. Takie zachowanie przyczynia się do rozwoju uzależnienia, które

może prowadzić do klasycznych niebezpiecznych powikłań w postaci neurotoksyczności i depresji oddechowej. Rozpoznanie zależności na czas sprawia trudności, ponieważ pacjenci objęci opieką paliatywną miewają problemy z przestrzeganiem zaleceń i mogą nie być w stanie stosować się do schematów leczenia przeciwnowotworowego. W rezultacie zwiększanie dawek opioidów może okazać się nieskuteczne w zakresie efektu przeciwbólowego. Niemniej pozostaje okupione zwiększonym ryzykiem rozwoju charakterystycznej dla uzależnienia tolerancji oraz występowania objawów odstawiennych przy próbie odstawienia leku lub zredukowania dawki [29].

Dane z przeglądów systematycznych wskazują, iż 21–29% pacjentów przyjmujących doustne opioidy w celu leczenia przewlekłego bólu stosowało je w sposób nieprawidłowy, a 8–12% rozwinęło zaburzenia związane z nadużywaniem [32]. Trzeba jednak pamiętać, że dane te dotyczą wyłącznie jednej drogi podania u pacjentów nienowotworowych. Ze względu na niewielką ilość danych dotyczącą wyłącznie pacjentów objętych opieką paliatywną, pozostają jedynie wyznacznikiem potencjalnej skali problemu. Alarmujące doniesienia mówiące o rosnącej liczbie zgonów spowodowanych przedawkowaniem opioidów w USA również nie są jednoznacznie związane z omawianym w tej pracy zagadnieniem, ponieważ liczba ta wynika głównie z korzystania z nielegalnych substancji. Liczba przypadków, w których leki pozyskiwano na podstawie recepty maleje od 2016 r. [33].

Rozwinięta tolerancja opioidów będąca wynikiem uzależnienia lub długotrwałej terapii może prowadzić do podawania toksycznych dawek tych leków. Na zatruciu opioidami mogą wskazywać: depresja układu oddechowego, uporczywa senność, żywe sny, halucynacje, cienie na krawędzi pola widzenia, dezorientacja/delirium, drgawki/mioklonie/szarpanie. Należy pamiętać, że szpilkowato zwężone źrenice nie są wiarygodną oznaką toksyczności u chorych przewlekłe stosujących opioidy. W przypadku pacjentów umierających trzeba pamiętać, że są oni często senni z powodu zaawansowanego stadium choroby. Oddech u takich pacjentów charakteryzuje się zmiennością częstości i wzorca, włącznie z występowaniem długich przerw między oddechami. Istotnym jest określenie ciężkości zatrucia jako bezpośrednio zagrażające życiu (< 8 oddechów/minutę – pacjent w śpiączce lub z sinicą) albo niebezpośrednio zagrażające życiu (> 8 oddechów/minutę – pacjent możliwy do obudzenia, bez sinicy). W przypadku bezpośredniego zagrożenia życia należy natychmiast wstrzymać podawanie wszystkich opioidów oraz podać 0,4 mg naloksonu w 0,9% roztworze NaCl dożylnie. Dawkę należy podawać co dwie minuty i w razie potrzeby miareczkować

w górę aż do uzyskania 12 lub więcej oddechów na minutę [34].

Szkodliwy wpływ społeczny i ekonomiczny uzależnienia od opioidów może być obserwowany w relacjach rodzinnych i społecznych, a także zwiększonych kosztach dla opieki zdrowotnej. Przegląd literatury zaprezentowany przez del Fabbro i wsp. [35] wykazał, iż istnieje silne powiązanie pomiędzy pacjentami zidentyfikowanymi jako pacjenci z podwyższonej grupy ryzyka uzależnienia psychicznego a niepokojącymi zachowaniami, przedłużającym się leczeniem opioidami, wyższymi doustnymi dawkami morfiny czy częstszym korzystaniem z opieki medycznej.

Specjaliści medycyny paliatywnej donoszą, że trudności związane z nieprawidłowym korzystaniem z opioidów znacząco zwiększają ilość czasu, którą muszą poświęcić na zajmowanie się pacjentem [32]. Nadmierne regulacje, lęk przed konsekwencjami prawnymi oraz konieczność uzupełniania dużej ilości dokumentacji mogą zniechęcać do adekwatnego przepisywania opioidów [36]. Według danych przedstawionych przez Peteeta i wsp. [37] klinicyści znacząco przeceniali istotność bólu dla pacjentów, kiedy oni sami wskazywali, że ważniejsza jest dla nich możliwość uczestnictwa w aktywnościach związanych z wypoczynkiem. Lęk przed uzależnieniem, a w efekcie niewystarczające korzystanie z leków opioidowych może być przyczyną ograniczeń związanych z bólem, gdyż efektywność leczenia bólu wynosiła tylko około 65%.

Niewłaściwe stosowanie opioidów to złożony problem, który rodzi konsekwencje bezpośrednie dla pacjenta w postaci niepożądanych działań długotrwałego przyjmowania leków opioidowych oraz ryzyka uzależnienia, a z drugiej strony obniżenia jakości życia, co wiąże się z nieadekwatnym leczeniem bólu. Ograniczenie funkcjonowania pacjenta przez ból nie jest obojętne dla jego bezpośredniego otoczenia, a nadmierna regulacja utrudnia i wydłuża pracę klinicystów, generując wyższe koszty dla systemu ochrony zdrowia.

ROZWIĄZANIA

Edukacja

Pierwszym krokiem w celu ograniczenia nieprawidłowego stosowania opioidów w opiece paliatywnej powinna być edukacja personelu medycznego na temat zasad prawidłowego stosowania leków opioidowych oraz właściwej komunikacji z pacjentem i jego najbliższym otoczeniem. Opiofobia jest nadal zjawiskiem powszechnym, a błędne przekonania dotyczące tolerancji farmakologicznej, zależności fizycznej i psychicznej stanowią istotną barierę

dla prawidłowego leczenia bólu w tej grupie pacjentów [38, 39].

Należy pamiętać, iż wśród pacjentów w ostatnich miesiącach życia również istnieje ryzyko uzależnienia od leków opioidowych, co ze względu na stonkowo krótkie przewidywane przeżycie jest problemem niejednokrotnie marginalizowanym [40]. Obawy personelu medycznego przed uzależnieniem leczonych pacjentów są uzasadnione, jednak nie mogą prowadzić do suboptymalnej terapii bólu. Jedno z badań wskazuje, że dla blisko 84% pacjentów lekarz prowadzący jest kluczowym źródłem wiarygodnych informacji na temat leczenia bólu [8], co potwierdza konieczność rzetelnego przygotowania merytorycznego personelu medycznego oraz wyposażenia go w umiejętność komunikacji z pacjentem. W wyżej wymienionym badaniu 43 spośród 100 pacjentów objętych opieką paliatywną wyrażało obawy związane z leczeniem opioidami. Pacjenci przyjmujący słabe opioidy znacznie częściej obawiali się działań niepożądanych oraz byli zaniepokojeni perspektywą leczenia silnymi opioidami. Blisko 30% pacjentów przyjmujących preparaty trzeciego stopnia drabiny analgetycznej nie wiedziało, iż stosują silne opioidy bądź nie rozumiało przyczyn wyboru leczenia ze względu na brak zaznajomienia z podstawowymi zasadami terapii opioidowej. Wyrażało się to wzmożoną obawą przed progresją choroby i lękiem przed nadchodzącym końcem życia. Wśród pacjentów świadomych przyjmowania silnych opioidów blisko połowa wyrażała obawy przed uzależnieniem. W prezentowanym badaniu podjęcie efektywnej komunikacji jeszcze przed włączeniem terapii opioidowej w ogromnym stopniu redukowało obawy pacjentów oraz poprawiało tolerancję działań niepożądanych. Podstawą efektywnego leczenia jest otwarta rozmowa z pacjentem. Taka, podczas której poza przystępnym przedstawieniem podstawowych zasad terapii opioidami znajduje się przestrzeń na wyrażenie obaw i uprzedzeń towarzyszących pacjentowi oraz wspólną identyfikację ich możliwych przyczyn, gdyż nie fakty, a przekonania na ich temat kształtują nasze emocje [8].

Ocena ryzyka

Kolejny krok powinien opierać się na stratyfikacji ryzyka uzależnienia od opioidów, co pozwoliłoby na dobór odpowiedniej strategii monitorowania leczenia [26]. Szczególnie istotna jest baczna obserwacja, gdyż wiele zachowań pacjenta może sugerować zwiększone ryzyko uzależnienia bądź wskazywać na już istniejący problem, stanowiąc sygnały ostrzegawcze (ang. *red flags*), do których zaliczamy:

- podrabianie recept,
- odwiedzanie wielu lekarzy z prośbą o wystawienie recept na te same leki,

- unikanie testów moczu na obecność leków,
- „zagubienie” recepty na leki,
- prośba o przedwczesne wystawienie kolejnej recepty (należy odróżnić tę prośbę w przypadku eskalacji bólu bądź tolerancji na leki od uzależnienia!),
- niezaplanowane wizyty u lekarza z powodu bólu,
- wizyty na szpitalnym oddziale ratunkowym z powodu bólu,
- częste prośby o eskalację leczenia bólu,
- samodzielna eskalacja leczenia bólu,
- pożyczanie lub kradzież leków od innych osób [18, 21, 41–43].

Do oceny ryzyka wystąpienia u pacjenta nieprawidłowości podczas terapii opioidowej przydatne mogą okazać się narzędzia takie jak kwestionariusze DUDIT [44], SOAPP-R [16], COMM [19] czy ORT [18]. Stratyfikacja ryzyka uzależnienia od opioidów powinna uwzględniać również ocenę prawdopodobieństwa występowania u pacjenta zależności alkoholowej, gdyż jest to udowodniony czynnik ryzyka wzmożonej somatyzacji, prowadzącej do zwiększania dawek opioidów [45], jak i częstszego występowania wśród tej grupy pacjentów zjawiska *chemical coping* [46]. Warto uwzględnić w codziennej praktyce narzędzia takie, jak kwestionariusze AUDIT [47] czy CAGE-AID [48]. Pierwszy z wymienionych służy wyłącznie do oceny ryzyka występowania choroby alkoholowej, natomiast drugi pozwala jednocześnie oszacować bezpośrednio ryzyko uzależnienia od opioidów. Podsumowanie wyżej wymienionych narzędzi diagnostycznych prezentuje tabela 2.

Ocena stopnia zaburzenia związanego z nadużywaniem opioidów u pacjentów paliatywnych może sprawiać szczególne trudności. Jednym z potencjalnie przydatnych narzędzi może okazać się skala siły uzależnienia (ang. *severity of dependence scale* – SDS), która składa się z pięciu prostych pytań skupiających się na trosce i niepokoju związanym z przyjmowaniem substancji uzależniających. Pacjent ocenia częstość występowania sytuacji opisanych w pytaniach (tab. 3).

Według danych przedstawionych przez Grande’a i wsp. [49] wynik ≥ 5 punktów sugeruje zależność od leków przeciwbólowych – im wyższy wynik, tym większe zaawansowanie uzależnienia. Należy jednak zaznaczyć, że punkty odcięcia różnią się nieznacznie między badaniami, w których użyta została SDS.

Mimo że skala ta nie jest idealna dla pacjentów objętych opieką paliatywną, pozwala w szybki sposób zwrócić uwagę na odczucia chorego względem przyjmowania leków, kompulsywność oraz poczucie upośledzenia kontroli nad zażywaniem leków. Cheng i wsp. [50] wykazali, że występuje istotna statystycznie dodatnia korelacja między wynikiem kwestionariusza SDS a kryteriami DSM-IV dotyczącymi nadużywania i uzależnienia od substancji psychoaktywnych. Należy zauważyć, że SDS opiera

Tabela 2. Podsumowanie kwestionariuszowych narzędzi przesiewowych wykorzystywanych do oceny ryzyka uzależnienia od opioidów wśród pacjentów objętych opieką paliatywną

Kwestionariusz	Przeznaczenie	Zalety	Wady	Adaptacja w języku polskim
DUDIT (ang. drug use disorders identification test) [44]	Ocena ryzyka występowania uzależnienia od narkotyków, w tym od opioidów	<ul style="list-style-type: none"> Pytania ukierunkowane na wydarzenia mające miejsce w ciągu ostatniego roku, co pozwala na identyfikację bieżących problemów z nadużywaniem substancji Wykorzystuje skalę interwatuową 	Kwestionariusz samoopisowy	Drug use disorders identification test (DUDIT) DUDIT-adaptacja w języku polskim
SOAPP-R (ang. screener and opioid assessment for patients with pain-revised) [16]	Ocena ryzyka wystąpienia nieprawidłowości w stosowaniu opioidów	<ul style="list-style-type: none"> Zawiera pytania, które jawnie nie kojarzą się pacjentom z uzależnieniem, a klinicznie dostarczają cennych informacji dotyczących czynników ryzyka (np. występowanie uczucia znudzenia, zniecierpliwienia, złości, przytłoczenia), co pozwala zmniejszyć ryzyko dysymulacji Wykorzystuje skalę interwatuową 	Kwestionariusz samoopisowy	Brak polskiej wersji
COMM (ang. current opioid misuse measure) [19]	Monitorowanie pacjentów aktualnie leczonych opioidami w celu bieżącej identyfikacji nieprawidłowości w ich stosowaniu	<ul style="list-style-type: none"> Możliwość okresowego powtarzania badania pozwala na identyfikację bieżących problemów związanych z terapią opioidami i wczesne reagowanie Wykorzystuje skalę interwatuową 	Kwestionariusz samoopisowy	Brak polskiej wersji
ORT (ang. opioid risk tool) [18]	Ocena ryzyka wystąpienia nieprawidłowości w stosowaniu opioidów	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo krótki czas wykonania Uwzględnia zarówno rodzinny, jak i osobniczy wywiad w kierunku uzależnień 	Kwestionariusz samoopisowy Wykorzystuje skalę dychotomiczną	Brak polskiej wersji
CAGE-AID (akronim utworzony od słów, na których oparte są pytania: C – cut down A – annoyed G – guilty E – eye-openers; AID – adapted to include drugs) [48]	Pomocny w diagnozowaniu uzależnienia od alkoholu oraz opioidów	<ul style="list-style-type: none"> Bardzo krótki czas wykonania i interpretacji Poza bezpośrednią oceną występowania uzależnienia od opioidów uwzględnia również uzależnienie od alkoholu, będące istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia nieprawidłowości w stosowaniu opioidów 	Kwestionariusz samoopisowy Wykorzystuje skalę dychotomiczną	Brak polskiej wersji kwestionariusza CAGE-AID, dostępna jest jedynie zwalidowana wersja kwestionariusza CAGE służącego wyłącznie do oceny ryzyka uzależnienia od alkoholu: CAGE (blizejstebie.eu)
AUDIT (ang. alcohol use disorder identification test) [47]	Pomocny w diagnozowaniu uzależnienia od alkoholu	<ul style="list-style-type: none"> W odróżnieniu od CAGE pomaga wykrywać uzależnienie od alkoholu już we wczesnym stadium Część kwestionariusza wypełniana przez specjalistę na podstawie wywiadu z pacjentem Wykorzystuje skalę interwatuową Rekomendowany przez WHO 	Część kwestionariusza w formie samoopisowej	Alcohol use disorders identification test (AUDIT) AUDIT-adaptacja w języku polskim

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

się na zaufaniu i prawdomówności pacjenta, dlatego nie powinna być jedyną formą oceny chorego.

Pomocna może również okazać się skala nasilenia uzależnienia (ang. *addiction severity index* – ASI) [51], według której ocenianych jest siedem aspektów życia pacjenta: stan zdrowia, status zatrudnienia, picie alkoholu, zażywanie narkotyków, status prawny, relacje rodzinne i społeczne oraz funkcjonowanie psychiczne. Oprócz pytań z obiektywnymi odpowiedziami, jak wykształcenie czy liczba hospitalizacji, pacjent ocenia również, czy dana odpowiedź była dla niego niekomfortowa. Lekarz przeprowadzający badanie może także opisać swoje odczucia na temat sytuacji chorego. Skala nasilenia uzależnienia różnicuje również sytuacje z całego życia pacjenta oraz z ostatnich 30 dni (tab. 4).

Skala nasilenia ocenia skalę problemu uzależnienia oraz sugeruje, czy powinna zostać włączona terapia. Może być też przydatna w okresowej ocenie pacjenta i weryfikacji efektów leczenia. Jest to jednak dość czasochłonny formularz, który wymaga wprawy i skupienia od osoby przeprowadzającej wywiad. Część pytań w nim zawartych wydaje się też potencjalnie krzywdząca i stygmatyzująca dla chorych.

DSM-V proponuje podział uzależnienia od opioidów na stopień łagodny, umiarkowany i ciężki w zależności od liczby spełnionych kryteriów (odpowiednio dwóch do trzech, czterech do pięciu oraz sześciu lub więcej). Problematyczne może być rozróżnienie, czy pacjent spełnia dane kryterium ze względu na zaburzenie związane z nadużywaniem opioidów czy chorobę podstawową. Przyjmowanie substancji w większych ilościach lub przez dłuższy okres niż pierwotnie zamierzano niekoniecznie musi być spowodowane rozwijającym się uzależnieniem, ale też postępującą chorobą podstawową. Autorzy DSM-V zauważają, że błędem jest diagnozowanie zaburzenia związanego z nadużywaniem opioidów u pacjentów, którzy spełniają jedynie kryteria związane z rozwojem tolerancji i występowaniem symptomów odstawiennych, ponieważ mogą one wystąpić nawet u pacjentów przyjmujących leki zgodnie z zaleceniami [52].

Chromatografia

Wspomniane testy stanowią wprawdzie pomocne narzędzie przesiewowe w kierunku ryzyka uzależnienia, jednak należy pamiętać, że opierają się na samoocenie pacjenta, co ostatecznie ogranicza ich przydatność kliniczną. Istotne jest więc, by łączyć metody subiektywne z obiektywnymi narzędziami przesiewowymi, do których należy między innymi badanie moczu metodą immunochromatograficzną. Technika ta staje się prostym i coraz łatwiej dostępnym narzędziem. Opiera się na wiązaniu specyficznych przeciwciał monoklonalnych z metabolitami

Tabela 3. Kwestionariusz *severity of dependence scale* [49]

1. Czy uważasz, że używanie substancji wymknęło się spod kontroli?
2. Czy perspektywa pominięcia dawki wywołuje u Ciebie niepokój lub zmartwienie?
3. Czy martwisz się używaniem substancji?
4. Czy chciałbyś móc przestać używać substancji?
5. Jak trudno byłoby ci przestać używać substancji?

Odpowiedzi na pytania 1–4: nigdy/prawie nigdy – 0, czasem – 1, często – 2, zawsze/prawie zawsze – 3; odpowiedzi na pytanie 5: łatwe – 0, trudne – 1, bardzo trudne – 2, niemożliwe – 3

Tabela 4. Przykładowe pytania *addiction severity index* [51]

Przez ile dni w ciągu ostatnich 30 dni miałeś problemy zdrowotne?
Ilu osób jest zależnych od Ciebie w kwestii jedzenia, schronienia itp.?
Jak dużo pieniędzy wydałeś w ciągu ostatnich 30 dni na narkotyki?
Ile razy w życiu byłeś aresztowany i oskarżony o kradzież w sklepie lub wandalizm?
Ile razy byłeś leczony z powodu problemów psychologicznych lub emocjonalnych?
Czy ktoś kiedykolwiek Cię molestował?

opiodów obecnymi w próbkach moczu. Zaletą takiego badania jest szybka interpretacja przez pracowników ochrony zdrowia, obiektywizująca wyniki wspomnianych wyżej kwestionariuszy. Są to jednak zwykle testy jakościowe, a nie ilościowe – ich zastosowanie ograniczone jest do pacjentów, którzy nie przyjmują leków pomimo zaleceń lub tych, którzy przyjmują substancje nieprzepisane przez lekarza [53]. Być może warte uwagi byłoby zastosowanie ich jako badań przesiewowych, natomiast według Metsu'a i wsp. [54] w 33% przypadków testy immunochromatograficzne są błędnie odczytywane.

Inne techniki chromatograficzne, takie jak chromatografia cieczowa wysokosprawna (ang. *high-performance liquid chromatography* – HPLC) lub chromatografia gazowa (ang. *gas chromatography* – GC), używane są do rozdzielania mieszanin substancji na składowe, polegając na różnicach w sposobie oddziaływania poszczególnych składników z dwiema fazami: fazą ruchomą (mobilną) i fazą nieruchomą (stacjonarną) [55]. Umożliwiają one dokładne określenie stężenia opioidów w próbce moczu. Diagnostyka pogłębiona oznaczeniem ilościowym należy do podstawowych metod regularnego nadzorowania pacjentów przyjmujących opioidy. Według Christa i wsp. [56] badania moczu są jednym z głównych narzędzi monitorowania przestrzegania zaleceń lekarskich w ocenie predyspozycji pacjenta do nadużywania lub niewłaściwego stosowania leków. Są one kluczowym pierwszym krokiem we wdrażaniu oraz utrzymaniu bezpiecznego i skutecznego

stosowania opioidowych leków przeciwbólowych. Regularne badania chromatograficzne generują jednak dodatkowe koszty oraz potencjalnie mogą być uwłaczające dla pacjenta. Niezbędne są jednolite kryteria pozwalające zdecydować, którzy pacjenci objęci opieką paliatywną realnie wymagają zastosowania metod monitorowania, a wobec których byłoby to postępowaniem zbędnym ze względu na krótki oczekiwany czas przeżycia [57].

Leczenie holistyczne

Uwzględniając wieloczynnikowe podłoże bólu w medycynie paliatywnej funkcjonuje pojęcie bólu wszechogarniającego (ang. *total pain*), które poza komponentą fizyczną uwzględnia również wymiar psychiczny, społeczny oraz duchowy [58]. Oznacza to, że skuteczne leczenie bólu nie może opierać się wyłącznie na przepisywaniu leków, lecz powinno bazować na podejściu holistycznym. Równie istotne mogą okazać się techniki redukujące dolegliwości psychosomatyczne, to jest terapia poznawczo-behawioralna, trening uważności (ang. *mindfulness*), techniki relaksacyjne oraz medytacja. Alternatywne metody leczenia bólu mogą okazać się szczególnie istotne w przypadku pacjentów, u których wprowadzone leczenie farmakologiczne nie przynosi oczekiwanych rezultatów [26].

Formy podania leku

W ograniczaniu nieprawidłowego stosowania opioidów w opiece paliatywnej istotną rolę odgrywa również dobór właściwej formy podania leku. Opioidy podawane w postaci iniekcji dożylnych bądź w formie tabletek o natychmiastowym uwalnianiu, co cechuje zdolność silniejszego pobudzenia układu limbicznego i potencjalnie zwiększa ryzyko uzależnienia w porównaniu z lekami o przedłużonym uwalnianiu [59]. Wynika to ze szczególnie dużej gęstości receptorów opioidowych μ (μ) w układzie limbicznym, których pobudzenie skutkuje nie tylko uśmierzaniem bólu, lecz również aktywacją układu nagrody, dając uczucie zadowolenia, przyjemności bądź euforii. Dlatego też opioidy o natychmiastowym uwalnianiu, takie jak fentanyl stosowany donosowo lub podpoliczkowo czy też analgezja kontrolowana przez pacjenta (ang. *patient controlled analgesia* – PCA), powinny być stosowane wyłącznie w uzasadnionych przypadkach. Należy preferować preparaty o kontrolowanym lub powolnym uwalnianiu [26].

Leczenie substytucyjne

Leczenie substytucyjne jest kluczowe w ograniczaniu negatywnych konsekwencji uzależnienia od

opiodów wśród pacjentów objętych opieką paliatywną. Podejście to polega na stosowaniu substancji agonistycznych, takich jak metadon czy buprenorfina, zapewniających ciągłą stymulację receptorów opioidowych w celu zapobiegania objawom odstawienia, a także zmniejszenia potrzeby korzystania z opioidów oraz ograniczenia zdrowotnych i społecznych konsekwencji uzależnienia.

W Polsce podstawowymi lekami używanymi do terapii substytucyjnej są metadon i buprenorfina. Metadon, pełny agonista receptora μ -opiodowego, jest najczęściej przepisywanym lekiem, stosowanym przez około 96% pacjentów [60]. Jest dobrze wchłaniany doustnie, ma dłuższe działanie niż morfina czy heroina i powoduje mniej objawów zatrucia opiodowego. Buprenorfina, częściowy agonista receptora μ -opiodowego, stosowana jest przez około 4% pacjentów [60]. Wiąże się silniej z receptorem niż inne opioidy, co skutkuje mniejszą euforią i mniejszym wpływem depresyjnym na centralny układ nerwowy i ośrodek oddechowy [60]. Połączenie farmakoterapii z opieką społeczną i psychologiczną oferuje najwyższą skuteczność w leczeniu zależności od opioidów [61].

Udoskonalone terapie substytucyjne oraz postępy w leczeniu HIV i wirusowego zapalenia wątroby typu C doprowadziły do znacznego wydłużenia oczekiwanej długości życia pacjentów poddawanych substytucji. Ta zmiana przynosi nowe wyzwania, szczególnie związane ze zwiększeniem częstości występowania przewlekłych chorób sercowo-naczyniowych, neurologicznych, psychiatrycznych i związanych z nowotworem. Często towarzyszy im ból, duszność, lęk lub objawy psychiatryczne, wymagające stosowania opioidów takich jak morfina, oksykodon czy fentanyl do leczenia ostrego i przewlekłego bólu [62].

Pacjenci paliatywni otrzymujący terapię substytucyjną wymagają szczególnej uwagi w prowadzeniu leczenia. Trzeba pamiętać, że zwiększanie dawek leków opioidowych używanych w substytucji nie jest zalecane dla kontroli bólu. Preferowane jest włączenie oddzielnego doustnego opiodu o przedłużonym uwalnianiu lub fentanylu w plastrach, ponieważ pozwala to na niezależne dostosowywanie dawek. Podawanie leków kontrolujących ból na żądanie powinno zostać ograniczone ze względu na potencjał ich nadużywania [63]. Ból, na który skarża się pacjent, zawsze powinien być traktowany poważnie, a nie interpretowany jako chęć przyjęcia większej ilości substancji w ramach uzależnienia. Lęk u pacjentów paliatywnych jest powszechny. Często nie jest werbalizowany, ale wyrażony w inny sposób, na przykład w postaci duszności, zaburzeń snu, agresji lub zapotrzebowania na rozmowę i opiekę [63]. Pomocne mogą okazać się techniki relaksacyjne, terapie zajęciowe i wsparcie psycho-

terapeutyczne. Stosując benzodiazepiny u pacjentów z historią nadużywania opioidów należy zachować szczególną ostrożność, gdyż mogą oni również nadużywać substancje z tej grupy.

W miarę postępu choroby następuje upośledzenie funkcjonowania przewodu pokarmowego. Towarzyszą mu zaburzenia połykania, uporczywe wymioty lub niedrożność przewodu pokarmowego. Mogą one prowadzić do zmniejszonego wchłaniania leków opioidowych. Dotyczy to zarówno leków substytucyjnych, jak i opioidów stosowanych w celu kontroli objawów. Należy zatem sprawdzić, czy podawanie opioidów nie wymaga zmiany drogi podania. Dysfunkcja narządów może ograniczać metabolizm i wydalanie opioidów, co może wymagać dostosowania dawki [62].

Integracja opieki paliatywnej z leczeniem substytucyjnym jest kluczowa dla dbania o jakość życia pacjentów poprzez skuteczną kontrolę bólu i innych objawów związanych z końcowym stadium chorób.

PODSUMOWANIE

Wraz z rozwojem medycyny paliatywnej wzrosła długość życia pacjentów, a co się z tym wiąże średni czas trwania terapii opioidami. Nie ulega wątpliwości, iż pacjenci objęci opieką paliatywną stanowią grupę szczególnie narażoną na błędy popełniane podczas terapii. Terminalne stadium choroby nie powinno jednak stanowić usprawiedliwienia dla niewłaściwego stosowania leków. Ponadto, problem ten nie powinien być bagatelizowany przez osoby opiekujące się chorymi. Powszechność tego zjawiska wymaga wielokierunkowych działań, począwszy od edukacji personelu medycznego po wykorzystanie szeroko zakrojonych narzędzi diagnostycznych w celu wykrywania nadużywania bądź nieprawidłowego stosowania leków opioidowych. Zaimplementowanie tych działań w codziennej praktyce klinicznej pomoże nie tylko ograniczyć negatywne skutki terapii opioidami, ale także zwiększyć jej skuteczność.

DEKLARACJE

1. Zgoda Komisji Bioetycznej na badania: Nie dotyczy.
2. Zewnętrzne źródła finansowania: Brak.
3. Konflikt interesów: Brak.

PIŚMIENNICTWO

1. Van den Beuken-Van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review

- and meta-analysis. *J Pain Symptom Manag* 2016; 51: 1070-1090.e9.
2. Fallon M, Giusti R, Aielli F i wsp. Management of cancer pain in adult patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29: iv166-iv191.
3. Yennurajalingam S, Edwards T, Arthur JA i wsp. Predicting the risk for aberrant opioid use behavior in patients receiving outpatient supportive care consultation at a comprehensive cancer center. *Cancer* 2018; 124: 3942-3949.
4. Højsted J, Sjøgren P. Addiction to opioids in chronic pain patients: a literature review. *Eur J Pain (London, England)* 2007; 11: 490-518.
5. Mercadante S. The low opioid consumption in Italy depends on late palliative care. *Ann Oncol* 2013; 24: 558.
6. Arias-Casais N, Garralda E, Rhee JY, Lima LD, Pons JJ. EAPC Atlas of Palliative Care in Europe 2019. Available from: <https://www.yumpu.com/en/document/view/62731938/eapc-atlas-of-palliative-care-in-europe-2019>.
7. Hansen E, Nadagoundla C, Wang C, Miller A, Case AA. Buprenorphine for cancer pain in patients with nonmedical opioid use: a retrospective study at a comprehensive cancer center. *Am J Hosp Palliat Care* 2020; 37: 350-353.
8. Graczyk M, Borkowska A, Krajnik M. Why patients are afraid of opioid analgesics: a study on opioid perception in patients with chronic pain. *Pol Arch Intern Med* 2018; 128: 89-97.
9. Passik SD, Theobald DE. Managing addiction in advanced cancer patients: why bother? *J Pain Symptom Manag* 2000; 19: 229-234.
10. World Health Organization. Cancer pain relief with a guide to opioid availability. 2nd ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization. Available from: [Http://Apps.Who.Int/Iris/Bitstream/10665/37896/1/9241544821.Pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37896/1/9241544821.pdf).
11. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S i wsp. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-68.
12. Copenhagen DJ, Karvelas NB, Fishman SM. Risk management for opioid prescribing in the treatment of patients with pain from cancer or terminal illness: inadvertent oversight or taboo? *Anesth Analg* 2017; 125: 1610-1615.
13. Dowell D, Haegerich TM, Chou R. CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain – United States, 2016. *MMWR Recomm Rep* 2016; 65:1-49.
14. Federation of State Medical Boards. Guidelines for the Chronic Use of Opioid Analgesics. Available from: [Https://Www.Fsmb.Org/Media/Default/PDF/Advocacy/Opioid%20Guidelines%20As%20Adopted%20April%202017_FINAL](https://www.fsmb.org/media/default/pdf/advocacy/opioid%20guidelines%20as%20adopted%20april%202017_FINAL.pdf) (dostępne: 29.06. 2017).
15. Swarm R, Youngwerth J, Agne J i wsp. NCCN Guidelines Version 2.2023 Adult Cancer Pain Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures, 2023.
16. Butler SF, Fernandez K, Benoit C, Budman SH, Jamison RN. Validation of the revised screener and opioid assessment for patients with pain (SOAPP-R). *J Pain* 2008; 9: 360-372.
17. Akbik H, Butler SF, Budman SH, Fernandez K, Katz NP, Jamison RN. Validation and clinical application of the screener and opioid assessment for patients with pain (SOAPP). *J Pain Symptom Manag* 2006; 32: 287-293.
18. Webster LR, Webster RM. Predicting aberrant behaviors in opioid-treated patients: preliminary validation of the opioid risk tool. *Pain Med* 2005; 6: 432-442.
19. Butler SF, Budman SH, Fernandez KC i wsp. Development and validation of the current opioid misuse measure. *Pain* 2007; 130: 144-156.
20. Lau J, Mazzotta P, Fazelzad R i wsp. Assessment tools for problematic opioid use in palliative care: a scoping review. *Palliat Med* 2021; 35: 1295-1322.
21. Dale R, Edwards J, Ballantyne J. Opioid risk assessment in palliative medicine. *J Comm Support Oncol* 2016; 14: 94-100.

22. Pergolizzi JV, Gharibo C, Passik S i wsp. Dynamic risk factors in the misuse of opioid analgesics. *J Psychosom Res* 2012; 72: 443-451.
23. Weis S, Emanuel L, Fairclough D. Understanding the experience of pain in terminally ill patients. *Lancet* 2001; 357: 1311-1315.
24. Moore TM, Jones T, Browder JH, Daffron S, Passik SD. A comparison of common screening methods for predicting aberrant drug-related behavior among patients receiving opioids for chronic pain management. *Pain Med* 2009; 10: 1426-1433.
25. Rauenzahn S, Fabbro E. Del opioid management of pain: the impact of the prescription opioid abuse epidemic. *Curr Op Support Palliat Care* 2014; 8: 273-278.
26. Gaertner J, Boehlke C, Simone CB, Hui D. Early palliative care and the opioid crisis: ten pragmatic steps towards a more rational use of opioids. *Ann Palliat Med* 2019; 8: 490-497.
27. Mercadante S, Adile C, Tirelli W, Ferrera P, Penco I, Casuccio A. Aberrant opioid use behaviour in advanced cancer. *BMJ Support Palliat Care* 2022; 12: 107-113.
28. Haun MW, Estel S, Rücker G i wsp. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD011129.
29. Kurita GP, Sjøgren P. Management of cancer pain: challenging the evidence of the recent guidelines for opioid use in palliative care. *Pol Arch Intern Med* 2021; 131: 16136.
30. Filipczak-Bryniarska I, Nazimek K, Nowak B, Kozłowski M, Wąsik M, Bryniarski K. Data supporting the understanding of modulatory function of opioid analgesics in mouse macrophage activity. *Data Brief* 2018; 16: 950-954.
31. Filipczak-Bryniarska I, Nazimek K, Nowak B, Kozłowski M, Wąsik M, Bryniarski K. In contrast to morphine, buprenorphine enhances macrophage-induced humoral immunity and, as oxycodone, slightly suppresses the effector phase of cell-mediated immune response in mice. *Int Immunopharmacol* 2018; 54: 344-353.
32. Merlin JS, Khodyakov D, Arnold R i wsp. Expert panel consensus on management of advanced cancer-related pain in individuals with opioid use disorder. *JAMA Netw Open* 2021; 4: e2139968.
33. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Multiple Cause of Death 1999–2022 on CDC WONDER Online Database, released 4/2024.
34. Hodgson A, Alexander D, Lippett S i wsp. Palliative Care Pain & Symptom Control Guidelines for adults – for staff providing generalist palliative care. 5th ed. Greater Manchester and Eastern Cheshire Strategic Clinical Networks Palliative and End of Life Care Advisory Group, 2019.
35. Del Fabbro E, Carmichael AN, Morgan L. Identifying and assessing the risk of opioid abuse in patients with cancer: an integrative review. *Subst Abuse Rehabil* 2016; 71: 71-79.
36. Pinkerton R, Mitchell G, Hardy J. Stringent control of opioids: sound public health measures, but a step too far in palliative care? *Curr Oncol Rep* 2020; 22: 34.
37. Peteet J, Tay V, Cohen G, MacIntyre J. Pain characteristics and treatment in an outpatient cancer population. *Cancer* 1986; 57: 1259-1265.
38. Bressler LR, Geraci MC, Schatz BS. Misperceptions and inadequate pain management in cancer patients. *DICP* 1991; 25: 1225-1230.
39. Dzierżanowski T, Kozłowski M. Opioid prescribing attitudes of palliative care physicians versus other specialists: a questionnaire-based survey. *Postgrad Med J* 2022; 98: 119-123.
40. Matthias MS, Krebs EE, Collins LA, Bergman AA, Coffing J, Bair MJ. "I'm not abusing or anything": Patient-physician communication about opioid treatment in chronic pain. *Patient Educ Couns* 2013; 93: 197-202.
41. Merlin JS, Turan JM, Herbey I i wsp. Aberrant drug-related behaviors: a qualitative analysis of medical record documentation in patients referred to an HIV/chronic pain clinic. *Pain Med* 2014; 15: 1724-1733.
42. Hansen L, Penko J, Guzman D, Bangsberg DR, Miaskowski C, Kushel MB. Aberrant behaviors with prescription opioids and problem drug use history in a community-based cohort of HIV-infected individuals. *J Pain Symptom Manag* 2011; 42: 893-902.
43. Chou R, Fanciullo GJ, Fine PG, Miaskowski C, Passik SD, Portenoy RK. Opioids for chronic noncancer pain: prediction and identification of aberrant drug-related behaviors: a re-view of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine Clinical Practice guideline. *J Pain* 2009; 10: 131-146.
44. Hildebrand M. The psychometric properties of the drug use disorders identification test (DUDIT): a review of recent research. *J Substanc Abuse Treat* 2015; 53:52-59.
45. Parsons HA, Delgado-Guay MO, El Osta B i wsp. Alcoholism screening in patients with advanced cancer: impact on symptom burden and opioid use. *J Palliat Med* 2008; 11: 964-968.
46. Strasser F, Walker P, Bruera E. Palliative pain management: when both pain and suffering hurt. *J Palliat Care* 2005; 21: 69-79.
47. Williams N. The audit questionnaire. *Occupation Med* 2014; 64: 308.
48. Keall R, Keall P, Kiani C, Luckett T, McNeill R, Lovell M. A systematic review of assessment approaches to predict opioid misuse in people with cancer. *Support Care Cancer* 2022; 30: 5645-5658.
49. Grande RB, Aaseth K, Šaltyte Benth J, Gulbrandsen P, Russell MB, Lundqvist C. The severity of dependence scale detects people with medication overuse: the akershus study of chronic headache. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2009; 80: 784-789.
50. Cheng S, Siddiqui TG, Gossop M, Kristoffersen ES, Lundqvist C. The severity of dependence scale detects medication misuse and dependence among hospitalized older patients. *BMC Geriatr* 2019; 19: 174.
51. McLellan AT, Luborsky L, Woody GE, O'Brien CP. An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients. The addiction severity index. *J Nervous Mental Dis* 1980; 168: 26-33.
52. American Psychiatric Association: diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American Psychiatric Association, Arlington, VA, 2013.
53. Arthur JA. Urine drug testing in cancer pain management. *Oncologist* 2020; 25: 99-104.
54. Metsu D, Nouhaud M, El-Balkhi S i wsp. Criblage toxicologique urinaire par une méthode automatisée immunoenzymatique multiparamétrique basée sur une technique de biopuce: comparaison à de l'immunochromatographie et de la chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie de masse. *Ann Biol Cliniq* 2022; 80: 369-384.
55. McMurry J (2011). *Organic chemistry: with biological applications*. 2nd ed. CA: Brooks/Cole, Belmont 2011, 395.
56. Christo PJ, Manchikanti L, Ruan X i wsp. Comprehensive review urine drug testing in chronic pain. *Pain Physician* 2011; 14: 123-143.
57. Arthur JA, Haider A, Edwards T i wsp. Aberrant opioid use and urine drug testing in outpatient palliative care. *J Palliat Med* 2016; 19: 778-782.
58. Clark D. "Total pain", disciplinary power and the body in the work of Cicely Saunders, 1958–1967. *Soc Sci Med* 1999; 49: 727-736.
59. Iwanicki JL, Severson SG, McDaniel H i wsp. Abuse and diversion of immediate release opioid analgesics as compared to extended release formulations in the United States. *PLoS One* 2016; 11: e0167499.
60. Bogusława Bukowska *Serwis Informacyjny Uzależnienia* 2022; 3: 13–22

61. Joseph H, Stancliff S, Langrod J. Methadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues. *Mt Sinai J Med* 2000; 67: 347-364.
62. Hoffmann-Menzel H, Goldmann J, Kern M, Weckbecker K, Wüllenweber L, Radbruch L. Palliativversorgung von Patienten in Opioidsubstitutionsbehandlung. *Schmerz* 2019; 33: 263-280.
63. Simon S, Becker G, Doll A i wsp. S3-leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer Krebserkrankung: Ergebnisse und weitere Schritte. *Zeitschrift Palliativmed* 2014; 15.