

Zaparcie stolca w populacji chorych objętych opieką paliatywną – wyniki wstępne badania kohortowego

Constipation in palliative care patients – preliminary results of a cohort study

Tomasz Dzierżanowski¹, Andrzej Stachowiak², Aleksandra Ciałkowska-Rysz¹

¹Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

²Pallmed Sp. z o.o. prowadząca NZOZ Dom Sue Ryder

Streszczenie

Zaparcie stolca należy do najczęstszych objawów u chorych objętych opieką paliatywną. Niniejsze badanie miało na celu określenie częstości występowania zaparcia stolca u chorych objętych opieką paliatywną, szczególnie w podgrupie chorych przyjmujących silne opioidy, jak również zależności częstości zaparcia stolca od dawki opioidu. Oceniono także częstość stosowania środków przeczyszczających w tej populacji. Do analizy włączono 205 pacjentów. Zaparcie stolca występowało u 65% wszystkich chorych oraz u 76% chorych przyjmujących silne opioidy. Ryzyko wystąpienia zaparcia związanego ze stosowaniem opioidów było zwiększone 1,5-krotnie, natomiast ciężkiego zaparcia blisko dwukrotnie. Nie stwierdzono istotnych różnic w częstości występowania zaparcia w zależności od drogi podania opioidu. U 77% chorych zaparcie utrzymywało się pomimo stosowania środków przeczyszczających. Stwierdzono także brak stosowania profilaktyki przeciwwzparciowej u 20% chorych z zaparciem poopiodowym. Wyniki niniejszego badania dostarczają istotnych argumentów klinicznych za podjęciem wczesnej profilaktyki przeciwwzparciowej.

Słowa kluczowe: zaparcie, epidemiologia, opioidy.

Abstract

Constipation is one of the most frequent symptoms in palliative care patients. This study was aimed to assess frequency of constipation in palliative care patients, particularly in a subgroup of patients taking strong opioids, as well as to test the correlation between frequency of constipation and opioid dose. The use of laxatives was assessed in this population too. There were 205 patients included to the analysis. Constipation was recognized in 65% of all patients and in 76% of those taking strong opioids. Risk of constipation associated with the use of strong opioids was increased 1.5 times, and of severe constipation was two-fold. There was no significant difference in frequency of constipation depending on the route of administration of opioids. In 77% patients, constipation was present in spite of using laxatives. No prevention against constipation was administered in 20% of patients with opioid-induced constipation. The results of this study provide significant arguments for early prevention against constipation.

Key words: constipation, epidemiology, opioids.

Adres do korespondencji:

Tomasz Dzierżanowski, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, ul. Ciołkowskiego 2, 93-510 Łódź

WSTĘP

Zaparcie stolca należy do najczęstszych objawów somatycznych występujących u chorych objętych opieką paliatywną. W brytyjskim badaniu retrospek-

tywnym, przeprowadzonym w trzech ośrodkach opieki paliatywnej w Londynie z udziałem 400 chorych, wykazano, że najczęstsze objawy występujące u pacjentów objętych opieką to: ból (64%), anoreksja (34%), zaparcie (32%), osłabienie (32%) i duszność (31%) [1].

Jedną z głównych przyczyn częstych zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego są stosowane analgetyki opioidowe, będące podstawą leczenia bólu związanego z nowotworem [2, 3].

Większość objawów niepożądanych związanych ze stosowaniem opioidów ma charakter przemijający. Natężenie niektórych z nich zależy od dawki leku. Przestrzeganie reguł stosowania analgetyków opioidowych, w szczególności zasady stopniowego zwiększania dawki, wpływa na zmniejszenie częstości i natężenie większości objawów niepożądanych, takich jak senność, nudności i wymioty. Objawy te mają łagodne nasilenie, występują najczęściej na początku leczenia, ustępują po kilku dniach od włączenia opioidu i zwykle nie wymagają interwencji medycznej [4, 5].

Najczęstsze działania niepożądane opioidów to objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak zaparcie stolca, ból brzucha, wzdęcia, utrata apetytu i refluks żołądkowo-przełykowy, określane łącznie jako zaburzenia jelitowe wywołane opioidami (ZJWO; *opioid-induced bowel dysfunction*) i występujące u ponad połowy pacjentów leczonych opioidami. Dominującym objawem jest zaparcie poopiodowe. W dużym koreańskim badaniu obserwacyjnym z udziałem 2395 chorych oszacowano częstość jego występowania na 29,7% chorych przyjmujących opioidy – była ona blisko dwukrotnie większa niż drugie najczęstsze działanie opioidów, jakim okazała się suchość w jamie ustnej (17,2%). W przeciwieństwie do innych objawów częstość występowania zaparcia poopiodowego wzrasta wraz z długością terapii opioidami [4, 6–9].

Konsekwencją ZJWO są pogorszenie jakości życia związanej ze zdrowiem (*health-related quality of life*) oraz istotnie większe obciążenie finansowe dla systemu opieki zdrowotnej (zwiększone zużycie środków czyszczących, czas personelu medycznego, dodatkowe wizyty lekarskie i pielęgniarskie). Są one dodatkową przyczyną dyskomfortu pacjentów cierpiących z powodu bólu i relatywnie często stanowią barierę dla efektywnego leczenia bólu. Około 10% pacjentów z zaparciem stolca wymaga zmiany analgetyku, ponad połowa zaś określa zaparcie stolca jako umiarkowane do silnego i otrzymuje analgezję suboptymalną z powodu obawy przed działaniami niepożądanymi ze strony przewodu pokarmowego oraz innymi [6, 8, 10–13].

Trudnością w ocenie epidemiologii zaparcia stolca u chorych objętych opieką paliatywną jest z jednej strony różnorodność przyjmowanych definicji zaparcia w tej populacji, z drugiej zaś nieadekwatność definicji odnoszących się do populacji ogólnej do zastosowania w populacji chorych w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Na przykład przyjęta definicja zaparcia stolca jako częstość wypróżnień < 3 na tydzień lub stolce twarde oddawane z wysiłkiem, często z towarzyszącym uczuciem niepełnego

wypróżnienia, może być nieadekwatna w odniesieniu do pacjentów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Już przy częstości wypróżnień < 4 na tydzień średnie natężenie objawów subiektywnych wynosi > 3 (w skali NRS 0–10), zatem należałoby w populacji objętej opieką paliatywną rozpoznawać zaparcie już przy częstości wypróżnień 3 na tydzień. Z kolei brak wypróżnienia przez 3 dni znacznie zwiększa natężenie objawów subiektywnych (średnio NRS 7). W wypadku chorych objętych opieką paliatywną sama częstość oddawania stolca nie jest decydującym kryterium rozpoznania. Do postawienia diagnozy wystarcza już subiektywna ocena pacjenta dotycząca trudności wypróżnienia. To może jednak istotnie wpływać na zaniżenie oceny częstości zaparć, gdyż wielu pacjentów z obniżonym stopniem świadomości nie jest w stanie zwerbalizować czy inaczej wyrazić cierpienia, a klinicysta może się opierać jedynie na relacji opiekunów co do częstości wypróżnień czy czasu od ostatniego wypróżnienia. Dlatego też dostępne badania epidemiologiczne często skupiają się na ocenie zaburzeń jelitowych wyłącznie z wykorzystaniem kryteriów ilościowych albo też z wyłączeniem populacji chorych z utrudnionym kontaktem [14, 15].

Skale określające subiektywną ocenę zaparcia stolca, takie jak składający się z 12 pytań kwestionariusz PAC-SYM (*The Patient Assessment of Constipation Symptoms*) czy prostszy indeks funkcji jelit BFI (*Bowel Function Index*; tabela 1.), są dobrze skorelowane z częstością, rzadko jednak stosuje się je w codziennej praktyce. Mogą być używane jako uzupełnienie kryterium ilościowego. Na podstawie własnych badań wydaje się, że wystarczające do rozpoznania zaparcia u osób objętych opieką paliatywną jest stwierdzenie liczby dni z wypróżnieniem < 3 na tydzień lub subiektywna ocena trudności z wypróżnieniem NRS > 3 [16–18].

Celem badania było zatem oszacowanie częstości występowania zaparcia stolca u chorych objętych opie-

Tabela 1. Indeks BFI (indeks funkcji jelit) [23]

- | |
|--|
| 1. Trudność wypróżnienia (0 = łatwo/bez trudności; 100 = bardzo znaczna trudność)
„W ciągu ostatnich 7 dni, jak ocenił(a)by pan(i) łatwość wypróżnienia w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza łatwo lub bez trudności, a 100 – bardzo znaczną trudność?” |
| 2. Poczucie niepełnego wypróżnienia (0 = wcale; 100 = bardzo natężone)
„W ciągu ostatnich 7 dni, jak ocenił(a)by pan(i) poczucie niekompletnego wypróżnienia w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza brak poczucia niepełnego wypróżnienia, a 100 – bardzo natężone poczucie niepełnego wypróżnienia?” |
| 3. Ocena ciężkości zaparcia (0 = brak zaparcia; 100 = bardzo ciężkie)
„W ciągu ostatnich 7 dni, jak ocenił(a)by pan(i) zaparcie stolca w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza brak zaparcia, a 100 – bardzo ciężkie zaparcie stolca?” |

ką paliatywną, w tym w podgrupie chorych przyjmujących silne opioidy, oraz ich występowania w zależności od stosowanej dawki leku opioidowego. Ocenie poddano także częstość stosowania środków przeczyszczających.

MATERIAŁ I METODY

Badanie przeprowadzono w trzech ośrodkach (Warszawa, Łódź i Bydgoszcz), z udziałem pacjentów objętych opieką stacjonarną domową oraz ambulatoryjną oraz ich opiekunów, z wykorzystaniem kwestionariusza oceny funkcji jelit (KOFJ), wypełnianego przez lekarza lub pielęgniarkę, przy czym natężenie objawów było oceniane wyłącznie przez pacjentów.

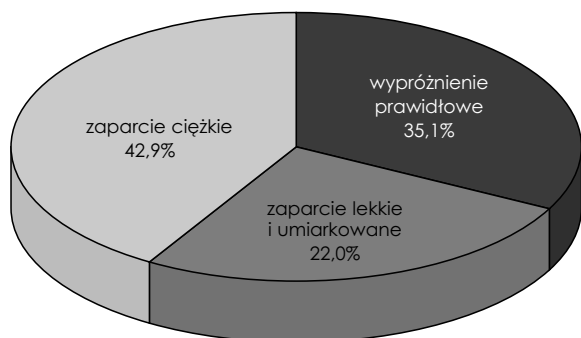
Kwestionariusz obejmował pytania dotyczące natężenia objawów ze strony przewodu pokarmowego, stosowanych leków przeczyszczających i przeciwbólowych – informacji wymaganych w dokumentacji medycznej w rutynowym badaniu podmiotowym, zestawiające te informacje w sposób usystematyzowany. Kwestionariusz oceny funkcji jelit był wypełniany rutynowo jako część dokumentacji medycznej u wszystkich pacjentów objętych opieką paliatywną, z wyłączeniem pacjentów w stanie bardzo ciężkim oraz agonalnym, niezależnie od rozpoznania, zwykle w pierwszym dniu objęcia opieką. Jego celem było wdrożenie zaleceń Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej z 2009 r. w zakresie postępowania przeciwko zaparciom.

Do oceny trudności wypróżnienia zastosowano jedenastopiętną skalę numeryczną NRS 0–10 (0 – brak trudności, do 10 – bardzo znaczna trudność). Częstość wypróżnień określono jako liczbę dni, w których wystąpiło skuteczne wypróżnienie, w ciągu ostatnich 7 dni obserwacji.

Jako zaparcie stolca przyjęto spełnienie przynajmniej jednego z dwóch kryteriów:

- częstość wypróżnień < 3 w ostatnim tygodniu,
- natężenie trudności wypróżnienia > 3 w skali NRS.

Ciężkie zaparcie rozpoznano, jeśli częstość wypróżnień wynosiła < 2/tydzień lub natężenie trudności wypróżnienia > 6.



Ryc. 1. Częstość występowania zaparcia stolca w całkowitej grupie badanych

W badaniu tym przyjęto jako wysokie dawki opioidów powyżej 120 mg/dobę ekwiwalentnej dawki morfiny *p.o.*

Badanie epidemiologiczne stanowiło część złożonego projektu i przeprowadzono je po uzyskaniu pozytywnej opinii komisji bioetycznej.

Kryteria włączenia

Do badania retrospektywnego włączono wszystkich pacjentów objętych opieką paliatywną, zwykle w dniu przyjęcia, z wykluczeniem chorych w stanie ciężkim i umierających.

Analizowano poprawnie wypełnione kwestionariusze wszystkich pacjentów objętych opieką w okresie obserwacji, w których podano wszystkie analizowane parametry: subiektywną ocenę trudności wypróżnienia, liczbę dni z wypróżnieniem w ciągu ostatnich 7 dni, przyjmowane opioidy, stosowane środki przeczyszczające.

Analiza statystyczna

Badane parametry poddano analizie opisowej. Do sprawdzenia różnic częstości pomiędzy grupami użyto testu χ^2 , w wypadku zaś podgrup mniejszych niż 10 osób – test V^2 . Za poziom istotności przyjęto $p < 0,05$.

Obliczenia wykonano w programie Statistica 10.

WYNIKI

Struktura badanej grupy i wyniki ogólne

Do analizy włączono 205 prawidłowo wypełnionych kwestionariuszy 98 kobiet i 107 mężczyzn, w wieku 38–94 lat (śr. 68 lat; SD 12 lat), z których 154 osoby (75%) to pacjenci leczeni w warunkach stacjonarnych. Najczęstszym rozpoznaniem u mężczyzn był rak płuca (31,8%) i gruczołu krokowego (17,8%), u kobiet – rak płuca (20,4%) oraz rak piersi (19,4%).

Zaparcie stolca rozpoznano u 64,9% chorych, a ciężkie zaparcie u 42,9% chorych (ryc. 1.).

Środki przeczyszczające stosowano u 72,2% wszystkich badanych chorych. U 77,0% chorych przyjmujących leki przeczyszczające występowało zaparcie pomimo podawania tych środków.

Większość (85,7%) chorych, u których występowało zaparcie, otrzymało jakikolwiek środek przeczyszczający.

Częstość występowania zaparcia w grupie chorych przyjmujących opioidy

Silne opioidy przyjmowało 58,5% pacjentów.

Częstość zaparcia stolca w grupie chorych stosujących silne opioidy wyniosła 75,8% i była istotnie

($p = 0,0001$) wyższa niż w grupie nieprzyjmujących silnych opioidów – 49,4% (ryc. 2.). Ryzyko względne $RR = 1,53$.

Podobnie, ciężkie zaparcie było częstsze u chorych przyjmujących silne opioidy w porównaniu z osobami nieprzyjmującymi silnych opioidów (53,3% vs 28,2%; $RR = 1,89$; $p = 0,0003$).

Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania zaparcia pomiędzy grupą chorych przyjmujących opioidy w formie doustnej (80,9%) i w formie transdermalnej (64,1%; $p = 0,082$) czy w formie podskórnej (60%; $p = 0,31$).

Częstość występowania zaparcia a stosowanie środków przeczyszczających u osób przyjmujących silne opioidy

W grupie osób przyjmujących silne analgetyki opioidowe środki przeczyszczające były stosowane u 82,5% chorych, a w podgrupie osób z zaparciem – u 90,1%.

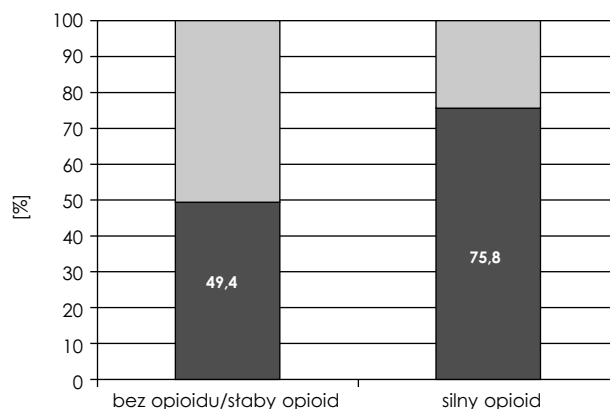
Pomimo stosowania środków przeczyszczających u osób przyjmujących silne opioidy zaparcie występowało u 82,8% chorych. Jest ono paradoksalnie istotnie częstsze niż w grupie chorych, którym nie zalecano tych środków.

DYSKUSJA

Do badania włączono chorych głównie z jednostek stacjonarnych, zwykle w dniu przyjęcia lub następnym. Wynikało to z możliwości zapewnienia rygoru dobrej jakości oceny i kompletności wypełnianych kwestionariuszy. Należy jednak podkreślić, że zbierane dane dotyczyły ostatnich 7 dni opieki, a zatem odnoszą się one głównie do opieki domowej i ambulatoryjnej. Zakres i rozkład wieku chorych są typowe dla populacji chorych objętych opieką paliatywną. Większość chorych stosowała leki opioidowe, przy czym silny opioid podawano u ponad połowy chorych.

Częstość zaparcia stolca w badanej grupie wyniosła 65%, przy czym dwie trzecie przypadków to zaparcie ciężkie, i była znacznie wyższa niż w cytowanych powyżej badaniach. Wynika to prawdopodobnie z różnic populacji badanych. Chorzy objęci niniejszym badaniem, z racji oceny w chwili przyjmowania do hospicjum stacjonarnego, zwykle mieli bardziej zaawansowane stadium choroby i więcej czynników ryzyka zaparcia stolca. Prawdopodobne inne przyczyny to zwracanie bacznej uwagi na objawy ze strony przewodu pokarmowego, skrupulatne stosowanie skal oceny oraz omówiony powyżej problem różnych przyjętych definicji zaparcia.

Na szczególną uwagę zasługuje nieskuteczność rutynowych środków przeczyszczających. Zaparcie stolca utrzymywało się u 77% chorych stosujących



Ryc. 2. Częstość zaparcia stolca u chorych leczonych silnymi opioidami

takie leki. Zatem jeśli już zaparcie wystąpiło, to przeważnie miało znaczne natężenie i nie ustępowało po zastosowaniu leków przeczyszczających. Tak częste występowanie zaparcia oraz jego ciężkość, przy słabej skuteczności zwykłych środków przeczyszczających, nakazuje baczny diagnostykę zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, wczesne włączenie postępowania przeciwzaparciowego, a także szukanie innych alternatywnych sposobów zapobiegania zaparciom.

Silne opioidy podawano prawie 60% chorym. Stosowanie opioidów istotnie statystycznie i klinicznie zwiększało wystąpienie zaparcia ($RR 1,53$), w tym blisko dwukrotnie zaparcia ciężkiego ($RR 1,89$). Tak częste stosowanie analgetyków opioidowych i związane z nimi istotnie wyższe ryzyko pojawienia się zaparcia stolca jest silnym argumentem za profilaktycznym postępowaniem przeciwzaparciowym, zaproponowanym w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej w 2009 r. Składa się na nie zarówno przeciwdziałanie czynnikom behawioralnym, jak i rutynowe stosowanie leków przeczyszczających od samego początku stosowania opioidów. Najważniejsze jest jednak działanie przyczynowe, dlatego w świetle obecnych wyników badań cenną alternatywą w zapobieganiu i leczeniu zaparcia wydają się preparaty zawierające antagonistę opioidowego, w tym doustne preparaty złożone opioidu z antagonistą. Powinny być one rozważone u osób z zaparciem poopioidowym, ale również w każdym przypadku konieczności zastosowania silnego opioidu u osoby z już występującym zaparciem. Konieczne są dalsze badania porównawcze.

Tymczasem, pomimo szczególnej uwagi poświęconej profilaktyce i leczeniu zaparcia w ośrodkach, w których przeprowadzono badanie, u 14% chorych z zaparciem nie stosowano żadnych środków przeczyszczających, a co piąty chory przyjmujący silne opioidy nie miał zaleconego środka przeczyszczającego. Wydaje się, że – podobnie jak w badaniu brytyjskim, gdzie 25% chorych nie otrzymywało zaleca-

nej profilaktyki przeciwzaparciowej – część problemu leży w braku świadomości opiekunów i zespołu medycznego co do niezbędności takiego postępowania, zwłaszcza u osób przyjmujących silne opioidy [19]. Możliwe są również przyczyny finansowe, gdyż leki przeczyszczające nie są refundowane, albo też preferencje pacjenta co do zmniejszenia liczby przyjmowanych leków. Typowe zachowanie to interwencyjne stosowanie leków przeczyszczających, na co dowodem jest częstsze występowanie zaparcia w grupie przyjmującej leki przeczyszczające w porównaniu z osobami nieprzyjmującymi takich leków.

Podobnie jak wykazały to wyniki dużych przekrojowych badań niemieckich, nie stwierdzono różnicy w epidemiologii zaparcia stolca u chorych przyjmujących silne opioidy drogą doustną i transdermalną. Istnieją doniesienia, że alternatywne drogi podawania opioidów z pominięciem przewodu pokarmowego (iniekcje, systemy transdermalne) w mniejszym stopniu zaburzają jego motorykę niż formy doustne. W zbiorczej analizie wyników 8 badań klinicznych z użyciem fentanylem w formie transdermalnej wykazano, że rzadziej niż morfina powodował zaparcie. Podobnie stosowanie buprenorfiny w systemach przezskórnych rzadziej powodowało zaparcie niż morfina [20–22]. Trzeba nadmienić, że dane te nie potwierdzają się w dużych badaniach populacyjnych, co może wynikać z faktu, że większość badań klinicznych była przeprowadzona bez randomizacji lub grupy kontrolnej. We wspomnianym powyżej przekrojowym badaniu niemieckim z udziałem 4613 pacjentów nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania ZJWO pomiędzy grupą pacjentów leczonych opioidami doustnymi a grupą pacjentów, u których stosowano opioidy w formie systemów transdermalnych. Podobne wyniki uzyskano również w retrospektywnym badaniu kohortowym z udziałem 1836 pacjentów, u których nie było różnic w występowaniu zaparcia stolca w grupach chorych leczonych fentanylem drogą przezskórną oraz oksykodonem lub morfina drogą doustną. Bezpiecznie jest zatem założyć, że wszystkie silne opioidy powodują w podobnym stopniu ZJWO i należy stosować profilaktykę przeciwzaparciową [23, 24].

Podsumowując – badanie wykazało powszechność występowania zaparcia, w tym zaparcia ciężkiego, u osób objętych opieką paliatywną. Dostarczyło istotnych klinicznie argumentów za profilaktycznym postępowaniem przeciwzaparciowym, w tym wczesną profilaktyką. Wykazano nieskuteczność zwykłych środków przeczyszczających u znacznej większości pacjentów. Konieczne jest poszukiwanie innych alternatywnych rozwiązań. Być może połączenie silnych analgetyków opioidowych z agonistami receptora opioidowego okaże się istotnym czynnikiem poprawy wyników leczenia zaparcia u pacjentów

wymagających terapii silnymi opioidami. Konieczne są w tym zakresie dalsze badania.

PIŚMIENNICTWO

- Potter J, Hami F, Bryan T, Quigley C. Symptoms in 400 patients referred to palliative care services: prevalence and patterns. *Palliat Med* 2003; 17: 310-314.
- World Health Organization. *Cancer pain relief*. (2nd ed.). WHO, Geneva 1995.
- Dzierżanowski T. Zaburzenia jelitowe wywołane opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową. *Med Paliat* 2012; 2: 57-66.
- Walsh TD. Prevention of opioid side effects. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5: 362-367.
- Sweeney C, Bogan C. Assessment and management of opioid side effects. *Textbook of Palliative Medicine*. Hodder Arnold 2009; 390-401.
- Lucero M, Von Scheele B, Blackard R i wsp. The incidence and impact of gastrointestinal adverse events (GIAEs) associated with opioid analgesic use: a review of the literature. *J Pain* 2006; 7: S89.
- Annunziata K i wsp. Constipation is a predominant side effect of opioid treatment for persistent pain. *J Pain* 2006; 7: S89.
- Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001; 182 (5A Suppl): 11S-18S.
- Hong YS, Koh SJ, Kim SY i wsp. The Prevalence, Risk Factors and Management of Opioid-related Adverse Events in Cancer Pain: A Nationwide, Cross-sectional Study of 2,395 Patients in Korea. *European Journal of Palliative Care*. 13th World Congress of the EAPC. Prague 30.05-2.06.2013. P1-015.
- Bell T, Milanova T, Grove G i wsp. OBD symptoms impair quality of life and daily activities, regardless of frequency and duration of opioid treatment: results of a US patient survey (PROBE survey). *J Pain* 2007; 8: S71.
- Cook S, Bell T, Sweeney C i wsp. Impact on quality of life of constipation-associated GI symptoms related to opioid treatment in chronic pain patients: PAC-QOL results from the opioid survey. *J Pain* 2007; 8: S71.
- Annunziata K, Bell T. Impact of opioid-induced constipation on healthcare resource utilisation and patient functioning. *Eur J Pain* 2006; 10: S172.
- Bell T, Annunziata K, Freedman D i wsp. Opioid-induced constipation increases healthcare resource use and impairs work productivity: comparison with other patient groups with and without constipation. *Eur J Pain* 2006; 10: S75.
- Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. *Medycyna Praktyczna* 2011; rozdz. III.A.5.
- Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Ocena przydatności definicji zaparcia stolca u chorych objętych opieką paliatywną według Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. *Med Paliat* 2011; 1: 33-38.
- Slappendel R, Simpson K, Dubois D, Keininger DL. Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain. *Eur J Pain* 2006; 10: 209-217.
- Rentz AM, Yu R, Müller-Lissner S, Leyendecker P. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *J Med Econ* 2009; 12: 371-383.
- Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A, Jarosz J. Ocena dostępnych narzędzi diagnostycznych zaparcia stolca u pacjentów objętych opieką paliatywną. *Med Paliat* 2010; 2: 81-91.
- Goodman M, Low J, Wilkinson S. Constipation management in palliative care: a survey of practices in the United Kingdom. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 238-244.

20. Payne R, Mathias SD, Pasta DJ i wsp. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1588-1593.
21. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG i wsp. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr Med Res Opin* 2004; 20: 1419-1428.
22. Pace MC, Passavanti MB, Grella E i wsp. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. *Front Biosci* 2007; 12: 1291-1299.
23. Ueberall MA, Mueller-Schwefe G. Opioid-induced constipation – a frequent and distressing side effect in daily practice affecting oral and transdermal opioid applications. *Eur J Pain* 2006; 10: S172.
24. Staats PS, Markowitz J, Schein J. Incidence of constipation associated with long-acting opioid therapy: a comparative study. *South Med J* 2004; 97: 129-134.