PRACE POGLĄDOWE/WYTYCZNE
Medycyna Paliatywna 2020; 12(4): 155–166
DOI: https://doi.org/10.5114/pm.2020.101419

Pozarejestracyjne sposoby podawania leków w opiece paliatywnej – przegląd narracyjny

Off-label drug use in palliative care – a narrative review

Tomasz Grądalski[1], Marta Szostakiewicz[2,3]

[1]Hospicjum im. św. Łazarza w Krakowie
[2]Centrum Opieki Paliatywnej „Betania" w Opolu
[3]Poradnia Medycyny Paliatywnej w Brzegu

Streszczenie

Pozarejestracyjne zastosowanie leków stanowi rutynowe postępowanie objawowe w opiece paliatywnej i hospicyjnej w Polsce. W artykule dokonano przeglądu narracyjnego recenzowanych artykułów omawiających tę problematykę. Wyróżniono następujące grupy procedur: podanie podskórne (amikacyny, butylobromku hioscyny, ceftriaksonu, deksametazonu, furosemidu, lewomepromazyny, haloperidolu, ketaminy, midazolamu, metoklopramidu, ranitydyny, magnezu, lignokainy, ketaminy, walproinianu oraz 0,9% chlorku sodu); podanie podjęzykowe (dożylnego roztworu fentanylu, kropli ocznych atropiny i pilokarpiny), nebulizacja (gentamycyny, furosemidu i morfiny), podanie miejscowe (kwasu traneksamowego, morfiny i ketaminy), dekompozycja tabletek (akceptowalna jedynie pod ściśle określonymi warunkami i gdy niedostępne są formy zgodne z rejestracją), łączenie dwóch leków w strzykawce (morfiny, midazolamu, metoklopramidu, butylobromku hioscyny, haloperidolu i lewomepromazyny, rozpuszczonych w 0,9% chlorku sodu). Procedury te mają rekomendacje oparte na słabych wprawdzie dowodach, jednakże mogą być stosowane, o ile alternatywne metody zgodne ze wskazaniami są niedostępne. W przypadkach koniecznych, po uzyskaniu zgody i pod warunkiem ścisłego monitorowania terapii zastosowania pozarejestracyjne leków są w praktyce klinicznej dopuszczalne.

Słowa kluczowe: zastosowanie pozarejestracyjne, opieka paliatywna, farmakoterapia.

Abstract

Off-label drug use is a routine part of symptom management in palliative care in Poland. A narrative review of the peer-reviewed articles, searched according to unauthorized routes of administration was performed. The following main types of unlicensed administration were distinguished: subcutaneous route (amikacine, hyoscine, ceftriaxone, dexamethasone, furosemide, levomepromazine, haloperidol, ketamine, midazolam, metoclopramide, ranitidine, magnesium, lidocaine, ketamine, sodium valporate and 0,9% saline), sublingual route (intravenous fentanyl, methadone, eye drops of atropine and pilocarpine), nebulized (gentamicin, furosemide, morphine), topical (tranexamic acid, morphine, ketamine), tablets decomposition (acceptable only when authorized drug forms are lacking and under specific conditions), and mixing up to two injectable drugs in a syringe (morphine, midazolam, metoclopramide, hyoscine butylbromide, haloperidol and levomepromazine, diluted in 0,9% saline). These procedures have predominantly weak evidence-based recommendations, however, may be performed when alternative licensed treatment modalities are unavailable. In such inevitable cases off-label use is acceptable after obtaining agreement, and with close monitoring.

Key words: off-label use, palliative care, drug therapy.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz Grądalski, Hospicjum im. św. Łazarza w Krakowie, e-mail: tomgr@mp.pl

WPROWADZENIE

Pozarejestracyjne stosowanie leków (ang. *off-label drug use* – OLDU) oznacza ich podawanie poza wskazaniami określonymi w charakterystyce produktu leczniczego (ChPL), tj. w odmiennym sposobie dawkowania, w innych przypadkach chorobowych, poza adekwatnymi kategoriami wiekowymi czy pomimo istniejących przeciwwskazań [1]. OLDU zakłada korzyść leczniczą dla chorego. W przeciwieństwie do eksperymentu leczniczego opiera się na wypróbowanych metodach terapeutycznych i nie ma na celu zgłębiania wiedzy medycznej. Jest ono procedurą prawnie dopuszczoną (nie wypełnia znamion błędu medycznego[1]) i stosowaną w wielu dziedzinach medycyny (część leków podlega nawet refundacji). Według ustawy Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2020 poz. 944) podstawą OLDU powinny być jednak wcześniejsze badania kliniczne (w tym eksperyment medyczny z użyciem produktu leczniczego) potwierdzające jego skuteczność i bezpieczeństwo. OLDU wymaga także od lekarza uzyskania zgody pacjenta na leczenie poza wskazaniami oraz ścisłego monitorowania, co w praktyce klinicznej nie zawsze jest realizowane [2]. Udzielenie zgody na leczenie powinno być poprzedzone przystępnym i rzeczowym przekazaniem informacji niezbędnych do podjęcia decyzji o poddaniu się terapii lekiem [3], który – choć dopuszczony do obrotu, skuteczny i bezpieczny w praktyce klinicznej – nie był dostatecznie przebadany w procesie rejestracji. Zgodnie z Ustawą o zawodach lekarza i lekarza dentysty (Dz. U. z 2020 r. poz. 514, 567) lekarz jest „zobowiązany wykonywać swój zawód zgodnie ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej", a Kodeks etyki lekarskiej daje mu „swobodę wyboru w zakresie metod postępowania, które uzna za najskuteczniejsze (...) zgodnie z aktualnym stanem wiedzy." Przepisując terapię, powinien on w pierwszej kolejności korzystać ze sposobów podawania leków mających zarejestrowane, pożądane w danej sytuacji działanie. Dopiero w przypadku braku dostępności takich leków, stwierdzenia ich nieskuteczności lub szkodliwości w danej sytuacji klinicznej może posiłkować się innymi metodami leczenia, o ile ich stosowanie jest zgodne ze wskazaniami aktualnej wiedzy medycznej [4]. Aktualny stan wiedzy obejmuje znacznie szerszy zakres zastosowań niż te zawarte w ChPL, warunkujące dopuszczenie leku do obrotu. Charakterystyka produktu leczniczego potwierdza bowiem jedynie założone *a priori* wskazania i sposoby podawania na podstawie przeprowadzonych badań klinicznych, z których z reguły wyłączone zostają osoby starsze, z wielochorobowością czy będące u kresu życia [5].

[1]Uchwała Sądu Najwyższego z 26 października 2011 r. (sygn. akt: III CZP 58/11, OSNC 2012, Nr 5, poz. 59)

Tymczasem opieka paliatywna skupia się głównie na pacjentach z wieloma schorzeniami, którzy są u kresu życia [6]. Stosowanie w tym przypadku z powodzeniem leków (4,5–35% preparatów) [7] skupia się na dobrze poznanych mechanizmach działania znajdujących się w nich substancji aktywnych oraz sprawdzonych sposobach ich podawania. Dobrej jakości badania lekowe z randomizacją i metaanalizy o wysokiej jakości dowodów (ang. *level of evidence* – LoE) należą w opiece paliatywnej do rzadkości ze względu na znaczne ograniczenia rekrutacji i wysoki odsetek osób kończących badania przedwcześnie (ang. *drop outs*) [8]. Dostępne są jednak mniejsze, poparte dowodami (ang. *evidence based medicine* – EBM) badania kliniczne, poszerzające aktualny stan wiedzy medycznej, na podstawie których tworzone są rekomendacje ekspertów [9]. Niedawno opublikowane rekomendacje Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, uwzględniające przegląd piśmiennictwa i opinie ekspertów [10], objęły kilkadziesiąt procedur leczniczych stosowanych poza rejestracją w opiece paliatywnej. Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie OLDU, które wiążą się z odmiennymi niż przyjęte w ChPL sposobami podania leku.

MATERIAŁ I METODY

Badanie stanowi kontynuację i uzupełnienie projektu zespołu roboczego ds. OLDU Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej [10]. Punktem wyjścia do dalszej analizy było zestawienie zebranej w tym projekcie literatury, obejmującej szesnaście procedur pozarejestracyjnych dróg podawania leków, z LoE, stopniem rekomendacji (ang. g*rade of recommendation* – GoR) oraz kategorią potrzeby i możliwej alternatywy (P1-P4 – tab. 1).

W kolejnym etapie autorzy dokonali niezależnie od siebie przeglądu dostępnych internetowo ChPL pięćdziesięciu najczęściej stosowanych leków z receptariusza Towarzystwa Przyjaciół Chorych Hospicjum im. św. Łazarza w Krakowie w celu ustalenia, które ze stosowanych powszechnie w praktyce klinicznej sposobów administracji należy uznać za niemające wskazań rejestracyjnych. W dalszej kolejności dla wytypowanych procedur OLDU dokonano przeglądu literatury (PubMed i Google Scholar z wyłączeniem kazuistycznych opisów pojedynczych przypadków, bez założenia limitu czasowego), poszukując dowodów EBM oceniających skuteczność i bezpieczeństwo tych procedur. W dalszej kolejności dokonano próby określenia LoE oraz sformułowania GoR, kierując się kryteriami przyjętymi przez European Society for Medical Onclogy (ESMO) [11].

Tabela 1. Rekomendowane pozarejestracyjne sposoby podania leków

Lek, postać	Podanie rejestracyjne	Podanie poza-rejestracyjne	Treść rekomendacji	Jakość danych	Siła zalecenia	Kategoria potrzeby
amikacyna, roztwór do wstrzykiwań	*i.m., i.v.*	*s.c.*	dopuszczalne jest podskórne podawanie amikacyny w dawce 15 mg/kg m.c./dobę, dostosowanej do stopnia wydolności nerek (50 mg formy dożylnej w 1 ml wody do iniekcji tuż przed podaniem podskórnym)	V	C	P4
atropina, krople oczne	do worka spojówkowego	*s.l.*	atropina w formie kropli do oczu podawana podjęzykowo zmniejsza ślinotok polekowy oraz związany z zaawansowaną chorobą	II	B	P3
butylobromek hioscyny, roztwór do wstrzykiwań	*i.m., i.v.*	*s.c.*	dopuszczalne jest podawanie butylobromku hioscyny podskórnie w bolusie lub we wlewie ciągłym	II	B	–
ceftriakson, roztwór do wstrzykiwań	*i.m., i.v.*	*s.c.*	u chorych w opiece paliatywnej można podawać ceftriakson podskórnie, stosując 1–2 g w wodzie do iniekcji, 0,9% NaCl, 5% glukozie; w bolusie 3,5 ml lub wlewie ciągłym 20 ml w ciągu 15–30 min	II	B	P4
0,9% chlorek sodu, roztwór do wstrzykiwań	*i.v.*, miejscowo	*s.c.*	0,9% roztwór chlorku sodu podawany podskórnie jest skutecznym sposobem powolnego uzupełniania niedoborów wodno-elektrolitowych	II	A	–
deksametazon, roztwór do wstrzykiwań	*i.v.*	*s.c.*	deksametazon może być stosowany podskórnie w bolusie lub we wlewie ciągłym	II	C	P1
fentanyl, roztwór do wstrzykiwań	*i.v.*	*s.l.*	fentanyl do iniekcji podany podjęzykowo w małej dawce (≤ 100 µg) może być rozważony jako bezpieczne i skuteczne leczenie zaostrzenia bólu	V	C	P2
furosemid, roztwór do wstrzykiwań	*i.v.*	*s.c.*	dopuszczalne jest podskórne podawanie furosemidu w opiece paliatywnej	IV	C	P3
furosemid, roztwór do wstrzykiwań	*i.m., i.v.*	nebulizacja	dopuszczalne jest wziewne podanie furosemidu w łagodzeniu opornej na leczenie duszności związanej z zaawansowaną chorobą	V	C	–
gentamycyna, roztwór do wstrzykiwań	*i.v.*	nebulizacja	gentamycyna w nebulizacji może zmniejszać częstość i skracać czas trwania zaostrzeń infekcyjnych w przebiegu POChP i rozstrzeni oskrzeli	II	B	P4
haloperidol, roztwór do wstrzykiwań	*i.m.*, ewentualnie *i.v.*	*s.c.*	dopuszczalne jest podawanie haloperidolu w dawce równoważnej połowie dawki doustnej	V	C	–
ketamina, roztwór do wstrzykiwań	*i.v.*	*p.o., s.c.* miejscowo na śluzówkę	dopuszczalne jest podawanie ketaminy doustnie, podskórnie, a także do płukania jamy ustnej w łagodzeniu bólu związanego z ciężkim zapaleniem śluzówki	III	C	–

Tabela 1. Cd.

Lek, postać	Podanie rejestracyjne	Podanie poza-rejestracyjne	Treść rekomendacji	Jakość danych	Siła zalecenia	Kategoria potrzeby
kwas traneksamowy, roztwór do wstrzykiwań	*i.v.*	miejscowo	rozcieńczony roztwór kwasu traneksamowego podany miejscowo hamuje krwawienie równie skutecznie jak po podaniu dożylnym	I	A	P3
walproinian sodu, roztwór do wstrzykiwań	*i.v.*	s.c.	dopuszczalne jest podanie walproinianu sodu we wlewie podskórnym w dawce równoważnej dożylnej	V	C	–
lewome-promazyna, roztwór do wstrzykiwań	*i.m.*	s.c.	dopuszczalne jest podskórne podawanie lewomepromazyny w dawce równoważnej dożylnej	V	C	P3
lidokaina, roztwór do wstrzykiwań	miejscowe, *i.v.* (znieczulenie odcinkowe)	*i.v.*, s.c.	lidokaina we wlewie dożylnym lub podskórnym może łagodzić ból oporny na leczenie opioidami	III	C	P3
metadon, roztwór doustny	*p.o.*	*s.l.*, *b.u.*	dopuszczalne jest podawanie metadonu w roztworze podawany podjęzykowo lub dopoliczkowo w objętości do 1,5 ml	III	C	–
metoklopramid, roztwór do wstrzykiwań	*i.m.*, *i.v.* (infuzja)	s.c.	dopuszczalne jest podskórne podawanie metoklopramidu	III	C	P2
morfina, roztwór do wstrzykiwań	*i.v.*, *p.o.* (rozcieńczona)	miejscowo	morfina w żelu 0,2% podana miejscowo na owrzodzenie śluzówki oraz 0,2% maści na owrzodzenie skóry jest skuteczna w łagodzeniu bólu	II	B	P2
morfina, roztwór do wstrzykiwań	*i.v.*, *p.o.* (rozcieńczona)	nebulizacja	morfina podawana w nebulizacji może być rozważana w łagodzeniu duszności i silnego bólu w przebiegu zaawansowanych schorzeń	II	C	–
midazolam, roztwór do wstrzykiwań	*i.v.*, *i.m.*, *p.r.*	s.c.	midazolam podawany podskórnie jest skutecznym lekiem w sedacji paliatywnej, łagodzeniu pobudzenia, drgawek i duszności	IV	A	P1
pilokarpina, krople oczne	do worka spojówkowego	*p.o.*, *s.l.*	pilokarpina w postaci kropli do oczu podana doustnie może łagodzić objawy suchości jamy ustnej	III	B	P3
ranitydyna, roztwór do wstrzykiwań	*i.v.*, *i.m.*	s.c.	ranitydyna w iniekcji podskórnej może być rozważona w celu łagodzenia objawów wysokiej niedrożności przewodu pokarmowego spowodowanej nowotworem poprzez zmniejszenie wydzielania żołądkowego	V	C	P4
siarczan magnezu, roztwór do wstrzykiwań	*i.v.*, *i.m.*	s.c.	siarczan magnezu podany dożylnie lub podskórnie może być skuteczny w bólu pooperacyjnym i zespołach bólu neuropatycznego	III	C	P3

s.c. – podskórnie, s.l. – podjęzykowo, i.v. – dożylnie, p.o. – doustnie, b.u. – dopoliczkowe, p.r. – doodbytniczo.
Jakość danych: I – dane z przynajmniej jednego dużego dobrej jakości badania z randomizacją, metaanalizy lub dobrze przeprowadzonych badań z randomizacją bez heterogeniczności; II – małe badania z randomizacją (gorszej jakości) lub metaanalizy takich badań; III – prospektywne badania kohortowe lub obserwacyjne; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kontrolowane przypadkami; V – badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów (podręczniki).
Siła zalecenia: A – zalecane; B – raczej korzystne; C – dopuszczalne; D – raczej niezalecane; E – zdecydowanie niezalecane
Kategoria potrzeby wg projektu zespołu roboczego ds. OLDU Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej – dotyczy 16 analizowanych procedur [9]: P1 – procedura niezbędna, niemająca alternatywy; P2 – procedura niezbędna, dająca się zastąpić; P3 – procedura mniej istotna, dająca się zastąpić; P4 – procedura mało istotna i dająca się zastąpić.

WYNIKI

W toku przeglądu literatury autorzy poza szesnastoma procedurami objętymi projektem zespołu roboczego ds. OLDU wyłonili dodatkowo grupę ośmiu powszechnie stosowanych w opiece paliatywnej leków, których droga podania nie została uwzględniona w ChPL. Zwrócono też uwagę na opisywane w piśmiennictwie pozarejestracyjne sposoby podawania leków, polegające na defragmentacji tabletek przyjmowanych przez pacjentów z zaburzeniami połykania oraz na łączeniu w jednej strzykawce leków w postaci roztworów do wstrzykiwań. Jakość danych uzyskanych z piśmiennictwa w większości nie była wysoka, co pozwalało na sformułowanie zwykle jedynie słabych zaleceń (siła zaleceń C wg ESMO 2020) (tab. 1).

Podanie podskórne

Wykorzystywanie drogi podskórnej jest najczęściej rekomendowanym sposobem podawania leków, gdy ich przyjmowanie doustne nie jest możliwe. Dotyczy to około trzech czwartych chorych w opiece paliatywnej [12, 13]. Iniekcje i infuzje podskórne są preferowane szczególnie w opiece domowej jako mniej traumatyczne od domięśniowych czy dożylnych, bezpieczniejsze i możliwe do wykonania także przez przeszkolone osoby opiekujące się chorym, a niemające wykształcenia medycznego. W niedawno opublikowanym duńskim badaniu obserwacyjnym wykazano, że dwie trzecie leków podawanych podskórnie nie miało wskazań rejestracyjnych [14]. Podskórnie można podawać na przykład niektóre antybiotyki, takie jak **amikacyna,** stosowana w leczeniu zakażeń pałeczkami Gram-ujemnymi, **ceftriakson** czy cefalosporyny III generacji o szerokim spektrum działania bakteriobójczego, które są dopuszczone do podskórnego podania we Francji [15, 16]. Antybiotyki te obejmują swoim działaniem dużą grupę zakażeń rozwijających się u pacjentów pod koniec życia, co umożliwia leczenie infekcji bez konieczności hospitalizacji. Szczególnie godny polecenia wydaje się ceftriakson, rekomendowany dla chorych w podeszłym wieku z zespołem słabości – jego skuteczność przy podaniu podskórnym zdaje się porównywalna z podaniem dożylnym [17]. Zaleca się podawanie 1–2 g ceftriaksonu rozpuszczonego w 0,9% chlorku sodu lub 5% glukozie w iniekcjach (w objętości 3,5 ml) lub infuzji (20 ml roztworu w ciągu 15–30 min) [15].

Konieczność kontynuacji leczenia **deksametazonem** u chorych z nasilającymi się objawami dysfagii stanowi częste wyzwanie terapeutyczne. W takich sytuacjach w wielu krajach (np. Wielkiej Brytanii czy Nowej Zelandii) preferowane jest podskórne podawanie leku, we wstrzyknięciach lub w infuzjach [18, 19].

Wśród chorych z niewyrównaną niewydolnością serca zaburzenia połykania, upośledzenie wchłaniania i narastająca oporność na podawany doustnie **furosemid** u około 30% pacjentów stanowią częste wskazanie do hospitalizacji [20]. Dopuszczalne jest w takich przypadkach podskórne podawanie leku w iniekcjach lub infuzji przez kilka godzin, co przy rzadko obserwowanych i jedynie miejscowych odczynach skórnych zwiększa skuteczność leczenia niewydolności krążenia w warunkach domowych, zmniejszając tym samym potrzebę przyjęć do szpitala [21].

Kolejnym powszechnie stosowanym w opiece hospicyjnej lekiem o szerokim działaniu przeciwpsychotycznym, przeciwlękowym, wykorzystywanym także w łagodzeniu nudności (w dawkach od 3,12 mg [22]) i pobudzenia, zwłaszcza w fazie agonii, jest **lewomepromazyna.** Dopuszczalne jest jej podawanie podskórne w dawce równoważnej dożylnej, w bolusach lub ciągłym wlewie. Z uwagi na możliwe występowanie miejscowych odczynów skórnych po jej podaniu (u około 2,2% pacjentów [23]), wskazane jest stosowanie bardziej rozcieńczonych roztworów leku w 0,9% chlorku sodu. Przechowywany dłużej roztwór należy chronić przed światłem słonecznym, pod wpływem którego lek rozkłada się szybciej [24].

Haloperidol jest bardzo często stosowany podskórnie, pomimo braku dostatecznych badań farmakokinetycznych [25]. Wykazano, że podany tą drogą łagodzi nudności u 32–53% u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową [26]. Dawka równoważna określana jest jako połowa dawki doustnej [27]. Zaleca się jednak stosowanie stężeń nie przekraczających 1 mg/ml w 0,9% NaCl [28].

Midazolam podawany podskórnie wyróżnia się spośród innych leków doskonałą biodostępnością [29]. Charakteryzuje się szybkim początkiem działania (kilka minut) i krótkim okresem półtrwania (1,5–3 godz.), który wydłuża się w przypadku niewydolności nerek, wyniszczenia i hipoalbuminemii oraz u chorych w podeszłym wieku. Wykazano skuteczność podawanego tą drogą midazolamu w sedacji paliatywnej, leczeniu drgawek, bezsenności, pobudzeniu w przebiegu ostrego zespołu splątaniowego. Skuteczny okazał się także w łagodzeniu czkawki, świądu czy spastyczności mięśniowej [30].

Stosowanie **walproinianu** sodu w infuzji podskórnej zostało opisane u kilku chorych, u których niemożliwe było kontynuowanie doustnej terapii przeciwdrgawkowej [31]. Wlew ciągły leku w dawkach 600–1 200 mg na dobę pozwolił na ograniczenie wystąpienia napadów drgawek bez wywołania sedacji. W czasie leczenia nie obserwowano niepokojących objawów ogólnych ani miejscowych.

Butylobromek hioscyny w opiece paliatywnej stosowany jest przede wszystkim podskórnie [32]. Wstępne obiecujące wyniki sugerujące skuteczność leku w łagodzeniu głośnego oddechu związanego z zaleganiem wydzieliny w drogach oddechowych u osób umierających [33] nie zostały jednak potwierdzone w późniejszej metaanalizie badań [34]. Hioscyna okazała się natomiast skuteczna w leczeniu i profilaktyce nudności i wymiotów u chorych z nowotworem, w tym w przebiegu niedrożności przewodu pokarmowego [35].

Metoklopramid, podawany nie tylko jako antyemetyk, ale także poza wskazaniami jako prokinetyk w gastroparezie (i związanym z nią opóźnieniem opróżniania żołądkowego), w leczeniu dyspepsji, zgagi i czkawki, może być także stosowany w iniekcjach lub infuzji podskórnej. Jest on skuteczny i dobrze tolerowany, choć może powodować podrażnienie skóry w miejscu podania. Stężenia leku w surowicy po podaniu podskórnym oraz jego ogólnoustrojowe działania niepożądane są zbliżone do obserwowanych po podaniu doustnym [36].

Wartą rozważenia opcją terapeutyczną wydaje się wykorzystanie połączonego działania cholinergicznego (przyspieszenie opróżniania żołądka poprzez zwiększenie perystaltyki w obrębie części odźwiernikowej) ze zmniejszeniem wydzielania soku żołądkowego (antagonista receptora H_2) po podaniu **ranitydyny.** Aplikowana w infuzji podskórnej może być ona skuteczna w łagodzeniu objawów wysokiej niedrożności przewodu pokarmowego związanej z zaburzeniami opróżniania żołądkowego [37]. Może okazać się nawet skuteczniejsza od inhibitorów pompy protonowej w redukcji wydzielania i w konsekwencji zmniejszenia się objętości zalegającego soku żołądkowego [38].

Magnez, jako kofaktor procesów enzymatycznych zapewniających homeostazę, jest ważnym mikroelementem o działaniu analgetycznym. Jest on między innymi naturalnym antagonistą receptora NMDA (N-metylo-D-asparaginowego) w procesie sensytyzacji (uwrażliwienia) ośrodkowego układu nerwowego na bodźce bólowe. Efektywna suplementacja magnezem pozwala zmniejszyć natężenie bólu i poprawić skuteczność analgetyczną opioidów, zmniejszając jednocześnie opioidowe objawy niepożądane [39]. Duża część pacjentów w geriatrii i opiece paliatywnej cierpi z powodu hipomagnezemii związanej z deficytem tego pierwiastka w diecie, zaburzeniem wchłaniania czy w następstwie przyjmowania leków (np. diuretyków). Podawanie siarczanu magnezu dożylnie, a nawet podskórnie jest dosyć dobrze tolerowane oraz zapewnia skuteczną suplementację u chorych na przykład z nadmierną utratą elektrolitów w przebiegu objawowych zespołów krótkiego jelita [40].

Lidokaina, lek miejscowo znieczulający, stosowana systemowo w powolnym wlewie dożylnym lub podskórnym (2–5 mg/kg m.c. w ciągu 20–80 min lub 0,3–1,5 mg/kg m.c./godz. nawet do 22 dni) u części pacjentów może łagodzić ból oporny na opioidy, ból w kolce nerkowej, neuropatyczny oraz w krytycznym niedokrwieniu kończyn [41], a także świąd w przebiegu chłoniaków [42]. Infuzje podskórne zwykle są dobrze tolerowane [43], a rzadko występujące, zależne od dawki działania niepożądane dotyczą objawów neurologicznych (senność, drętwienie skóry wokół ust, metaliczny posmak w ustach czy nasilone marzenia senne), które zwykle wyprzedzają objawy z układu krążenia.

Ketamina, środek znieczulenia ogólnego, w dawkach subanestetycznych jest podawana także podskórnie w objawach bólu i depresji. Odczyny skórne po takim zastosowaniu nie są częste i porównywalne z występującymi po iniekcjach roztworu 0,9% chlorku sodu (5,9 *vs* 5,49%) [44]. O ile randomizowane badania dotyczące bólu związanego z chorobą nowotworową nie wydają się potwierdzać skuteczności analgetycznej ketaminy, do przeciwnych wniosków prowadzą badania obserwacyjne i opisy przypadków [45]. Ketamina stosowana w roztworze 20 mg/5 ml do płukania jamy ustnej przez 30 s 4–6 razy w ciągu dnia może być skuteczna w łagodzeniu bólu związanego z ciężkim zapaleniem śluzówki [46].

Nawet **0,9% chlorek sodu** jest powszechnie stosowany podskórnie poza wskazaniami rejestracyjnymi w celu nawodnienia chorego czy jako rozpuszczalnik wielu leków. W porównaniu z podaniem dożylnym droga podskórna jest równie skuteczna w powolnym uzupełnianiu niedoborów wodno-elektrolitowych, a przy tym jest łatwiejsza w praktycznym zastosowaniu, tańsza i obarczona mniejszym ryzykiem poważnych powikłań (zwłaszcza infekcyjnych) [47].

Podanie podjęzykowe

W praktyce klinicznej i opiece paliatywnej podjęzykowa droga podawania leków jest często wykorzystywana przede wszystkim przy stosowaniu analgetyków w bólu incydentalnym. Jej zaletą jest łatwy sposób aplikacji i szybka penetracja do krwiobiegu z ominięciem układu wrotnego (brak efektu tzw. pierwszego przejścia). Poza wskazaniami tę drogę podania wykorzystuje się w leczeniu bólu oraz w farmakologicznej regulacji wydzielania śliny.

Fentanyl w roztworze do wstrzykiwań może być podawany podjęzykowo [48], jest skuteczny w łagodzeniu bólów incydentalnych. Ograniczeniem terapii jest niewielka objętość leku, którą można przyjąć tą drogą (do 2 ml, tj. 100 μg). W praktyce znaczna

część chorych nie wymaga jednak większych dawek do uzyskania pożądanej analgezji [49].

Metadon, rekomendowany jako lek drugiego rzutu w łagodzeniu silnych bólów, zwłaszcza w chorobach nowotworowych, dzięki swoim właściwościom lipofilnym przy podaniu podjęzykowym lub dopoliczkowym charakteryzuje się wysoką 80-procentową biodostępnością, porównywalną z podaniem drogą doustną. Z uwagi na dużą objętość dystrybucji, silne wiązanie z białkami, długi okres półtrwania, wątrobową eliminację, brak aktywnych metabolitów oraz niski koszt terapii stosowany jest zwłaszcza u chorych z niewydolnością nerek (w tym dializowanych) oraz w bólu opornym na inne opioidy, także jako koanalgetyk [50]. W badaniu kohortowym potwierdzono wysoką skuteczność, dobrą tolerancję i bezpieczeństwo metadonu podawanego dopoliczkowo (w stężeniu 10 mg/ml, w objętości do 1,5 ml) chorym u kresu życia z utrudnionym połykaniem [51]. Większość metadonu podanego drogą podjęzykową wchłania się w ciągu 2,5 min. W opisach przypadków wykazano skuteczność analgetyczną leku już po 5–10 min od podania dawek w zakresie 2–30 mg [52]. Problemem w warunkach polskich może być jednak brak dostępności roztworów o wyższym niż 1 mg/1 ml stężeniu, co może ograniczać jego wykorzystanie.

W pracach Dias oraz Van der Poorten i wsp. wykazano skuteczność podawanych podjęzykowo kropli do oczu z **atropiną:** 1–2 krople 0,5% roztworu (tj. 0,5–1 mg) 2–3 razy dziennie w łagodzeniu objawów ślinotoku [53, 54]. Krople do oczu z **pilokarpiną,** stosowane w dawce do 5 kropli 2% roztworu (tj. 5 mg) 3 razy dziennie, okazały się skuteczne w objawowym leczeniu suchości (np. poopioidowej) śluzówek jamy ustnej [55].

Podanie wziewne

Ten sposób podawania leków sprawdza się zwłaszcza w opiece domowej. Kontraktując świadczenia z zakresu opieki paliatywnej i hospicyjnej, należy zapewnić inhalatory, by możliwe było podawanie leków w formie nebulizacji. Wziewne ordynowanie **gentamycyny** (40 mg w roztworze 0,9% chlorku sodu co 12 godz.), nawet przewlekle przez kilkanaście miesięcy, zmniejsza częstość zaostrzeń infekcyjnych w przebiegu rozstrzeni oskrzeli, jednak przy stosunkowo częstych objawach niepożądanych (np. skurcz oskrzeli u 21% pacjentów *vs* 6% inhalujących 0,9% chlorek sodu) [56]. Lek ten dodany do standardowej terapii zaostrzenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) istotnie zwiększał parametry natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1) i natężonej pojemności życiowej (FVC), z towarzyszącym większym spadkiem liczby leukocytów w surowicy krwi [57]. Droga wziewna u pacjentów z pneumonią wymagającą respiratoroterapii w porównaniu ze zgodną z rejestracją drogą dożylną pozwoliła na uzyskanie 276-krotnie wyższych stężeń leku w płynie na powierzchni śródbłonka pęcherzyków płucnych (ang. *epithelial lining fluid*) przy 18 razy mniejszym stężeniu leku we krwi [58].

Obserwacje dotyczące skuteczności **furosemidu** podawanego wziewnie w roztworze do infuzji w łagodzeniu duszności w przebiegu zaawansowanej choroby (nowotworu złośliwego i POChP) nie są jednoznaczne. W opisanej serii u trzech pacjentów (dawkowanie 20 mg 4 razy na dobę) [59] i u piętnastu chorych [60] zaobserwowano zmniejszenie się duszności trwające do 4 godz. od podania leku, natomiast metaanaliza dwóch niewielkich badań z randomizacją (łącznie 22 chorych) nie potwierdziła takich efektów [61].

W ostatnich latach pojawia się coraz więcej dowodów potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo nebulizowanej **morfiny** w łagodzeniu duszności w przebiegu POChP [62]. Po jednorazowym podaniu 3–5 mg 2% roztworu tego leku obserwowano redukcję duszności (> 20 mm w skali VAS), która utrzymywała się, co interesujące, do 24 godz. Większość badań (głównie obserwacyjnych) wskazuje na skuteczność takiego leczenia także w przebiegu innych zaawansowanych schorzeń w dawkach od 2,5 do nawet 20 mg, przy dobrej tolerancji leczenia i znikomych objawach niepożądanych [63]. Na uzyskiwany efekt leczniczy oraz profil działań niepożądanych mogą mieć jednak wpływ wielkość cząstek uzyskanego aerozolu leczniczego, typ inhalatora, rodzaj substancji leczniczej (chlorowodorek *vs* siarczan morfiny) oraz obecność substancji konserwujących (przy wykorzystaniu dostępnej ampułkowej formy siarczanu morfiny) [64]. W niedawno opublikowanym badaniu z randomizacją morfina w nebulizacji (20–60 mg na dobę) okazała się równie skuteczna w redukcji bólu (o 50% lub do poziomu 40 mm w skali VAS) związanego z nowotworem jak podawany przezskórnie fentanyl (0,6 mg na dobę) czy metadon (45 mg na dobę) [65].

Zastosowania miejscowe

Specjalną rekomendację przyznano zastosowaniu miejscowemu **kwasu traneksamowego,** który po rozcieńczeniu aplikuje się bezpośrednio na rany w celu zmniejszenia ryzyka krwawienia (i potrzeby transfuzji). Zaletą tej metody jest obserwowana wysoka skuteczność (porównywalna z zastosowaniem dożylnym) oraz brak zwiększenia ryzyka epizodów zakrzepowych [66].

Od wielu lat obserwuje się działanie analgetyczne miejscowo podawanej **morfiny** w łagodzeniu bolesnych owrzodzeń skóry [67]. W ostatnio prze-

prowadzonym badaniu z randomizacją z placebo potwierdzono skuteczność 0,2% maści i żelu w bolesnych zmianach skórnych i śluzówkowych [68].

Dekompozycja tabletek

W opiece paliatywnej możliwość podawania leków drogą doustną często jest istotnie ograniczona. W przypadkach trudności w przyjmowaniu tabletek w całości (w tym u pacjentów odżywianych zgłębnikami) w praktyce wykorzystuje się drogę podjęzykową, parenteralną (zwykle przezskórną lub podskórną), ale także stosuje się dekompozycję podawanych choremu tabletek [69]. Rozdrabnianie tabletek jest stosowaną od dawna metodą OLDU w farmakoterapii objawowej, popartą opiniami ekspertów. Wobec zmieniającego się stanu chorego, przed podjęciem decyzji o konieczności dekompozycji tabletek zawsze warto dokonać ponownej oceny wskazań do ich podawania i ograniczyć farmakoterapię do niezbędnej [70, 71]. Alternatywą może być zmiana drogi podania leku na parenteralną. Nigdy nie powinno się podawać rozkruszonych tabletek w sytuacjach dostępności formy leku do łatwiejszego podania (np. podawanie tabletek walproinianu zamiast istniejącego syropu) [72]. Z pewnością nie należy także rozdrabniać leków w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu (preparaty SR, ER, *prolongatum, retard, long, depot*), opóźnionym uwalnianiu (*delayed release, enteric coated* itp.), przyspieszonym uwalnianiu (*immediate release*) i kontrolowanym uwalnianiu (*controlled release* – CR, OROS, MUPS, ZOK) [72, 73]. Przyjęcie przez chorego rozdrobnionej formy leku o przedłużonym uwalnianiu powoduje natychmiastowe i całkowite uwolnienie się substancji aktywnej oraz możliwość wystąpienia efektów toksycznych (np. dekompozycja tableki morfiny o 12-godzinnym uwalnianiu w dawce 60 mg spowoduje przyjęcie 60 mg zamiast stopniowego uwalniania ok. 5 mg w ciągu godziny) [74]. W literaturze dostępne są praktyczne wskazówki dotyczące możliwości dekompozycji konkretnych preparatów podawanych chorym z utrudnionym połykaniem i karmionym przez zgłębniki enteralne [72, 74]. O ile tabletka określonego preparatu może być rozkruszona, należy ją rozpuszczać przynajmniej w 10 ml chłodnej wody i podawać każdy lek oddzielnie. Aktualizowana lista leków, które nie powinny być rozdrabniane, dostępna jest na stronach Institute for Safe Medication Practices [75].

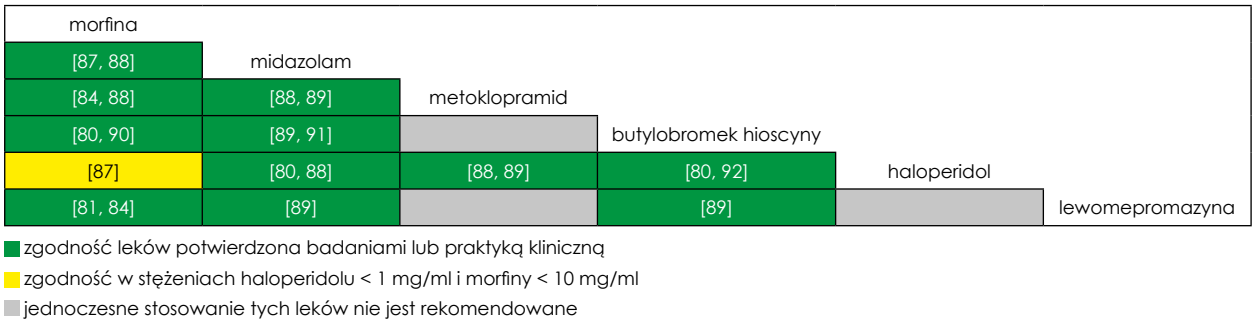
Łączenie leków w strzykawce

Kryterium OLDU spełnia nie tylko podawanie niektórych leków pojedynczo, lecz także każde połączenie dwóch lub więcej preparatów w jednej strzykawce przed ich łącznym podaniem pacjentowi. W Polsce wyjątek stanowi zgodna z rejestracją możliwość łączenia i przechowywania do 24 godz. w temperaturze < 25°C Morphini Sulfas WZF 20 mg/ml w połączeniu z Midanium 5 mg/ml (oba leki produkcji Polfa Warszawa), w proporcjach 10 mg morfiny do 1,66–10 mg midazolamu [76].

Optymalnie do jednego wkłucia należy jednocześnie aplikować jeden lek, przygotowywany bezpośrednio przed podaniem. W celu minimalizacji jatrogennego dyskomfortu wkłucie typu „motylek" można pozostawić u chorego przeciętnie do kilku dni. Po tym czasie w kilku procentach wkłuć dochodzi do pojawienia się miejscowych odczynów skórnych lub dyskomfortu. Częstość występowania reakcji miejscowych rośnie wraz ze wzrostem liczby zmieszanych leków podawanych w jednym wstrzyknięciu oraz gdy w mieszaninie występuje lewomepromazyna [77, 78]. Także deksametazon z zasady nie powinien być łączony w jednej strzykawce z innymi lekami z uwagi na alkaliczny odczyn roztworu do wstrzykiwań (w porównaniu z kwaśnymi pH większości leków) [79].

O ile w warunkach stacjonarnych każdorazowe przygotowywanie leku przed podaniem jest możliwe (chociaż stanowi istotne obciążenie dla pielęgniarek), w domowej opiece hospicyjnej bez uprzedniej edukacji opiekunów (niemających z reguły wykształcenia medycznego) jest ono bardzo utrudnione. Z uwagi na brak realnych możliwości zastosowania leków zgodnie z ich rejestracją [1] w praktyce przygotowuje się leki (rozpuszczane w 0,9% chlorku sodu lub rzadziej w wodzie do iniekcji [12]) na kilka podań (zwykle na 12 godz. lub nawet dłużej). Tak przygotowane roztwory umieszcza się w zabezpieczonej igłą lub korkiem strzykawce i przechowuje w temperaturze pokojowej (< 25°C) lub w lodówce (ogrzewa się je do temperatury pokojowej kilkanaście minut przed podaniem). Czas przechowywania mieszaniny leków powinien być możliwie krótki i nie powinien przekraczać kilku dni (optymalnie do 24 godz.). Z doświadczenia wiadomo, że na degradację substancji leczniczej w takiej mieszaninie ma wpływ czas od jej sporządzenia, temperatura przechowywania (w wyższej na ogół szybciej dochodzi do rozkładu), narażenie na światło słoneczne (np. lewomepromazyna, deksametazon), stężenie substancji oraz liczba zmieszanych leków. Za stabilne połączenia uważa się na ogół takie, w których ubytek substancji aktywnej nie przekracza 10% [80]. Najmniej stabilnymi lekami wydają się lewomepromazyna (w wodzie do iniekcji w 37°C od 1 do 4 dni [81]) i midazolam (w 0,9% NaCl w 5°C do 7 dni [82]). Wykorzystując połączenia lekowe, należy stosować roztwory o najmniejszym stężeniu i większej (2–3 ml) objętości podawanej w jednym czasie.

Do podstawowych, najczęściej wykorzystywanych u kresu życia leków podawanych podskórnie należą



Rycina 1. Najczęściej rekomendowane połączenia dwóch leków rozcieńczonych w 0,9% chlorku sodu (na podst. [79]; piśmiennictwo dotyczące dopuszczalności łączenia poszczególnych leków w odpowiednich polach)

opioidy (najczęściej morfina), benzodwuazepiny (midazolam), neuroleptyki (haloperidol, lewomepromazyna), antagoniści receptorów muskarynowych (butylobromek hioscyny) oraz metoklopramid [83]. Badania kliniczne potwierdzają skuteczność OLDU wielu mieszanin (nawet do sześciu leków) w łagodzeniu objawów występujących w opiece paliatywnej [84]. Połączenia maksymalnie dwóch preparatów wydają się najbardziej bezpieczne [85]. Takie połączenie leków w jednej strzykawce do iniekcji lub infuzji podskórnej jest zalecaną metodą postępowania m. in. w Wielkiej Brytanii [79], Australii i Nowej Zelandii [86], Niemczech [13] czy Szwajcarii [84] (ryc. 1).

Preparaty różnych producentów, dostępne w różnych krajach, pomimo że zawierają tę samą substancję leczniczą, mogą być odmienne w zakresie pozostałych składników, co może wpływać na różnice w kompatybilności ich połączeń. Prowadząc terapię z wykorzystaniem mieszaniny leków, należy przed każdym podaniem pacjentowi (a w przypadku wlewu ciągłego kilka razy dziennie) ocenić wygląd roztworu pod kątem jego stabilności wizualnej (braku zmian zabarwienia, pojawienia się zmętnienia czy wytrącania się osadu). W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym w Hiszpanii potwierdzono stabilność wizualną (do 7 dni) oraz skuteczność w łagodzeniu objawów przy zastosowaniu połączenia nawet czterech leków: morfiny, midazolamu, haloperidolu i butylobromku hioscyny, stosowanych w jednym wstrzyknięciu podskórnym [93].

PODSUMOWANIE I REKOMENDACJE

Przegląd literatury potwierdza istotne znaczenie powszechnie stosowanych OLDU w opiece paliatywnej. Najczęściej rekomendowanym sposobem takiego podawania leków jest wykorzystanie drogi podskórnej, a w dalszej kolejności podjęzykowej, wziewnej i zastosowania miejscowego. Droga podskórna z wykorzystaniem wkłucia typu „motylek" jest na ogół znacznie mniej bolesna, a wchłanianie leku bardziej powtarzalne niż przy zgodnym z rejestracją podaniu domięśniowym [94]. W takim przypadku, gdy podawanie zgodnie z rejestracją jest mniej właściwą, ale realną alternatywą dla OLDU, na lekarzu ciąży dodatkowy obowiązek poinformowania o obu metodach leczniczych oraz rekomendacji właściwszej, z uwzględnieniem dających się przewidzieć następstw konkretnego wyboru [1].

O ile to możliwe, należy unikać dekompozycji podawanych pacjentom tabletek. Niedopuszczalne jest rozdrabnianie form leków o zmodyfikowanym czy opóźnionym uwalnianiu, a także gdy dostępne są odpowiedniki, które można podać choremu zgodnie z rejestracją. W przypadku braku alternatywy, w razie konieczności połączenia leków podawanych drogą podskórną w jednym wstrzyknięciu lub wlewie dopuszczalne jest połączenie dwóch leków z zachowaniem zasad szczególnej ostrożności, profesjonalnej staranności i po uzyskaniu (oraz udokumentowaniu) uświadomionej zgody. Warunki legalności OLDU wymieniono w tabeli 2.

Tabela 1. Warunki legalności pozarejestracyjnego stosowania leków (OLDU) [1]

- realnie dostępne środki nie pozwalają na zastosowanie leczenia zgodnie z rejestracją
- istnieje konieczność zostosowania OLDU (w sytuacjach wątpliwych wskazana jest konsultacja ze specjalistą z medycyny paliatywnej)
- terapia OLDU opiera się na rekomendacjach zgodnych z aktualną wiedzą medyczną
- udzielono przystępnej informacji o OLDU (lek jest skuteczny i bezpieczny w praktyce klinicznej, jednak w trakcie rejestracji dopuszczającej do obrotu nie uwzględniono wszystkich możliwych zastosowań)
- uzyskano i udokumentowano uświadomioną zgodę
- dochowano profesjonalnej staranności w ocenie i monitorowaniu skutków ogólnych i miejscowych prowadzonej terapii

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

1. Kubiak R. Prawne aspekty pozarejestracyjnego zastosowania leków w opiece paliatywnej w Polsce. Palliat Med 2020; 12: 1-7.
2. Pavis H, Wilcock A, White A i wsp. Prescribing of drugs for use outside their licence in palliative care : survey of specialists in the United Kingdom adverse events following acupuncture: prospective survey of 32 000 consultations with doctors and physiotherapists. BMJ 1998; 323: 484-485.
3. Grądalski T, Kochan K, Wesołek E i wsp. Zgoda chorego na leczenie u kresu życia. Med Paliat Prakt 2010; 4: 119-124.
4. Szafrański T, Szafrańska A. Przechadzki po polu minowym – uwagi dotyczące stosowania leków niezgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. Post Psychiatr Neurol 2012; 21: 107-115.
5. Molęda S. Działalność lecznicza lekarzy. Bonnier Bussiness Polska, Warszawa 2015.
6. Mulville AK, Widick NN, Makani NS. Timely referral to hospice care for oncology patients: a retrospective review. Am J Hosp Palliat Med 2019; 36: 466-471.
7. Kwon JH, Kim MJ, Bruera S i wsp. Off-label medication use in the inpatient palliative care unit. J Pain Symptom Manage 2017; 54: 46-54.
8. Jordhøy MS, Kaasa S, Fayers P i wsp. Challenges in palliative care research; recruitment, attrition and compliance: experience from a randomized controlled trial. Palliat Med 1999; 13: 299-310.
9. Remi C. Guide for recommendations on specific drug-related off-label treatment in palliative care: a Group Delphi process. doi: 10.21203/rs.2.17086/v1.
10. Dzierżanowski T, Grądalski T, Graczyk M i wsp. Pozarejestracyjne zastosowanie leków w opiece paliatywnej w Polsce. Med Paliat 2020; 12: 110-121.
11. Standard Operating Procedures (SOPs) for Authors and templates for ESMO Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO-MCBS Scores. Available from: https://www.esmo.org/guidelines/esmo-guidelines-methodology.
12. Thomas T, Barclay S. Continuous subcutaneous infusion in palliative care: A review of current practice. Int J Palliat Nurs 2015; 21: 60-64.
13. Bartz L, Klein C, Seifert A i wsp. Subcutaneous administration of drugs in palliative care: results of a systematic observational study. J Pain Symptom Manage 2014; 48: 540-547.
14. Jensen JJ, Sjøgren P. Administration of label and off-label drugs by the subcutaneous route in palliative care: an observational cohort study. BMJ Support Palliat Care 2020: 1-7.
15. Gallardo R, Gamboa MF. Feasibility of subcutaneous antibiotics for palliative care patients. Glob Drugs Ther 2017; 2: 1-5.
16. Forestier E, Paccalin M, Roubaud-Baudron C i wsp. Subcutaneously administered antibiotics: a national survey of current practice from the French Infectious Diseases (SPILF) and Geriatric Medicine (SFGG) society networks. Clin Microbiol Infect 2015; 21: 370.e1-370.e3.
17. Gauthier D, Schambach S, Crouzet J i wsp. Subcutaneous and intravenous ceftriaxone administration in patients more than 75-years of age. Med Mal Infect 2014; 44: 275-280.
18. Walker J, Lane P, McKenzie C. Evidence-based practice guidelines: a survey of subcutaneous dexamethasone administration. Int J Palliat Nurs 2010; 16: 494-498.
19. Palliative Care Formulary, 6th ed. Pharmaceutical Press, London 2017.
20. Masella C, Viggiano D, Molfino I i wsp. Diuretic resistance in cardio-nephrology: role of pharmacokinetics, hypochloremia, and kidney remodeling. Kidney Blood Press Res 2019; 44: 915-927.
21. Afari ME, Aoun J, Khare S i wsp. Subcutaneous furosemide for the treatment of heart failure: a state-of-the art review. Heart Fail Rev 2019; 24: 309-313.
22. Eisenchlas JH, Garrigue N, Junin M i wsp. Low-dose levomepromazine in refractory emesis in advanced cancer patients: an open-label study. Palliat Med 2005; 19: 71-75.
23. Yabuki R, Hisanaga T, Kiuchi D i wsp. Frequency of serious adverse skin reactions caused by continuous subcutaneous administration of psychotropic drugs. Palliat Care Res 2016; 11: 123-127.
24. Scottish Palliative Care Guidelines – Levetiracetam. Available from: https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/guidelines/medicine-information-sheets/levomepromazine.aspx.
25. Franken LG, Mathot RAA, Masman AD i wsp. Population pharmacokinetics of haloperidol in terminally ill adult patients. Eur J Clin Pharmacol 2017; 73: 1271-1277.
26. Hardy J, Skerman H, Glare P i wsp. A randomized open-label study of guideline-driven antiemetic therapy versus single agent antiemetic therapy in patients with advanced cancer and nausea not related to anticancer treatment. BMC Cancer 2018; 18: 1-9.
27. Prommer E. Role of haloperidol in palliative medicine: an update. Am J Hosp Palliat Med 2012; 29: 295-301.
28. Twycross R, Wilcock A, Howard P. Haloperidol. Palliat Care Formul. 5th ed. Palliativedrugs, Nottingham 2014; 177-179.
29. Pecking M, Montestruc F, Marquet P, et al. Absolute bioavailability of midazolam after subcutaneous administration to healthy volunteers. Br J Clin Pharmacol 2002; 54: 357-362.
30. Prommer E. Midazolam: an essential palliative care drug. Palliat Care Soc Pract 2020; 14: 1-12.
31. O'Connor N, Hayden C, O'Leary N. Sodium valproate as a continuous subcutaneous infusion: a case series. J Pain Symptom Manage 2017; 54: e1-e2.
32. Jansen K, Haugen DF, Pont L i wsp. Safety and effectiveness of palliative drug treatment in the last days of life – a systematic literature review. J Pain Symptom Manage 2018; 55: 508-521.
33. Wildiers H, Dhaenekint C, Demeulenaere P i wsp. Atropine, hyoscine butylbromide, or scopolamine are equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. J Pain Symptom Manage 2009; 38: 124-133.
34. Lokker ME, van Zuylen L, van der Rijt CCD i wsp. Prevalence, impact, and treatment of death rattle: a systematic review. J Pain Symptom Manage 2014; 47: 105-122.
35. Spinks A, Wasiak J. Scopolamine (hyoscine) for preventing and treating motion sickness. Cochrane Database Syst Rev 2011. doi:10.1002/14651858.CD002851.pub4.
36. McCallum RW, Valenzuela G, Polepalle S i wsp. Subcutaneous metoclopramide in the treatment of symptomatic gastroparesis: clinical efficacy and pharmacokinetics. J Pharmacol Exp Ther 1991; 258: 136-142.
37. Veevers AE, Oxberry SG. Ranitidine: forgotten drug of delayed gastric emptying. BMJ Support Palliat Care 2017; 7: 255-257.
38. Clark K, Lam LT, Gibson S i wsp. The effect of ranitidine versus proton pump inhibitors on gastric secretions: a meta-analysis of randomised control trials. Anaesthesia 2009; 64: 652-657.
39. Bujalska-Zadrożny M, Tatarkiewicz J, Kulik K i wsp. Magnesium enhances opioid-induced analgesia – what we have learnt in the past decades? Eur J Pharm Sci 2017; 99: 113-127.
40. Makowsky MJ, Bell P, Gramlich L. Subcutaneous magnesium sulfate to correct high-output ileostomy-induced hypomagnesemia. Case Rep Gastroenterol 2019; 13: 280-293.
41. Lee JT, Sanderson CR, Xuan W i wsp. Lidocaine for cancer pain in adults: a systematic review and meta-analysis. J Palliat Med 2019; 22: 326-334.
42. Norris J, Barker J, Buelens O i wsp. Does continuous subcutaneous infusion of lignocaine relieve intractable pruritus associated with advanced cutaneous T-cell lymphoma? A retrospective case series review. Palliat Med 2019; 33: 552-556.
43. Seah DSE, Herschtal A, Tran H i wsp. Subcutaneous lidocaine infusion for pain in patients with cancer. J Palliat Med 2017; 20: 667-671.

44. Hardy J, Quinn S, Fazekas B i wsp. Randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the efficacy and toxicity of subcutaneous ketamine in the management of cancer pain. J Clin Oncol 2012; 30: 3611-3617.
45. Jonkman K, Van De Donk T, Dahan A. Ketamine for cancer pain: what is the evidence? Curr Opin Support Palliat Care 2017; 11: 88-92.
46. Shillingburg A, Kanate AS, Hamadani M i wsp. Treatment of severe mucositis pain with oral ketamine mouthwash. Support Care Cancer 2017; 25: 2215-2219.
47. Caccialanza R, Constans T, Cotogni P i wsp. Subcutaneous infusion of fluids for hydration or nutrition: a review. J Parenter Enter Nutr 2018; 42: 296-307.
48. Vancouver Acute-Pharmaceutical Sciences CSU Drug Data Sheet for Sublingual Sufentanil and Fentanyl. 2014; http://www.vhpharmsci.com/PDTM/Drug%20Data%20Sheets%20-%20SAP%20&%20NF/Sufentanil%20and%20Fentanyl%20Sublingual.pdf. (dostęp: 20.07.2020).
49. Bushnaq M, Al-Shoubaki M, Milhem M. The feasibility of using intravenous fentanyl as sublingual drops in the treatment of incidental pain in patients with cancer. J Palliat Med 2009; 12: 511-514.
50. McPherson ML, Walker KA, Davis MP i wsp. Safe and appropriate use of methadone in hospice and palliative care: expert consensus white paper. J Pain Symptom Manage 2019; 57: 635-645.e4.
51. Spaner D. Effectiveness of the buccal mucosa route for methadone administration at the end of life. J Palliat Med 2014; 17: 1262-1265.
52. Hagen NA, Moulin DE, Brasher PMA i wsp. A formal feasibility study of sublingual methadone for breakthrough cancer pain. Palliat Med 2010; 24: 696-706.
53. Dias BLS, Fernandes AR, Maia Filho H de S. Treatment of drooling with sublingual atropine sulfate in children and adolescents with cerebral palsy. Arq Neuropsiquiatr 2017; 75: 282-287.
54. Van der Poorten T, De Hert M. The sublingual use of atropine in the treatment of clozapine-induced sialorrhea: a systematic review. Clin Case Reports 2019; 7: 2108-2113.
55. Mercadante S, Calderone L, Villari P i wsp. The use of pilocarpine in opioid-induced xerostomia. Palliat Med 2000; 14: 529-531.
56. Murray MP, Govan JRW, Doherty CJ i wsp. A randomized controlled trial of nebulized gentamicin in non-cystic fibrosis bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 491-499.
57. Soltaninejad F, Kheiri S, Habibian R i wsp. Evaluation effects of nebulized gentamicin in exacerbation of chronic obstructive lung disease. J Res Med Sci 2016; 21: 56.
58. Boisson M, Mimoz O, Hadzic M i wsp. Pharmacokinetics of intravenous and nebulized gentamicin in critically ill patients. J Antimicrob Chemother 2018; 73: 2830-2837.
59. Shimoyama N, Shimoyama M. Nebulized furosemide as a novel treatment for dyspnea in terminal cancer patients. J Pain Symptom Manage 2002; 23: 73-76.
60. Kohara H, Ueoka H, Aoe K i wsp. Effect of nebulized furosemide in terminally ill cancer patients with dyspnea. J Pain Symptom Manage 2003; 26: 962-967.
61. Jeba J, George R, Pease N. Nebulised furosemide in the palliation of dyspnoea in cancer: a systematic review. BMJ Support Palliat Care 2014; 4: 132-139.
62. Janowiak P, Krajnik M, Podolec Z i wsp. Dosimetrically administered nebulized morphine for breathlessness in very severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled trial. BMC Pulm Med 2017; 17: 1-8.
63. Afolabi TM, Nahata MC, Pai V. Nebulized opioids for the palliation of dyspnea in terminally ill patients. Am J Heal Pharm 2017; 74: 1053-1061.
64. Krajnik M, Podolec Z, Siekierka M i wsp. Morphine inhalation by cancer patients: a comparison of different nebulization techniques using pharmacokinetic, spirometric, and gasometric parameters. J Pain Symptom Manage 2009; 38: 747-757.
65. Majidinejad S, Ebrahimi M, Heydari F i wsp. Comparison of analgesic effects of nebulized morphine with fentanyl transdermal patch and oral methadone for cancer patients in terminal stages; a double-blind randomized controlled study. Adv J Emerg Med 2019; 3: e23.
66. Montroy J, Hutton B, Moodley P i wsp. The efficacy and safety of topical tranexamic acid: a systematic review and meta-analysis. Transfus Med Rev 2018; 32: 165-178.
67. Back IN, Finlay I. Analgesic effect of topical opioids on painful skin ulcers. J Pain Symptom Manage 1995; 10: 493.
68. Ciałkowska-Rysz A, Dzierżanowski T. Topical morphine for treatment of cancer-related painful mucosal and cutaneous lesions: a double-blind, placebo-controlled cross-over clinical trial. Arch Med Sci 2019; 15: 146-151.
69. Gilbar PJ. A guide to enteral drug administration in palliative care. J Pain Symptom Manage 1999; 17: 197-207.
70. Pergolizzi JV, Taylor R, Nalamachu S i wsp. Challenges of treating patients with chronic pain with dysphagia (CPD): physician and patient perspectives. Curr Med Res Opin 2014; 30: 191-202.
71. Grądalski T. Polypharmacy and medication errors on admission to palliative care. Polish Arch Intern Med 2019; 129: 659-666.
72. Woroń J, Serednicki W, Wordliczek J. Jak prawidłowo podawać leki przez zgłębniki enteralne u pacjentów hospitalizowanych w Oddziale Intensywnej Terapii? Anestezjol Ratow 2018; 12: 89-101.
73. Kestenbaum MG, Vilches AO, Messersmith S i wsp. Alternative routes to oral opioid administration in palliative care: a review and clinical summary. Pain Med (United States) 2014; 15: 1129-1153.
74. Twycross R, Wilcock A, Howard P. Drugs administration to patients with swallowing difficulties or enteral feeding tubes. In: Palliat Care Formul. 5th ed. Twycross R, Wilcock A, Howard P (eds.). Palliativedrugs.com Ltd, 2014: 725–752.
75. Oral Dosage Forms That Should Not Be Crushed. Available from: https://www.ismp.org/recommendations/do-not-crush.
76. Charakterystyka produktu leczniczego Midanium 2014. Available from: https://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl
77. Mitchell K, Pickard J, Herbert A i wsp. Incidence and causes for syringe driver site reactions in palliative care: a prospective hospice-based study. Palliat Med 2012; 26: 979-985.
78. Lichter I, Hunt E. Drug combinations in syringe drivers. N Z Med J 1995; 108: 224-226.
79. Twycross R, Wilcock A, Howard P. Compatibility charts. W: Twycross R, Wilcock A, Howard P (eds.). Palliat Care Formul Fifth Ed., Palliativedrugs.com Ltd, 2014; 821-838.
80. Negro S, Reyes R, Azuara ML i wsp. Morphine, haloperidol and hyoscine N-butyl bromide combined in s.c. infusion solutions: Compatibility and stability. Evaluation in terminal oncology patients. Int J Pharm 2006; 307: 278-284.
81. Al-Tannak NF, Cable CG, McArthur DA i wsp. A stability indicating assay for a combination of morphine sulphate with levomepromazine hydrochloride used in palliative care. J Clin Pharm Ther 2012; 37: 71-73.
82. Wilson KM, Schneider JJ, Ravenscroft PJ. Stability of midazolam and fentanyl in infusion solutions. J Pain Symptom Manage 1998; 16: 52-58.
83. Lindqvist O, Lundquist G, Dickman A i wsp. Four essential drugs needed for quality care of the dying: a Delphi-study based international expert consensus opinion. J Palliat Med 2013; 16: 38-43.
84. Fusi-Schmidhauser T, Caronzolo D, Gamondi C. Multidrug infusions in a Swiss palliative care unit: assessment of frequent combinations in terms of clinical effectiveness, compatibility, and stability. Support Care Cancer 2016; 24: 4971-4978.

85. Dunne K, Sullivan K, Garvey A i wsp. An audit of subcutaneous syringe drivers in a non-specialist hospital. Int J Palliat Nurs 2000; 6: 214-219.
86. Subcutaneous drug infusion compatibility guidelines. Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjdp6aJt4HqAhULxYsKHZxYD8MQFjAXegQIBRAB&url=http%3A%2F%2Fwww.grpcc.com.au%2Fwp-content%2Fuploads%2F2016%2F11%2FGRPCC-CPG003_1.1_2016-Subcutaneous-Drug-Infusion-Compatability-Guidelin.
87. LeBelle MJ, Savard C, Gagnon A. Compatibility of morphine and midazolam or haloperidol in parenteral admixtures. Can J Hosp Pharm 1995; 48: 155-160.
88. Nassr S, Brunet M, Lavoie P i wsp. HPLC-DAD method for studying the stability of solutions containing morphine, dexamethasone, haloperidol, midazolam, famotidine, metoclopramide, and dimenhydrinate. J Liq Chromatogr Relat Technol 2001; 24: 265-281.
89. Wilcock A, Jacob JK, Charlesworth S i wsp. Drugs given by a syringe driver: a prospective multicentre survey of palliative care services in the UK. Palliat Med 2006; 20: 661-664.
90. Barcia E, Reyes R, Azuara ML i wsp. Stability and compatibility of binary mixtures of morphine hydrochloride with hyoscine-n-butyl bromide. Support Care Cancer 2005; 13: 239-245.
91. Grimshaw D, Holroyd E, Anthony D i wsp. Subcutaneous midazolam, diamorphine and hyoscine infusion in palliative care of a child with neurodegenerative disease. Child Care Health Dev 1995; 21: 377-381.
92. Barcia E, Reyes R, Azuara ML i wsp. Compatibility of haloperidol and hyoscine-N-butyl bromide in mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. Support Care Cancer 2003; 11: 107-113.
93. Negro S, Azuara ML, Sánchez Y i wsp. Physical compatibility and in vivo evaluation of drug mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. Support Care Cancer 2002; 10: 65-70.
94. Zyczkowska J, Wordliczek J. Podskórne i dożylne stosowanie leków przeciwbólowych w medycynie paliatywnej. Med Paliat Prakt 2010; 4: 6-13.