

# Zastosowanie połączenia agonisty receptorów opioidowych – oksykodonu, z antagonistą opioidowym – naloksonem. Skuteczność przeciwbólowa i tolerancja – opisy przypadków

Katarzyna Jaśko

Indywidualna Praktyka Lekarska, Kraków

## Streszczenie

Ból występuje u wielu pacjentów z chorobą nowotworową. W poniższym opracowaniu omówiono dwa przypadki chorych z bólem nowotworowym, u których występowały zaparcia w wyniku leczenia opioidami. Przedstawiono nową strategię leczenia bólu nowotworowego za pomocą łącznego stosowania agonisty receptorów opioidowych – oksykodonu, z antagonistą opioidowym – naloksonem w jednej tabletkie. W opisanych sytuacjach klinicznych uzyskano dobrą kontrolę bólu z przywróceniem prawidłowego funkcjonowania jelit.

**Słowa kluczowe:** ból, nowotwór, oksykodon, nalokson.

## Abstract

Many cancer patients in its advanced stadium suffers pain. There are two cases of cancer pain discussed in this paper, and these patients suffered severe constipation when the treatment with a strong opioid appeared necessary. The strategy of combined both opioid antagonist and opioid agonist treatment of cancer pain has been raised. Good pain control was achieved in presented clinical cases, with a complete restoration of regular daily bowel movements.

**Key words:** pain, cancer, oxycodone, naloxone.

Adres do korespondencji

dr n. med. Katarzyna Jaśko, Indywidualna Praktyka Lekarska, ul. Kalwaryjska 48/10, 30-504 Kraków, e-mail: drkatarzynka@interia.pl

## WSTĘP

Według definicji Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu (*International Association for the Study of Pain* – IASP) ból to nieprzyjemne, zmysłowe i emocjonalne przeżycie towarzyszące istniejącemu lub zagrażającemu uszkodzeniu tkanki bądź jedynie odnoszone do takiego uszkodzenia.

Często jest związany z chorobą nowotworową, a leczenie przeciwbólowe jest integralną częścią terapii przeciwnowotworowej. Określenie „ból nowotworowy” odnosi się do bólów spowodowanych jakimkolwiek procesem nowotworowym, powstałych jako konsekwencja leczenia lub obydwu tych sytuacji jednocześnie [1].

Ból występuje na każdym etapie choroby nowotworowej u ponad 50% chorych onkologicznie oraz u ok. 75% pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową [2]. Może być to ból spowodowany procesem nowotworowym, powstały w wyniku leczenia przeciwnowotworowego, ból koincydencyjny,

niezwiązany bezpośrednio z chorobą zasadniczą, lub ból związany z przebiegiem choroby nowotworowej (zniedołożenie, zaparcia, odleżyny, infekcje).

Ból przewlekły ma wpływ nie tylko na codzienne funkcjonowanie pacjenta, jego rolę psychospołeczną, lecz także na sam proces leczenia, co niesie za sobą określone skutki – utrudnia terapię choroby podstawowej, jaką jest proces nowotworowy, niekiedy wiąże się z koniecznością jej przerwania czy wręcz powoduje wykluczenie z leczenia onkologicznego.

Decyzje terapeutyczne lekarzy inicjujących leczenie bólu nowotworowego powinny się opierać na aktualnych rekomendacjach uznanych towarzystw naukowych, przy czym podstawą leczenia jest farmakoterapia prowadzona wg schematu drabiny analgetycznej WHO. Wprowadzenie do terapii przeciwbólowej leków opioidowych nie może być opóźniane – kiedy pojawiają się wątpliwości dotyczące leczenia, należy się skonsultować ze specjalistą medycyny paliatywnej, ośrodkiem opieki paliatywnej lub poradnią leczenia bólu [3].

Podstawą terapii jest diagnostyka bólu [ocena jego nasilenia – skala *Visual Analogue Scale (VAS)*/*Numerical Rating Scale (NRS)*, lokalizacji i charakteru], a następnie włączenie leczenia dostosowanego do natężenia bólu. W bólu łagodnym stosuje się niesteroidowe leki przeciwzapalne lub paracetamol; w bólu o natężeniu umiarkowanym słabe opioidy (tramadol, dihydrokodeina, kodeina) lub małe dawki silnych opioidów doustnych; w bólu silnym lekiem pierwszego wyboru jest silny opioid (morfina, oksykodon) – rozpoczynając od małych dawek i zwiększając do minimalnej dawki skutecznej; w przypadku stabilnego bólu można zastosować buprenorfinę lub fentanyl w plastrze. Do leków o przedłużonym uwalnianiu należy dołączyć lek krótko działający (na bóle przebijające), a w przypadku bólu neuropatycznego do opioidu dodaje się lek adiuwantowy [4].

Działania uboczne opioidów, takie jak nudności, wymioty, senność czy zawroty głowy, zwykle są łagodne i szybko przemijają (zjawisko tolerancji i tendencja do ustępowania tych objawów w miarę upływu czasu stosowania leku), natomiast istotnym problemem w terapii opioidowej pozostają poopiodowe zaburzenia funkcji jelit, których najcięższym objawem są zaparcia i częstość narasta wraz z długością terapii opioidami [5]. Prawie 90% chorych leczonych morfina ma zaparcia. U chorych leczonych oksykodonom ten odsetek jest nieco mniejszy i wynosi ok. 60% chorych. W przypadku zastosowania fentanylu 74% pacjentów wymaga terapii zaparc [6].

Analgetyki opioidowe wywierają efekt terapeutyczny poprzez pobudzenie receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$  rdzeniowych i ponadrdzeniowych oraz obwodowych. Aktywacja receptorów w rdzeniu kręgowym powoduje spowolnienie pasażu jelitowego i zmniejszenie czynności wydzielniczej jelit, ale to głównie wpływ na jelitowy układ nerwowy (sploty Auerbacha i Meissnera) jest przyczyną powstawania zaburzeń jelitowych – zahamowania kinetyki, wydłużenia pasażu jelitowego i zwiększenia zwrotnego wchłaniania wody ze światła przewodu pokarmowego [7]. Prowadzi to do powstawania zaparc opornych na leczenie konwencjonalne, formowania się kamieni kałowych, a w skrajnych przypadkach do niedrożności przewodu pokarmowego. Niestety, typowe leczenie ułatwiające wypróżnianie jest mało skuteczne w zaparciach spowodowanych agonistami receptorów opioidowych, mimo to zalecenia obejmują profilaktyczne zastosowanie tych leków już w momencie rozpoczęcia terapii przeciwbólowej opioidami. Narastanie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego może prowadzić do zmniejszania dawki opioidu przez pacjenta, a w skrajnych przypadkach nawet do odstawienia leku pomimo jego skuteczności przeciwbólowej.

Aktualne rekomendacje postępowania w przypadku zaparc [8] obejmują profilaktykę (dieta, pły-

ny, aktywność fizyczna), podawanie prokinetyków (np. metoklopramid), leczenie przeczyszczające (np. laktuloza, bisakodyl, wlewy doodbytnicze), a także rotację opioidów lub zastosowanie połączenia agonisty i antagonisty receptorów opioidowych – jest to najbardziej nowoczesna i najskuteczniejsza metoda zapobiegania dysfunkcji jelit z jednoczesną skuteczną kontrolą bólu.

## OPISY PRZYPADKÓW

### Przypadek 1

Pacjentka S.P., 60 lat, z rakiem brodawki Vatera (rak gruczołowy brodawki Vatera GII/III, pT3N1M0, przerzuty do węzłów chłonnych 2/15), po pankreatoduodenektomii sposobem Whipple’a wykonanej 21.02.2012 r., wcześniejszej (2008 r.) mukozektomii gruczolaka brodawki Vatera, po przebytych ostrym zapaleniu trzustki i protezowaniu dróg żółciowych z powodu żółtaczki mechanicznej oraz po cholecysektomii metodą klasyczną w 2008 r. Chora po leczeniu operacyjnym nowotworu poddana została chemioterapii uzupełniającej gemcytabiną w monoterapii w schemacie 1000 mg gemcytabiny/m<sup>2</sup> dzień 1., 8., 15. co 28 dni. Łącznie otrzymała 6 cykli tego leczenia w okresie kwiecień – wrzesień 2012 r., z dobrą bezpośrednią tolerancją chemioterapii. Pacjentka pozostawała pod stałą kontrolą poradni onkologicznej. W październiku 2013 r. pojawiły się niecharakterystyczne dolegliwości bólowe w obszarze nadbrzusza z prawej strony, niezwiązane z posiłkami, o miernym nasileniu, ponadto okresowo występowały nudności po spożyciu pokarmów z większą zawartością tłuszczu, bez zaburzeń charakteru oddawanego stolca. Pacjentka nie stosowała leków przeciwbólowych, w razie dolegliwości przyjmowała chlorowoderek drotaweryny w dawce 80 mg jednorazowo. W badaniach kontrolnych stwierdzono prawidłowe stężenie CEA i Ca 19.9. Rentgenogram (RTG) klatki piersiowej nie wykazał zmian podejrzanych onkologicznie. W tomografii komputerowej jamy brzusznej i miednicy podprzeponowo i na poziomie tętnicy kręzkowej górnej okołoaortalnie widoczne były patologicznie powiększone węzły chłonne do 26 mm. W gastrokopii i badaniu kolonoskopowym obraz przewodu pokarmowego był prawidłowy. Podczas konsultacji chirurgicznej zdecydowano o zaniechaniu leczenia operacyjnego z uwagi na rozsiany charakter zmian węzłowych. Zakwalifikowana do powtórnej chemioterapii – gemcytabiną w monoterapii w schemacie 1000 mg gemcytabiny/m<sup>2</sup> dzień 1., 8., 15. co 28 dni. W trakcie chemioterapii wystąpiły kliniczne cechy progresji choroby – osłabienie, narastanie dolegliwości bólowych, postępujące wyniszczenie. Chora nie zgłaszała zaburzeń oddawania stolca. W USG jamy brzusz-

nej stwierdzono przerzuty do wątroby, w RTG płuc przerzuty do mięszu płucnego. Ponadto odnotowano zwiększone stężenie markerów nowotworowych (CEA i Ca 19.9). Odstąpiono od chemioterapii.

Pacjentka podawała głównie silny ból okolicy podbrzusza (NRS 8–10) oraz ból w nadbrzuszu promieniujący ku dołowi (NRS 5–7), o charakterze trzewno-neuropatycznym. Pacjentka przyjmowała przeciwbólowo tramadol doustnie w dawce 400 mg/dobę oraz paracetamol w dawce 1000 mg co 8 godzin doustnie, a także laktulozę 15 ml/12 godz. ze względu na towarzyszące zaparcia, które pojawiły się po włączeniu leczenia przeciwbólowego, oraz doustnie metoklopramid 40 mg/dobę. Mimo zastosowanej profilaktyki występujące u chorej zaparcia (oddawała stolec co 4–5 dni) nasilały dolegliwości bólowe. Ze względu na narastające dolegliwości bólowe zmieniono leczenie na oksykodon w formie tabletek o kontrolowanym uwalnianiu we wstępnej dawce 20 mg/dobę (2 × 10 mg). Po trzech dniach doszło do znacznej poprawy samopoczucia, dolegliwości bólowe w nadbrzuszu znacznie się zmniejszyły (NRS 1–2), ból w podbrzuszu nieco się zmniejszył (NRS 5). Od chwili włączenia oksykodonu pacjentka nie oddawała stolca. Po 10 dniach dolegliwości bólowe w podbrzuszu zaczęły narastać (NRS 10). W badaniu *per rectum* stwierdzono obecność twardej masy kałowej w bańce odbytnicy, które ewakuowano, wykonując wlew doodbytniczy. Biorąc pod uwagę dobrą kontrolę bólu podczas stosowania oksykodonu oraz współistniejące zaparcie o znacznym nasileniu nieustępujące po zastosowaniu konwencjonalnych środków przeczyszczających, włączono preparat oksykodonu z naloksonem – OXN (oksykodon z naloksonem w stosunku 2 : 1, tabletki o kontrolowanym uwalnianiu) w dawce 20 mg/10 mg co 12 godzin. Pacjentka zrezygnowała z przyjmowania laktulozy do czasu ewentualnego wystąpienia zaparcia. Zastosowane leczenie znacznie zmniejszyło dolegliwości bólowe, poprawiło ogólny stan pacjentki, co w efekcie pozwoliło na włączenie chemioterapii drugiego rzutu (FOLFOX4). Obecnie pacjentka jest w trakcie leczenia – II seria chemioterapii, dolegliwości bólowe są dobrze kontrolowane (NRS 2), nie występują zaparcia, a leczenie jest dobrze tolerowane.

## Przypadek 2

Pacjent T.T., 35 lat, skierowany w kwietniu 2014 r. do poradni onkologicznej celem próby leczenia metodą chemioterapii dootrzewnowej w hipertermii.

Pacjent z rakiem odbytnicy, po radiochemioterapii przedoperacyjnej w 2012 r., po leczeniu operacyjnym – przedniej amputacji odbytnicy z ileostomią protekcyjną (26.11.2012 r.) oraz po chemioterapii wg schematu XELOX (oksaliplatyna 130 mg/m<sup>2</sup> co

21 dni + XELODA 1000 mg/m<sup>2</sup> 2 razy na dobę przez 14 dni, co 21 dni), łącznie 6 serii. Od grudnia 2013 r. występowały narastające dolegliwości bólowe w okolicy kości krzyżowej, promieniujące do kroczka. W badaniach obrazowych (RTG kręgosłupa L-S, TK jamy brzusznej i miednicy, RTG klatki piersiowej) nie stwierdzono odchyłań od normy. W marcu 2014 r. w badaniu PET-CT stwierdzono rozsiew raka odbytnicy do węzłów chłonnych jamy brzusznej i otrzewnej.

Podjęto próbę leczenia operacyjnego z podaniem dootrzewnowej chemioterapii, wykonano laparotomię z wycięciem zmian nowotworowych okolicy zagięcia śledzionowego okrężnicy, przedniej ściany miednicy oraz pomiędzy kością krzyżową a zespoleniem, z wycięciem wyrostka robaczkowego i sieci większej, 11 kwietnia 2014 r. podano dootrzewnowo w hipertermii oksaliplatynę w dawce 80 mg/m<sup>2</sup> (HIPEC). Następnie pacjent został poddany chemioterapii w Centrum Onkologii. Z uwagi na narastające dolegliwości bólowe somatyczno-neuropatyczne w okolicy kroczka i okolicy krzyżowej (do NRS 7–9) pacjent wymagał również leczenia przeciwbólowego. Początkowo zastosowano ketoprofen w dawce 2 × 100 mg. Następnie z powodu dolegliwości żołądkowych (zgaga, pieczenie) i narastania bólu zmieniono lek na paracetamol 2 × 1 g oraz dołączono tramadol o przedłużonym uwalnianiu w dawce 2 × 100 mg. W związku ze zwiększaniem się dolegliwości bólowych zmodyfikowano leczenie. U pacjenta uzyskano dobry efekt przeciwbólowy, stosując oksykodon doustnie w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu w dawce 40 mg 2 razy na dobę. Po włączeniu oksykodonu w dawce jak wyżej pacjent odstawił wszystkie wcześniej stosowane leki przeciwbólowe (ketoprofen, paracetamol, tramadol), jednak pojawiły się nasilone objawy uboczne – nudności, zaparcia, trudności z oddawaniem moczu, zawroty głowy, a także impotencja. Szczególnie uporczywe były zaparcia. Pacjent wykonywał wlewki doodbytnicze (roztwór enema) codziennie z mierzalnym efektem. Biorąc pod uwagę dobrą kontrolę bólu podczas stosowania oksykodonu oraz współistniejące objawy uboczne, włączono u chorego OXN (oksykodon z naloksonem w stosunku 2 : 1, tabletki o kontrolowanym uwalnianiu) w dawce 40 mg/20 mg co 12 godzin. Zastosowane leczenie poprawiło samopoczucie pacjenta, znacznie zmniejszyły się występujące uprzednio objawy uboczne – chory nie zgłaszał nudności, mocz oddawał prawidłowo, ustąpiły zawroty głowy oraz impotencja, nie występowały zaparcia, chory odstawił całkowicie leki przeczyszczające, kontrola bólu była dobra. Obecnie pacjent kontynuuje chemioterapię w ośrodku referencyjnym, ból jest prawidłowo kontrolowany za pomocą oksykodonu z naloksonem w dawce 40 mg/20 mg co 12 godzin (NRS 1).

## DYSKUSJA

Przedstawione sytuacje kliniczne dotyczą chorych, u których zastosowanie oksykodonu przyniosło bardzo dobry efekt analgetyczny, natomiast pojawiły się objawy uboczne w postaci uporczywych zaparć, wymagające mechanicznych metod ewakuacji stolca. W przypadku pierwszej chorej praktycznie doszło do rozwoju niedrożności, drugi pacjent mimo codziennych wlewk doodbytniczych nie uzyskiwał pełnego wypróżnienia. Zastosowanie połączenia oksykodonu z antagonistą receptorów opioidowych, jakim jest nalokson, przyniosło całkowite ustąpienie zaburzeń wypróżniania u obojga chorych przy bardzo dobrej kontroli bólu i braku innych objawów ubocznych. U pierwszej pacjentki ustąpienie nasilonego zaparcia umożliwiło włączenie leczenia chemioterapią kolejnego rzutu. U drugiego pacjenta oprócz zaparć występowały też inne objawy uboczne: nudności, trudności z oddawaniem moczu, zawroty głowy, impotencja. Dolegliwości te zmniejszały się z czasem, co prawdopodobnie było związane z efektem tolerancji, jednak trudności z wypróżnianiem ustąpiły dopiero po włączeniu OXN, co w znacznym stopniu poprawiło jakość życia pacjenta i jego funkcjonowanie.

Należy nadmienić, że przy zastosowaniu OXN opisani chorzy nie stosują leków przeczyszczających i nie wymagają ich przyjmowania, choć początkowo je zlecono – terapia przeciwzaparciowa dotąd jest zalecana u wszystkich chorych leczonych opioidami.

Oksykodon jest lekiem I rzutu w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego. W przypadku oksykodonu (w porównaniu z innymi opioidami) rzadziej występują działania niepożądane, najczęściej notowane objawy uboczne to zaparcie, sedacja i nudności [9]. Postać oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu (system AcroContin™) wiąże się z szybkim początkiem działania przeciwbólowego, kontrolą bólu przez 12 godzin i zapewnia klinicznie istotną ulgę w bólu o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, a także poprawę jakości życia w zakresie różnego rodzaju bólu.

Trudnym do rozwiązania problemem klinicznym pozostaje zaparcie stolca pojawiające się po zastosowaniu różnych opioidów [10, 11].

Jedną z możliwości ograniczenia powikłań w postaci zaburzenia pracy jelit jest zastosowanie opioidowego leku przeciwbólowego (agonisty receptora opioidowego) wraz z antagonistą receptora opioidowego, jakim jest nalokson [12]. Optymalny stosunek połączenia oksykodonu z naloksonem to 2 : 1, co wykazano w badaniach II fazy, a preparatem doustnym łączącym w tym stosunku obie substancje jest Targin®, który zapewnia skuteczne działania przeciwbólowe i poprawę funkcji przewodu pokarmowego przy jednoczesnej dobrej tolerancji leczenia.

Można go stosować u chorych nieleczonych wcześniej opioidami, u chorych niereagujących na słabe opioidy, a także leczonych wcześniej opioidami z objawami poopiodowego zaburzenia funkcji jelit, w tym z ciężkimi zaparciami niereagującymi na leczenie konwencjonalne.

Z farmakologicznego punktu widzenia to właśnie zaparcia są najbardziej dokuczliwym objawem niepożądanym stosowania agonistów receptorów opioidowych, ponieważ nie występuje w tym zakresie zjawisko tolerancji [13]. Profilaktycznie stosowane leki przeczyszczające same w sobie mogą powodować dolegliwości bólowe poprzez wzdęcia i wywołanie zaburzeń perystaltyki przewodu pokarmowego. Zawarty w Targin® nalokson działa prawie wyłącznie na receptory opioidowe w przewodzie pokarmowym, ponadto nalokson nie antagonizuje ośrodkowego działania oksykodonu z uwagi na swój zwiększony metabolizm w wątrobie [14]. Obecnie nadal jest prowadzonych wiele badań dotyczących oceny skuteczności preparatów doustnych łączących oksykodon z naloksonem, m.in. wykazano różnice istotne statystycznie i klinicznie w stosunku do preparatów niezawierających naloksonu [15], a leczenie długoterminowe (co najmniej 6 miesięcy) zapewnia trwałą skuteczność przeciwbólową u pacjentów z bólem umiarkowanym do ciężkiego przy jednoczesnym zachowaniu prawidłowej funkcji jelit [16]. Leczenie łączonym preparatem jest lepiej tolerowane niż monoterapia samym oksykodonom, rekomenduje się jednak kontynuowanie zaleceń dietetycznych i profilaktykę przeciwzaparciową [17].

## PODSUMOWANIE

Oksykodon jest lekiem skutecznym i bezpiecznym, dobrze tolerowanym. Jego profil działania na receptory opioidowe, wysoka i przewidywalna biodostępność po podaniu doustnym oraz wprowadzenie preparatów o kontrolowanym uwalnianiu pozwalają na stosowanie go w różnych rodzajach bólu (receptorowym – somatycznym i trzewnym, lub neuropatycznym) [18].

Oksykodon jest także stosowany w bólu ostrym (pourazowym, pooperacyjnym), w bólach stawów czy bólach reumatycznych [19]. Dowiedziono jego wysokiej skuteczności w chirurgii [20]. Dobre działanie przeciwbólowe oksykodonu wykazano w bólach kostnych – pozytywny efekt występuje u ok. 80% pacjentów z przerzutami do kości [21].

Istotnym problemem w terapii oksykodonom są jednak zaparcia. Skojarzenie oksykodonu z naloksonem, poza korzystnym wpływem na zaburzenia funkcji jelitowych, prawdopodobnie łagodzi i minimalizuje też inne skutki uboczne stosowania opioidów, bez redukcji ich skuteczności przeciwbólowej.

Połączenie w jednej tabletki dwóch substancji o przeciwnych właściwościach klinicznych wydaje się mieć zatem wiele korzyści terapeutycznych [22]. Połączenie oksykodonu z naloksonem niesie zatem za sobą wiele efektywnych i wymiernych korzyści dla pacjentów z bólem przewlekłym o różnej etiologii.

## PIŚMIENNICTWO

- Jarosz J. Leksykon pojęć i definicji – medycyna paliatywna i leczenie bólów nowotworowych. *J Oncol* 2007; 57: 64-72.
- van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG i wsp. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-1449.
- Ciałkowska-Rysz A, Dzierżanowski T. Podstawowe zasady farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory i inne przewlekłe, postępujące, zagrażające życiu choroby. *Med Paliat* 2014; 6: 1-6.
- Ripamonti CI. Pain management. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 10): x294-x301.
- Dzierżanowski T, Rydzewska G. Zaparcie stolca – trudny problem leczniczy. *Prz Gastroenterol* 2012; 7: 249-263.
- Rosti G, Gatti A, Costantini A i wsp. Opioid-related bowel dysfunction: prevalence and identification of predictive factors in a large sample of Italian patients on chronic treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 1045-1050.
- Dzierżanowski T. Zaburzenia jelitowe wywołane opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową. *Med Paliat* 2012; 2: 57-66.
- Leppert W, Dzierżanowski T, Stachowiak A i wsp. Zaparcie stolca u chorych na nowotwory – zalecenia postępowania Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. *Med Paliat* 2014; 6: 117-126.
- Riley J, Eisenberg E, Müller-Schwefe G i wsp. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 175-192.
- Ciałkowska-Rysz A, Dzierżanowski T. Ból neuropatyczny u pacjenta z naciekiem nowotworowym okolicy łędźwiowo-krzyżowej – opis przypadku. *Med Paliat* 2012; 4: 229-231.
- Ciałkowska-Rysz A, Dzierżanowski T. Zastosowanie pregabalin w terapii bólu u pacjentów w przebiegu choroby nowotworowej – opis przypadków klinicznych. *Med Paliat* 2014; 6: 111-114.
- Leppert W. Miejsce oksykodonu/naloksonu w leczeniu bólu przewlekłego. *Współczesna Onkol* 2013; 17: 128-133.
- Woroń J. Za i przeciw połączeniu agonisty i antagonisty opioidowego w leczeniu bólu – punkt widzenia farmakologa klinicznego. *Med Paliat* 2012; 6: 54-56.
- Smith K, Hoop M, Mundin G i wsp. Naloxone as part of a prolonged release oxycodone/naloxone combination reduces oxycodone-induced slowing of gastrointestinal transit in healthy volunteers. *Expert Opin Investig Drugs* 2011; 20: 427-439.
- Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G i wsp. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med* 2012; 26: 1-11.
- Ahmedzai SH, Leppert W, Janecki M i wsp. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. *Support Care Cancer* 2015; 23: 823-830.
- Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Zastosowanie oksykodonu z naloksonem w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu jako leku opioidowego pierwszego rzutu u chorej z ciężkim zaparciem stolca i silnym bólem – opis przypadku. *Med Paliat* 2013; 5: 180-184.
- Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Oksykodon – lek pierwszego rzutu w leczeniu silnego bólu nowotworowego. *Med Paliat* 2010; 3: 123-131.
- Woroń J, Filipczak-Bryniarska I, Dobrogowski J i wsp. Oksykodon trafny wybór w farmakoterapii bólu. *Anest Rat* 2011; 4: 468-472.
- Koch S, Ahlburg P, Spangenberg N i wsp. Oxycodone vs. fentanyl in the treatment of early post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52: 845-850.
- Hara S. Opioids for metastatic bone pain. *Oncology* 2008; 74 (Suppl. 1): 52-54.
- Rupniewska-Ładyko A, Malec-Milewska M. Terapia sekwencyjna w ostrym bólu pooperacyjnym, z zastosowaniem oksykodonu z naloksonem, w kontekście badań klinicznych. *Anest Rat* 2014; 8: 349-355.