

Opisywany przypadek dotyczy pacjenta z zaawansowanym nowotworem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym, u którego pomyślnie przeprowadzono zmianę morfiny o kontrolowanym uwalnianiu (CR) na oksykodon CR. Mężczyznę, lat 71, przyjęto do hospicjum domowego ze względu na przerzuty nowotworowe do kości i szyjnych węzłów chłonnych po zastosowaniu radioterapii paliatywnej. Pacjent uskarżał się głównie na silny ból (o natężeniu 6–8 w skali NRS) w obrębie szyi i odcinka piersiowym kręgosłupa. Ból był oporny na tramadol, który zastąpiono przeskórnym fentanylem oraz morfiną CR w dawce dobowej ustalonej ostatecznie na 240 mg (40 mg w bólu przebijającym). Inną dolegliwością zgłaszaną przez pacjenta były zaparcia. Leczenie morfiną przerwano, a następnie wdrożono oksykodon CR w dawce 80 mg dwa razy na dobę. Po upływie 6 tygodni dawkę zwiększono do 100 mg dwa razy na dobę, osiągając zadowalający efekt przeciwbólowy (3–4 w skali NRS). Podczas przyjmowania oksykodonu CR nie stwierdzono istotnych działań niepożądanych. U pacjenta pomyślnie kontynuowano ustalony schemat leczenia aż do wystąpienia epizodu drgawkowego na skutek przerzutów nowotworowych do mózgu i skierowania pacjenta na oddział szpitalny w celu dalszego leczenia.

**Słowa kluczowe:** zaawansowany nowotwór, działania niepożądane, działanie przeciwbólowe, ból nowotworowy, morfina o kontrolowanym uwalnianiu, oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu, zamiana opioidów.

## Zastosowanie wysokiej dawki oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu po zmianie z doustnej morfiny – opis przypadku

Wojciech Leppert<sup>1</sup>, Sebastian Werner<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej,  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
<sup>2</sup>Hospicjum domowe w Lesznie

### Wprowadzenie – zamiana opioidów

Leczenie bólu o nasileniu średnim do dużego u pacjentów chorujących na nowotwory opiera się na podawaniu opioidowych leków przeciwbólowych, stosowanych w skojarzeniu z koanalgetykami oraz środkami niefarmakologicznymi – w zależności od rodzaju bólu oraz typu nowotworu. Kluczowymi elementami opieki paliatywnej są także: właściwe leczenie pozostałych objawów, wsparcie psychospołeczne i duchowe, a także dobra komunikacja z pacjentem i jego rodziną [1, 2]. W przypadku, gdy terapia opioidami nie przynosi pożądanego skutku, jedną z metod skutecznego zmniejszenia nasilenia bólu, która nie powoduje zwiększenia liczby działań niepożądanych, jest zamiana opioidów (*opioid switch* – OS) [3]. Skuteczność OS wiąże się ze zjawiskiem niepełnej tolerancji krzyżowej między analgetykami opioidowymi, prawdopodobnymi różnicami w powinowactwie receptorowym, a także odmiennością w zakresie farmakodynamiki i farmakokinetyki [4]. Szacuje się, że zamiana leków opioidowych przynosi korzyści u ok. 60–90% pacjentów [5]. Zamianę opioidów zaleca się wówczas, gdy u pacjenta nie można osiągnąć uśmierzania bólu pomimo kolejnego zwiększania dawek opioidów. W większości przypadków jednak głównym wskazaniem do OS są ciężkie działania niepożądane towarzyszące stosowaniu środków opioidowych [6]. Nie ma jasnych wytycznych precyzujących, które opioidy są najbardziej odpowiednie w OS [7]. Metadon jest środkiem skutecznym w razie braku działania morfiny lub innych opioidów [8]. Ze względu na złożoną farmakokinetykę, dawkowanie metadonu wymaga jednak dużego doświadczenia w leczeniu bólu [9]. Wydłużenie odstępu QT u niektórych pacjentów może ponadto zwiększać ryzyko wystąpienia arytmii [10]. Jednym z opioidów najczęściej stosowanych w zwalczaniu bólu o natężeniu średnim do dużego jest oksykodon. Brakuje jednak szczegółowych danych klinicznych dotyczących zamiany morfiny stosowanej w wysokich dawkach na oksykodon. W tym scenariuszu klinicyści mogą jednak napotykać trudności z dobraniem odpowiedniego schematu dawkowania oksykodonu, który z jednej strony zapewniłby skuteczne uśmierzanie bólu, a z drugiej gwarantowałby bezpieczeństwo terapii pod względem tolerancji działań niepożądanych. Niniejszy opis przypadku dotyczy pacjenta z zaawansowanym nowotworem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym, u którego pomyślnie zmieniono podawaną w wysokich dawkach morfinę o kontrolowanym uwalnianiu (CR) na oksykodon CR.

### Opis przypadku

Mężczyznę, 71 lat, przyjęto do hospicjum domowego ze względu na progresję nowotworu. W marcu 2010 r. w badaniu tomograficznym u pacjenta

rozpoznano guza szyi (o wymiarach 50 mm × 60 mm) naciekającego w kierunku żyły szyjnej wewnętrznej oraz tętnicy szyjnej wspólnej. Na podstawie biopsji stwierdzono, że jest to rak płaskonabłonkowy, rogowaciejący (G1). Wyniki innych badań (RTG klatki piersiowej, ultrasonografia jamy brzusznej) oraz wyniki analiz laboratoryjnych mieściły się jednak w granicach normy. Nie udało się także ustalić lokalizacji guza pierwotnego. W kwietniu 2010 r. pacjenta poddano krótkiemu cyklowi radioterapii paliatywnej w dawce całkowitej 30 Gy w 10 frakcjach.

W początkowej fazie leczenia pacjent przyjmował niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) oraz zapisany przez lekarza rodzinnego tramadol CR w coraz większych dawkach (maks. 150 mg dwa razy na dobę). W maju 2010 r. pacjent został przyjęty do hospicjum domowego z uwagi na postępujące wyniszczenie oraz silny ból umiejscowiony w obrębie szyi i promieniujący do okolicy potylicznej. Leczenie tramadolem odstawiono i wdrożono przezskórnie podawany fentanyl (TF) w dawce 25 µg/h w skojarzeniu z amitryptyliną 25 mg oraz diklofenakiem 100 mg raz na dobę. Uzyskano zadowalający efekt przeciwbólowy.

W czerwcu 2010 r. badanie metodą pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography* – PET) uwidoczniło zmiany hipermetaboliczne w obrębie węzłów chłonnych szyi oraz mięśni grzbietowych, a także liczne aktywne metabolicznie zmiany w lewym płucu, kości potylicznej i piersiowym odcinku kręgosłupa (Th2). W badaniu scyntygraficznym przeprowadzonym w sierpniu 2010 r. stwierdzono obecność kolejnych zmian w kości potylicznej, kręgosłupie (w odcinkach C2 i Th2) oraz środkowej części obojczyka. Na rentgenogramie uwidoczniono zwężenie przestrzeni międzytrzonowej Th1/Th2, zmiany zanikowe w odcinku Th2, złamanie kompresyjne w odcinku Th7, osteoporozę i chorobę zwyrodnieniową kręgosłupa. Ze względu na dolegliwości bólowe zastosowano pojedynczą dawkę (6 Gy) radioterapii w polu C2–Th2. Dawkę TF zwiększono do 50 µg/h, a dawkowanie amitryptyliny do 50 mg raz na dobę. Przez kolejne kilka miesięcy ból był skutecznie leczony dawkami ratunkowymi doustnej morfiny.

W styczniu 2011 r., pomimo zmiany preparatu TF oraz podawania leków przeciwhistaminowych, u pacjenta zaobserwowano nasilenie lokalnych zmian skórnych w miejscu aplikacji TF. W lutym 2011 r. u chorego zmieniono leczenie z TF na morfinę CR (w dawce 120 mg na dobę) oraz morfinę o natychmiastowym uwalnianiu (IR) w dawkach ratowniczych 20 mg, metoklopramid 10 mg trzy razy dziennie, diklofenak 75 mg dwa razy dziennie, deksametazon 3 mg oraz pantoprazol 20 mg raz na dobę, laktulozę 15 ml trzy razy dziennie i pamidronat 90 mg co 4 tygodnie. W badaniu scyntygraficznym zidentyfikowano nowe zmiany w obrębie całego kręgosłupa i żeber. Ogólny stan pacjenta uległ pogorszeniu. Dawkę dobową morfiny zwiększono do 180 mg, a także wprowadzono karbamazepinę 200 mg – początkowo raz, a następnie dwa razy dziennie.

W kwietniu 2011 r., z powodu silnego bólu (NRS 8) zastosowano pojedynczą dawkę 6 Gy w polu C3–Th5, a po upływie 3 tygodni kolejne dawki 6 Gy w polach Th4–Th7 i L3–L5. Dawkę morfiny zwiększono do 240 mg na dobę (40 mg w przypadku bólu przebijającego). Pacjentowi podawano również diklofenak w dawce 75 mg dwa razy dziennie,

deksametazon w dawce 2 mg dwa razy dziennie, pamidronat w dawce 90 mg co 4 tygodnie, 50 mg amitryptyliny przed snem, karbamazepinę CR w dawce 200 mg dwa razy dziennie, pantoprazol w dawce 40 mg raz dziennie, 0,25 mg alprazolamu, 10 mg metoklopramidu oraz 15 ml laktulozy (wszystkie leki trzy razy dziennie), stosowano także wlewy doodbytnicze (wypróżnienia występowały raz lub dwa razy w tygodniu).

Pacjent skarżył się głównie na silny ból (NRS 6–8) zlokalizowany w odcinku szyjnym i piersiowym kręgosłupa. Ból opisywany był jako tępy, z towarzyszącym pieczeniem i mrowieniem, nasilający się przy ruchach głową i ramionami, jednak odczuwany także w bezruchu. Stan ogólny pacjenta był ciężki, ze znacznym wyniszczeniem. Większość czasu pacjent spędzał w łóżku, jednak był również w stanie poruszać się po domu. Wyniki analiz laboratoryjnych (kreatynina, elektrolity, morfologia krwi) mieściły się w granicach normy. Średni poziom hemoglobiny wyniósł 10 g%. Ból był oporny na leczenie morfiną i lekami adiuwantowymi. Regularnie podawaną morfinę CR (240 mg na dobę) odstawiono i wdrożono leczenie oksykodonom CR. Przy zmianie leczenia przyjęto stosunek morfiny do oksykodonu 4 : 3, co dało dawkę dobową oksykodonu CR 180 mg. Dawkę tę obniżono o 10%, uzyskując początkową dawkę dobową oksykodonu CR 160 mg (dwa razy na dobę po 80 mg). Efekt przeciwbólowy był zadowalający (NRS 3–4) przez okres 6 tygodni, przy średnio raz na dobę podawanej dawce ratunkowej morfiny IR 30 mg. Osiągnięto poprawę samopoczucia i przywrócono normalne wypróżnienia (laktuloza i Alax, bez konieczności stosowania wlewów doodbytniczych). Po upływie tego okresu ból się nasilił, w związku z czym dawkę oksykodonu CR zwiększono do 100 mg dwa razy na dobę, po raz kolejny osiągając zadowalające uśmierzanie bólu. Podczas leczenia oksykodonom nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych. Pacjent kontynuował ustalony schemat leczenia aż do wystąpienia epizodu drgawkowego wywołanego przerzutami nowotworowymi do mózgu i skierowania pacjenta do szpitala w celu dalszego leczenia.

## Dyskusja

Niniejszy opis przypadku dotyczy pacjenta, u którego pomyślnie zmieniono leczenie ze stosowanej w wysokich dawkach morfiny CR na oksykodon CR. Opisane są także inne trudności, jakie pojawiły się w trakcie opieki nad pacjentem z zaawansowanym nowotworem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym i silnymi dolegliwościami bólowymi na skutek naciekania przez guz odcinka szyjnego i piersiowego kręgosłupa. Ból był związany z lokalną obecnością guza i łączył w sobie elementy bólu kostnego i neuropatycznego. W pierwszej kolejności, ze względu na nasilenie lokalnych zmian skórnych, leczenie TF zamieniono na morfinę CR [11]. Ból okazał się jednak oporny na morfinę i stosowane leki adiuwantowe. Kolejna zmiana leczenia, z morfiny na oksykodon, pozwoliła natomiast na osiągnięcie zadowalającego uśmierzania dolegliwości bólowych oraz lepszej kontroli zaparć. Lepsze działanie przeciwbólowe oksykodonu w porównaniu z morfiną może się wiązać z trybem oddziaływania oksykodonu na receptory opioidowe κ [12]. Innym wyjaśnieniem może być szybsze przenikanie oksykodonu

przez barierę krew–mózg [13] oraz brak metabolitów, takich jak np. morfino-3-glukuronian, który może odpowiadać za brak zadowalającego działania przeciwbólowego morfiny [14].

Doustny oksykodon jest lekiem przeciwbólowym z grupy opioidów, sklasyfikowanym na III stopniu drabiny analgetycznej, zalecanym przez Europejskie Stowarzyszenie Opieki Paliatywnej (*European Association for Palliative Care* – EAPC) jako opioid pierwszego wyboru w leczeniu bólu o umiarkowanym do silnego natężenia u pacjentów z nowotworami, obok doustnej morfiny i doustnego hydromorfonu [15]. Oksykodon może być również stosowany jako pierwszy opioid u pacjentów uprzednio nieleczonych tymi lekami [16] bądź leczonych słabymi opioidami przy braku efektu [17]. Oksykodon jest również skuteczny w OS, gdy zawodzi morfina [18] i buprenorfina [19].

Jak dotąd niewiele badań dotyczyło stosowania oksykodonu w wysokich dawkach w leczeniu bólu nowotworowego. W badaniu Mercadante i wsp. [20] oksykodon CR przepisano 212 pacjentom jako podstawowy lek przeciwbólowy. Ogółem 129 pacjentów otrzymywało dawkę dobową poniżej 120 mg (grupa I), 43 pacjentów – dawkę dobową od 120 do 240 mg (grupa II), a 40 pacjentów – dawkę dobową powyżej 240 mg (grupa III). Średnia dobową dawką doustnego oksykodonu wynosiła  $141 \pm 167$  mg (zakres dawek 10–960 mg). Średnia dobową dawką doustnego oksykodonu w poszczególnych grupach (I, II i III) wynosiła odpowiednio  $48,4 \pm 25$  mg,  $156,5 \pm 30,5$  mg oraz  $435 \pm 196$  mg. Nie stwierdzono różnic pod względem płci, rozpoznania pierwotnego ani mechanizmu powstawania bólu. Stosowane dawki były znamienne niższe u starszych pacjentów ( $p < 0,0005$ ). Średnie nasilenie bólu wynosiło  $2,9 \pm 1,9$ . Działania niepożądane miały charakter łagodny i nie były związane ze stosowaną dawką oksykodonu. Według autorów oksykodon w dużych dawkach jest lekiem bezpiecznym i skutecznym.

Bercovith i Adunsky [21] przeprowadzili retrospektywną analizę w celu porównania leczenia wysokimi i niskimi dawkami oksykodonu CR u 97 pacjentów z bólem nowotworowym. Jedyne 18 pacjentów (18,55%) leczono wysokimi dawkami oksykodonu CR (średnia dawka dobową 231,1 mg). Średnia dobową dawką oksykodonu CR dla wszystkich pacjentów wynosiła 78,6 mg. Poza pacjentami z bolesnymi przerzutami do kości, u których stosowano wyższe dawki oksykodonu ( $p = 0,008$ ), nie stwierdzono korelacji między danymi demograficznymi a zakresem dawek. Nie zaobserwowano różnic pod względem jakości snu ani samopoczucia jako czynników dawkowania oksykodonu CR. Nie odnotowano również zależności między czasem przeżycia a dawkowaniem oksykodonu CR. U pacjentów otrzymujących większe dawki oksykodonu CR stan ogólny wg skali Karnofsky'ego był jednak przez większą część okresu leczenia wyższy niż 40 punktów – w przeciwieństwie do pacjentów leczonych niskimi dawkami oksykodonu CR. Stosowanie oksykodonu CR w wysokich dawkach jest bezpieczne i skuteczne, a przy tym nie wiąże się z krótszym czasem przeżycia.

Ferrarese i wsp. [22] w wieloośrodkowym badaniu analizowali skuteczność i tolerancję wysokich dawek (ponad 160 mg na dobę) oksykodonu CR w leczeniu bólu nowotworowego (207 pacjentów) i nienowotworowego (20 pacjentów). W punkcie początkowym badania kontrola bólu była niezadowalająca: zaledwie 18,1% pacjentów określiło stopień uśmierzenia bólu

jako wystarczający (NRS  $< 3,5$ ). Pozostali pacjenci zgłaszali brak uśmierzenia bólu (średni wynik w skali NRS 7,81). W punkcie początkowym badania 47,89% uczestników odczuwało ból do 3 miesięcy; 32,82% – od 3 do 6 miesięcy, a 19,19% – od ponad 6 miesięcy. U uczestników badania leczenie zmieniono na oksykodon CR stosowany w monoterapii. Dawkę początkową zindywidualizowano pod kątem poszczególnych pacjentów, a następnie precyzyjnie dostosowywano przez 3–4 dni aż do osiągnięcia skutecznego działania przeciwbólowego. Leczenie kontynuowano przez średnio 37,24 dnia. Średni wynik w skali NRS 2,85 uzyskano dla średniej dobowej dawki oksykodonu CR wynoszącej 221,84 mg. Typowe działania niepożądane wywoływane przez opioidy (zawrota głowy, nudności i wymioty) odnotowano u 39,64% pacjentów leczonych wysokimi dawkami oksykodonu CR. Ustąpiły one jednak po upływie pierwszego tygodnia leczenia i nie spowodowały wykluczenia pacjentów z dalszego udziału w badaniu. Wysokie dawki oksykodonu CR okazały się skuteczne w leczeniu bólu o podłożu nowotworowym i nienowotworowym o nasileniu średnim do dużego.

W opisywanym przypadku przyjęto stosunek oksykodonu do morfiny 3 : 4, zgodnie ze wskazaniem dotyczącym zamiany leczenia morfiną na oksykodon zawartym w badaniu klinicznym [23], w którym uzyskano korzystne wyniki, tj. zadowalający efekt przeciwbólowy oraz dobrą tolerancję leczenia. Jednak stosunek równoważnych dawek doustnego oksykodonu do doustnej morfiny może się wahać od 1 : 1 do 2,3 : 1 [24, 25]. Stosunek doustnego oksykodonu do doustnej morfiny może być również uzależniony od tego, który opioid stosowany jest pierwszy. Jeżeli opioidem pierwszego rzutu jest morfina, którą następnie zamienia się na oksykodon, stosunek dawek wynosi 3 : 4. Jeżeli natomiast początkowo stosowane jest leczenie oksykodonom, a następnie morfiną, stosunek dawek wynosi 2 : 3. W krzyżowym badaniu z randomizacją, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, dawki dobowe morfiny i oksykodonu po indywidualnym dostosowaniu dawkowania wynosiły odpowiednio 180 mg i 123 mg [23]. Ponieważ w Polsce oksykodon dostępny jest jedynie w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu (CR), w przypadku konieczności podania przeciwbólowych dawek ratujących niezbędne jest zastosowanie morfiny o natychmiastowym uwalnianiu (IR). Podejście to jednak okazało się skuteczne u pacjentów leczonych oksykodonom CR [26] oraz u opisywanego w niniejszej pracy pacjenta, któremu podawano jedynie jedną dawkę ratunkową morfiny, co wskazuje na zadowalający efekt przeciwbólowy.

Zamiana na oksykodon pozwoliła także na zmniejszenie nasilenia zapań. Chociaż badania porównawcze nie wykazują znaczących różnic między morfiną a oksykodonom odnośnie do działań niepożądanych dotyczących przewodu pokarmowego [24], w niektórych badaniach nudności i wymioty występowały rzadziej w leczeniu oksykodonom [23, 26], natomiast częstsze były zawrota głowy [24]. Złagodzenie zapań u opisywanego pacjenta mogło być skutkiem wprowadzenia tabletek Alax do stosowanego leczenia laktulozą oraz indywidualną tolerancją przez pacjenta działań niepożądanych powodowanych przez morfinę i oksykodon.

Chociaż w przypadku opisywanego chorego zamiana opioidów okazała się skuteczna, należy rozważyć inne możliwości leczenia. Jedną z nich jest zmiana drogi podania mor-

finy z doustnej na podskórną lub dożylną [27]. Inne możliwości obejmują zamianę karbamazepiny na gabapentyne lub pregabaline, które nie wpływają na metabolizm morfiny, systemowe lub miejscowe podanie lignokainy samodzielnie bądź w połączeniu z iniekcją kortykosteroidów oraz dodanie do morfiny subanestetycznych dawek ketaminy [28].

Podsumowując – skuteczna i bezpieczna zamiana leczenia z wysokich dawek doustnej morfiny CR na doustny oksykodon CR jest możliwa. Chociaż OS zwykle przeprowadza się w warunkach szpitalnych, u opisywanego chorego pomyślnie dokonano jej w warunkach domowych, stale monitorując stan pacjenta. Uzyskano istotną poprawę pod względem działania przeciwbólowego oraz złagodzenie zaparć, a tym samym podniesienie jakości życia.

#### Piśmiennictwo

- Hanks GW, Conno F, Cherny N, et al.; Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-93.
- Krajnik M, Wordliczek J, Dobrogowski J. Standardy leczenia bólu u chorego na nowotwór. *Terapia* 2010; 248-249: 3-9.
- de Stoutz ND, Bruera E, Suarez-Almazor M. Opioid rotation for toxicity reduction in terminal cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1995; 10: 378-84.
- Hardy JR, Quigley C, Ross JR. Opioid rotation. In: *Opioids in Cancer Pain*. Davis MP, Glare P, Quigley C, Hardy JR (eds.). 2<sup>nd</sup> edition. Oxford University Press, Oxford 2009; pp. 301-12.
- Mercadante S. Opioid rotation for cancer pain: rationale and clinical aspects. *Cancer* 1999; 86: 1856-66.
- Mercadante S, Bruera E. Opioid switching: a systematic and critical review. *Cancer Treat Rev* 2006; 32: 304-15.
- Leppert W. Postępy w leczeniu farmakologicznym bólu nowotworowego analgetykami opioidowymi. *Współczesna Onkol* 2009; 13: 66-73.
- Leppert W. The role of methadone in cancer pain treatment – a review. *Int J Clin Pract* 2009; 63: 1095-109.
- Ripamonti C, Groff L, Brunelli C, Polastri D, Stavrakis A, De Conno F. Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *J Clin Oncol* 1998; 16: 3216-21.
- Leppert W. Methadone cardiotoxicity in pain management – an important issue for clinicians. *Clinical medicine insights. Therapeutics* 2010; 2: 1-6.
- Schmid-Grendelmeier P, Pokorny R, Gasser UE, Richarz U. A comparison of the skin irritation potential of transdermal fentanyl versus transdermal buprenorphine in middle-aged to elderly healthy volunteers. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 501-9.
- Khotib J, Narita M, Suzuki M, Yajima Y, Suzuki T. Functional interaction among opioid receptor types: up-regulation of  $\mu$ - and  $\delta$ -opioid receptor functions after repeated stimulation of  $\kappa$ -opioid receptors. *Neuropharmacology* 2004; 46: 531-40.
- Boström E, Simonsson US, Hammarlund-Udenaes M. In vivo blood-brain barrier transport of oxycodone in the rat: indications for active influx and implications for pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 1624-31.
- Flemming K. The use of morphine to treat cancer-related pain: a synthesis of quantitative and qualitative research. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 139-54.
- King SJ, Reid C, Forbes K, Hanks G. A systematic review of oxycodone in the management of cancer pain. *Palliat Med* 2011; 25: 454-70.
- Tessarò L, Bandieri E, Costa G, Fornasier G, Iorno V, Pizzardi C, Pastacaldi G, Micheletto G. Use of oxycodone controlled-release immediately after NSAIDs: a new approach to obtain good pain control. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 113-21.
- Leppert W. Role of oxycodone and oxycodone/naloxone in cancer pain management. *Pharmacol Rep* 2010; 62: 578-91.
- Riley J, Ross JR, Rutter D, Wells AU, Goller K, du Bois R, Welsh K. No pain relief with morphine? Individual variation in sensitivity to morphine and the need to switch to an alternative opioid in cancer patients. *Support Care Cancer* 2006; 14: 56-64.
- Leppert W. Successful switch from transdermal buprenorphine to oral controlled-release oxycodone in a patient with locally advanced prostate cancer: a case report and review of the literature. *Współczesna Onkol* 2011; 15: 186-9.
- Mercadante S, Ferrera P, David F, Casuccio A. The use of high doses of oxycodone in an acute palliative care unit. *Am J Hosp Palliat Med* 2011; 24: 242-4.
- Bercovitch M, Adunsky A. High dose controlled-release oxycodone in hospice care. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2006; 20: 33-9.
- Ferrarese F, Becchimanzi G, Bernardo M, et al. Pain treatment with high-dose, controlled-release oxycodone: an Italian perspective. *Ther Clin Risk Manag* 2008; 4: 665-71.
- Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997; 73: 37-45.
- Bruera E, Belzile M, Pituskin E, Fainsinger R, Darke A, Harsanyi Z, Babul N, Ford I. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3222-9.
- Shaheen PE, Walsh D, Lasheen W, Davis MP, Lagman RL. Opioid equianalgesic tables: are they all equally dangerous? *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 409-17.
- Lauretti GR, Oliveira GM, Pereira NL. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br J Cancer* 2003; 89: 2027-30.
- Enting RH, Oldenmenger WH, van der Rijt CC, Wilms EB, Elfrink EJ, Elswijk I, Sillevs Smitt PA. A prospective study evaluating the response of patients with unrelieved cancer pain to parenteral opioids. *Cancer* 2002; 94: 3049-56.
- Leppert W. Pain management in patients with cancer: focus on opioid analgesics. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15: 271-9.

#### Adres do korespondencji

##### Wojciech Leppert

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Osiedle Rusa 25 A  
61-245 Poznań, Polska  
tel./faks +48 61 873 83 03  
e-mail: wojciechleppert@wp.pl