

Oksykodon – nowa alternatywa w terapii bólu pooperacyjnego w kardiochirurgii i torakochirurgii

Oxycodone: a new alternative in postoperative pain treatment

Hanna Misiótek, Szymon Białka, Ewa Kucewicz-Czech

Katedra Anestezjologii, Intensywnej Terapii i Medycyny Ratunkowej Wydziału Lekarskiego z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrzu Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2012; 1: 69–72



Streszczenie

Ból po torakotomii jest jednym z najsilniejszych rodzajów bólu pooperacyjnego. Może trwać do 2 miesięcy, a następnie przekształcić się u 30% pacjentów w tzw. przetrwały ból pooperacyjny. Prawidłowe uśmierzanie bólu po operacjach w zakresie chirurgii klatki piersiowej ma szczególne znaczenie nie tylko ze względów etycznych, ale przede wszystkim w celu zmniejszenia powikłań pooperacyjnych ze strony serca i płuc. Znieczulenie zewnątrzoponowe w odcinku piersiowym z użyciem leków miejscowo znieczulających i opioidów jest uważane za złoty standard leczenia bólu po torakotomii. Udowodniono, że piersiowa analgeza epiduralna skraca czas ekstubacji, poprawia mechanizmy wymiany oddechowej, zmniejsza częstość powikłań, takich jak niedodma, zapalenie płuc, i zmniejsza prawdopodobieństwo powstania bólu przewlekłego. Kiedy znieczulenie zewnątrzoponowe jest przeciwwskazane, inne techniki znieczuleń regionalnych lub pozajelitowe podawanie opioidów są rekomendowanym sposobem terapii bólu po operacjach otwarcia klatki piersiowej. Opioidy są nadal najbardziej popularnymi lekami służącymi pooperacyjnej kontroli bólu. Oksykodon jest silnym agonistą receptorów opioidowych (MOR, KOR), co czyni go niezwykle przydatnym w leczeniu silnego bólu. W pracy przedstawiono profil farmakologiczny oksykodonu i jego zastosowania w leczeniu ostrego bólu po operacjach w obrębie klatki piersiowej. Lepsza biodostępność i mniej skutków ubocznych w porównaniu z morfiną sugerują, że oksykodon stanowić może alternatywę w leczeniu ostrego bólu po torakotomii.

Słowa kluczowe: oksykodon, ból pooperacyjny, operacje kardiochirurgiczne, operacje torakochirurgiczne.

Abstract

Post-thoracotomy pain is one of the most severe types of postoperative pain. It can last up to 2 months and can become chronic in 30% of patients. Pain relief after thoracic surgery is of particular significance, not only for ethical considerations but also for reduction of postoperative pulmonary and cardiac complications. Thoracic epidural analgesia with local anesthetics and opioids is regarded as the gold standard treatment for post-thoracotomy pain management because it results in early extubation, better ventilatory mechanisms and gas exchange, decreased incidence of atelectasis, pneumonia and chronic postoperative pain. When epidural analgesia is contraindicated or cannot be performed, other regional or general techniques of analgesia can be used. Opioids are the most popular agents for postoperative pain relief. Oxycodone is a strong opioid agonist which is useful for the management of severe pain. It is becoming increasingly important to assess the relative efficacy and harm caused by different treatments. The paper presents a pharmacological profile of oxycodone and its applicability to relieve severe pain after cardio- and thoracic surgery. Better bioavailability and fewer side effects compared with morphine suggest that oxycodone is an alternative in the treatment of acute pain after thoracotomy.

Key words: oxycodone, postoperative pain, cardio-thoracic surgery.

Adres do korespondencji: Hanna Misiótek, Specjalistyczny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 im. prof. St. Szyszki, ul. 3 Maja 13-15, 41-800 Zabrze, tel./faks: +48 32 370 45 93, e-mail: hanna.misiotek@gmail.com

Ból pooperacyjny jest samoograniczającym się zjawiskiem o największym natężeniu występującym w 1. dobie po zabiegu, a znacznie mniejszym, a nawet śladowym w 3. lub 4. dobie [1]. Walka z nim jest bardzo istotna w bezpośrednim okresie pooperacyjnym z uwagi na możliwość uniknięcia szeregu powikłań.

Szczególnym rodzajem zabiegów są operacje otwarcia klatki piersiowej. Ze względu na swój zakres, rozległość i charakter zakwalifikowane są do grupy procedur inwazyjnych o największym nasileniu dolegliwości bólowych w okresie pooperacyjnym [2–4]. Dzięki zastosowaniu odpowiednio silnej i adekwatnej analgezji śródoperacyjnej dolegliwości te nie są odczuwane przez pacjenta w trakcie zabiegu. Sytuacja ulega jednak zmianie w momencie zakończenia operacji i zaprzestania podawania środków znieczulenia ogólnego.

Wyjątkowa intensywność doznań bólowych po zabiegach kardio-torakochirurgicznych wiąże się z faktem, że podczas otwarcia klatki piersiowej przez sternotomię czy torakotomię dochodzi do przecięcia skóry, tkanki podskórnej, struktur położonych głębiej, jak i kości (mostka lub żeber), a tym samym do uszkodzenia silnie unerwionej okostnej. W tego rodzaju zabiegach dochodzi też do nacięcia opłucnej, która podobnie jak inne błony surowicze stanowi miejsce skupienia licznych nocycceptorów. Co więcej, cykliczne ruchy ściany klatki piersiowej podczas oddychania wywołują nieustanne, intensywne drażnienie rany, a przez to stałe pobudzenie receptorów bólowych. Pozostawiane po zabiegach dreny również potęgują odczuwanie dolegliwości bólowych.

W celu umożliwienia pacjentom szybkiej i skutecznej rehabilitacji, a tym samym powrotu do normalnej aktywności życiowej oraz zawodowej, konieczne jest stosowanie skutecznego leczenia przeciwbólowego [5]. Biorąc pod uwagę intensywność i szczególną specyfikę omawianych dolegliwości bólowych, proces ten nie jest łatwy do osiągnięcia. Wymaga on od lekarza znajomości nie tylko różnych metod analgezji, ale również dokładnej farmakokinetyki i farmakodynamiki wielu środków przeciwbólowych. Bardzo ważna jest także dobra współpraca na linii pacjent–lekarz oraz lekarz–rodzina chorego.

Wieloletnie badania w ośrodkach kardio- torakochirurgicznych doprowadziły do wypracowania złotego standardu w zwalczaniu bólu po operacjach w obrębie klatki piersiowej w postaci znieczulenia zewnątrzoponowego. Wprowadzenie cewnika nad oponę twardą w odcinku piersiowym kręgosłupa umożliwia skuteczną, a zarazem bezpieczną analgezję. Możliwość pozostawienia cewnika na dłuższy czas pozwala na stosowanie środków przeciwbólowych również w okresie rehabilitacji. Przez cewnik mogą być podawane powtarzane dawki anestetyku miejscowego (np. bupiwakaina, ropiwakaina), wlewy ciągłe ich rozcieńzonego roztworu, opioidy czy połączenie leku miejscowo znieczulającego z opioidem. Głównymi zaletami analgezji zewnątrzoponowej, obok wysokiej jakości działania przeciwbólowego [6, 7], jest zmniejszenie częstości występowania schorzeń układu oddechowego, możliwość szybkiego uruchomienia pacjenta oraz lepsza czynność jelit w okresie pooperacyjnym [8].

Pomimo wielu zalet, analgezja zewnątrzoponowa ma swoje ograniczenia. Do najczęstszych, a zarazem najważniejszych przeciwwskazań do założenia cewnika zewnątrzoponowego należy przyjmowanie przez pacjentów leków zmniejszających krzepliwość krwi. Taka sytuacja ma miejsce szczególnie na oddziałach kardiochirurgicznych, gdzie ze względu na charakter zabiegów pacjenci często poddani są tego rodzaju leczeniu. Również zmiany zwyrodnieniowe kręgosłupa oraz zmiany ropne skóry okolicy wklucia często uniemożliwiają założenie cewnika [8]. W takich sytuacjach konieczne jest zastosowanie innej, alternatywnej metody analgezji pooperacyjnej. W wielu szpitalach na świecie stosuje się w tym celu analgezję dożylną kontrolowaną przez pacjenta (ang. *patient controlled analgesia* – PCA) [9]. Metoda ta skuteczniej zwalcza ból niż konwencjonalnie podawane przerywane dawki domięśniowe. Podstawowymi zaletami PCA są: dawki dostosowane do zapotrzebowania pacjenta, niewielka ilość środka przeciwbólowego (uniknięcie wahaniasiężeń leku w osoczu), efekt placebo wynikający z samodzielności pacjenta oraz niebolesność [8]. Lekiem najczęściej stosowanym w PCA jest morfina. Pomimo bardzo dobrego efektu uśmierzenia bólu wywołuje ona jednak szereg działań niepożądanych [10]. Do najpoważniejszych z nich zaliczyć można depresyjny wpływ na ośrodek oddechowy. Jest to szczególnie niebezpieczne i niepożądane działanie u pacjentów po zabiegach torakochirurgicznych, w przypadku których konieczna jest szybka rehabilitacja oddechowa. U chorych po podaniu morfiny często spotyka się również sedację, nudności, wymioty oraz zaparcia, dlatego konieczne jest stosowanie innych skutecznych, a zarazem bezpiecznych leków przeciwbólowych. Jednym z takich środków jest oksykodon.

Oksykodon (14-hydroksy-7,8-dihydrokodeina), podobnie jak morfina, hydromorfon, fentanyl czy metadon, jest lekiem zaliczanym przez Światową Organizację Zdrowia (ang. *World Health Organization* – WHO) do silnych opioidów. Jako lek przeciwbólowy został wprowadzony do użytku klinicznego w 1917 r. Początkowo stosowany był wyłącznie w krajach Ameryki Północnej, następnie powszechnie zalecany był w Skandynawii i Wielkiej Brytanii. Aktualnie większość rozwiniętych krajów świata zaleca i stosuje oksykodon. W Polsce lek ten jest zarejestrowany do użytku klinicznego dopiero od listopada 2010 r., przy czym jego zużycie jest znikome. Tylko nieliczne ośrodki w Polsce mają do dyspozycji i stosują ten lek.

Oksykodon jest półsyntetycznym opioidem uzyskiwanym z naturalnie występującej tebainy. Pod względem struktury odpowiada on morfinie. Podobnie jak ona może być podawany doustnie, doodbytniczo oraz parenteralnie. Podstawową różnicą pomiędzy oksykodonom a morfiną stanowi biodostępność leku podanego doustnie (łac. *per os* – p.o.). Średnia szacunkowa biodostępność morfiny wynosi od 22% do 48% przy średniej biodostępności oksykodonu od 42% do 87% [11–13]. Za przyczynę uznaje się fakt, że oksykodon w porównaniu z morfiną ulega w mniejszym stopniu metabolizmowi pierwszego przejścia przez wątrobę.

Oksykodon jest metabolizowany w wątrobie głównie do noroksykodonu i w znacznie mniejszym stopniu do oksymorfonu. Noroksykodon jest słabym analgetykiem i nie wpływa na efekt przeciwbólowy oksykodonu [14, 15]. Oksymorfon z kolei ma silne właściwości analgetyczne, jednakże jego stężenie w surowicy jest niewielkie (mniej niż 2%) i wykazano, że nie wywiera on wpływu na działanie farmakodynamiczne oksykodonu [15]. Dane uzyskane przez Lalovica i wsp. sugerują, iż działanie oksykodonu jest zależne wyłącznie od związku macierzystego przy pomijalnym wpływie jego metabolitów [16]. Brak klinicznie istotnych metabolitów oksykodonu stanowi „kontrast” względem morfiny, a zarazem wpływa na rzadsze występowanie działań niepożądanych. Działanie antynocyceptywne oksykodonu, w przeciwieństwie do morfiny działającej głównie przez receptory opioidowe μ , jest związane z agonistycznym wpływem na receptory opioidowe μ (MOR) oraz κ (KOR) [17]. Wykazano również, że ośrodkowo oksykodon łączy się preferencyjnie z receptorami κ , a w szczególności z opioidowym receptorem κ_{2b} [18]. Powyższe dane wyjaśniają obserwowany klinicznie różny profil antynocyceptywnego działania oksykodonu oraz morfiny w przypadku leczenia bólu neuropatycznego [18], jak i większą skuteczność oksykodonu w przypadku leczenia bólu trzewnego [19] (w modelu zwierzęcym stwierdzono, że to receptory κ mają związek z etiologią bólu trzewnego) [20].

Oksykodon oraz jego metabolity są głównie wydalane przez nerki, przy czym do 19% tego związku jest wydalanych z moczem w formie niezmienionej. U pacjentów, u których stwierdzono niewydolność wątroby w stopniu nieznacznym do umiarkowanego oraz u chorych z uszkodzeniem nerek w nasileniu niezacznym do ciężkiego, szczytowe stężenie oksykodonu oraz noroksykodonu w surowicy krwi jest większe w porównaniu z osobami zdrowymi [21, 22]. W schyłkowej fazie niewydolności nerek dochodzi do istotnego wydłużenia okresu półtrwania oksykodonu [23]. W oparciu o powyższe dane należy stosować oksykodon ze szczególną ostrożnością u pacjentów z niewydolnością nerek oraz wątroby.

Profil działań ubocznych występujący po zastosowaniu oksykodonu jest porównywalny z profilem innych opioidów. Najczęściej opisywanymi działaniami niepożądanymi są: zaparcia, sedacja oraz nudności [24]. W przeprowadzonych badaniach stwierdzono jednak, że w przypadku chorych leczonych oksykodonom opisano mniej przypadków nudności i wymiotów niż u chorych otrzymujących morfinę [25]. Wykazano również, że w przypadku leczenia chorych z bólem pooperacyjnym oksykodon jest lepiej tolerowany niż tramadol w zakresie nudności, wymiotów oraz efektów

ośrodkowych (sedacja, bezsenność, koszmary senne czy drgawki mięśni szkieletowych) [26]. Ma to w szczególności istotne znaczenie u pacjentów torakochirurgicznych, gdzie brak wpływu depresyjnego na ośrodek oddechowy umożliwia rozpoczęcie szybkiej rehabilitacji oddechowej. Ponadto wykazano, że chorzy niereagujący na morfinę lub nietolerujący jej mogą być skutecznie przestawieni na leczenie oksykodonom [27].

Zastosowanie oksykodonu w kardio-torakochirurgii może wynikać, oprócz dobrych właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych, z możliwości jego stosowania w różnych formach leczenia przeciwbólowego. W pierwszej dobie po zabiegu najbardziej skuteczną, a zarazem bezpieczną drogą podania jest zastosowanie go w postaci PCA. Taka droga podania leku pozwala na skuteczne uśmierzenie bólu dostosowane do indywidualnych potrzeb każdego pacjenta. Jednocześnie minimalizuje występowanie działań niepożądanych.

Następnie w 2.–3. dobie po zabiegu zaleca się przejście na bardziej fizjologiczną drogę podania oksykodonu, tj. w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu.

W Polsce dostępny jest oksykodon w postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu (OxyContin) oraz w formie roztworu do wstrzyknięć (OxyNorm). OxyContin występuje w dawce 5, 10, 20, 40 i 80 mg, natomiast OxyNorm w dawce 10 mg/ml ampułki 1 i 2 ml. Dawkę oksykodonu należy dostosować w zależności od nasilenia dolegliwości bólowych oraz do indywidualnej wrażliwości pacjenta. Dawka początkowa u pacjentów leczonych wcześniej opioidami może być większa. W celu podania *i.v./s.c.* OxyNorm należy rozcieńczyć dziesięciokrotnie w 0,9-procentowym NaCl, wodzie do wstrzyknięć lub 5-procentowej dekstrozie. Dawkowanie oksykodonu w postaci roztworu do wstrzyknięć przedstawia tabela I. W przypadku postaci doustnej o przedłużonym działaniu dawka początkowa u pacjentów, którzy nie otrzymywali dotychczas opioidów, wynosi 10 mg co 12 godzin. Natomiast u pacjentów leczonych opioidami dawka początkowa może być większa, w zależności od wcześniejszej reakcji na opioidy. W przypadku wystąpienia bólu przebijającego pojedyncza dawka leku o natychmiastowym uwalnianiu powinna odpowiadać 1/6 dawki dobowej leku przeciwbólowego. Konieczność zastosowania więcej niż dwóch dawek leku doraźnego w ciągu doby wskazuje na konieczność zwiększenia dawki podstawowej preparatu o przedłużonym uwalnianiu. Dawkę tę powinno się zwiększać nie częściej niż co 1–2 dni, w przybliżeniu o 1/3, aż do uzyskania pożądanego efektu terapeutycznego.

Główne niebezpieczeństwo podczas stosowania oksykodonu to obok typowych działań niepożądanych (opisa-

Tab. I. Metody podania oraz dawkowanie oksykodonu w postaci roztworu do wstrzyknięć (OxyNorm)

Metoda podania	bolus <i>i.v.</i>	infuzja <i>i.v.</i>	PCA	bolus <i>s.c.</i>	infuzja <i>s.c.</i>
Dawka	1–10 mg przez 1–2 min; dawkę można powtórzyć po 4 godz.	2 mg co 1 godz.	0,03 mg na kg m.c. z czasem refrakcji 5 min	5 mg; dawkę można powtórzyć po 4 godz.	7,5 mg/24 godz.

Dawki należy stopniowo zwiększać w zależności od objawów.

i.v. – dożylnie (*fac. intra venous*), *s.c.* – podskórnym (*fac. sub cutaneum*).

nych powyżej), objawy związane z przedawkowaniem leku. Objawy te są typowe dla opioidów – bardzo znaczna senność aż do utraty przytomności, omdlenie, splątanie, osłabienie mięśni, zimna i wilgotna skóra, szpilkowate źrenice, płytki oddech, zwolnienie akcji serca.

Podsumowanie

W piśmiennictwie medycznym można odnaleźć dane wskazujące na wysoką skuteczność kliniczną oksykodonu w uśmierzaniu bólu [5, 28, 29]. Co ważne, sugerują one, że oksykodon pozwala na uzyskanie istotnego zmniejszenia nasilenia bólu, który może być bardziej akceptowany przez chorych niż w przypadku użycia morfiny. Pojawiają się również dane przemawiające za stosowaniem oksykodonu w przypadku bólu trzewnego (ból tego rodzaju stanowią poważny problem po zabiegach w obrębie klatki piersiowej). Jednakże aktualne informacje związane z tym zagadnieniem pochodzą z ludzkich modeli doświadczalnych przy braku danych z dużych, kontrolowanych badań klinicznych. Brak jest również doniesień dotyczących możliwości zastosowania oksykodonu w kardio-torakochirurgii. Skłoniło to autorów niniejszego opracowania do zainteresowania się tym zagadnieniem i do podjęcia próby przeprowadzenia takich badań w grupie chorych kardio- i torakochirurgicznych. Szczególnie zainteresowanie budzi możliwość zastosowania oksykodonu w metodzie PCA w pierwszej dobie pooperacyjnej, a następnie „przestawienie” pacjentów na tabletki o przedłużonym uwalnianiu. Taki schemat zastosowania oksykodonu nie został jeszcze przebadany, a wstępne dane sugerują duże korzyści z takiego sposobu dawkowania. Dlatego też autorzy wyrażają nadzieję, że w niedługim czasie będą mogli podzielić się wynikami przeprowadzonych przez siebie badań.

Piśmiennictwo

1. Mayzner-Zawadzka E, Błaszczak B, Serednicki W, Dobrogowski J, Wordliczek J. Uśmierzanie bólu pooperacyjnego – zalecenia. *Ból* 2005; 6: 6-12.
2. Maxam-Moore VA, Wilkie DJ, Woods SL. Analgesics for cardiac surgery patients in critical care: describing current practice. *Am J Crit Care* 1994; 3: 31-39.
3. Misiotek H, Kwosek A, Knapik P. Pain relief after thoracotomy. *Br J Anaesth* 2007; 98: 159-162.
4. Aitkenhead AR, Rowbotham DJ, Smith G. *Anestezjologia*. Red. wyd. pol. Kübler A. Urban and Partner, Wrocław 2008.
5. Cheville A, Chen A, Oster G, McGarry L, Narcessian E. A randomized trial of controlled-release oxycodone during inpatient rehabilitation following unilateral total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83: 572-576.
6. Dougherty L, Lister S. *The Royal Marsden Hospital Manual of Clinical Nursing Procedures*. 6 ed. Blackwell Publishing, Oxford 2004.
7. Wheatley RG, Schug SA, Watson D. Safety and efficacy of postoperative epidural analgesia. *Br J Anaesth* 2001; 87: 47-61.
8. Aitkenhead AR, Smith G, Rowbotham DJ. *Oxford Handbook of Anaesthesia*. Oxford University Press, Oxford 2006.
9. Dobrogowski J, Mayzner-Zawadzka E, Drobnik L, Kusza K, Woroń J, Wordliczek J. Postoperative pain management – recommendations 2008. *Ból* 2008; 2: 9-22.
10. Rajpal S, Gordon DB, Pellino TA, Strayer AL, Brost D, Trost GR, Zdebllick TA, Resnick DK. Comparison of perioperative oral multimodal analgesia versus IV PCA for spine surgery. *J Spinal Disord Tech* 2010; 23: 139-145.
11. Hoskin PJ, Hanks GW, Aherne GW, Chapman D, Littleton P, Filshie J. The bioavailability and pharmacokinetics of morphine after intravenous, oral and buccal administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27: 499-505.
12. Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, Citron ML, Bressler L, Weinstein SM, Kaiko RF, Buckley BJ, Reder RF. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain* 1998; 2: 239-249.
13. Kwarciński M. Conversion ratio and cost of oxycodone. *Am J Hosp Palliat Care* 2001; 18: 159-160.
14. Kaiko RF, Benziger DP, Fitzmartin RD, Burke BE, Reder RF, Goldenheim PD. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 52-61.
15. Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 603-611.
16. Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, Risler L, Liu-Chen LY, Shen DD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 461-479.
17. Ross FB, Smith MT. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be kappa-opioid receptor mediated. *Pain* 1997; 73: 151-157.
18. Nielsen CK, Ross FB, Lotfipour S, Saini KS, Edwards SR, Smith MT. Oxycodone and morphine have distinctly different pharmacological profiles: radioligand binding and behavioural studies in two rat models of neuropathic pain. *Pain* 2007; 132: 289-300.
19. Staahl C, Dimceviski G, Andersen SD, Thorsgaard N, Christrup LL, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Differential effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: an experimental pain study. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 383-390.
20. Rivière PJ. Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 1331-1334.
21. Kaiko RF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release opioids. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 166-174.
22. Tallgren M, Olkkola KT, Seppälä T, Höckerstedt K, Lindgren L. Pharmacokinetics and ventilatory effects of oxycodone before and after liver transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 655-661.
23. Kirvela M, Lindgren L, Seppälä T, Olkkola KT. The pharmacokinetics of oxycodone in uremic patients undergoing renal transplantation. *J Clin Anesth* 1996; 8: 13-18.
24. Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997; 73: 37-45.
25. Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 639-646.
26. Wirz S, Wartenberg HC, Wittman M. Post-operative pain therapy with controlled release oxycodone or controlled release tramadol following orthopedic surgery: a prospective, randomized, double-blind investigation. *Pain Clin* 2005; 17: 367-376.
27. Riley J, Ross JR, Rutter D, Wells AU, Goller K, du Bois R, Welsh K. No pain relief from 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.
28. Blumenthal S, Min K, Marquardt M, Borgeat A. Postoperative intravenous morphine consumption, pain scores, and side effects with perioperative oral controlled-release oxycodone after lumbar discectomy. *Anesth Analg* 2007; 105: 233-237.
29. Misiotek H, Mayzner-Zawadzka E, Dobrogowski J, Wordliczek J. Zalecenia 2011 postępowanie w bólu ostrym i pooperacyjnym. *Ból* 2011; 2: 9-33.