

Oksykodon w leczeniu neuralgii popółpaścowej z uwzględnieniem pacjentów z chorobą nowotworową

Oxycodone in management of postherpetic neuralgia with regard to patients with cancer disease

Małgorzata Malec-Milewska¹, Hanna Kucia^{1,2}, Agnieszka Sękowska^{1,2}

¹Poradnia Leczenia Bólu, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

²Klinika Ginekologii i Potożnictwa, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie

Streszczenie

Wstęp: Neuralgia popółpaścowa jest najczęstszym powikłaniem infekcji wirusem półpaśca. Leczenie farmakologiczne obejmuje stosowanie leków działających powierzchniowo, leków przeciwdrgawkowych i przeciwdepresyjnych oraz opioidów. Obecnie za opioid pierwszego rzutu w leczeniu bólu neuropatycznego uważany jest oksykodon.

Cel pracy: Ocena efektywności i bezpieczeństwa zastosowania oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu w terapii złożonej u chorych z neuralgią popółpaścową.

Materiał i metody: Retrospektywne badanie przeprowadzono wśród 16 pacjentów Poradni Leczenia Bólu w wieku 64–79 lat (grupa I – 7 osób ze współistniejącą chorobą nowotworową, grupa II – 9 chorych bez współistniejącej choroby nowotworowej), u których rozpoznano neuralgię po półpaścu. Wstępna dawka oksykodonu wynosiła 10 mg/dobę, gabapentyny 300 mg/dobę, amitryptyliny 25 mg/dobę. Oceniano natężenie bólu w skali numerycznej (NRS) oraz występowanie objawów niepożądanych w chwili rozpoczęcia leczenia, a następnie w 7., 14. i 28. dniu terapii.

Wyniki: Natężenie bólu w całej badanej grupie, które wynosiło wyjściowo 8–10 punktów w skali NRS, zmniejszyło się do 1–2 punktów w ostatniej dobie obserwacji. Nudności zaobserwowano u 5 (31%) chorych, wymioty u 2 (12%), zawroty głowy u 5 (31%), senność u 5 (31%), zaparcia u 6 (37%) chorych. W żadnej z badanych grup nie odnotowano poważnych działań niepożądanych.

Wnioski: Zastosowanie oksykodonu w złożonej terapii neuralgii popółpaścowej pozwoliło na skuteczną kontrolę bólu przy zastosowaniu niskich dawek leku w obu badanych grupach przy równoczesnym braku poważnych działań niepożądanych.

Słowa kluczowe: oksykodon, ból neuropatyczny, neuralgia popółpaścowa.

Abstract

Introduction: Postherpetic neuralgia is the most common complication of Herpes zoster infection. Treatment consists of tricyclic antidepressants, anticonvulsants, opioids and topical treatment modalities. The oxycodone is considered to be the first choice opioid for neuropathic pain treatment.

The aim of the study was to assess the efficacy and safety of controlled-release oxycodone in combined therapy of postherpetic neuralgia.

Material and methods: The retrospective study was conducted among 16 out-patients, aged between 64–79 years, suffering from postherpetic neuralgia (Group I: 7 – patients with cancer disease, Group II: 9 – patients without cancer disease). Initially doses of used drugs were as follows oxycodone 10 mg/d, gabapentin 300 mg/d, amitriptylin 25 mg/d. The intensity of pain in numeric rating scale and incidence of adverse effects were assessed in the moment of starting the therapy and in 7, 14, 28 day of the treatment.

Results: The initial intensity of pain in the whole examined group was 8–10 points and 1–2 points on the 28th day of therapy. Nausea and vertigos were observed among 5 (31%) of the patients, vomiting among 2 (12%) of the patients, somnolence among 5 (31%) of the patients, constipations among 6 (37%) of the patients. We did not observe any serious adverse effects in both examined groups.

Conclusions: The controlled-release oxycodone in combined therapy of postherpetic neuralgia ensured the effective pain relief in the examined groups of patients, with the use of low doses of agents and lack of serious adverse effects.

Key words: oxycodone, neuropathic pain, postherpetic neuralgia.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Hanna Kucia, Poradnia Leczenia Bólu, Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa, e-mail: hannak@onet.pl

WSTĘP

Półpasiec (*herpes zoster*) jest chorobą wywoływaną przez reaktywowany w zwojach nerwowych wirus ospy wietrznej (*varicella zoster virus* – VZV). Do zakażenia pierwotnego dochodzi drogą kropelkową, poprzez kontakt bezpośredni lub pośredni z chorym na ospę wietrzną lub półpasiec [1, 2]. Charakterystyczne cechy tego wirusa, takie jak swoista zdolność do utajenia, wysoka zakaźność, szerzenie się drogą kropelkową, sprawiają, że jest on szczególnie niebezpieczny dla osób z obniżoną odpornością (głównie komórkową związaną z limfocytami TCD4 oraz odpornością humoralną). Do tej grupy należy zaliczyć pacjentów w podeszłym wieku, przewlekle przyjmujących leki immunosupresyjne, przeciwzapalne, glikokortykosteroidy, zakażonych wirusem HIV, pacjentów po transplantacji narządów, a zwłaszcza osoby z chorobą nowotworową [1–3]. Wirus półpaśca wywołuje zmiany skórne odpowiadające zakresowi unerwienia jednego lub kilku dermatomów. Zmiany skórne obejmują najczęściej dermatomy piersiowe ~50% (Th5–Th12), nerwy czaszkowe ~13%, dermatomy łędźwiowo-krzyżowe (L1–L2) ~12% oraz szyjne ~11% i najczęściej mają układ jednostronny [1, 4, 5]. Kliniczne odmiany półpaśca mogą przybierać postać: oczną – I gałązka n. V, uszną – zespół Ramsaya-Hunta – n. VII, n. VIII, zapalenia mózgu i rdzenia kręgowego, rozsianą, obustronną, zgorzelinową lub krwotoczną, bez wykwitów [1, 5, 6]. Najczęstszym powikłaniem infekcji wirusem *herpes zoster* jest neuralgia popółpaścowa (*post-herpetic neuralgia* – PHN). Rozpoznaje się ją, jeśli po wygojeniu się zmian skórnych utrzymuje się lub pojawia ponownie przewlekły zespół bólowy o charakterze neuropatycznym, zazwyczaj jednostronny, ograniczony do jednego lub kilku dermatomów lub gałęzi nerwu trójdzielnego [1, 2]. Klinicznie znaczącą PHN definiowano jako przeciętny codzienny ból w ciągu ostatnich 48 godz., wynoszący ≥ 3 pkt w 11-punktowej skali NRS (*numerical rating scale*), w której 0 oznacza brak bólu, a 10 – ból nie do zniesienia, po 3 miesiącach od wystąpienia osutki [7]. Ból opisywany jest jako swędzący, piekący, kłujący, świdrujący, z towarzyszącą alodynią, hiperalgeją i hipoestezją. Mechanizmy powstawania PHN obejmują: sensytyzację obwodową i ośrodkową, wyładowania w ekotopowych rozrusznikach nerwów, ośrodkową reor-

ganizację włókien nerwowych A- β , upośledzenie zstępujących mechanizmów kontroli bólu. Dolegliwości bólowe nasilają się pod wpływem zimna, stresu, mają charakter nawrotowy, mogą się nie poddawać leczeniu i utrzymywać latami. Przyczyniają się do występowania depresji, zaburzeń snu i znacznego obniżenia jakości życia [1, 2, 8].

Leczenie farmakologiczne neuralgii popółpaścowej jest wielokierunkowe i obejmuje stosowanie leków przeciwdepresyjnych, przeciwdrgawkowych, opioidów oraz leków działających powierzchniowo [1, 8, 9]. Oksykodon, półsyntetyczna pochodna tebainy, uważany jest obecnie za opioid pierwszego rzutu w terapii zespołów bólu neuropatycznego, a skuteczność leku zdaniem wielu autorów jest porównywalna z gabapentyną i pregabaliną [1, 8, 10]. Współczynnik terapeutyczny NNT (*number needed to treat*) określający liczbę chorych, u których należy podać dany lek, aby u jednego uzyskać korzystny efekt terapeutyczny, wynosi dla oksykodonu 2,6 (1,9–4,1). Współczynnik NNT dla trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) wynosi 2,6 (2,1–3,5), dla gabapentyny 4,4 (3,3–6,1), a dla pregabalin 4,2 (3,7–7,6) [11, 12]. Oksykodon charakteryzuje się wysoką biodostępnością po podaniu doustnym, korzystnym profilem farmakokinetycznym i stosunkowo małą częstością występowania objawów niepożądanych [1, 5, 12].

Celem pracy była ocena efektywności i bezpieczeństwa zastosowania oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu w terapii złożonej u chorych z neuralgią popółpaścową.

MATERIAŁ I METODY

Badanie miało charakter retrospektywny. Przeprowadzono je w Poradni Leczenia Bólu Kliniki Anestezjologii i Intensywnej Terapii CMKP w Warszawie w okresie od lutego do czerwca 2011 r. Szesnastu pacjentów (10 kobiet, 6 mężczyzn), u których rozpoznano neuralgię po półpaścu, podzielono na dwie grupy: pierwszą (7 osób – 44%) stanowili pacjenci ze współistniejącą chorobą nowotworową, drugą (9 osób – 56%) pacjenci bez współistniejącej choroby nowotworowej. Wiek chorych wynosił od 64 do 79 lat. Dane demogra-

Tabela 1. Dane demograficzne pacjentów oraz charakterystyka postaci pólpaśca

Lp.	Wiek	Płeć	Lokalizacja pólpaśca	Choroba nowotworowa w wywiadzie/w trakcie leczenia
1	76	K	klatka piersiowa Th4–Th6	
2	76	K	klatka piersiowa Th8	chłoniak w wywiadzie
3	78	M	pólpaśiec oczny	
4	68	K	klatka piersiowa Th4–Th6	
5	64	K	pólpaśiec szyjny (bark, kończyna górna)	
6	72	M	pólpaśiec szyjny (bark, kończyna górna)	nowotwór jelita grubego
7	77	M	klatka piersiowa Th4–Th6	nowotwór żołądka w trakcie terapii
8	64	M	klatka piersiowa Th4–Th6	
9	73	M	pólpaśiec oczny	nowotwór płuca w wywiadzie
10	79	M	klatka piersiowa Th4–Th8	
11	69	K	kończyna dolna (pośladek)	
12	71	K	pólpaśiec szyjny (bark, kończyna górna, głowa)	białaczka
13	75	K	klatka piersiowa Th4–Th6	
14	68	K	klatka piersiowa Th4–Th8	nowotwór języka w trakcie terapii
15	77	K	klatka piersiowa Th6–Th8	
16	65	K	pólpaśiec szyjny (bark, kończyna górna)	nowotwór macicy w wywiadzie

ficzne pacjentów oraz charakterystykę postaci pólpaśca przedstawiono w tabeli 1.

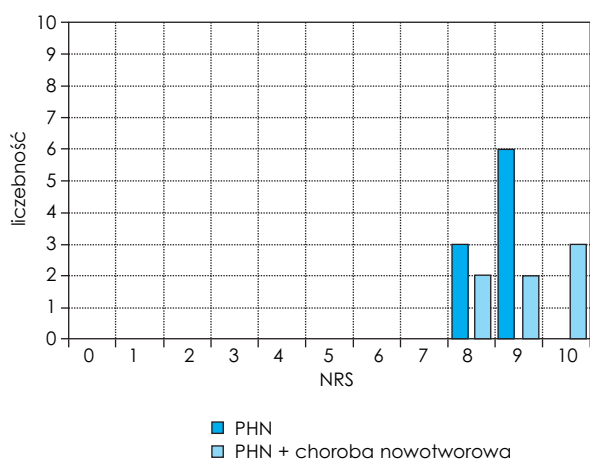
Leczenie rozpoczynano od oksykodonu (*OxyContin* firmy Mundipharma) w dawce dobowej 10 mg. Dodatkowo stosowano gabapentynę (*Gabapentin Teva* firmy Teva Pharmaceuticals) w dawce początkowej 300 mg/dobę, amitryptylinę (*Amitriptylinum VP, ICN* firmy Polfa Rzeszów/Valeant) w dawce początkowej 25 mg/dobę. U wszystkich chorych wykonywano blokady nasiękowe przy użyciu 1-procentowego roztworu lidokainy (*Lidocaini hydrochloridum* firmy Astra Zeneca) z dodatkiem 1 mg morfiny (*Morphini sulphas* firmy Polfa SA Warszawa) lub znieczulenie nerwów międzyżebrowych przy użyciu lidokainy lub bupiwakainy (0,5% *Marcaïne-Adrenaline* firmy Astra

Zeneca). Dawka oksykodonu była modyfikowana w zależności od skuteczności przeciwbólowej i tolerancji objawów niepożądanych. Jako lek ratunkowy stosowano paracetamol w dawce do 3 g/dobę. Oceniano natężenie bólu w 11-punktowej skali NRS oraz występowanie objawów niepożądanych, takich jak: nudności, wymioty, senność, zawroty głowy, zaburzenia orientacji, splątanie, drgawki i zaparcia w wybranych punktach czasowych, w chwili rozpoczęcia leczenia, a następnie w 7., 14. i 28. dniu terapii. Analizę statystyczną wyników oceny natężenia bólu przeprowadzono z użyciem testu *U* Manna-Whitneya dla prób niezależnych.

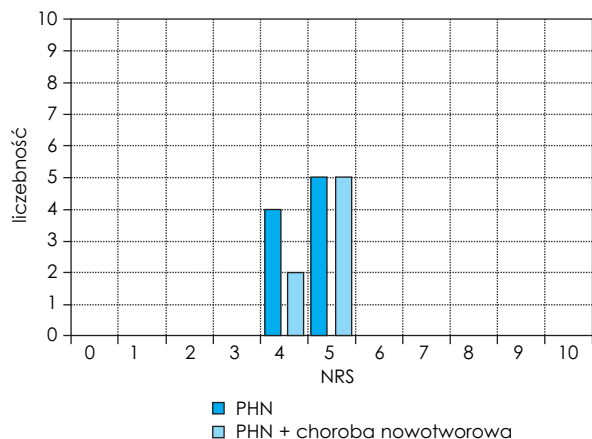
WYNIKI

Wyjściowe natężenie bólu w skali NRS wynosiło 8–10 pkt i było nieznacznie wyższe w grupie I. W kolejnych punktach czasowych wyniki oceny natężenia bólu w obu badanych grupach przedstawiały się następująco: 4–5 pkt w 7. dobie, 2–3 pkt w 14. dobie i 1–2 pkt w 28. dobie leczenia. W 14. dobie leczenia znacznie wyższe wartości natężenia bólu zanotowano w grupie I ($p < 0,05$). Zróznicowanie wyników w grupie I i II przedstawiono na rycinach 1–5.

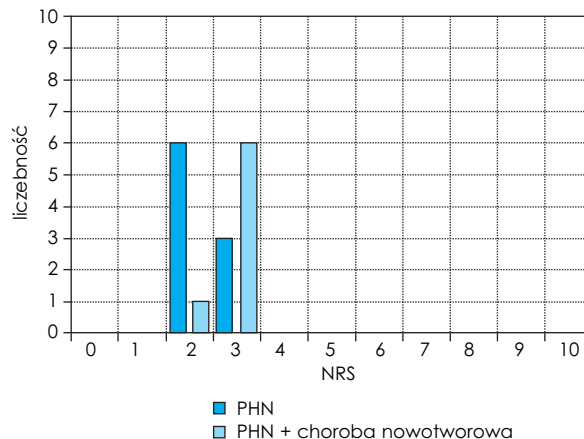
Maksymalne dobowe dawki leków wynosiły dla oksykodonu 40 mg, amitryptyliny 75 mg, gabapentyny 600 mg. Częstość występowania i rodzaj zaobserwowanych objawów niepożądanych przedstawiono na rycinie 6. W obu badanych grupach nie odnotowano działań niepożądanych, takich jak bezdech, utrata świadomości, splątanie i drgawki.



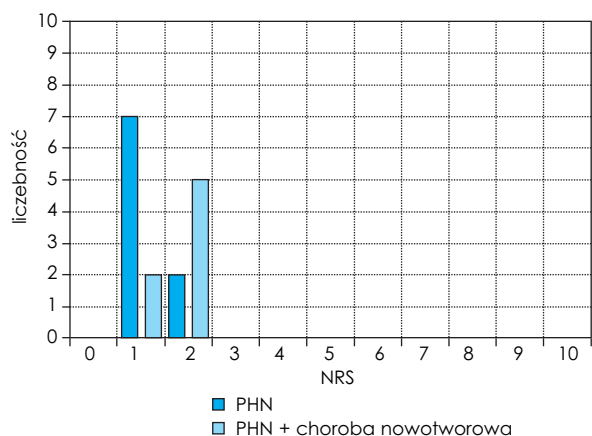
Ryc. 1. Ocena natężenia bólu w skali numerycznej w badanych grupach chorych w momencie rozpoczęcia leczenia



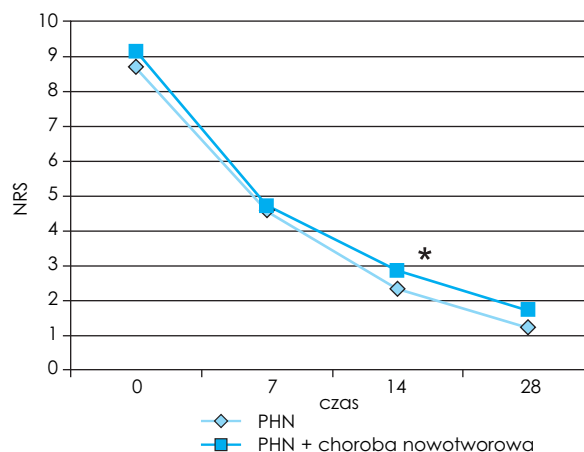
Ryc. 2. Ocena natężenia bólu w skali numerycznej w badanych grupach chorych po 7 dniach leczenia



Ryc. 3. Ocena natężenia bólu w skali numerycznej w badanych grupach chorych po 14 dniach leczenia



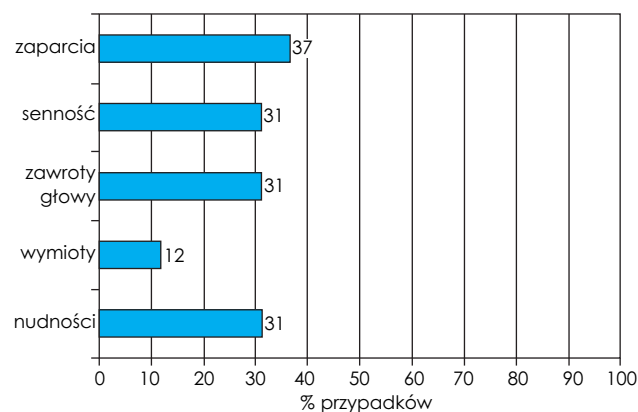
Ryc. 4. Ocena natężenia bólu w skali numerycznej w badanych grupach chorych po 28 dniach leczenia



Ryc. 5. Średnie wartości natężenia bólu w skali numerycznej w badanych grupach chorych w 0, 7., 14. i 28. dobie leczenia

DYSKUSJA

Częstość występowania neuralgii popółpaścowej ocenia się na 9–34% w zależności od wieku chorych [1]. Charakterystyka całej badanej grupy chorych wskazuje na duże prawdopodobieństwo rozwoju przetrwałego bólu po przebytych półpaścu (tab. 1.). Czynnikiem predysponującym do jej wystąpienia są: wiek pacjenta, półpasiec pierwszej gałęzi nerwu trójdzielnego, silny ból odczuwany przed pojawieniem się zmian skórnych, ciężki przebieg choroby, cukrzyca, choroba nowotworowa oraz współistnienie innych chorób upośledzających odporność organizmu [1, 2]. Większość pacjentów (15/16) w całym prezentowanym badaniu to chorzy w podeszłym wieku > 64 lat, u 7 z 16 chorych odnotowano chorobę nowotworową w wywiadzie. Wśród pacjentów z chorobami nowotworowymi, zgodnie z danymi z piśmiennictwa, największe ryzyko wystąpienia półpaśca obserwuje się w wypadku białaczki lub chłoniaków. Podaje się, że półpasiec rozwinie się u ok. 20–50% chorych na chłoniaka Hodgkina, zwykle



Ryc. 6. Objawy niepożądane zanotowane w całej badanej grupie chorych

krótko po rozpoczęciu chemioterapii (1 miesiąc) lub radioterapii (7 miesięcy). Z kolei u pacjentów po przeszczepach schorzenie to rozwija się przeważnie w pierwszym roku po transplantacji [13]. Żaden chory w całej badanej grupie nie był po przeszczepie narządów.

U wszystkich pacjentów, zwłaszcza u tych z deficytem odporności, należy rozważyć jak najwcześniejsze, od momentu rozpoznania czynnej infekcji, dożylnie podanie leków przeciwwirusowych (najczęściej acyklowiru), aby ograniczyć zakażenie i zmniejszyć ryzyko powstania przetrwałego bólu. Według danych z piśmiennictwa najbardziej skutecznym sposobem zapobiegania zachorowaniom na półpaścu, a także zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia neuralgii popółpaścowej, są profilaktyczne szczepienia przeciwko infekcji wirusem *herpes zoster* [1–3]. Żaden chory z badanej grupy nie miał szczepienia ochronnego.

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi postępowania w przewlekłym bólu neuropatycznym w przebiegu półpaśca, w obu grupach chorych zastosowano terapię złożoną z użyciem trójcyklicznego leku przeciwdepresyjnego – amitryptyliny, leku przeciwpadaczkowego – gabapentyny, oraz zalecanego jako opioid I rzutu – oksykodonu, w postaci leku o kontrolowanym uwalnianiu. W momencie przeprowadzania badania zalecana 5-procentowa lidokaina w postaci plastra nie była dostępna na rynku polskim. Wydaje się, że dobór leków jest szczególnie istotny w grupie chorych z wywiadem onkologicznym. Problemy kliniczne, z jakimi możemy się spotkać podczas leczenia neuralgii popółpaścowej u pacjentów dotkniętych chorobą nowotworową, są złożone. Często są to osoby w podeszłym wieku, u których współlistnieją liczne choroby, zmniejszenie stopnia wydolności narządów, problemy związane z wcześniejszym przyjmowaniem opioidów (uzależnienie, hiperalgezia). U pacjentów w tej grupie jednocześnie stosowane są różne leki, które mogą wchodzić we wzajemne interakcje, co zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia objawów niepożądanych i zmniejsza szanse powodzenia terapii.

Według danych dotyczących aktualnego zużycia opioidów na świecie, oksykodon jest obecnie najszerzej stosowanym lekiem z grupy opioidów w leczeniu bólu ostrego, pooperacyjnego, jak również bólu przewlekłego, zwłaszcza o charakterze neuropatycznym [5, 9]. Wykazuje silniejszy efekt analgetyczny od morfiny pomimo mniejszej aktywności w stosunku do receptorów μ , dzięki uzyskiwaniu większego stężenia w ośrodkowym układzie nerwowym oraz wysokiej biodostępności. Jest agonistą receptorów opioidowych typu μ i κ i rzadziej niż selektywni agonści receptorów μ wywołuje depresję oddechową, objawy ze strony przewodu pokarmowego czy zwężenie źrenic. Jest bezpiecznym opioidem u pacjentów w podeszłym wieku, u których nie ma konieczności modyfikowania dawki. U chorych z upośledzoną funkcją wątroby lub nerek należy zmniejszyć dawkę wstępną o połowę. Lek nie jest zalecany u osób z ciężką niewydolnością nerek i wątroby. Kolejne cechy oksykodonu korzystne w leczeniu pacjentów z chorobą nowotworową to metabolizm do nieczynnych meta-

bolitów, niewielkie ryzyko interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami wynikające z podwójnego toru metabolizmu oraz brak działania immunosupresyjnego. Również w sytuacji uzależnienia od opioidów (związanego z wcześniejszą terapią silnymi opioidami w przebiegu choroby nowotworowej) oksykodon wydaje się słusznym wyborem, ponieważ działając głównie poprzez receptory κ , wywołuje raczej stany dysforii aniżeli zadowolenia psychicznego, co zmniejsza ryzyko wywołania uzależnienia [1, 5, 12, 14, 15]. W prezentowanej pracy w całej badanej grupie chorych uzyskano stopniowo dobrą kontrolę bólu, co znalazło odbicie w zmniejszeniu się natężenia bólu z wyjściowych 8–10 pkt w skali NRS do 1–2 pkt po miesiącu leczenia. Wyższe wartości natężenia bólu u osób z chorobą nowotworową w wywiadzie (grupa I), w zerowej i 14. dobie leczenia mogły być związane z prawdopodobną u tych chorych hiperalgezią opioidową, a więc większą wrażliwością na ból i potrzebą zastosowania wyższych dawek opioidu. Zylicz i Krajnik wskazują na występowanie hiperalgezji opioidowej nawet kilka lat po zakończeniu terapii bólu w przebiegu choroby nowotworowej. Duży wpływ na zwiększoną percepcję bólu u chorych na nowotwór może mieć również gorszy stan psychiczny [1, 16]. W prospektywnym, wielośrodkowym badaniu obserwacyjnym z 2008 r. odsetek chorych, którzy odpowiedzieli na leczenie oksykodonem, wyniósł 94,1%, uzyskano znaczącą redukcję bólu oraz poprawę jakości snu chorych. W badaniu dopuszczono jednocześnie stosowanie leków przeciwzapalnych oraz przeciwdepresyjnych. U części chorych wystąpiły działania niepożądane w postaci nudności (18,1%), zaparc (10,1%) i zawrotów głowy z tendencją do zmniejszania się w miarę upływu czasu (10,1%) [6]. Stosunkowo wysoka częstość występowania objawów niepożądanych w całej badanej przez nas grupie chorych, w porównaniu z zanotowaną przez autorów wyżej wspomnianej pracy, mogła być związana zarówno z równoczesnym zastosowaniem gabapentyny i amitryptyliny, jak i krótkim – miesięcznym – okresem obserwacji. W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono informacji na temat częstości występowania objawów niepożądanych podczas terapii skojarzonej neuralgii po półpaścu. Wiadomo jednak, że połączenie opioidu z koanalgetykami w leczeniu bólu przewlekłego pozwala na poprawę efektywności leczenia [17]. W naszym odczuciu na uwagę zasługuje uzyskanie dobrej kontroli bólu przy zastosowaniu stosunkowo niskich dawek leków. Podobnie jak w doniesieniach innych autorów nie obserwowaliśmy w całej badanej grupie poważnych działań niepożądanych w postaci depresji oddechowej, drgawek czy też istotnych zaburzeń funkcji poznawczych. Wydaje się, że zarówno krótki okres obserwacji chorych, jak i mała liczebność grupy skłania do kontynuacji badań w celu wyciągnięcia dalszych, bardziej szczegółowych wniosków.

WNIOSKI

1. Oksykodon okazał się skutecznym lekiem w złożonej terapii neuralgii popółpaścowej w badanej grupie chorych.
2. Brak poważnych działań niepożądanych w badanej grupie chorych wskazuje na duże bezpieczeństwo zastosowanego sposobu leczenia.
3. Skojarzenie oksykodonu z amitryptyliną i gabapentyną pozwoliło na dobrą kontrolę bólu przy użyciu niskich dawek zastosowanych leków w badanej grupie chorych.
4. Przebieg leczenia był podobny w I i II grupie chorych, chociaż w pierwszej grupie pacjentów zaobserwowano nieco wolniejsze ustępowanie dolegliwości bólowych.

15. Malec-Milewska M, Sękowska A, Kolęda I i wsp. Neuralgia popółpaścowa – epidemiologia, patomechanizm, czynniki ryzyka, objawy, leczenie. Doświadczenia własne w leczeniu chorych z neuralgią popółpaścową. *Ból* 2012; 13: 7-14.
16. Zyllich Z, Krajnik M. Hiperalgezia opioidowa. *Medycyna Paliatywna w Praktyce* 2007; 1: 16-23.
17. Dzierżanowski T. Ból nowotworowy o wielorakim umiejscowieniu – opis przypadku. *Medycyna Paliatywna* 2010; 2: 107-111.

PIŚMIENNICTWO

1. Dobrogowski J, Zajączkowska R, Wordliczek J. Neuropatyczne zespoły bólowe. Leczenie bólu. Wordliczek J, Dobrogowski J (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011: 356-363.
2. Zalecenia dotyczące postępowania w półpaści. *Medycyna Praktyczna* 2008/04, WS-2008/05, opracowanie na podstawie: Dworkin RH, Johnson RW, Breuer J, et al. Recommendations for the management of herpes zoster. *Clin Infect Dis* 2007; 44 (Suppl 1): S1-S26.
3. Pergam SA, Limaye AP; AST Infectious Diseases Community of Practice. Varicella zoster virus in solid organ recipients. *Am J Transplant* 2009; 9 Suppl 4: S108-115.
4. Rice AS, Maton S; Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomized, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001; 94: 215-224.
5. Misiólek H, Woron J, Zajączkowska R. Oksykodon w leczeniu bólu. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012: 25-42.
6. Fan BF; OxyContin Tablets Postmarketing Surveillance Study Group China. Postmarketing surveillance study of OxyContin tablets for relieving moderate to severe postherpetic neuralgia pain. *Oncology* 2008; 74 (Suppl 1): 66-71.
7. Coplan PM, Schmader K, Nikas A, et al. Development of a measure of the burden of pain due to herpes zoster and post herpetic neuralgia for prevention trials: adaptation of the brief pain inventory. *J Pain* 2004; 5: 344-356.
8. Waldmann SD. Atlas zespołów bólowych. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2009: 214-216.
9. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc* 2010; 85 (3 Suppl): 3-14.
10. Dworkin RH, Barbano RL, Tyring SK, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in herpes zoster. *Pain* 2009; 142: 209-217.
11. Freynhagen R, Bennett MI. Diagnosis and management of neuropathic pain – clinical review. *BMJ* 2009; 339: b3002.
12. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Oksykodon – lek pierwszego rzutu w leczeniu silnego bólu nowotworowego. *Medycyna Paliatywna* 2010; 3: 123-131.
13. Cieliça W, Sajdak-Wojtaluk A, Chodorowska G i wsp. Przypadek półpaścia uogólnionego zgorzelińowego i krwotocznego u pacjenta w przebiegu białaczki limfatycznej typu B. *Borgis – Medycyna Rodzinna* 2008; 3: 77-80.
14. Misiólek H, Woron J, Zajączkowska R. Oksykodon w leczeniu bólu. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2012: 7-12.