

Wysokie dawki oksykodonu w farmakoterapii bólu w chorobie nowotworowej – opisy przypadków

High doses of oxycodone in the pharmacotherapy of cancer pain case reports

Katarzyna Strzępek^{1,2}, Iwona Filipczak-Bryniarska^{1,2}, Katarzyna Krzanowska^{1,2}, Jarosław Woron^{1,2,3}, Jerzy Wordliczek^{1,2}

¹Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

²Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii nr 1, Szpital Uniwersytecki w Krakowie

³Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum w Krakowie

Streszczenie

W zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej EAPC z 2012 r., dotyczących uśmierzania bólu towarzyszącego chorobie nowotworowej (o nasileniu umiarkowanym i silnym), jako leki I rzutu, obok morfiny, wskazane są oksykodon oraz hydromorfon.

W uzasadnionych przypadkach można stosować również opioidy w systemach transdermalnych: fentanyl i buprenorfinę. Wiele badań klinicznych potwierdza korzyści terapeutyczne wynikające ze stosowania oksykodonu jako półsyntetycznego opioidu. Mając na celu skuteczność terapii przeciwbólowej u pacjenta z chorobą nowotworową, powinno się stosować farmakoterapię z uwzględnieniem medycyny opartej na faktach, zgodnie z najnowszymi wytycznymi, a co najważniejsze – terapię wymagającą indywidualizacji. Pojawiające się podczas leczenia działania niepożądane, zła tolerancja leku czy hiperalgezia zmuszają do zmiany opioidów, które powinny się różnić profilem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym.

W niniejszej pracy opisano przypadki dwóch pacjentów, u których zmiana z innych silnych opioidów na oksykodon z zastosowaniem wysokich dawek leku poprawiła skuteczność terapii przeciwbólowej w przebiegu zaawansowanej choroby nowotworowej oraz pozwoliła na minimalizację działań niepożądanych opioidów.

Słowa kluczowe: ból, wysokie dawki oksykodonu, bezpieczeństwo terapii.

Abstract

The recommendations of the European Association for Palliative Care, EAPC from 2012 indicate oxycodone and hydromorphone in addition to morphine as first-line drugs for the relief of pain (moderate and strong) associated with cancer. In justified cases opioids such as fentanyl and buprenorphine can be used in transdermal systems. Several clinical trials confirmed therapeutic advantages resulting from the use of oxycodone as a semi-synthetic opioid. With a view to the effectiveness of analgesic therapy in a patient with cancer, we should use evidence-based pharmacotherapy according to the latest guidelines and most importantly therapy that requires individualization. Side effects, drug intolerance or hyperalgesia appearing during treatment force us to rotate opioids that should vary in their pharmacokinetic-pharmacodynamic profile.

In our work we describe two cases of patients where rotation from other strong opioids to oxycodone, with the use of high doses of the drug, largely improved analgesic efficacy in the course of pain treatment associated with advanced cancer as well as allowed to minimize the adverse effects of opioids.

Key words: pain, high doses of oxycodone, drug safety/treatment safety.

Adres do korespondencji

Katarzyna Strzępek, Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej UJ CM, ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków, tel. +48 12 424 88 81, e-mail: kasiakana@wp.pl

PRZYPADEK 1.

Sześćdziesięcioletni pacjent z rakiem trzustki w stadium miejscowego zaawansowania (naciek na żyłę i tętnicę śledzionową, żołądek, lewą nerkę oraz pętlę jelita cienkiego) z rozsiewem do wątroby, lewego nadnercza, z podejrzeniem rozsiewu do tkanki podskórnej powłok jamy brzusznej, po zabiegu laparotomii z wytworzeniem zespolenia żołądkowo-jelitowego, w trakcie paliatywnej chemioterapii (gemcytabina), został skierowany do Kliniki Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego (CM UJ) celem optymalizacji leczenia przeciwbólowego i wykonania termolezji nerwów trzewnych.

Przy przyjęciu na Oddział, pomimo stosowanego dotychczas skojarzonego leczenia przeciwbólowego silnymi opioidami (morfina w tabletkach o kontrolowanym uwalnianiu 2×70 mg/24 godz., buprenorfina w systemie transdermalnym w dawce 70 µg/godz. oraz morfina krótko działająca w tabletkach 20 mg w razie bólu), pacjent zgłaszał opasujący ból w okolicy śródbrzusza, z promieniowaniem do pleców (5–6/10 pkt w skali NRS). Ponadto w wywiadzie odnotowano: utrzymujące się zaparcia, zaburzenia snu (częste wybudzanie), pogorszenie łaknienia oraz spadek masy ciała. Z odchyłeń w badaniu fizykalnym stwierdzono obrzęki kończyn dolnych. Wykonano badanie ultrasonograficzne (USG) jamy brzusznej, w którym stwierdzono: powiększenie wątroby z licznymi zmianami o typie meta, poszerzenie żyły wrotnej do 14 mm, w przestrzeni zaotrzewnowej i w lokalizacji głowy trzustki pakiety węzłów chłonnych, a w zakresie ogona lita struktura 10 cm, penetrująca w stronę wnęki lewej nerki.

W badaniach laboratoryjnych na czczo z odchyłeń od normy stwierdzono: hipalbuminemię 34 g/l (35,0–52,0 g/l), zwiększenie stężenia dehydrogenazy mleczanowej (*lactate dehydrogenase* – LDH) do 776 U/l (240–480 U/l) i glukozy 6,7 mmol/l (3,3–5,6 mmol/l). Pozostałe badania: transaminazy, elektrolity, parametry nerkowe, były w granicach normy.

Z uwagi na brak zadowalającej kontroli dolegliwości bólowych przy użyciu dotychczas stosowanej terapii, podjęto w trybie dyżurowym decyzję o podaniu morfiny drogą dożylną. Po wymiaremierzowaniu dawki, zastosowaniu leków adiuwantowych z uwagi na komponent neuropatyczny bólu (walproinian sodu drogą dożylną 400 mg *i.v.*, mianseyna 10 mg *p.o.*, drotaweryna 40 mg *i.v.*) uzyskano stabilizację objawów. Dawka dobową morfiny podawanej drogą dożylną w pompie infuzyjnej wynosiła 300 mg/24 godz. W leczeniu stosowano ponadto profilaktykę przeciwzaparciową (lek osmotycznie czynny Lactulosum 2×15 ml *p.o.*), leczenie diuretyczne (Furosemid 20 mg *i.v.*). W kolejnych dniach zmieniono drogę podawania morfiny z dożylną na

podskórną w dawce 300 mg/dobę w dawkach podzielonych stosowanych co 4 godziny. Z powodu obserwowanego „bólu końca dawki” modyfikowano dawkowanie leku. Ostatecznie pacjent wymagał podawania 450 mg morfiny na dobę drogą podskórną, co po przeliczeniu na formę doustną stanowiło dawkę 900 mg na dobę, podawaną w 2 dawkach podzielonych. Analizując przypadek pacjenta, rodzaj bólu, lokalizację, natężenie bólu oraz profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny leków przeciwbólowych, uznano, że korzystniejsze będzie zastosowanie oksykodonu jako leku, który wykazuje szczególnie wysoką skuteczność w leczeniu bólu trzewnego. W leczeniu bólu trzewnego z uwagi na lokalizację receptorów opioidowych preferowane są leki będące mieszanymi agonistami receptorów opioidowych typu μ i κ . Można wręcz zaryzykować stwierdzenie, że oksykodon w tych przypadkach powinien być opioidowym lekiem przeciwbólowym z wyboru. Oksykodon podany drogą doustną jest około dwukrotnie silniejszy od morfiny, a parenteralnie tylko nieznacznie silniejszy od morfiny; współczynnik dawek ekwiwalentnych dożylniej formy morfiny względem oksykodonu ustala się na poziomie 1 : 0,7. Z obserwacji klinicznych wynika jednak, że u pacjentów z bólem o lokalizacji trzewnej nierzadko istnieje konieczność stosowania pozajelitowo podobnych dawek oksykodonu i morfiny. Opisujący chory otrzymał oksykodon drogą doustną w dawce 480 mg na dobę (dawkę 160 mg stosowano w odstępach co 8 godzin). Następnie wlew dożylny walproinianu sodu zamieniono na gabapentynę w formie doustnej (Gabapentin 300 mg 3×1). Zaproponowane skojarzone leczenie farmakologiczne pozwoliło na uzyskanie zadowalającej kontroli dolegliwości bólowych, poprawę snu oraz normalizację rytmu wypróżnień. Biorąc pod uwagę wcześniejszą wstępną kwalifikację pacjenta do zabiegu termolezji, ze względu na optymalizację leczenia przeciwbólowego, odstąpiono od wykonania ww. zabiegu. Planowano wypis chorego do domu, ale w drugim tygodniu hospitalizacji u pacjenta pojawiły się luźne stolce z towarzyszącymi nudnościami, labilność emocjonalna na nasileniem dolegliwości bólowych jamy brzusznej. W badaniu fizykalnym jamy brzusznej stwierdzono: brzuch miękki, tkliwy w palpacji głębokiej w lewym dolnym kwadrancie jamy brzusznej, bez objawów otrzewnowych. Nad polami płucnymi odnotowano obustronnie szmer pęcherzykowy, obecne obrzęki kończyn dolnych do poziomu stawów kolanowych. Pobrano materiał do badania w kierunku obecności antygenu i toksyny *Clostridium difficile* z uzyskaniem ujemnego wyniku. Zmodyfikowano leczenie: odstawiono leki podawane drogą doustną (włączono oksykodon drogą dożylną w ekwiwalentnej dawce i ponownie kwas walproinowy we wlewie dożylnym), nawadnianie

drogą dożylną z suplementacją elektrolitami. Dodatkowo wdrożono leczenie lekiem przeciwbakteryjnym działającym na patologiczną florę jelitową – rifaksyminą (w dawce 1200 mg/dobę *p.o.* podzieloną na 3 dawki), z uzyskaniem stopniowej redukcji objawów ze strony przewodu pokarmowego oraz stabilizacją dolegliwości bólowych i nastroju. Kolejno zamieniono drogę podawania oksykodonu z dożylną na doustną z utrzymaniem wcześniejszego dawkowania oksykodonu (dawka 160 mg co 8 godzin). W kontrolnych badaniach laboratoryjnych stwierdzono narastanie wartości LDH (1076 U/l) oraz spadek poziomu albumin (29,0 g/l). Należy podkreślić, że pacjent, mimo że otrzymywał tak duże dawki oksykodonu, nie miał zaburzeń świadomości i nie obserwowano u niego innych działań niepożądanych, jakich można byłoby się spodziewać ze strony silnych opioidów. Zastosowanie oksykodonu wiąże się z mniejszą, w porównaniu z morfiną, liczbą i natężeniem polekowych działań niepożądanych (zaparcia, nadmierna sedacja). Nie bez znaczenia dla wyboru leku analgetycznego w leczeniu bólu, który towarzyszy chorobie nowotworowej, jest również profil jego bezpieczeństwa.

PRZYPADEK 2.

Sześćdziesięciodwuletnia pacjentka z przewlekłym zespołem bólowym w przebiegu zaawansowanego, nieresekcyjnego raka trzonu trzustki, po leczeniu operacyjnym – zespoleniach omijających żołądkowo-jelitowym zaokrężniczym tylnym i jelitowo-jelitowym sposobem Brauna w 2012 r. – oraz paliatywnej chemioterapii (gemcytabina), po zabiegu plastyki przepukliny w bliźnie po laparotomii (styczeń 2014 r.), po przebytej nefrektomii lewostronnej z powodu kamicy i histerektomii z przydatkami w wywiadzie, z chorobą nadciśnieniową, cukrzycą typu 2 (w trakcie insulinoaterapii), z chorobą zwyrodnieniową kręgosłupa, została przyjęta do Kliniki Chorób Wewnętrznych i Geriatrii CM UJ w trybie nagłym z powodu braku kontroli dolegliwości bólowych w obrębie jamy brzusznej.

Przy przyjęciu na oddział pacjentka była w stanie ogólnym średnim, cierpiąca, zgłaszała silny tępy, rozlany ból w zakresie jamy brzusznej (8–10/10 pkt w skali NRS), okresowo o charakterze kolki, z promieniowaniem do okolicy lędźwiowo-krzyżowej. Ból nasilał się przy ruchach i ograniczał pacjentce codzienne funkcjonowanie, jak również zmuszał ją do spędzania większości czasu w łóżku. Warto zaznaczyć, że analgezja była niewystarczająca i chora odczuwała dolegliwości bólowe pomimo stosowanego leczenia farmakologicznego (morfiną w tabletkach o kontrolowanym uwalnianiu w dawce dobowej 180 mg oraz doraźnie niesteroidowy lek przeciwa-

palny – ketoprofen). Z innych objawów pacjentka zgłaszała nudności, brak łaknienia oraz narastające osłabienie. W badaniu przy przyjęciu zwracały uwagę wysokie wartości ciśnienia tętniczego krwi żyłnej: 200/106 mm Hg. W badaniach laboratoryjnych wykonanych na oddziale poza znaczną hipokaliemią (2,23 mmol/l) nie stwierdzono istotnych odchyleń od normy. Na oddziale dwukrotnie konsultowano pacjentkę w Poradni Leczenia Bólu, początkowo z zaleceniem dołączenia drugiego opioidu (buprenorfina w systemie transdermalnym dawce 70 µg/godz.), a następnie z uwagi na brak kontroli dolegliwości bólowych zakwalifikowano chorą do podawania leków drogą zewnątrzoponową. W warunkach sali zabiegowej założono cewnik zewnątrzoponowy na wysokości Th12-L1, z zastosowaniem ciągłej analgezji z użyciem silnego opioidu (fentanyl) i leku znieczulającego miejscowo (0,1-procentowej bupiwakainy). Pomimo modyfikowania szybkości przepływu leków przez cewnik zewnątrzoponowy nie uzyskano zadowalającego efektu terapeutycznego w ciągu kolejnych 48 godzin. Z uwagi na brak kontroli bólu chorą przeniesiono do Kliniki Leczenia Bólu oraz Opieki Paliatywnej CM UJ celem optymalizacji leczenia. Przy przyjęciu na oddział chora była przytomna, w logicznym kontakcie słownym, w ułożeniu przymusowym związanym z silnymi dolegliwościami bólowymi jamy brzusznej (okresowo do 10/10 pkt w skali NRS), z CTK 189/100 mm Hg, wydolna oddechowo, z masywnymi, ciastowatymi obrzękami podudzi. Wyniki przeprowadzonych analiz laboratoryjnych wykazały małopłytkowość, hipokaliemię oraz hipokalcemię. Brak kontroli bólu i jego natężenie zgłaszane przez chorą był wskazaniem do miareczkowania leku opioidowego (morfiną) drogą dożylną celem oszacowania optymalnej analgetycznej dawki opioidu. Zdecydowano o odstąpieniu od podawania leków drogą zewnątrzoponową. Pomimo intensyfikacji dawek morfiny drogą miareczkowania nie uzyskano zadowalającej chora poprawy kontroli dolegliwości bólowych przy stosowaniu dawki 10 mg/godz. dożylnie w pompie infuzyjnej. Natężenie bólu oraz jego charakter (ból nocycceptywny o lokalizacji trzewnej, z komponentem neuropatycznym) były wskazaniem do zamiany stosowanego opioidu (*opioid switch*) z morfiny na oksykodon w formie dożylniej. Ma to tym bardziej uzasadnienie, że w literaturze pojawiają się doniesienia świadczące o skuteczności agonistów receptora κ3 w leczeniu bólu z komponentem neuropatycznym, a do takich leków bez wątpliwa należy oksykodon. Z uwagi na stosowaną wcześniej drogą dożylną morfinę, zmieniono ww. opioid na oksykodon w dawkach ekwiwalentnych. Współczynnik dawek ekwiwalentnych dożylniej formy morfiny względem oksykodonu ustalono na poziomie 1 : 0,7. Zastosowano oksykodon dożylnie w pompie

infuzyjnej w dawce 9 mg/godz. (dawka początkowa leku została zwiększona o ok. 30% względem dotychczas zleconej dawki morfiny w pompie infuzyjnej). Warto nadmienić, że najskuteczniejszą metodą ustalania adekwatnej w stosunku do występującego bólu dawki oksykodonu jest miareczkowanie. Jeśli pacjent odczuwa ból o silnym natężeniu i nie był wcześniej leczony silnym opioidem, to miareczkowanie rozpoczyna się od podania bolusa dożylnego. Zaleca się, w zależności od natężenia bólu, powolne podawanie 1–2 mg oksykodonu co 5 minut. Jeśli na przykład dawka oksykodonu konieczna do osiągnięcia skutecznej analgezji została wymiareczkowana 8 mg, to należy zlecić pacjentowi ciągły wlew dożylny oksykodonu w dawce 1 mg/godz. (okres półtrwania wynosi ok. 4 godz., co oznacza, że w tym czasie połowa dawki, czyli 4 mg, musi zostać podana, aby cały czas utrzymać stężenie terapeutyczne leku). Przy alternatywnym stosowaniu infuzji podskórnej zaleca się, aby dawka początkowa oksykodonu wynosiła 7,5 mg na dobę. W przypadku opisywanej pacjentki po wymiareczkowaniu dawki oksykodonu 13,5 mg/godz. dożylnie w pompie infuzyjnej, zastosowaniu leków adiuwantowych (kwas walproinowy w jednorazowej dawce 400 mg drogą dożylną we wlewie, glikokortykosteroid w dawce 8 mg/dobę drogą dożylną) uzyskano ostatecznie zadowalającą poprawę kontroli dolegliwości bólowych. Mając na uwadze wypis chorej i kontynuację leczenia w warunkach domowych, dokonano zmiany drogi podawania opioidu z dożylną na doustną w dawce dobowej 960 mg (320 mg co 8 godz. doustnie) oraz gabapentynę doustnie w dawce 900 mg/dobę.

W drugim tygodniu hospitalizacji u chorej wystąpiły jakościowe zaburzenia świadomości, które były wskazaniem do doraźnego podawania neuroleptyku (haloperidol) w skojarzeniu z krótko działającą benzodwuzepiną (midazolam). Zredukowano także dawkę oksykodonu o 15%, z utrzymaniem dobrej kontroli bólu (840 mg oksykodonu w tabletkach o kontrolowanym uwalnianiu na dobę). W trakcie hospitalizacji prowadzono również insulinoterapię zgodnie z profilem glikemii, leczenie hipotensyjne, profilaktykę przeciwzakrzepową (dalteparyną) oraz profilaktykę przeciwzarcipową lekiem osmotycznie czynnym (laktulozą). Z uwagi na obserwowane zaburzenia lękowo-depresyjne do terapii włączono escitalopram (dawka do 10 mg/dobę) i mianserynę (dawka 10 mg/dobę) z uzyskaniem poprawy klinicznej. Obrzęki kończyn dolnych wymagały stosowania kompresjoterapii. W kontrolnych badaniach krwi obserwowano znaczące zmniejszenie stężenia albumin oraz obniżenie się wartości układu czerwono-krwinkowego.

Pacjentka w stanie klinicznym optymalnym, w logicznym kontakcie słownym, poruszająca się swobodnie, regularnie przyjmująca posiłki, z dobrą

kontrolą rytmu sen–czuwanie, została wypisana do domu pod opiekę rodziny oraz zespołu hospicjum domowego.

DYSKUSJA

Oksykodon jest półsyntetyczną pochodną tebainy. Podany drogą doustną jest ok. 2-krotnie silniejszym opioidem od morfiny, a parenteralnie wykazuje nieznacznie większą siłę działania od morfiny. Główny mechanizm działania oksykodonu związany jest z pobudzaniem obwodowych i ośrodkowych receptorów opioidowych typu μ oraz κ . Obecnie uznaje się istotny udział receptorów κ w analgetycznym mechanizmie działania oksykodonu. Receptory opioidowe typu κ uczestniczą w mechanizmach powstawania bólu trzewnego, stąd też lek ten wykazuje dużą skuteczność terapeutyczną, szczególnie w bólach o lokalizacji trzewnej. Oksykodon, wchodząc w interakcję z białkiem G, powoduje otwieranie kanałów potasowych i blokuje aktywację zależnych od potencjału kanałów wapniowych. Konsekwencją opisanych efektów jest zmniejszenie pobudliwości komórek nerwowych. Mimo że oksykodon w porównaniu z morfiną charakteryzuje się mniejszą aktywnością wewnętrzną w stosunku do receptora typu μ , jego efekt analgetyczny jest silniejszy [1–3]. Wynika to z faktu, że przy porównywalnych stężeniach we krwi obydwu opioidowych leków przeciwbólowych, stężenie niezwiązanego oksykodonu w mózgu jest aż 6-krotnie wyższe w porównaniu z morfiną. Oksykodon w leczeniu bólu towarzyszącego chorobie nowotworowej charakteryzuje się optymalnym profilem farmakokinetycznym oraz wysokim profilem bezpieczeństwa stosowania u pacjentów leczonych równocześnie innymi lekami. Praktycznie bez znaczenia klinicznego są interakcje spowodowane zahamowaniem przez inne leki aktywności CYP3A4 oraz CYP2D6. Klinicznie istotne mogą być interakcje związane z równoczesnym podawaniem leków działających depresyjnie na funkcje ośrodkowego układu nerwowego oraz z lekami o działaniu cholinolitycznym. Oksykodon jest często stosowany w formie preparatu doustnego (roztwór doustny jako preparat szybko działający i tabletki o kontrolowanym uwalnianiu) oraz parenteralnie (ampułki OxyNorm). Dodatkowym pozytywnym czynnikiem decydującym często o wyborze oksykodonu jako opioidu w terapii bólu jest fakt, iż na rynku farmaceutycznym dostępny jest preparat jako doustne połączenie oksykodonu z naloksonem znane pod nazwą Targin [1, 2, 4]. W piśmiennictwie jest niewiele prac dotyczących stosowania oksykodonu w wysokich dawkach w leczeniu bólu nowotworowego. W 2011 r. Mercadante i wsp. opublikowali wyniki analizy 212 pacjentów, u których zastosowa-

no oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu jako podstawowy lek przeciwbólowy. Pacjentów przyporządkowano do 3 grup: w I grupie 129 pacjentów otrzymywało lek w dawce dobowej poniżej 120 mg, w kolejnej 43 pacjentów otrzymywało większe dawki dobowe wynoszące 120–240 mg i w ostatniej u 40 pacjentów stosowano lek w dawce powyżej 240 mg/dobę. Średnia dobową dawką doustnego oksykodonu wynosiła 141 ± 167 mg (zakres dawek 10–960 mg), a w poszczególnych grupach odpowiednio $48,4 \pm 25$ mg, $156,5 \pm 30,5$ mg oraz 435 ± 196 mg. W badaniu nie stwierdzono różnic pod względem płci, rozpoznania pierwotnego ani mechanizmu powstawania bólu. Działania niepożądane miały charakter łagodny i nie były związane ze stosowaną dawką oksykodonu. Autorzy uznali, że oksykodon w dużych dawkach jest lekiem bezpiecznym i skutecznym [5, 6].

KONFLIKT INTERESÓW

Współpraca z firmą Mundipharma Polska.

PIŚMIENNICTWO

1. Filipczak-Bryniarska I, Woroń J., Strzępek K, Bryniarski K, Wordliczek J. Zastosowanie oksykodonu u pacjentów z bólem towarzyszącym chorobie nowotworowej – opis przypadku. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2013; 7: 173-178.
2. Woroń J, Filipczak-Bryniarska I, Dobrogowski J, Wordliczek J. Oksykodon trafny wybór w farmakoterapii bólu. *Anestezjologia i Ratownictwo* 2011; 5: 468-472.
3. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Oksykodon – lek pierwszego rzutu w leczeniu silnego bólu nowotworowego. *Med Paliat* 2010; 3: 123-131.
4. 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.
5. 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: 242-244.
6. Leppert W, Werner S. Zastosowanie wysokiej dawki oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu po zmianie z doustnej morfiny – opis przypadku. *Contemp Oncol (Pozn)* 2011; 15: 337-340.