

## OPIS PRZYPADKU/CASE REPORT

Otrzymano/Submitted: 27.05.2013 • Poprawiono/Corrected: 02.06.2013 • Zaakceptowano/Accepted: 03.06.2013

© Akademia Medycyny

**Zastosowanie oksykodonu u pacjentów z bólem towarzyszącym chorobie nowotworowej – opis przypadku*****The use of oxycodone in patients with pain associated with cancer – case report*****Iwona Filipczak-Bryniarska<sup>1,5</sup>, Jarosław Woron<sup>1,2,3,5</sup>,  
Katarzyna Strzępek<sup>5</sup>, Krzysztof Bryniarski<sup>4</sup>, Jerzy Wordliczek<sup>1,2</sup>**<sup>1</sup> Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków<sup>2</sup> Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Nr 1, Szpital Uniwersytecki w Krakowie<sup>3</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków<sup>4</sup> Katedra Immunologii, Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Kraków<sup>5</sup> Kliniczny Oddział Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Szpital Uniwersytecki, Kraków**Streszczenie**

**Wstęp.** Farmakoterapia bólu u pacjentów z chorobą nowotworową wymaga indywidualizacji. Pojawiające się niejednokrotnie podczas leczenia działania niepożądane zmuszają do rotacji opioidów, które powinny różnić się profilem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym. **Opis przypadku.** W naszej pracy opisaliśmy 2 przypadki pacjentów, u których rotacja na oksykodon poprawiła skuteczność leczenia bólu w przebiegu choroby nowotworowej, równocześnie redukując działania niepożądane. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 173-178.*

**Słowa kluczowe:** ból, analgetyki opioidowe, oksykodon

**Abstract**

**Background.** Pharmacotherapy of pain in patients with cancer requires individualization. Adverse events occurring in the course of treatment were often forced to rotate opioids, which should be different pharmacokinetic-pharmacodynamic profile. **Case report.** In our work we have described two cases of oncologic patients whose rotation to oxycodone improved the effectiveness of treatment of pain with reduction of side effects. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 173-178.*

**Keywords:** pain, opioid analgesics, oxycodone

**Przypadek 1**

36-letni pacjent z rakiem odbytnicy w stadium miejscowego zaawansowania i rozsiewu do wątroby, kości miednicy, po leczeniu operacyjnym - wycięcia guza z dostępu tylnego przekrzyżowego, po radio-

-chemioterapii został przyjęty do Oddziału Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej ze Szpitalnego Oddziału Ratunkowego.

Przy przyjęciu pacjent zgłaszał bóle o charakterze parcia na odbytu o silnym natężeniu (NRS = 8/10) oraz tępe bóle pleców w okolicy międzyłopatkowej

i pogranicza piersiowo-lędźwiowego o nasileniu NRS = 6/10. Dolegliwości bólowe odczuwane były pomimo dotychczas stosowanego leczenia farmakologicznego: przy użyciu tramadolu podawanego doustnie w dawce 400 mg/24 h oraz paracetamolu w dawce 1000 mg co 8 godzin doustnie, a także laktulozy 45 ml/24 h (profilaktyka przeciwzaparciowa) oraz metoklopramidu podawanego doustnie w dawce dobowej 40 mg (działanie przeciwwymiotne).

Ponadto w wywiadzie odnotowano: narastające osłabienie oraz zaparcia od 10 dni.

W Oddziale wykonano badania laboratoryjne, badanie radiologiczne kręgosłupa piersiowego oraz odcinka L-S, a także badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej. W USG stwierdzono zmiany o charakterze meta w wątrobie, naciek w miednicy mniejszej. Radiologicznie, w zakresie kręgosłupa piersiowego oraz odcinka L-S, ujawniono zmiany o charakterze przerzutowym w Th12.

W badaniach laboratoryjnych: umiarkowana niedokrwistość, hipalbuminemia 30 g/l (32-52 g/l), LDH (dehydrogenaza mleczanowa) 567 U/l (norma do 480 U/l), pozostałe badania: transaminazy, elektrolity, parametry nerkowe - w normie.

Z uwagi na natężenie oraz lokalizację bólu, a także brak zadowalającej kontroli dolegliwości bólowych przy użyciu dotychczas stosowanej terapii, zdecydowano o włączeniu do terapii przeciwbólowej oksykodonu [1]. W celu dobrania skutecznej dawki analgetycznej wykonano miareczkowanie lekiem dożylnym (Oxynorm®).

U pacjenta, po zastosowaniu oksykodonu *i.v.* i wymiareczkowaniu dobowej dawki 20 mg, uzyskano zadowalającą kontrolę bólu określanego w skali numerycznej (NRS) NRS < 2/10, a następnie zmieniono drogę podawania na podskórną. Chory otrzymywał oksykodon tą drogą (Oxynorm®) w dawce dobowej 20 mg/h oraz dodatkowo w razie nasilenia bólu dawki ratunkowe.

W profilaktyce zaparcia zastosowano doustnie preparat sennozyd 15 mg oraz dokusan sodowy 2 x 200 mg.

Z uwagi na charakter dolegliwości bólowych wykonano blokadę diagnostyczną zwoju Waltera (5 ml 2% lidokainy). Pozytywny wynik blokady diagnostycznej był wskazaniem do wykonania pod kontrolą fluoroskopii neulolizy zwoju Waltera z zastosowaniem 5 ml 96% alkoholu etylowego z lekiem znieczulającym miejscowo, jakim była lidokaina.

W związku z występowaniem ogniska przerzutowego w kręgosłupie piersiowym, po konsultacji radioterapeutycznej pacjenta zakwalifikowano do radioterapii paliatywnej w 1 dawce 8cGy na okolicę Th12.

Jak wspomniano wcześniej, u pacjenta występowało od 10 dni zaparcie. W badaniu *per rectum*: stwierdzono obecność twardych mas kałowych w bańce odbytnicy, które ewakuowano wykonując wlew doodbytniczy z soli fosforanowych, a następnie wdrażając opisaną powyżej profilaktykę przeciwzaparciową.

Warto pamiętać, że zaburzenia funkcji propulsywnej przewodu pokarmowego są jednym z najczęściej występujących objawów niepożądanych, jakie pojawiają się podczas stosowania analgetyków opioidowych.

Przy zaczopowaniu odbytnicy kałem wskazana jest ewakuacja mas kałowych, jeśli w bańce odbytnicy zalega twarde stolec, wskazane jest wykonanie wlewu doodbytniczego ze środkami rozmiękczejacymi (np. z olejem jadalnym lub roztworem dokusanu sodowego), a następnie z pobudzającymi perystaltykę fosforanami. W przypadku braku skuteczności należy wykonać ręczne wydobycie stolca po premedykacji chorego, np. z użyciem midazolamu [2].

Po ewakuacji mas kałowych z bańki odbytnicy należy wdrożyć profilaktykę zaparcia przy kontynuacji leczenia opioidami. Wskazane są leki stymulujące perystaltykę jelita grubego.

Sennozyd początkowo 15 mg na noc, w zaparciach w trakcie przyjmowania opioidów – 2 x dziennie 15 mg (można zwiększyć dawkę do 15-22,5 mg 3 x dziennie); bisacodyl: początkowo 10-20 mg *p.o.* na noc; można stopniowo zwiększać dawkę do 20 mg *p.o.* 3 x dziennie; w czopkach: 10-20 mg 1 x dziennie w połączeniu ze środkami zmiękczejacymi stolec (dokusan sodu od 2 x 100 mg; można zwiększyć do 200 mg 2-3 x dziennie).

Należy pamiętać, aby w przypadku towarzyszących bólów kolkowych nie stosować środków stymulujących perystaltykę jelita grubego. W bólach kolkowych leki stymulujące należy zamienić na środki osmotyczne, np. makrogole lub laktuloza w dawce wstępnej 15 ml 2 x dziennie.

W zaparciach indukowanych analgetykami opioidowymi środki zwiększające objętość stolca (zwiększenie ilości błonnika w diecie) nie są polecane, gdyż wymagają spożywania dużej ilości płynów.

Warto także nadmienić, że środki „poślizgowe”, jak gliceryna, olej mineralny, można stosować doraźnie; przewlekłe ich stosowanie może zaburzać wchłanianie witamin, a czasem powodować podrażnienie

okolicy odbytu i bolesne skurcze jelit.

Z praktyki klinicznej wynika, że pomimo stosowania zasad profilaktyki zaparcie, około 1/3 chorych przyjmujących opioidy będzie wymagała okresowo stosowania czopków lub wykonywania lewatywy.

Biorąc pod uwagę dobrą kontrolę bólu podczas stosowania oksykodonu w wymiarczkowanej dawce oraz współistniejące zaparcie o znacznym nasileniu, włączono u chorego Targin® (oksykodon z naloksonem) o kontrolowanym uwalnianiu w stosunku 2:1) w dawce 20 mg/10 mg co 12 godzin. Pacjent został wypisany do domu w stanie poprawy.

W przypadku naszego pacjenta trudno nie skomentować faktu, że często niewłaściwie stosowana politerapia w medycynie paliatywnej utrudnia osiągnięcie skutecznego efektu analgetycznego. W opisywanym przypadku zastosowano jako lek przeciwbólowy tramadol, który z uwagi na natężenie bólu w skali NRS był zbyt mało efektywny, co można było z góry przewidzieć [3]. Co więcej, zastosowano połączenie tramadolu z metoklopramidem. Metoklopramid jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP2D6, który metabolizuje w wątrobie tramadol do aktywnego metabolitu o silniejszym działaniu na receptory opioidowe, jakim jest O-demetylo-tramadol. Interakcja ta może prowadzić do zmniejszenia efektu analgetycznego tramadolu, a równocześnie zwiększyć ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, szczególnie związanych z przedłużoną aktywacją układu serotoninowego [4].

## Przypadek 2

30-letnia pacjentka - z rakiem żołądka w stadium rozsiewu wewnątrzbrzusznego, z zespołem wyniszczenia nowotworowego, z przerzutami do płuc, po paliatywnej subtotalnej resekcji żołądka z zespoleniem żołądkowo-jelitowym B2 oraz jelitowo-jelitowym Brauna z powodu raka żołądka, po laparotomii, histerektomii z adnektomią, appendektomii, omentektomii, limfadenektomii, po paliatywnej chemioterapii, z niedrożnością przewodu pokarmowego - została przeniesiona do Oddziału Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej z Oddziału Onkologii celem leczenia objawowego po dyskwalifikacji od leczenia przyczynowego.

U pacjentki, w związku z towarzyszącym bólem o znacznym natężeniu (NRS: 7-8), w okresach okołoperacyjnych podjęto dwukrotnie próbę włączenia morfiny, jednak przy drugiej próbie podania tego analgetyku opioidowego wystąpił wstrząs anafilaktyczny.

Po wyprowadzeniu pacjentki ze wstrząsu za pomocą leczenia farmakologicznego, odstąpiono od leczenia przeciwbólowego z użyciem leków opioidowych.

W trakcie hospitalizacji w Klinice Onkologii pacjentka zgłaszała bóle w nadbrzuszu o charakterze gniecienia, rozpierania oraz tępy ból pleców w okolicy międzyłopatkowej o nasileniu 9/10 wg NRS, duszność spoczynkową, lęk, niepokój, trudności z zasypianiem, zaparcia. Biorąc pod uwagę natężenie bólu, duszność oraz wcześniejszy wywiad o reakcji anafilaktycznej po zastosowaniu morfiny, po przyjęciu pacjentki do Klinicznego Oddziału Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej podjęto decyzję o włączeniu oksykodonu drogą dożylną. Po wymiarczkowaniu dawki zastosowano lek dożylnie w pompie infuzyjnej w dawce 2,5 mg/h oraz - w związku z objawami towarzyszącymi - midazolam 0,6 mg/h *i.v.* i deksametazon *i.v.* w dawce 4 mg/24 h [5]. W wyniku zastosowanego leczenia uzyskano zadawalającą kontrolę bólu i duszności, ustąpienie lęku, niepokoj, poprawę snu.

Stosując analgetyki opioidowe należy pamiętać, że w szczególności morfina oraz kodeina mogą indukować występowanie zarówno reakcji anafilaktycznej, jak i anafilaktoidalnej (rycina 1) [6].

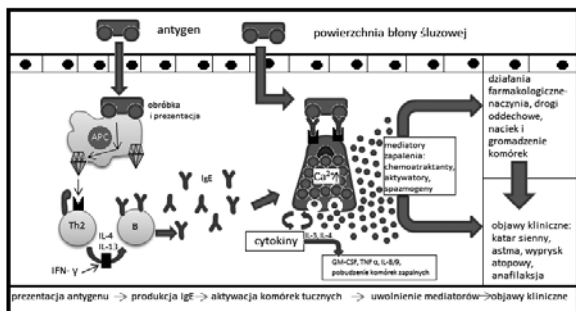
Alergenem odpowiedzialnym za tę reakcję u osób nadwrażliwych jest określony element struktury chemicznej wchodzącej w skład cząsteczki morfiny, tzw. pierścień cykloheksenyłowy z grupami hydroksyłową i N-metyłową (rycina 2) [6].

Warto także pamiętać, że rotacja morfiny na oksykodon, z uwagi na odmienną strukturę chemiczną, może być alternatywą w leczeniu przeciwbólowym u pacjentów po przebytej reakcji anafilaktycznej, która wystąpiła w następstwie podania morfiny. Wg danych literaturowych i obserwacji klinicznych oksykodon jest skuteczny w leczeniu bólu i duszności u pacjentów w terminalnej fazie choroby nowotworowej.

U naszej pacjentki, w wyniku rotacji z morfiny na oksykodon podawany dożylnie, uzyskano zadowalającą kontrolę zgłaszanych objawów (bólu i duszności). U pacjentów, u których bólowi towarzyszy duszność, nie zaleca się stosowania fentanylu w postaci transdermalnego systemu terapeutycznego, z uwagi na profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny leku.

W zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej EAPC z 2011 roku, dotyczących uśmierzania bólu towarzyszącego chorobie nowotworowej jako lek I rzutu, obok morfiny, wskazany jest skuteczny i bezpieczny oksykodon lub hydromorfon.

Oksykodon może być podawany doustnie oraz parenteralnie. W Polsce dostępne są preparaty oksykodonu do podawania doustnego (OxyContin®), parenteralnego (Oxynorm®) oraz doustne połączenie oksykodonu z naloksonem znane pod nazwą Targin®. Oksykodon jest obecnie często i chętnie wykorzystywanym analgetykiem opioidowym (OLP), i to zarówno w odniesieniu do jego profilu działania analgetycznego, jak i niskiej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu do innych OLP [7].



W klasycznej reakcji anafilaktycznej pierwszy kontakt z alergenem powoduje jego rozpoznanie na APC (komórce prezentującej antygen) przez limfocyt Th2 i aktywację limfocyту B dziewiczego (nawet nie aktywowanego wcześniej żadnym antygenem) do produkcji IgE (przy udziale IL-4 i IL-13). Wysoce cytofilne IgE opsonizują bazofile i mastocyty z tkanki łącznej (faza uczulenia). U naszej chorej faza indukcji zaistniała przy pierwszym podaniu morfiny. Przy ponownym kontakcie z alergenem, którym może być analgetyk opioidowy (u naszej pacjentki kolejne podanie morfiny), dochodzi do fazy wywołania alergii. Alergen mostkuje przeciwciała swoiste IgE na bazoofilach i mastocytach dla morfiny (reakcja anafilaktyczna obserwowana u chorej) lub morfina nieswoiście wiąże w reakcji krzyżowej inne cząsteczki IgE (reakcja anafilaktoidalna), prowadząc do degranulacji tych komórek [6]. Uwalniają się z nich mediatorzy zapalenia takie, jak:

- **Chemoatraktanty:**
  - (chemotaksja granulocytów)
  - IL-5, TNF $\alpha$ , IL-8,
  - leukotrieny LTB $_4$ , PAF;
- **Aktywatory:**
  - (rozszerzenie naczyń i wzrost przepuszczalności)
  - histamina, PAF, chymaza, tryptaza, kininogenaza;
- **Spazmogeny:**
  - (obrzęk śluzówki, wzrost wydzielania śluzu)
  - leukotrieny LTC $_4$ , LTD $_4$ , PGD $_2$ , histamina.

Rycina 1. Mechanizm alergii anafilaktycznej lub anafilaktoidalnej

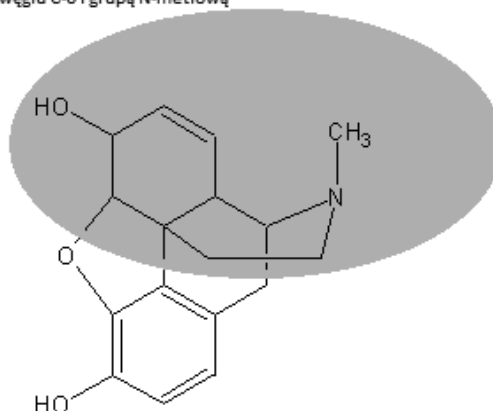
Figure 1. The mechanism of anaphylactic or anaphylactoid reactions

Oksykodon jest półsyntetyczną pochodną tebainy. Podany drogą doustną jest około 2-krotnie silniejszym opioidem od morfiny, a parenteralnie wyka-

zuje nieznacznie większą siłę działania od morfiny. Współczynnik dawek ekwiwalentnych dożyłnej formy morfiny względem oksykodonu ustala się na poziomie 1:0,7.

## MORFINA

pierścień cykloheksenyłowy z grupą hydroksylową przy węglu C-6 i grupą N-metlową



Rycina 2. Struktura chemiczna morfiny z zaznaczonym fragmentem aktywującym nadwrażliwość anafilaktyczną

Figure 2. The chemical structure of morphine with the selected fragment which activates anaphylactic hypersensitivity.

Główny mechanizm działania oksykodonu związany jest z pobudzaniem obwodowych i ośrodkowych receptorów opioidowych typu mi oraz kappa. Obecnie uznaje się istotny udział receptorów kappa w analgetycznym mechanizmie działania oksykodonu. Receptory opioidowe typu kappa uczestniczą w mechanizmach powstawania bólu trzewnego, stąd też lek ten wykazuje wysoką skuteczność terapeutyczną, szczególnie w bólach o lokalizacji trzewnej. Oksykodon, wchodząc w interakcje z białkiem G, powoduje otwieranie kanałów potasowych i blokuje aktywację zależnych od potencjału kanałów wapniowych. Konsekwencją opisanych efektów jest zmniejszenie pobudliwości komórek nerwowych. Pomimo że oksykodon w porównaniu do morfiny charakteryzuje się mniejszą aktywnością wewnętrzną w stosunku do receptora typu mi, jego efekt analgetyczny jest silniejszy. Wynika to z faktu, że przy porównywalnych stężeniach we krwi obydwu OLP, stężenie niezwiązanego oksykodonu w mózgu jest aż 6-krotnie wyższe w porównaniu do morfiny. Oksykodon w leczeniu bólu towarzyszącym chorobie

nowotworowej charakteryzuje się optymalnym profilem farmakokinetycznym [8]. Po podaniu dożylnym stężenie maksymalne leku osiągnęte jest po 20 minutach. Ulega szybkiej dystrybucji, głównie do fazy wodnej, objętość dystrybucji wynosi 3 L/kg, a stopień wiązania z białkami około 45%. Biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji oksykodonu, niezależnie od drogi podania, wynosi około 4 godzin. Oksykodon ulega metabolizmowi w jelicie i w wątrobie, głównie do noroksykodonu i oksymorfonu. Jednak za efekty przeciwbólowe odpowiedzialny jest głównie lek macierzysty, w mniejszym stopniu jego metabolit oksymorfon.

W metabolizmie leku uczestniczy głównie izoenzym CYP3A4 oraz - w mniejszym stopniu - CYP2D6. Oksykodon i jego metabolity wydalane są drogą nerkową.

W trakcie stosowania oksykodonu nie obserwujemy efektu pułapowego, a wraz ze wzrostem dawki obserwujemy przyrost efektu analgetycznego.

Jak już wspomniano, oksykodon wykazuje szczególnie wysoką skuteczność w leczeniu bólu trzewnego. Ten typ bólu trudno leczy się czystymi agonistami receptora opioidowego typu  $\mu$ . Można wręcz zaryzykować stwierdzenie, że oksykodon w tych przypadkach powinien być OLP z wyboru.

Zastosowanie oksykodonu wiąże się z mniejszą, w porównaniu do morfiny, liczbą i natężeniem polekowych działań niepożądanych. Nie bez znaczenia dla wyboru leku przeciwbólowego w leczeniu bólu, który towarzyszy chorobie nowotworowej jest również profil bezpieczeństwa, a w szczególności ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku oksykodonu, w porównaniu do innych opioidów, znacznie rzadziej obserwujemy działania niepożądane, a w szczególności objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, nudności, wymioty oraz zaparcia. Najskuteczniejszą metodą ustalania adekwatnej w stosunku do występującego bólu dawki oksykodonu jest miareczkowanie.

Jeśli rozpoczynamy od bolusa dożylnego, zaleca się, w zależności od natężenia bólu, powolne podawanie 1-2 mg oksykodonu co 5 minut. Jeśli dawka oksykodonu konieczna do osiągnięcia skutecznej analgezji wyniosła np. 8 mg, należy zlecić pacjentowi ciągły wlew dożylny oksykodonu w dawce 1 mg/h (okres półtrwania wynosi około 4 h, co oznacza, że w tym czasie połowa dawki, czyli 4 mg, musi zostać podana, aby cały czas utrzymać stężenie terapeutyczne leku).

W przypadku stosowania infuzji zalecana dawka początkowa to 2 mg na godzinę, może być ona zwiększona do dawki zapewniającej optymalny efekt analgetyczny.

Stosując infuzję podskórną przyjmujemy dawkę początkową oksykodonu wynoszącą 7,5 mg oksykodonu na dobę.

Oksykodon może być stosowany u pacjentów po ukończeniu 12 roku życia. Jest bezpiecznym analgetykiem opioidowym u pacjentów w podeszłym wieku, u których nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania.

U pacjentów z niewydolnością wątroby i/lub nerek, a także u pacjentów wolno metabolizujących leki, zaleca się, aby początkowa dawka oksykodonu była zmniejszona o połowę. O ile nie jest to bezwzględnie konieczne, oksykodonu nie należy podawać u kobiet ciężarnych.

Oksykodon charakteryzuje się wysokim bezpieczeństwem 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.

Reasumując, oksykodon jest cenną alternatywą w leczeniu bólu i duszności u pacjentów z chorobą nowotworową. W stosunku do morfiny, która jest nadal uważana za złoty standard w leczeniu bólu, oksykodon charakteryzuje się odmiennym profilem receptorowym, w tym w szczególności wpływem na receptory opioidowe typu  $\kappa$ , co powoduje wysoką skuteczność leku w bólach pochodzenia trzewnego. Do innych cech, którymi charakteryzuje się oksykodon należą: wysoka biodostępność, metabolizm do nieaktywnych metabolitów, niewielkie ryzyko interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami, optymalny profil bezpieczeństwa w porównaniu do innych opioidów oraz brak działania immunosupresyjnego.

#### Konflikt interesów/Conflict of interest

Współpraca z firmą Mundipharma Polska.

Adres do korespondencji

✉ Iwona Filipczak-Bryniarska

Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej UJ CM  
ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ inusia\_bryniarska@yahoo.pl

## References

1. Ballantyne JC, Tauben DJ. Expert Decision Making on Opioid Treatment. Oxford: Oxford University Press; 2013.
2. Misiólek H, Woróń J, Zajączkowska R. Oksykodon. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2012.
3. Sinatra RS, Jahr JS, Watkins-Pitchford JM. The Essence of Analgesia and Analgesics. Edinburgh: Cambridge University Press; 2011.
4. Smith SH, Pappagallo M. Essential Pain Pharmacology. Edinburgh: Cambridge University Press; 2012.
5. Kawabata M, Kaneishi K. Continuous Subcutaneous Infusion of Compound Oxycodone for the relief of dyspnea in patients with terminally ill cancer: a retrospective study. *Am J Hosp Palliat Care* 2013;30:305-11. doi: 10.1177/1049909112448924. Epub 2012 Jun 5. (The Palliative Care Unit Tokyo).
6. Roit I, Brostoff J, Male D. Immunology. London: Mosby Eds.; 2008.
7. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology. Edinburgh: Cambridge University Press; 2013.
8. McKay GA, Walters RM. Clinical Pharmacology and Therapeutics. Oxford: Wiley-Blackwell; 2013.