

ARTYKUŁ ORYGINALNY/ORIGINAL PAPER

Otrzymano/Submitted: 06.09.2013 • Poprawiono/Corrected: 16.09.2013 • Zaakceptowano/Accepted: 18.09.2013

© Akademia Medycyny

Zastosowanie oksykodonu w terapii przeciwbólowej u chorych leczonych w Oddziale Intensywnej Terapii (OIT)***The use of oxycodone for intensive care pain relief*****Urszula Zielińska-Borkowska, Anna Rupniewska-Ładyko, Małgorzata Malec-Milewska**

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa

**Streszczenie**

Wstęp. Celem pracy było przedstawienie efektów zastosowania oksykodonu u pacjentów w Oddziale Intensywnej Terapii. **Material i metody.** Badaniem objęto 30 chorych, u których podawano oksykodon dożylnie lub podskórnie w dawce 5-10 mg, co 4 godziny. Pacjenci otrzymujący oksykodon należeli do dwóch grup: do pierwszej grupy zaliczono chorych po zabiegach operacyjnych (22 chorych). Do drugiej grupy należeli chorzy, u których nie wykonywano zabiegów operacyjnych, natomiast wymagali leczenia bólu (8 chorych). **Wyniki.** U wszystkich 30 chorych, u których w terapii bólu zastosowano oksykodon, obserwowano zadawalającą kontrolę bólu. Przez cały okres obserwacji natężenie bólu nie przekraczało 3 punktów w skali numerycznej NRS. U 6 chorych w trakcie terapii wystąpiły nudności, u 2 wymioty wymagające zastosowania leków. U żadnego chorego nie obserwowano spadków saturacji krwi. **Wnioski.** Oksykodon jest skutecznym lekiem przeciwbólowym, bezpiecznym dla pacjentów w ciężkim stanie ogólnym. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 279-284.*

Słowa kluczowe: oksykodon, nalokson, ból pooperacyjny, ból ostry, Oddział Intensywnej Terapii

Abstract

Background. The aim of this study was to evaluate the analgesic effect of oxycodone in the intensive care unit (ICU) patients. **Material and methods.** The population of the study consisted of 30 ICU patients in whom oxycodone was administered subcutaneously or intravenously at the dose of 5-10 mg every 4 hours. Patients were divided in two groups: group one – patients after surgical procedures (22 patients) and group two - patients with no prior surgical treatment, who required professional pain management (8 patients). **Results.** All 30 patients, in whom oxycodone was administered, have observed satisfactory pain relief. Throughout the study period the observed intensity of pain was no greater than 3 points in NRS scale. In 6 patients nausea was noted and treatment - requiring vomiting in 2. No pain-relief – related decrease in oxygen saturation was noted. **Conclusion.** Oxycodone is a powerful and safe analgesic in the treatment of a patient in poor condition. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 279-284.*

Keywords: oxycodone, naloxone, pain management, Intensive Care Unit

Wprowadzenie

Ból (zgodnie z definicją Międzynarodowego Towarzystwa Badania Bólu IASP - *The International Association for the Study of Pain*) jest nieprzyjemnym zmysłowym i emocjonalnym odczuciem towarzyszącym istniejącemu lub zagrażającemu uszkodzeniu [1]. Ból jest jednym z wczesnych sygnałów wskazujących na istnienie procesu chorobowego. Niezależnie od mechanizmu powstania, w jego odczuwaniu mają znaczenie zarówno czynniki obniżające, jak i podwyższające próg bólowy. Intensywność odczuwania bólu jest różna u poszczególnych pacjentów. Ból, który dla jednego pacjenta jest nie do wytrzymania, dla drugiego może być odczuciem do zniesienia [2]. Ból ostry najczęściej kojarzy się z urazem bądź zabiegiem operacyjnym. Przewlekły ból jest odczuwalny z różnym nasileniem przez dłuższy okres. W jego rozwoju podstawową rolę odgrywa postępująca choroba. Przestaje wtedy być objawem ostrzegającym, a staje się niezależnym zespołem wymagającym odrębnego leczenia.

Ból jest przyczyną:

- lęku prowadzącego do bezsenności i depresji, a także do dyskomfortu, zmęczenia i izolacji;
- upośledzenia oddychania, które w konsekwencji może być przyczyną zapalenia płuc;
- niedotlenienia, które może prowadzić do zawału mięśnia serca;
- zastoju w krążeniu żylnym predysponującym do wystąpienia zakrzepicy żył głębokich.

Pacjenci leczeni w OIT są szczególną grupą chorych, dla której prawidłowa terapia bólu ma pierwszorzędne znaczenie. Chorzy, oprócz wielospecjalistycznej fachowej pomocy, wymagają często stosowania inwazyjnych metod monitorowania, bolesnych zabiegów diagnostycznych, leczniczych i rehabilitacyjnych. Wybór metody leczenia bólu jest uwarunkowany stanem klinicznym, występowaniem chorób towarzyszących, przede wszystkim wydolnością poszczególnych narządów i układów. Konsekwencją stanu klinicznego mogą być zaburzenia wchłaniania, metabolizmu, eliminacji i wydalania leków. Bardzo ważnym elementem są interakcje między lekami stosowanymi w terapii, a lekami przeciwbólowymi. Kolejną trudnością w farmakoterapii bólu w tej grupie pacjentów jest często brak możliwości uzyskania oceny nasilenia dolegliwości w rutynowo stosowanych skalach NRS (*Numerical Rating Scale*) lub VAS (*Visual Analog Scal*). Uniemożliwia to w praktyce osiągnięcie MSSA

(minimalnego skutecznego stężenia analgetycznego) poprzez miareczkowanie opioidu, a dawkowanie leku trzeba określić empirycznie. Wiąże się to z możliwością nieadekwatnej terapii bólu.

Prawidłowa, a zatem i skuteczna, terapia bólu jest dla pacjentów leczonych w OIT priorytetem [1,3]. Jedną z metod terapii bólu u pacjentów leczonych w oddziale intensywnej terapii jest stosowanie oksykodonu podawanego dożylnie lub podskórnie.

Oksykodon jest silnym lekiem opioidowym. Jest półsyntetyczną pochodną tebainy. Zasadnicze działanie oksykodonu polega na selektywnym pobudzaniu obwodowych i ośrodkowych receptorów μ [4] oraz κ [5]. Działanie poprzez receptory κ czyni go szczególnie przydatnym w leczeniu bólu trzewnego. W tym rodzaju bólu mamy szczególną prezentację receptorów κ , zarówno w obwodowym, jak i w ośrodkowym układzie nerwowym. Siła działania oksykodonu w stosunku do morfiny zależy od drogi podania. Podany *per os* jest dwukrotnie silniejszy od morfiny. Natomiast parenteralne podanie oksykodonu zapewnia tylko nieznacznie większą siłę działania niż morfina (współczynnik dawek ekwiwalentnych wynosi 1:0,7). Biodostępność bezwzględna oksykodonu wynosi 42-87%. Po podaniu dożylnym oksykodon osiąga stężenie maksymalne po 20 minutach. Ulega szybkiej dystrybucji do fazy wodnej (objętość dystrybucji 2,6 L/kg mc). Wiąże się z białkami w 45%. Biologiczny okres półtrwania leku, niezależnie od drogi podania, wynosi od 4 do 6 godzin. Metabolizowany jest głównie w wątrobie, przy udziale układu cytochromu P450 do noroksykodonu, oksymorfonu i noroksymorfonu. Metabolity te ulegają następnie glukuronizacji. Za metabolizm leku odpowiedzialne są głównie enzymy układu CYP3A4 i CYP2D6. Podwójny metabolizm sprawia, że oksykodon wchodzi w małą ilość interakcji farmakokinetycznych z innymi stosowanymi lekami. Wydalanie oksykodonu i jego metabolitów odbywa się głównie przez nerki (jest wydalany również z kałem). Udział metabolitów w całkowitym efekcie farmakodynamicznym jest nieistotny, choć oksymorfon, jeden z metabolitów oksykodonu, ma 14-krotnie wyższe powinowactwo do receptora opioidowego μ niż oksykodon (niewielka ilość tego metabolitu: 2-10% sprawia, że działanie to jest mało istotne klinicznie) [4,5]. Oksykodon przenika przez łożysko. Można go również wykryć w mleku kobiecym. U chorych z niewydolnością wątroby (niezależnie od stopnia niewydolności) obserwowano wyższe stężenie oksykodonu

i noroksykodonu oraz niższe stężenie oksymoronu w osoczu. U chorych z niewydolnością nerek stężenie oksykodonu i jego metabolitów w osoczu jest wyższe. Dlatego też u chorych z ciężką niewydolnością nerek i wątroby lek ten nie jest zalecany. Wyższe stężenie (o około 15%) występuje u pacjentów w wieku podeszłym, ale nie skutkuje to koniecznością modyfikowania dawki leku w tej grupie osób. Wyższe stężenie odnotowano również u kobiet (po podaniu dawki ustalonej na podstawie masy ciała, średnio o 25%) [4,5]. Jednoczesne stosowanie oksykodonu i cymetydyny nie powinno istotnie wpłynąć na wytwarzanie noroksykodonu. Wytwarzanie oksymorfonu, a więc metabolitu oksykodonu, zmniejsza chinidyna. Nie ma to jednak istotnego wpływu na farmakodynamikę oksykodonu. Jednoczesne podawanie worykonazolu (inhibitor enzymatyczny) i oksykodonu zwiększa stężenie oksykodonu w osoczu, natomiast jednoczesne podawanie ryfampicyny (induktor enzymatyczny) i oksykodonu zmniejsza stężenie oksykodonu w osoczu. Wyżej wymienione leki stosuje się w zakażeniach zagrażających życiu lub gdy czynnikiem etiologicznym są szczepy wielooporne.

Oksykodon jest zalecany do terapii bólu o różnym nasileniu, od umiarkowanego do silnego, szczególnie w przypadku bólu o charakterze trzewnym. Z opublikowanych badań wynika, że stosowanie oksykodonu może zapewnić lepszą analgezję w stosunku do innych leków opioidowych. Lek, podobnie jak inne opioidy, może powodować działania niepożądane, jak: sedacja, nudności, wymioty, zaparcia, depresja oddechowa, jednak w mniejszym stopniu, ponieważ działa również na receptory κ [5-10]. W terapii wykorzystuje się przede wszystkim jego właściwości przeciwbólowe, przeciwłękowe, przeciwkaszlowe i uspokajające.

Innymi cennymi właściwościami oksykodonu są:

- ośrodkowe działanie przeciwbólowe powoduje głównie aktywny lek;
- rzadziej niż morfina powoduje halucynacje, wymioty i sedację;
- w mniejszym stopniu wpływa na perystaltykę jelit;
- w większym stopniu przenika przez barierę krew-mózg, co zbliża go bardziej do leków typowo lipofilnych, jak fentanyl;
- nie wykazuje działania immunosupresyjnego;
- może być skuteczną alternatywą dla chorych nietolerujących morfiny;
- może być również skuteczną alternatywą dla chorych, u których morfina nie zapewnia skutecznej analgezji [10,11].

Ponadto oksykodon wykazuje skuteczność również w leczeniu bólu neuropatycznego oraz bólu niedokrwiennego, gdzie jego skuteczność porównywalna jest do bupiwakainy podawanej zewnątrzoponowo [10,11].

Materiał i metody

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Leczenia Bólu, w szpitalu SPSK CMKP im W. Orłowskiego zostały zmienione zasady terapii bólu pooperacyjnego. Realizując wytyczne ograniczono stosowanie petydyny w bólu pooperacyjnym, a włączono nowy lek przeciwbólowy w iniekcjach, zawierający oksykodon. Oksykodon znalazł swoje miejsce w leczeniu bólu również w oddziale intensywnej terapii.

W latach 2012/2013 (rok kalendarzowy) u 30 chorych leczonych w OIT zastosowano oksykodon w terapii przeciwbólowej. Oksykodon podawano parenteralnie (i.v. lub s.c.) w dawce 5-10 mg, co 4 godziny. Wskazania do podania oksykodonu i przeciwskazania do zastosowania innych metod leczenia bólu przedstawia tabela I.

Pacjenci otrzymujący oksykodon należeli do dwóch grup. Do pierwszej grupy zaliczono chorych po zabiegach operacyjnych, których stan kliniczny był wskazaniem do rozszerzonego monitorowania w OIT (22 chorych) Natomiast do drugiej grupy należeli chorzy, u których nie wykonywano zabiegów operacyjnych, natomiast wymagali leczenia bólu (8 chorych).

Wyniki

U wszystkich 30 chorych, u których w terapii bólu zastosowano oksykodon, uzyskano zadawalającą kontrolę bólu. Przez cały okres obserwacji natężenie bólu nie przekraczało 3 punktów w skali numerycznej NRS. U 6 chorych w trakcie terapii wystąpiły nudności, u 2 wymioty wymagające zastosowania leków. U żadnego chorego nie występowały epizody desaturacji. Innych objawów niepożądanych nie obserwowano.

Dyskusja

Dolegliwości bólowe w grupie pacjentów leczonych oksykodonem po operacji można podzielić na trzy okresy. Bezpośredni okres pooperacyjny, trwający zazwyczaj od jednego do kilku dni, zależy od dużej mierze od zakresu operacji i stosowanej techniki. Przewidywany poziom natężenia bólu wynosi w tym

Tabela I. Zastosowanie oksykodonu u chorych leczonych w OIT
 Table I. The use of oxycodone in the intensive care unit patients

L.p.	Zabieg operacyjny/ rozpoznanie	Przeciwwskazania do innej metody/ inne	Dawka iv. [mg]	Liczba chorych
1	Laparotomia	Zaburzenia krzepnięcia, małopłytkowość.	5-10	7
2	PZT, stan po splanchnectomii	Nieskuteczna terapia innymi preparatami opioidowymi	10	2
3	Laparotomia z powodu <i>Ca recti</i>	Brak zgody na ZO.	10	5
4	Stan po rękawowej resekcji żołądka	Otyłość olbrzymia, BMI > 50, obturacyjny bezdech senny.	15	2
5	Laparotomia z powodu niedrożności	Zaburzenia krzepnięcia.	10	5
6	Operacja plastyczna w jamie ustnej	Chora wymagała 24-godzinnej wentylacji.	10	1
7	Zmiany zwyrodnieniowe stawów biodrowych	Chory z POChP, wentylowany mechanicznie, rehabilitowany.	10	1
8	Ostre zapalenie trzustki	Terapia po zaprzestaniu wlewu do ZOo.	10	6
9	Złamanie kości udowej	Brak możliwości założenia ZO.	2,5	1

okresie najczęściej więcej niż 6 wg skali NRS lub VAS [13]. Dwa pozostałe okresy to okres zdrowienia i rehabilitacji. Źródłem bólu ostrego po zabiegu operacyjnym jest impulsacja nocyceptywna z uszkodzonych tkanek i narządów do ośrodkowego układu nerwowego modulowana przez zjawiska sensytyzacji obwodowej i ośrodkowej. Należy przy tym uwzględnić występowanie bólu podstawowego, obecnego w bezruchu i „innego” związanego z procedurami terapeutycznymi i pielęgnacją chorego [14].

Oksykodon podawano pacjentom dożylnie lub podskórną po zabiegach operacyjnych w obrębie klatki piersiowej i jamy brzusznej, które wykonywane były techniką laparoskopową. Ten rodzaj techniki operacyjnej zmniejsza nie tylko ryzyko powikłań okołoperacyjnych, ale także powoduje mniejsze dolegliwości bólowe. Niemniej jednak część chorych wymaga konwersji do metody otwartej. W zależności od rozpoznania i możliwości wykonania zabiegu, przeprowadzane są w naszym ośrodku również operacje metodami klasycznymi. Bez względu na technikę zabiegu w pierwszych dobach po operacji impulsacja nocyceptywna z okolicy operowanej jest bardzo duża i wymaga stosowania silnych leków przeciwbólowych. Obecnie rekomendowane wytyczne leczenia bólu zalecają podawanie leków do przestrzeni zewnątrzoponowej jako metodę najbardziej optymalną [13]. Jednak w pewnych określonych sytuacjach klinicznych (szeroko rozumiane zaburzenia krzepnięcia, przyjmowanie leków przeciwkrzepliwych, sepsa, brak zgody pacjenta) nie jest możliwe zastosowanie tej drogi podawania leków. Alternatywą jest podawanie opioido-

wych leków przeciwbólowych dożylnie lub podskórną. Po zabiegach operacyjnych w obrębie jamy brzusznej istotną składową dolegliwości bólowych jest składowa trzewna. Szereg badań doświadczalnych i prac klinicznych wskazuje na decydującą rolę receptorów κ w patogenezie bólu trzewnego [5,7-9]. Są one zlokalizowane na zakończeniach nerwowych zakończeń nerwów czuciowych w obrębie jelit i rogach grzbietowych rdzenia kręgowego [6,15]. W mechanizmie działania oksykodonu istotną rolę odgrywają receptory opioidowe typu κ [16]. Z tego powodu wybór oksykodonu wydaje się być trafny [5,14]. Lokalizacja bólu trzewnego jest zwykle trudna do określenia. Ponadto ból trzewny może być przenoszony do innych obszarów. Często ból trzewny, nawet o niezbyt dużym nasileniu, może być bardzo uciążliwy dla chorego i trudniejszy do zaakceptowania i leczenia niż ból o innej lokalizacji i charakterze [10].

Wśród chorych leczonych w oddziale intensywnej terapii stosowano oksykodon po laparotomiach wykonywanych metodą klasyczną, operacjach laparoskopowych oraz po zabiegach rekonstrukcyjnych w obrębie twarzoczaszki. U pacjentów operowanych metodami klasycznymi przeciwwskazaniem do założenia cewnika zewnątrzoponowego były głównie zaburzenia krzepnięcia i brak zgody pacjenta. Natomiast w chirurgii głowy znieczulenie regionalne nie jest możliwe do zastosowania. W leczeniu bólu u wymienionych pacjentów zastosowano oksykodon podawany drogą pozajelitową (i.v. lub s.c.).

Metoda podawania leku w pierwszej dobie polegała na jednorazowym podaniu 10 mg leku dożylnie w postaci bolusa (w stężeniu: 1 mg w 1ml roztworu

0,9% NaCl, z szybkością 2 mg/min) i kontynuowanie terapii w dawce podtrzymującej 5-10 mg, co 4 godziny dożylnie lub w postaci iniekcji podskórnych, przez zaimplantowaną w tkance podskórnej kaniulę 22GA (0,9 x 25 mm).

W kolejnych dobach leczenia chorzy otrzymywali oksykodon w dawce 5-8 mg i.v. lub s.c. co 4 godziny, w połączeniu z metamizolem 1 g co 6 h i.v. lub paracetamolem 1 g i.v. co 6 h. Dzięki skojarzeniu dwóch leków o różnych mechanizmach działania, można było zastosować niższe dawki leku opioidowego, utrzymując jednocześnie skuteczne uśmierzanie bólu, a zmniejszając ryzyko wystąpienia działań niepożądanych.

Jeżeli u chorego konieczne było wykonanie procedur, które zwiększały poziom bólu, takich jak przekładanie, toaleta czy rehabilitacja, dodatkowo podawano 2 mg oksykodonu dożylnie. Ustalenie takiego sposobu dawkowania oparliśmy na wcześniejszych doświadczeniach stosowania leku u chorych przytomnych po operacjach, którzy nie wymagali hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii.

Oksykodon zastosowano również u dwóch pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki po wykonanym zabiegu obustronnej torakoskopowej splanchnectomii. Początkowo pacjenci wymagali podawania leku 10 mg co 4 godziny dożylnie. Po 72 godzinach leczenia można było wprowadzić doustną terapię (oksykodon + nalokson w dawce 20 mg co 12 godzin), uzyskując dobrą kontrolę bólu. Warto zaznaczyć, że w omawianym przypadku chory otrzymywał w przeszłości inne leki przeciwbólowe, w tym morfinę, jednak bez wyraźnego efektu analgetycznego. W piśmiennictwie dotyczącym terapii bólu można znaleźć potwierdzenie, że w przypadku nieskuteczności morfiny, zamiana na oksykodon może poprawić efektywność leczenia [7-9]. Podstawą ustalenia dawki leku (jak wspomniano wcześniej) jest współczynnik dawek ekwiwalentnych morfiny względem oksykodonu na poziomie 1:0,7. Współczynnik ten należy zastosować dokonując modyfikacji dawki w zależności od nasilenia bólu [5,10].

Wszyscy leczeni pacjenci, o ile byli w stanie określić poziom dolegliwości bólowych w skali NRS, nie zgłaszali nasilonych dolegliwości bólowych (NRS 0-3). U dwóch chorych zaobserwowano działania niepożądane w postaci wymiotów. Nie odnotowano przypadku niewydolności oddechowej spowodowanej poopioidową depresją ośrodka oddechowego, wymagającej intubacji i mechanicznej wentylacji.

Oksykodon stosowano również u chorych, których stan kliniczny był wskazaniem do leczenia w warunkach oddziału intensywnej terapii (8 chorych). Ból był u nich nieodłącznym elementem choroby podstawowej. Stosowano oksykodon u chorego z chorobą zwyrodnieniową stawów biodrowych oraz u pacjentki ze złamaniem szyjki kości udowej. Wskazaniem do podania silnego opioidu była nieskuteczna terapia bólu lekami z dwóch niższych stopni drabiny analgetycznej. U pacjenta z zaawansowanymi zmianami zwyrodnieniowymi w stawach biodrowych podanie oksykodonu obniżyło natężenie bólu w skali numerycznej NRS z 8 do 3 punktów w czasie aktywności ruchowej oraz umożliwiło jego rehabilitację i powrót do samodzielności. W przypadku pacjentów z rozpoznaniem ostrym zapaleniem trzustki po zakończeniu podawania leków znieczulenia miejscowego i opioidów drogą dokanałową, kontynuowano terapię stosując oksykodon podskórnie, a następnie drogą doustną, oksykodon w postaci połączonej z naloksonem (20 mg co 12 godzin). Preparat doustny zawierający postać oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu połączony jest z antagonistą receptorów opioidowych - naloksonem. Dzięki takiemu połączeniu nie zostaje istotnie zaburzona perystaltyka jelit, co u pacjentów leczonych w OIT ma szczególne znaczenie. Nie dochodzi do niedrożności przewodu pokarmowego, która i tak może wystąpić z powodu choroby zasadniczej i stanu ogólnego pacjenta. Dodatkowo nalokson jest metabolizowany w wątrobie w około 98% i nie antagonizuje efektu analgetycznego oksykodonu [5,10].

Wnioski

Oksykodon znalazł zastosowanie w leczeniu różnego rodzaju bólu przewlekłego (zwyrodnieniowego, neuropatycznego, niedokrwiennego) i ostrego. Postać oksykodonu do podania parenteralnego najczęściej stosowana jest w lecznictwie zamkniętym w terapii bólu pooperacyjnego. Jego bardzo korzystny profil bezpieczeństwa, skuteczność, brak niekorzystnego działania na układ immunologiczny oraz stosunkowo niewielkie działania niepożądane czynią go dobrą alternatywą w stosunku do leków przeciwbólowych stosowanych w leczeniu prowadzonym u chorych w oddziałach intensywnej terapii. Zastosowanie połączenia oksykodonu z naloksonem dostarcza dodatkowych korzyści wynikających ze znacznego zmniejszenia działań niepożądanych w obrębie przewodu pokarmowego.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Urszula Zielińska-Borkowska

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii CMKP

ul. Czerniakowska 231; 00-416 Warszawa

☎ (+48 22) 584 12 20

✉ oit@szpital-orlowskiego.pl

Piśmiennictwo

1. Korzeniowska K, Szalek E. Ból. *Farm Wsp* 2010;3:9-14.
2. Golec A. Ból psychogeny i psychologiczne aspekty bólu. W: Dobrogowski J, Wordliczek J (red.). *Ból przewlekły*. Kraków: MCKP UJ; 2202. str. 63-65.
3. Złotorowicz M. Analgesodacja – jej rola w leczeniu chorych w OIT. Rola nowego opioidu – remifentanylu. *Post N Med* 2009; 8:581-6.
4. Charakterystyka produktu leczniczego OxyNorm 10 mg/ml.
5. Woron J. Nowe leki w farmakologii bólu ostrego. *Jachranka: Zeszyty naukowe* 2011;52-3.
6. Woron J, Filipczak-Bryniarska J, Dobrogowski J, Wordliczek J. Oksykodon - trafny wybór w farmakoterapii bólu. *Anest Ratow* 2011;5:468-72.
7. 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;105:233-37.
8. Staahl C, Dimcevski G, Andersen S, Thorsgaard N, Christrup L, Arendt-Nielsen L, et al. Differential effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: an experimental pain study. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:383-90.
9. Misiołek H, Białka S, Kucewicz-Czech E. Oksykodon - nowa alternatywa w terapii bólu pooperacyjnego w kardiochirurgii i torakochirurgii. *Kardiochir Torakochir Pol* 2012;1:69-72.
10. Rupniewska-Ładyko A, Malec-Milewska M. Zastosowanie oksykodonu oraz oksykodonu z naloksonem w uśmierzaniu bólu pooperacyjnego. *Jachranka: Zeszyty naukowe* 2012;227-34.
11. Modlińska A, Buss T, Błaszczak F. Oksykodon - słaby czy silny opioid? Opis przypadku. *Onkol Prakt Klin* 2011;7:31-6.
12. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Oksykodon – lek pierwszego rzutu w leczeniu silnego bólu nowotworowego. *Med Paliatyw* 2010;3:123-31.
13. Misiołek H, Mayzner-Zawadzka E, Dobrogowski J, Wordliczek J. Zalecenia 2011 postępowania w bólu ostrym i pooperacyjnym. *Ból* 2011;12(2):9-33.
14. Wordliczek J, Zajączkowska R. Uśmierzanie bólu pourazowego. *Med Prakt Chirurgia* 2013;03:9-16.
15. Riley J, Ross JR, Rutter D, Wells AU, Goller K, du Bois R, et al. 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(1):56-64.
16. Riley J, Eisenberg E, Mueller-Schwefe G, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Oksykodon w leczeniu bólu: przegląd dostępnych danych. *Curr Med Res Opin* 2008;24:175-92.