

OPIS PRZYPADKU/CASE REPORT

Otrzymano/Submitted: 19.08.2015 • Zaakceptowano / Accepted: 03.09.2015

© Akademia Medycyny

Zastosowanie preparatu oksykodonu z naloksonem (Targin®) u chorych z chorobą nowotworową – opis dwóch przypadków***Using the preparation of oxycodone with naloxone (Targin®) in patients with cancer – two cases*****Agnieszka Sękowska^{1,2}**¹ Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii CMKP w Warszawie, Poradnia Leczenia Bólu² II Klinika Ginekologii i Położnictwa CMKP w Warszawie**Streszczenie**

Ocenia się, że ból u chorego z chorobą nowotworową występuje u ponad 50% pacjentów, a w zaawansowanym stadium choroby nawet u 80%. Celem terapii przeciwbólowej jest uzyskanie maksymalnego efektu przeciwbólowego przy jednoczesnym zminimalizowaniu działań niepożądanych. Wśród nich nudności, wymioty, senność i splątanie wykazują tendencje do ustępowania w miarę trwania terapii opioidami, co jest związane z rozwojem tolerancji na te objawy w ciągu 5-7 dni od rozpoczęcia terapii. Natomiast bardzo uciążliwym objawem, na który nie rozwija się tolerancja, jest zaparcie stolca. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 309-314.*

Słowa kluczowe: ból, zaparcia, działania niepożądane, oksykodon/nalokson

Abstract

It is estimated that pain in a patient with neoplastic disease occurs in 50% of patients, in the advanced stages of the disease even 80%. The purpose of analgesic therapy is to obtain maximum analgesic effect while minimizing side effects. Among them, nausea, vomiting, sleepiness and confusion tend to keep clear as far as the duration of opioid treatment, which is associated with the development of tolerance to these symptoms within 5-7 days of starting treatment. In contrast, very troublesome symptom, which does not develop tolerance is constipation. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 309-314.*

Keywords: pain, constipation, side effects, oxycodone-naloxone

Ból u chorego na nowotwór wciąż pozostaje poważnym problemem terapeutycznym. Na nowotwór statystycznie choruje ok. 1% populacji na całym świecie, a częstość występowania bólu u chorych onkologicznych przekracza 50%.

Ból u chorych na nowotwory jest zjawiskiem bardzo złożonym. Wynika przede wszystkim z rozwoju samej choroby nowotworowej, ale może być również skutkiem agresywnego leczenia onkologicznego

(około 59% chorych), może wystąpić u pacjentów wyleczonych z choroby nowotworowej (ok. 33% chorych). Ponieważ pacjenci z chorobą nowotworową żyją coraz dłużej, częściej dochodzi u nich do rozwoju jatrogennych zespołów bólowych, bólów wynikających z wyniszczenia nowotworowego, zmniejszenia skuteczności leków przeciwbólowych z powodu rozwoju tolerancji na opioidy czy też w wyniku interakcji z innymi lekami [1].

Ważnym problem w leczeniu onkologicznym są działania niepożądane związane z zastosowanym leczeniem, co może być dla pacjenta źródłem dodatkowego cierpienia (np. zaparcie, świąd, zawroty głowy, zaburzenia poznawcze).

Podstawowymi czynnikami warunkującymi skuteczność postępowania przeciwbólowego u chorego na nowotwór jest całościowa ocena bólu. Zasadniczy wpływ na skuteczność postępowania przeciwbólowego ma rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego, trzewnego, kostnego, przebijającego, proceduralnego oraz uwzględnienie sfery psychicznej chorego [1].

Leczenie bólu u chorego z nowotworem opiera się na wypracowanych ponad 25 lat temu standardach Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) oraz rekomendacjach Europejskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej (EAPC) z 2012 r. i składa się z szeroko dostępnych farmakologicznych, niefarmakologicznych oraz inwazyjnych metod terapii bólu [1].

Opis przypadku 1

62-letnia pacjentka została skierowana do Poradni Leczenia Bólu w lutym 2015 roku z rozpoznaniem: nowotwór trzustki, uogólniona choroba nowotworowa.

Pierwsze dolegliwości bólowe pojawiły się w październiku 2014 roku. Po wstępnej diagnostyce obrazowej (usg, tomografia komputerowa) zdecydowano o przeprowadzeniu laparotomii zwiadowczej (12.2014 r.), w której stwierdzono guz na granicy głowy i trzonu trzustki, obejmujący naczynia kręzkowe górne oraz dwie zmiany metastatyczne w wątrobie. Wykonano cholecystektomię oraz pobrano wycinki z wątroby. Z powodu silnych dolegliwości bólowych wykonano neuroлизę trzewną (12.2014) z dość dobrym, ale krótkotrwałym efektem analgetycznym. W chwili przyjęcia do Poradni Leczenia Bólu pacjentka zgłaszała silne dolegliwości bólowe oceniane w skali NRS (numerical rating scale) na 5-6, zaostrzeniami do NRS 8. Ból był stały (nacisk, rozpieranie) zaostrzeniami (ból kolkowy), obejmował nadbrzusze, promieniował do kręgosłupa, bardziej po stronie prawej. Do chwili przyjęcia w Poradni Leczenia Bólu pacjentka otrzymywała fentanyl 50 µg/h (Durogesic®), a ratunkowo przyjmowała metamizol w dawce po 500 mg (Pyralgin®) do 4 razy/dobę oraz drotawerynę 80 mg (No-Spa forte®) do 2 razy/dobę; była w trakcie chemioterapii, którą znosiła dość dobrze.

W wywiadzie: refluks żołądkowo-przełykowy,

utrata wagi ciała (45kg; schudła 6 kg od 10.2014), zaparcia, okresowo nudności.

Leki przyjmowane na stałe: IPP 20 (1 x 20 mg), famogast 20 mg (1 x 20 mg), laktuloza (45 ml/dobę).

Na podstawie wywiadu oraz badania klinicznego rozpoznano:

- ból trzewny,
- ból neuropatyczny,
- zaparcia,
- nudności,
- utratę wagi ciała.

Z powodu niezadawalającego efektu analgetycznego zaproponowano chorej zmianę terapii. Zalecono zmniejszenie dawki fentanylu do dawki 25 µg/h (Durogesic®) oraz równoległe włączenie oksykodonu z naloksonem (Targin®) w dawce 2 razy po 10/5 mg, dołączono także pregabalinę w dawce 2 razy 75 mg (Lyrica®), octan megestrolu (Megace®) 600 mg/dobę, utrzymano laktulozę. Zalecono objawowe leczenie nudności (metoklopramid: 3 x 10 mg do 5 dni, ondansetron: 2 x 8 mg do 5 dni).

Po tygodniu obserwacji pacjentka zgłosiła znaczną ulgę w dolegliwościach bólowych (NRS 2-3), zmniejszenie zapać i nudności. Po kolejnych 10 dniach ustalono zapotrzebowanie na oksykodon z naloksonem na 2 x 20/10 mg, odstawiono fentanyl, utrzymano pregabalinę w dawce 2 x 75 mg. Znacznie zmniejszyło się również zapotrzebowanie na leki przeciwwymiotne oraz laktulozę. Po dwóch miesiącach zwiększono dawkę oksykodonu z naloksonem na 2 x 20/10 mg +10/5 mg oraz dołączono ratunkowo oksykodon w roztworze doustnym w dawce do 4 x 10 mg (Oxynorm®).

Do chwili obecnej pacjentka na zalecanych dawkach leków czuje się dobrze.

Podstawowym problemem, z którym zgłosiła się pacjentka do Poradni Leczenia Bólu, było ustalenie skutecznego leczenia przeciwbólowego oraz leczenia zapać i okresowo występujących nudności w przebiegu rozsianego procesu nowotworowego z punktem wyjścia z trzustki.

Wyboru terapii lekiem opioidowym w praktyce klinicznej dokonuje się uwzględniając czynniki dotyczące pacjenta (rodzaj bólu, ocena natężenia bólu, choroby towarzyszące, wywiad na temat dotychczasowego sposobu leczenia i jego skuteczności) oraz właściwości farmakokinetyczne i farmakodynamiczne samego leku. Uważa się, że powinowactwo opioidu do poszczególnych typów receptorów opioidowych może mieć znaczenie w indukowaniu analgezji,

czego przykładem jest oksykodon, który ze względu na swoje wyjątkowe powinowactwo do receptorów kappa może być przydatny szczególnie w bólu pochodzenia trzewnego. Indywidualne zapotrzebowanie pacjenta na opioidy jest znacznie zróżnicowane, stąd konieczność miareczkowania odpowiedniej, skutecznej i bezpiecznej dawki leku. Miareczkowanie pozwala na ustalenie optymalnej dawki leku dla danego pacjenta tj. uzyskanie ulgi w dolegliwościach przy akceptowalnych objawach niepożądanych. Indywidualne różnice zależą od wieku, płci, czynników psychologicznych i rodzaju bólu [1].

Przykładem bólu trzewnego są dolegliwości w przebiegu nowotworu trzustki rozpoznanego u prezentowanej pacjentki. Zazwyczaj ból ma bardzo silne natężenie i związany jest z zaburzeniami w odpływie soku trzustkowego, naciekiem tkanki łącznej i naczyń, a także uciskiem splotu trzewnego. Ból może mieć różną lokalizację, w zależności od umiejscowienia guza. I tak guz umiejscowiony w głowie trzustki daje dolegliwości zwykle odczuwane w nadbrzuszu, nieco w prawo od linii pośrodkowej, guz trzonu - ból odczuwany jest zwykle w linii pośrodkowej a guz ogona - dolegliwości odczuwane są zwykle w lewym nadbrzuszu i w tylnej okolicy międzybrowowej, po stronie lewej. Ból może nasilać się w pozycji leżącej, stąd chorzy często przyjmują pozycję siedzącą z pochyleniem do przodu.

Rozpoznanie bólu trzewnego u pacjentki i włączenie opioidu o udowodnionej skuteczności w tym rodzaju bólu przyniosło znaczne zmniejszenie dolegliwości bólów [2].

Istotne w procesie ustalenia skutecznej terapii u chorej z guzem trzustki było rozpoznanie dodatkowego rodzaju bólu neuropatycznego.

Łączne zastosowanie leku opioidowego i adjuwantu (pregabalina) pozwoliło uzyskać zadawalający efekt analgetyczny przy niewielkich dawkach obu leków. Kolejnym problem zgłaszanym przez pacjentkę były zaparcia, które pacjentka łączyła z zastosowaniem opioidu (fentanyl).

Zaparcie definiuje się jako zmniejszenie częstości wypróżnień (poniżej 3/tydzień) lub zgłaszane przez pacjenta objawy, takie jak: trudności w oddawaniu stolca, oddawanie twardego stolca, oddawanie stolca z wysiłkiem, poczucie niepełnego wypróżnienia [3].

Problem zaparcia dotyczy ok. 40-80% pacjentów leczonych opioidami. Zaparcie stolca jest jednym z elementów szerszego zespołu zaburzeń funkcji jelit wywołanych opioidami (opioid induced bowel dysfunction

- OIBD). Wynika on z mechanizmu działania tych leków - pobudzenie receptorów opioidowych w ścianie jelita prowadzi do zahamowania ruchów perystaltycznych, zmniejszenia motoryki jelit, spowolnienia opróżniania żołądka, zwiększenia napięcia zwieraczy odbytu i zwiększenia absorpcji wody z mas kałowych.

W populacji chorych z chorobą nowotworową najczęstszą przyczyną zaparcia są leki opioidowe. Należy jednak podkreślić, że istnieje wiele leków i sytuacji klinicznych o działaniu zaparciotwórczym. Wśród przyczyn należy wymienić: niedostateczne przyjmowanie posiłków i płynów, unieruchomienie i mała aktywność fizyczna oraz choroby dodatkowe (cukrzyca, mocznica, niedoczynność tarczycy, choroba Parkinsona, choroby jelit). Do leków powodujących zaparcie należą: leki zobojętniające kwas solny, suplementy żelaza i wapnia, leki przeciwwymiotne, przeciwhistaminowe, rozkurczowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, które są często stosowane u pacjentów onkologicznych [3].

U przedstawionej pacjentki analgetykiem z wyboru, ze względu na występowanie bólu i zaparcia, pozostawał oksykodon z naloksonem ze względu na możliwość ograniczenia do minimum wpływu leku opioidowego na funkcjonowanie przewodu pokarmowego, a także możliwość ograniczenia stosowania leków przeciwszcząjących.

W badaniach eksperymentalnych i klinicznych wykazano, że połączenie oksykodonu z naloksonem przynosi taki sam efekt analgetyczny jak oksykodon, jednocześnie dodatek naloksonu zmniejsza istotnie ryzyko powikłań ze strony przewodu pokarmowego. Nalokson wchłania się z przewodu pokarmowego, blokując wcześniej receptory opioidowe w ścianie przewodu pokarmowego, następnie około 97% leku podlega intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu, dzięki czemu nalokson nie antagonizuje analgezji na poziomie OUN [3].

Opis przypadku 2.

43-letnia pacjentka została skierowana do Poradni Leczenia Bólu z rozpoznaniem: rozsiany proces nowotworowy w przebiegu mięsaka kości. Choroba nowotworowa została rozpoznana w 2000 r. Podjęto wówczas leczenie operacyjne (usunięcie guza z kości nadgarstka ręki prawej) oraz chemioterapię. Od 2000 r. chora pozostaje pod opieką Instytutu Onkologii, gdzie była kilkakrotnie operowana (operacje kończyny górnej, operacja guza przerzutowego mózgu – 2011 r.).

W ostatnich badaniach obrazowych (tomografia komputerowa - 06.2014, scyntygrafia układu kostnego - 09.2014) stwierdzono uogólnione zmiany przerzutowe do żeber, kości udowej prawej, biodra prawego, wątroby, płuc; stan po kompresyjnym, patologicznym złamaniu trzonu L4.

Pacjentka została skierowana do Poradni Leczenia Bólu w październiku 2014 r. z powodu nasilenia dolegliwości bólowych. Ból obejmował nadbrzusze, podbrzusze po stronie prawej z promieniowaniem wzdłuż żeber do kręgosłupa i do kończyny dolnej prawej. Dolegliwości miały cechy bólu ostrego, napadowego, rwącego, rozrywającego, kłującego oraz drętwienia. W skali NRS pacjentka oceniła ból na 6-7, a zaostrzenia na NRS 10.

W wywiadzie: naciśnienie tętnicze, zapalenie błony śluzowej żołądka, utrata wagi ciała, bóle brzucha, zaparcia.

Leki przyjmowane na stałe: enarenal 5 mg, IPP 20 (1 x 20 mg), laktuloza (45 ml/dobę).

Na podstawie wywiadu oraz badania klinicznego rozpoznano:

- ból kostny
- ból neuropatyczny
- zaparcia
- bóle brzucha
- nudności.

Do chwili przyjęcia w Poradni Leczenia Bólu otrzymywała: tramadol 100 mg 1 x dziennie (Tramal retard 100 mg®) oraz ketoprofen 100 mg 2 x dziennie (Ketonal forte®). Wg pacjentki leki te dobrze znosiły wcześniejsze dolegliwości bólowe.

Zalecono zwiększenie dawki tramadolu od 200 mg/dobę do maksymalnej dawki 400 mg/dobę, ratunkowo zlecono tramadol z paracetamolem 37,5/325 4 x dziennie, włączono adjuwant - pregabalinę (Lyrica®) w dawce 2 x 75 mg. W związku z dolegliwościami gastrycznymi odstawiono ketoprofen.

Z powodu bardzo szybko narastających dolegliwości bólowych (NRS 8-9), pomimo osiągnięcia dawki maksymalnej tramadolu, zaproponowano zmianę tramadolu na oksykodon (OxyContin®) w dawce 2 x 10 mg. Ból nieco się zmniejszył, ale pacjentka zgłosiła narastający problem z wypróżnieniem.

Równocześnie zaobserwowano pogorszenie stanu ogólnego pacjentki, a w wykonanej tomografii komputerowej (02.2015 r.) stwierdzono progresję choroby - znacznie zwiększyła się ilość oraz wielkość zmian przerzutowych w płucach, wątrobie i struktu-

rach kostnych.

Z powodu niezadawalającego efektu analgetycznego oraz silnych zaparć zaproponowano chorej kolejną zmianę terapii. Włączono oksykodon z naloksonem (Targin®) w dawce 2 x 10/5 mg a następnie 2 x 20/10 mg, zwiększono pregabalinę do dawki maksymalnej 2 x 150 mg, dołączono amitryptylinę w dawce 1 x 25 mg, zwiększono IPP do dawki 1 x 40 mg, utrzymano laktulozę.

Po dwóch tygodniach obserwacji pacjentka zgłosiła znaczną ulgę w dolegliwościach bólowych (NRS 1-2), zmniejszenie zaparć i nudności. Pacjentka była pod opieką Poradni Leczenia Bólu do końca maja 2015 r. i na zalecanych dawkach leków czuła się dobrze.

Głównym problemem, z którym zgłosiła się pacjentka do Poradni Leczenia Bólu, było ustalenie skutecznego leczenia zespołu bólowego spowodowanego rozsianym procesem nowotworowym w przebiegu mięsaka kości.

Zmiany nowotworowe w kościach są jedną z najczęstszych przyczyn dolegliwości bólowych występujących u chorych na nowotwory. Pierwotne nowotwory kości (np. mięsak kości) są rzadkie, stanowią zaledwie około 1% wszystkich nowotworów człowieka.

Większość chorych (ok.70%) w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej ma natomiast rozpoznane przerzuty do kości. Ból kostny spowodowany przerzutami pierwotnego raka jest pierwszym objawem choroby nowotworowej u 15-20% pacjentów. Dolegliwości mają charakter mieszany receptorowo-neuropatyczny. Mechanizm powstawania bólu kostnego związanego z przerzutami do kości jest złożony i dynamiczny, a wywołują go czynniki zarówno mechaniczne (naciekanie okostnej, korzeni nerwowych, nerwów i splotów), jak i chemiczne (prostaglandyny, cytokiny prozapalne). Pod wpływem cytokin (m.in. czynnik wzrostu nerwu – NGF) może dochodzić do patologicznego rozkrzewienia nerwów w kościach, co powoduje, że ból kostny bardzo wcześnie nabiera komponentu neuropatycznego. Farmakoterapia bólu kostnego prowadzona jest w oparciu o trójstopniową drabinę analgetyczną. Lekami z wyboru są NLPZ i opioidy, a ze względu na charakter neuropatyczny również gabapentynoidy. W wybranych sytuacjach klinicznych należy rozważyć włączenie bifosfonianów i glikokortykosteroidów [4].

U przedstawianej pacjentki rozpoznano pełnoobrazowy ból kostny (ból receptorowo-neuropatyczny), o bardzo dynamicznym przebiegu i dużym nasileniu.

Taki stan pacjentki wymagał szybkiego wymiaręczkowania zapotrzebowania na silny lek opioidowy oraz dołączenia dwóch leków adjuwantowych.

Kolejnym dyskomfortem zgłaszanym przez pacjentkę były zaparcia, które znacznie nasiliły się po zwiększeniu dawki tramadolu do 400 mg/dobę, utrzymały się po zmianie leczenia na oksykodon i nie poddawały się leczeniu lekami przeczyszczającymi oraz dietą. Problem zaparcia stolca został wyczerpująco omówiony w opisie pierwszej pacjentki. Również u tej chorej, po zastosowaniu oksykodonu z naloksonem uzyskano zadowalający efekt analgetyczny oraz znaczne zmniejszenie działań niepożądanych, przede wszystkim zaparcie.

Skobarzenie oksykodonu z naloksonem w ustalonym stosunku 2:1 jest opcją terapeutyczną łączącą siłę analgetyczną oksykodonu, z obecnością naloksonu (czystego antagonisty receptorów μ). Oksykodon ze względu na powinowactwo do receptorów μ i κ ma udowodnioną skuteczność w bólach trzewnych, neuropatycznych i somatycznych. Nalokson działając selektywnie na receptory opioidowe w ścianie jelita, uniemożliwia połączenie oksykodonu z receptorami opioidowymi w jelicie, co przeciwdziała i redukuje występowanie poopiodowych zaburzeń funkcji jelit.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa połączenia oksykodonu z naloksonem w postaci tabletek Prolonged Release (PR) u chorych z przewlekłym bólem nowotworowym o umiarkowanym i silnym natężeniu przeprowadzono w populacji 185 chorych, w randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślełą próbą, w którym komparatorem był sam oksykodon. Oceniano dawki do 120 + 60 mg oksykodonu z naloksonem i do 120 mg na dobę samego oksykodonu [5]. Podczas czterotygodniowej obserwacji odnotowano porównywalny efekt analgetyczny w obu grupach natomiast przyjmowanie leku Targin® przyniosło wyraźną korzyść w zakresie redukcji zaparcie: różnica w zmianie Indeksu Czynności Jelit (BFI) = -11,14 - istotna statystycznie ($p < 0,01$) i klinicznie. Bezpieczeństwo i skuteczność preparatu oksykodonu z naloksonem PR w terapii długoterminowej oceniano w fazie przedłużonej badania z udziałem 128 chorych. Pacjenci stosowali dawki dobowe oksykodonu z naloksonem do 120 + 60 mg na dobę [6]. Średnie natężenie bólu, oceniane na podstawie kwestionariusza BPI-SF w 24-tygodniowym okresie obserwacji było stabilne i utrzymywało się na niskim poziomie, w zakresie funkcji jelit chorzy przyjmujący w podstawowym badaniu Targin® utrzymali

poprawę uzyskaną w 4-tygodniowej fazie podstawowej ocenianej na podstawie Indeksu Czynności Jelit (BFI) oraz samooceny pacjenta. U chorych przyjmujących w podstawowym badaniu OxyContin® po zmianie na Targin® doszło do poprawy czynności jelit i redukcji objawów zaparcia. Z kolei w badaniu obserwacyjnym wśród pacjentów z bólem o różnej etiologii niestosujących uprzednio opioidów porównano skuteczność przeciwbólową Targin® (średnia dawka dobową w przeliczeniu na morfinę – 56 mg) z innymi silnymi opioidami (morfina, hydromorfon, buprenorfina i fentanyl – średnia dawka dobową w przeliczeniu na morfinę 57 mg na dobę). Obserwacja trwała do 6 tygodni. Uzyskano statystycznie istotną, lepszą kontrolę bólu w grupie stosującej Targin® w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej stosujących inne silne opioidy (redukcja natężenia bólu o 51,4% vs. 28,5%; $p = 0,0001$). Ponadto w grupie stosującej połączenie oksykodonu z naloksonem pacjenci zgłaszali większą poprawę jakości życia i mniej działań niepożądanych [7].

Wnioski

1. Podstawowymi czynnikami warunkującymi skuteczność postępowania przeciwbólowego u chorego na nowotwór jest całościowa ocena bólu.
2. Zasadniczy wpływ na skuteczność postępowania przeciwbólowego ma rozpoznanie i leczenie bólu neuropatycznego, trzewnego, kostnego, przebijającego, proceduralnego oraz uwzględnienie sfery psychicznej chorego.
3. Stosowanie opioidów wymaga prewencji i leczenia działań niepożądanych - w szczególności dotyczy to zaparcia, a także nudności i wymiotów.
4. Jeśli działania niepożądane są niezadawalająco kontrolowane, należy rozważyć zmniejszenie dawki opioidu i dodanie innych leków przeciwbólowych, zastosowanie metod nefarmakologicznych, modyfikację w zakresie leków łagodzących dane działania niepożądane lub zamianę na inny opioid.
5. Indywidualne zapotrzebowanie pacjenta na opioidy jest znacznie zróżnicowane, stąd konieczność miareczkowania odpowiedniej, skutecznej i bezpiecznej dawki leku. Miareczkowanie pozwala na ustalenie optymalnej dawki leku dla danego pacjenta tj. uzyskanie ulgi w dolegliwościach przy akceptowalnych objawach niepożądanych.

6. Połączenie oksykodonu z naloksonem jest skutecznym wyborem w leczeniu bólu o mieszanym charakterze nocyceptywnym i neuropatycznym i wykazuje jednocześnie działanie przeciwpapierowe.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

✉ Agnieszka Sękowska
Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny
im. Prof. W. Orłowskiego CMKP
ul. Czerniakowska 231; 00-416 Warszawa
☎ (+48 22) 625 02 53
✉ asekosia@poczta.onet.pl

Piśmiennictwo

1. Krajnik M, Sobański P. Standardy leczenia bólu w chorobie nowotworowej: drabina analgetyczna, miareczkowanie opioidów i postępowanie w przypadku działań niepożądanych analgetyków opioidowych. W: Chory na nowotwór - kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J. Warszawa: Medical Education; 2013.
2. Leppert W. Ból trzewny u chorych na nowotwory. W: Chory na nowotwór - kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J. Warszawa: Medical Education; 2013.
3. Leppert W, Dzierżanowski T, Stachowiak A, Ciałkowska-Rysz A. Zaparcie stolca u chorych na nowotwory – zalecenia postępowania Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. *Med Paliat* 2014;6(3):117-26.
4. Filipczak-Bryniarska I, Rucińska M, Bryniarski K, Woron J, Wordliczek J. Ból kostny. W: Chory na nowotwór - kompendium leczenia bólu. Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J. Warszawa: Medical Education; 2013.
5. Ahmedzai S, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, Leyendecker P, Hopp M. A randomized, double-blind, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged release tablets in patients with moderate to severe pain. *Palliative Med* 2011;26(1):50-6.
6. Ahmedzai S, Leppert W, Janecki M, Pakosz A, Lomax M, Duerr H i wsp. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. *Supp Care Cancer* 2014. DOI 10.1007/s00520-014-2435-5.
7. Hesselbarth S, Hermanns K, Oepen P. Prolonged release oxycodone/naloxone in opioid naive patients – subgroup analysis of a prospective observational study. *Expert Opin Pharmacother* 2014;16(4):1-8.