

Aleksandra Modlińska

Zakład Medycyny Paliatywnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

Zaparcia indukowane opioidami w bólu przewlekłym — praktyczne aspekty zastosowania połączenia oksykodonu z naloksonem

Streszczenie

Z powodu bólu przewlekłego cierpi wiele milionów ludzi. Coraz większa jest wiedza na temat zasad jego łagodzenia i coraz szerszy zasób stosowanych leków. Ich stosowanie, zwłaszcza w przypadku opioidów, wiąże się z ryzykiem wystąpienia skutków ubocznych. Bardzo nasilone działania niepożądane mogą być nawet powodem rezygnacji z analgetyków, mimo że osiągnięto pożądaną efekt przeciwbólowy. Częstym działaniem ubocznym są poopioidowe zaburzenia funkcji jelit (OIBD, *opioid induced bowel dysfunction*), w tym trudne do kontrolowania zaparcia (OIC, *opioid induced constipation*). W tej sytuacji powszechnie stosowane leki przeczyszczające bywają zwykle mało efektywne. Skuteczność wzrasta jednak istotnie w przypadku zastosowania takich środków, których działanie opiera się na patofizjologicznych mechanizmach OIBD. Dodanie naloksonu do oksykodonu prowadzi do ograniczenia OIBD (a więc i OIC) przez blokowanie wiązania opioidu na receptorach obwodowych w ścianie jelit.

Nalokson jest obwodowym antagonistą opioidowym, który po podaniu doustnym nie znosi działania przeciwbólowego opioidów. Połączenie oksykodonu z naloksonem jednocześnie zapobiega więc zaparciom i skutecznie działa przeciwbólowo. Publikacja przedstawia dylematy towarzyszące leczeniu opioidami wobec ryzyka narastania OIBD i OIC. Omówiono aspekty kliniczne zastosowania połączenia oksykodonu z naloksonem w codziennej praktyce. Podkreślono nadrzędny cel opieki paliatywnej, jakim jest poprawa jakości życia chorych, poprzez uzyskanie pożądanego efektu analgetycznego bez nasilonych działań ubocznych ze strony przewodu pokarmowego.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2013; 7, 1: 1–5

Słowa kluczowe: ból przewlekły, opioidy, zaparcia, nalokson

Codziennie miliony ludzi na świecie cierpią z powodu bólu przewlekłego, w tym co najmniej 4 miliony z powodu bólu związanego z chorobą nowotworową. Wiedza o patofizjologii i metodach leczenia bólu nowotworowego jest coraz szersza. Trwają dyskusje o podłożu organicznym i psychogennym bólu, jego ostrym lub przewlekłym charakterze; podejmowane są kolejne próby oceny istoty i wyboru właściwego postępowania w bólu pre-

bijającym. Dostrzega się wpływ bólu przewlekłego nie tylko na nastrój i aktywność chorego, ale także na jego relacje z ludźmi i pełnione życiowe role. Zgodnie z teorią „kontrolowania bramek” Melzacka i Walla (*Gate Control Theory*) do czynników „otwierających drzwi bólowi” zalicza się nie tylko czynniki fizyczne, związane ze stopniem uszkodzenia czy urazu, lub z niewłaściwym poziomem aktywności fizycznej [1]. Istotny, a przy tym znacznie trudniejszy do kontroli,

Adres do korespondencji: dr n. med. Aleksandra Modlińska
Zakład Medycyny Paliatywnej, Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 2, 80–211 Gdańsk
tel./faks: +48 (58) 349 15 73
e-mail: aleksandra.modlinska@gumed.edu.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2013; 7, 1, 1–5
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

jest poziom doznawanego stresu emocjonalnego i lęku, koncentracja na bólu, depresja [1]. Podkreśla się znaczenie właściwego, planowego postępowania w oparciu na farmakologicznych i pozafarmakologicznych metodach terapii. Dąży się do jak największego złagodzenia dolegliwości przy minimalizowaniu skutków ubocznych, tak aby nadrzędny pozostawał cel opieki paliatywnej, czyli „zmniejszenie cierpienia i poprawa jakości życia u chorych z zaawansowaną chorobą oraz ich rodzin, poprzez szczególną wiedzę i umiejętności” (*World Health Organization*, 2002) [2].

Leczenie bólu przewlekłego w praktyce klinicznej

Szacuje się, że z bólem przewlekłym — zależnie od kryteriów rozpoznawania, przyjętych metod oceny i stosowanych kwestionariuszy — zmagają się co piąty mieszkańców Europy. W 2003 roku, w ramach badania *European Survey on Chronic Pain* [3], zapytano ponad 46 000 dorosłych mieszkańców 15 krajów naszego kontynentu oraz Izraela o skalę omawianego zjawiska. Występowanie bólu przewlekłego potwierdzało 19% mieszkańców Europy. Problem istotnie częściej występuje w Polsce (27%), którą tylko Norwegia wyprzedzała w tej statystyce (30%) [3]. Mimo powszechnego występowania oraz coraz większego doświadczenia i wprowadzania nowych metod postępowania, złożony charakter bólu przewlekłego¹ powoduje trudności w satysfakcjonującej jego kontroli. Leki łagodzą ból, umożliwiają spokojny sen. Ich stosowanie niesie jednak ryzyko wystąpienia skutków ubocznych. Jeśli działania niepożądane osiągają trudny do tolerowania przez chorego poziom, mogą być bezpośrednim powodem rezygnacji z leczenia, nawet mimo osiągnięcia pewnego efektu analgetycznego. Do powszechnie znanych działań ubocznych opioidów należą dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego. Częste są zaburzenia apetytu, kruczenia i skurcze w jamie brzusznej, wzdęcia, objawy refluksu żołądkowo-przełykowego, nudności, wymioty i nasilone zaparcia [4–6]. Te ostatnie, występujące w obrazie poopiodowych zaburzeń funkcji jelit (OIBD, *opioid-induced bowel dysfunction*), prowadzą do pogorszenia kontroli innych objawów, a lęk przed ich nasileniem utrudnia właściwe miareczkowanie dawki i łączenie z innymi analgetykami. Stawianie za nadrzędny cel dobrej kontroli bólu sprawia, że problem zaparcia jest często pomijany, tymczasem istotnie upośledza jakość życia chorych [86% pacjentów z OIC (*opioid-induced constipation*)] i — co istotne — stanowi częsty powód nieprzebrania zaleceń (w 28–32% przypadków OIC) lub rezygnacji z leczenia

(35% przypadków OIC) [4, 7]. Paradoksalnie, według niektórych źródeł, konsekwencją zaparcia jest intensyfikacja bólu nawet u 92% osób leczonych opioidami z powodu... bólu [4]. Konieczne jest poszukiwanie leków przeciw zaparciom, których działanie (profilaktyczne i lecznicze) miałyby związek ze złożonym mechanizmem powstawania OIBD.

Dylematy terapeutyczne

Zaparcia występują u 10% osób dorosłych w populacji ogólnej. Dotyczą co 4 osoby w wieku podeszłym (20–30%) żyjącej w społeczeństwie (w swoim środowisku) i aż 63% hospitalizowanych seniorów [4, 8].

Wśród osób leczonych z powodu bólu przewlekłego środki przeciw zaparciom stosuje 64% chorych nieprzyjmujących opioidów i co najmniej 80% chorych leczonych opioidami. Z powodu zaparcia cierpi 50–90% pacjentów z chorobą nowotworową [4, 7]. Problem dotyczy przynajmniej połowy pacjentów hospicjów, mimo że w ośrodkach opieki paliatywnej przypadki OIBD powinny być w sposób szczególnie obserwowane i leczone. Tymczasem bywa, że lekarz bagatelizuje problem jako niegodny uwagi, niejednokrotnie pozostawia wybór postępowania opiekunom lub wdraża leczenie niezgodne z obowiązującymi zasadami. Zdarzają się nawet przypadki zwiększania dawek analgetyku z powodu dolegliwości bólowych jamy brzusznej prowokowanych zaparciami lub wytrwale zwiększanie dawek środków przeczyszczających, mimo pojawiania się skutków ubocznych.

O deprecjonowaniu problemu pośrednio świadczy również fakt, że aż 72% pacjentów przyjmuje co najmniej jeden lek dostępny bez recepty (być może niejako próbują „radzić sobie sami”), a tylko 12% środki przepisane przez lekarza [9]. Niepokoi, że według danych *European Association for Palliative Care* (EAPC) aż 47% pacjentów nie przepisuje się środków przeczyszczających, mimo klinicznych ku temu zaleceń [10].

Zaparcia — choć w różnym stopniu — są wynikiem stosowania wszystkich rodzajów opioidów. Tolerancja dla tego niepożądanego efektu rozwija się bardz wolno lub nie rozwija się wcale. Nieco mniejszą częstość występowania zaparcia obserwuje się w grupie pacjentów przyjmujących opioidowych agonistów-antagonistów, w porównaniu z czystymi agonistami. Z różnym skutkiem, wobec braku dużych badań klinicznych (EBM, *evidence-based medicine*), podejmuje się próby włączenia kilku grup leków tradycyjnie stosowanych w leczeniu zaparcia [11]. Wśród chorych przewlekle, zwłaszcza wyniszczonych czy

¹Rozumianego jako ból występujący od co najmniej pół roku, z nasileniem > 5 według NRS, minimum kilka razy w tygodniu w ciągu miesiąca poprzedzającego badanie.

obarczonych chorobą nowotworową, takie postępowanie wiąże się z istotnymi ograniczeniami, a często bywa po prostu nieskuteczne. W ujęciu „klasycznym” zaleca się między innymi wykluczenie przyczyn organicznych (niemożliwe na przykład w nieoperacyjnych guzach nowotworowych), modyfikację stylu życia czy większą aktywność — z oczywistych powodów jest to niewykonalne w zaawansowanej, krańcowej fazie wielu chorób. Zmniejszenie ilości przyjmowanych płynów i pokarmów, zmienione poczucie smaku czy jadłowstręt powodują, że tzw. interwencje dietetyczne są nieprzydatne i nieskuteczne. Niektórzy chorzy mogą odnieść korzyści z wdrożenia diety wysokobiałkowej, jednak dla większości pacjentów, zwłaszcza z ciężkimi zaparciami, takie próby modyfikacji diety wiążą się z nasileniem dolegliwości bólowych i uczucia pełności w jamie brzusznej [12, 13]. Nie ma dowodów, by zwiększenie podaży płynów miało istotny wpływ na poprawę kontroli zapań u chorych, poza chorymi odwodnionymi [12, 13].

Ograniczenia dotyczą również wielu środków farmakologicznych — doustnych lub doodbytniczych leków przeczyszczających — zwłaszcza u chorych wyniszczonych, w złym stanie ogólnym. Parafina i olej rycynowy nie tylko wykazują niską skuteczność, ale dodatkowo utrudniają wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, a w przypadku zachłyśnięcia mogą prowadzić do ciężkich powikłań ze strony układu oddechowego. Preparaty kruszyny, aloesu, rzewienia, senesu, choć o nieco większej skuteczności, powodują częste uczucie wzdęcia, nudności, dyskomfortu i bólu w jamie brzusznej. Wywołać mogą nieodwracalne upośledzenie czynności skurczowej przewodu pokarmowego i stany zapalne jelita grubego. Środki osmotycznie czynne (*Lactulosem*) zwiększają ryzyko niedoboru potasu, wapnia i magnezu, zmniejszają apetyt, powodują wzdęcia, nudności i wymioty.

Wszystko to powoduje, że stosowanie typowych leków przeczyszczających nie spełnia pokładanych w nich oczekiwań. Leki redukują jedynie jeden z objawów — zaparcia — a nie przyczyny OIBD. Brak leczenia przyczynowego prowokuje nasilenie się błędnego koła bólu, zapań i złej współpracy. Mimo prób stosowania leków, więcej niż połowa chorych nie jest zadowolona ze skutków leczenia; odczuwa dyskomfort fizyczny, rozdrażnienie, a zaparcia są przyczyną obniżenia nastroju i narastania obaw [14–16]. Dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego powodują pogorszenie jakości życia chorego, zamiast oczekiwanej poprawy [11]. Mimo to, powszechnie publikowane poradniki zalecają

stosowanie tradycyjnych środków przeczyszczających w zaparciach indukowanych lekami opioidowymi (OIC) [14, 15].

Możliwości postępowania przyczynowego

Mechanizm zaburzeń funkcji jelit indukowany opioidami przekracza założenia niniejszego artykułu. Z klinicznego punktu widzenia istotne są następstwa złożonego procesu, w jakim mają udział opioidy. Wśród receptorów uczestniczących w regulacji motoryki przewodu pokarmowego ważną rolę odgrywają receptory opioidowe μ (μ) i δ (δ) w mięśniówce gładkiej jelit, w tym w bezpośrednim wpływie na sploty podśluzówkowe i błonę mięśniową jelita (*plexus myentericus*) [17]. Skutkiem jest osłabienie i zaburzenie koordynacji czynności skurczowej jelita. Prowadzi to do wzmożenia napięcia zwieraczy odbytu, zwolnienia ruchów perystaltycznych jelita cienkiego i okrężnicy, zmniejszenia wydzielania hormonów jelitowych, wzrostu absorpcji wody i elektrolitów, upośledzenia defekacji i nasilania się OIC [18]. W skrajnych przypadkach pojawia się paradoksalna biegunka („z przeciekania”) z cechami pseudoniedrożności [18].

W przypadku wysokiego prawdopodobieństwa wystąpienia polekowych zaburzeń funkcji jelit, należy ustalić plan postępowania już w momencie podjęcia decyzji o wdrożeniu leczenia opioidami. Rozważyć należy równoczesne zastosowanie metod nie- i farmakologicznych oraz — co ważne — przewidzieć ograniczenia planów terapeutycznych, a więc realne możliwości ich zastosowania (o czym już była mowa wyżej).

Skuteczność postępowania wzrasta znacząco w przypadku zastosowania środków farmakologicznych, których działanie opiera się na patofizjologicznych mechanizmach powstawania OIBD, w tym zaparciach indukowanych opioidami. Do leków działających przyczynowo należy metylnaltrekson oraz połączenie agonisty opioidowego — oksykodonu — z działającym antagonistycznie naloksonem. Metylnaltrekson (pochodna naltreksonu) jest obwodowym antagonistą receptora μ i nie przekracza bariery krew-mózg [19]. Lek nie wykazuje działania analgetycznego. Budzą obawy notowane w ostatnim czasie przypadki perforacji przewodu pokarmowego, toteż wymaga ostrożności w przedwczesnej być może ocenie. Dodanie naloksonu do oksykodonu w drugim z omawianych preparatów, prowadzi do ograniczenia OIBD (a więc także OIC) przez blokowanie wiązania opioidu na receptorach obwodowych w ścianie jelit [17, 20]. Nalokson jest obwodowym antagonistą

opiodowym, wykazującym niską biodostępność po podaniu doustnym (< 3%) z powodu nasilonego efektu pierwszego przejścia [20, 21]. Ta cecha metabolizmu leku w wątrobie sprawia, że nalokson nie znosi działania przeciwbólowego opioidów [22, 23]. Połączenie oksykodonu z naloksonem jednocześnie zapobiega więc OIBD i efektywnie działa przeciwbólowo [24–26]. Jest lekiem skutecznym i dobrze tolerowanym, prowadząc do poprawy jakości życia chorych obarczonych bólem przewlekłym [24, 25].

Dotychczasowe doświadczenia wskazują na utrzymywanie się prawidłowej funkcji jelit przez co najmniej rok stosowania [13, 27]. O skuteczności świadczy również nasilenie się OIC u chorych, u których rezygnowano z leczenia połączeniem oksykodon-nalokson na rzecz innego opioidu [28, 29].

Dodanie naloksonu do oksykodonu nie zmniejsza skuteczności analgetycznej leku — co do siły działania przeciwbólowego połączenie jest tak samo efektywne, jak oksykodon w postaci długodziałających preparatów o kontrolowanym uwalnianiu [28, 29]. Częstość występowania zaparć jest przy tym w przypadku preparatu złożonego (oksykodon-nalokson) istotnie niższa. Obserwuje się tu również znaczną redukcję dawki przyjmowanych leków przeczyszczających, w porównaniu z samym oksykodonem [13, 27, 28].

Praktyka kliniczna

Zalecana dawka początkowa preparatów złożonych dla pacjentów, którzy nie przyjmowali wcześniej opioidów (tzw. *opioid-naive*), to 10 mg oksykodonu w połączeniu z 5 mg naloksonu, co 12 godzin. U chorych leczonych wcześniej opioidami należy rozpocząć od wyższej dawki, zależnie od dotychczasowego doświadczenia i potrzeb pacjenta. W ciągu pierwszych kilku dni przywracanie prawidłowej czynności jelit może manifestować się klinicznie nasiloną biegunką. Właściwy efekt analgetyczny zapewnia zwykle dawka dobowo nieprzekraczająca 40 mg oksykodonu + 20 mg naloksonu. Za maksymalną dawkę dobową uznaje się odpowiednio 80 mg + 40 mg, przy czym ograniczenie dyktowane jest dawką naloksonu (tj. 40 mg). Jeśli efekt przeciwbólowy jest niewystarczający, możliwe jest równoległe dołączenie preparatów oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu — aż do łącznej dawki dobowej 400 mg. W tym przypadku korzystny, skierowany przeciw zaparciom efekt naloksonu może być jednak ograniczony.

Pojawienie się bólu przebijającego wymaga — zgodnie z obowiązującymi regułami — doraźnego zastosowania leków przeciwbólowych o natychmiastowym uwalnianiu w dawce równoważnej 1/6 dawki dobowej chlorowodorku oksykodonu. Sygna-

łem do konieczności zwiększania dobowej dawki preparatów oksykodon/nalokson jest potrzeba co najmniej trzech doraźnych dawek analgetyków krótkodziałających. Bezpieczna jest stopniowa, łagodna intensyfikacja leczenia o 5 mg/2,5 mg — rzadziej o 10 mg/5 mg — na dawkę, tj. dwa razy na dobę. Celem pozostaje uzyskanie stabilnego efektu przeciwbólowego z możliwie najmniejszą liczbą leków przyjmowanych doraźnie.

Przeciwwskazaniami do zastosowania oksykodonu z naloksonem są między innymi porażenna niedrożność jelit (z przyczyn innych niż opioidy), umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby oraz schorzenia układu oddechowego, w tym niewydolność oddechowa, ciężkie postaci astmy oskrzelowej, przewlekła obturacyjna choroba płuc, prawokomorowa niewydolność serca przewlekła („serce płucne”). Brakuje doświadczeń z zastosowaniem połączenia leków u chorych z zaawansowanymi nowotworami przebiegającymi z zajęciem otrzewnej lub z rozległymi guzami prowadzącymi do rozwoju tzw. zespołu ciasnoty wewnątrzbrzuszej. Nie obserwuje się interakcji leku z paracetamolem, kwasem acetylosalicylowym lub naltreksonem [28–30].

Podsumowanie

Obowiązująca obecnie definicja opieki paliatywnej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) jest efektem doświadczeń kilkudziesięciu lat pracy lekarzy i pielęgniarek opieki paliatywnej i hospicyjnej w krajach Europy, Ameryki Północnej i wielu innych. Jednym z podstawowych zadań pozostaje właściwa kontrola objawów, prowadząca do poprawy jakości życia chorych w pełnym rozumieniu tego pojęcia. O osiągnięciu celu decyduje subiektywna, wielowymiarowa ocena sytuacji, dokonana przez chorego, i nie może być ona przesłonięta przez „wytrwałe” dążenie do eliminacji pojedynczego objawu. W odniesieniu do dolegliwości związanych z OIC warto pamiętać, że leki przeczyszczające nie są ani tak skuteczne, ani tak tanie, jak by się to mogło wydawać. Doświadczenie w przyczynowym leczeniu OIBD jest coraz większe, a wiedzę na temat zastosowania połączeń typu oksykodon/nalokson w leczeniu bólu warto wdrożyć jak najwcześniej.

Piśmiennictwo

1. Melzack R., Wall P.D. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150(3699): 971–979.
2. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines, 2nd ed., Geneva, World Health Organization, 2002.
3. Breivik H., Collett B., Ventafridda V., Cohen R., Gallacher D. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on

4. daily life, and treatment. *Eur. J. Pain* 2006; 10: 287–333.
4. Bell T.J. i wsp. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE1). *Pain Med.* 2009; 10(1): 35–42.
5. Wirz S., Klaschik E. Management of constipation in palliative care patients undergoing opioid therapy: is polyethylene glycol an option? *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2005; 22: 375–381.
6. Kalso E. i wsp. Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 372–380.
7. Schumacher K.L., West C., Dodd M. i wsp. Pain management autobiographies and reluctance to use opioids for cancer pain management. *Cancer Nurs.* 2002; 25: 125–133.
8. Tassinari D., Sartori S., Tamburini E. i wsp. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J. Palliat. Med.* 2008; 11(3): 492–501.
9. Cook S.F. i wsp. Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008; 27: 1224–1232.
10. European Pain in Cancer Survey, European Association of Palliative Care. Half of European cancer patients have moderate to severe pain: one in five patients does not receive treatment. *J. Pain Palliat. Care Pharmacother.* 2007; 21: 51–53.
11. Kurz A., Sessler D.I. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003; 63: 649–71.
12. Paré P. i wsp. Recommendations on chronic constipation (including constipation associated with irritable bowel syndrome) treatment. *Can. J. Gastroenterol.* 2007; 21(Suppl B): 3B–22B.
13. Mueller-Lissner S. Fixed combination of oxycodone with naloxone: a new way to prevent and treat opioid-induced constipation. *Adv. Ther.* 2010; 27: 581–590.
14. Liu M., Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J. Pain Symptom Manage.* 2002; 23: 48–53.
15. Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am. J. Surg.* 2001; 182: 115–185.
16. Brown L., Lawrie I., D'Sa V.B., Wilcox S., Bennett M. Constipation: patient perceptions compared to diagnostic tools. *Palliat. Med.* 2006; 20: 717–718.
17. de Schepper H.U., Cremonini F., Park M.I., Camilleri M. Opioids and the gut: pharmacology and current clinical experience. *Neurogastroenterol. Motil.* 2004; 16: 383–394.
18. Panchal S.J., Müller-Schwefe P., Wurzelmann J.I. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61: 1181–1187.
19. Shaiova L., Rim F., Friedman D., Jahdi M. A review of methylaltrexone, a peripheral opioid receptor antagonist, and its role in opioid-induced constipation. *Palliat. Support Care* 2007; 5: 161–166.
20. Choi Y.S., Billings J.A. Opioid antagonists: a review of their role in palliative care, focusing on use in opioid-related constipation. *J. Pain Symptom Manage.* 2002; 24: 71–90.
21. Smith K., Hopp M., Munding G. i wsp. Single- and multiple-dose pharmacokinetic evaluation of oxycodone and naloxone in an opioid agonist/antagonist prolonged-release combination in healthy adult volunteers. *Clin. Ther.* 2008; 30: 2051–2068.
22. Crabtree B.L. Review of naltrexone, a long-acting opiate antagonist. *Clin. Pharm.* 1984; 3: 273–280.
23. Meissner W., Leyendecker P., Mueller-Lissner S. i wsp. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur. J. Pain* 2009; 13: 56–64.
24. Holzer P. Opioid antagonists for prevention and treatment of opioid-induced gastrointestinal effects. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* 2010; 23: 616–622.
25. Sandner-Kiesling A., Leyendecker P., Hopp M. i wsp. Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain. *Int. J. Clin. Pract.* 2010; 64: 763–774.
26. Kaufman P.N., Krevsky B., Malmud L.S. i wsp. Role of opiate receptors in the regulation of colonic transit. *Gastroenterology* 1988; 94: 1351–1356.
27. Vondrackova D., Leyendecker P., Meissner W. i wsp. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J. Pain* 2008; 9: 1144–1154.
28. Simpson K., Leyendecker P., Hopp M. i wsp. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 3503–3512.
29. Löwenstein O., Leyendecker P., Hopp M. i wsp. Combined prolonged-release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomised controlled trial. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2009; 10: 531–543.