

ARTYKUŁ POGLĄDOWY / REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 02.09.2014 • Poprawiono/Corrected: 18.09.2014 • Zaakceptowano/Accepted: 22.09.2014

© Akademia Medycyny

Terapia sekwencyjna w ostrym bólu pooperacyjnym, z zastosowaniem oksykodonu z naloksonem, w kontekście badań klinicznych

Sequential therapy in acute postoperative pain, using oxycodone with naloxone, in the context of clinical trials

Anna Rupniewska-Ładyko, Małgorzata Malec-Milewska

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



Streszczenie

Terapia sekwencyjna polega na zastąpieniu leku w formie parenteralnej postacią doustną, po wcześniejszym ustaleniu skutecznej dawki terapeutycznej i uzyskaniu poprawy stanu klinicznego chorego. Oksykodon jest silnym opioidem, stosowanym w leczeniu bólu umiarkowanego i silnego. Połączenie w preparacie doustnym oksykodonu i naloksonu zmniejsza występowanie zaparć u pacjentów, obserwowano również mniejsze natężenie nudności, wymiotów, świądu skóry i zatrzymania moczu. Analizując badania kliniczne i doświadczenia własne, wydaje się, że skojarzenie oksykodonu z naloksonem niesie ze sobą wiele korzyści, a zastosowane go w terapii sekwencyjnej jest wysoce efektywne. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 349-355.*

Słowa kluczowe: ostry ból pooperacyjny, oksykodon, oksykodon z naloksonem, terapia sekwencyjna

Abstract

Sequential therapy consists in the replacement of the drug in the form of oral parenteral, after having determined the effective therapeutic doses and obtaining clinical improvement of the patient. Oxycodone is a powerful opioid, used to treat moderate to severe pain. The combination of oral formulation of oxycodone and naloxone reduces the incidence of constipation in the patients lower intensity were also observed nausea, vomiting, itching of the skin and urinary retention. Analyzing the clinical and personal experience, it appears that the combination of oxycodone with naloxone has many advantages, and apply it to a sequential treatment is highly effective. *Anestezjologia i Ratownictwo 2014; 8: 349-355.*

Keywords: acute postoperative pain, oxycodone, oxycodone with naloxone, sequential therapy

Wprowadzenie

Ból pooperacyjny, który jest najsilniejszy w pierwszych dobach po zabiegu, u niektórych pacjentów może utrzymywać się przez kilku tygodni lub nawet utrwalić się w postaci przetrwałego bólu pooperacyjnego. Ból pooperacyjny pojawia się, gdy kończy się działanie analgezji śródoperacyjnej, a jego źródłem są uszko-

dzone w czasie operacji tkanki i narządy. Wpływ na odczuwanie bólu przez chorego ma m.in: lokalizacja zabiegu, jego rozległość, stopień traumatyzacji tkanek, kierunek linii cięcia a także skuteczność zarówno analgezji śródoperacyjnej, jak i leczenia przeciwbólowego po zabiegu. W przypadku dużego urazu ból ma kilka składowych: somatyczną powierzchowną

i somatyczną głęboką oraz trzewną. Ból trzewny może być wywołany przez skurcz mięśni gładkich, zmiany zapalne lub powstaje na skutek pociągania krezki jelita. Doświadczanie przez chorego silnych dolegliwości bólowych w całym okresie okołoperacyjnym uważane jest za jeden z ważniejszych czynników ryzyka wystąpienia przewlekłego bólu pooperacyjnego, który z kolei prowadzi do niekorzystnych zmian w zdrowiu fizycznym i psychicznym człowieka.

Terapia sekwencyjna to zastąpienie formy parenteralnej leku formą doustną, po wcześniejszym ustaleniu skutecznej dawki terapeutycznej i uzyskaniu poprawy stanu klinicznego chorego. W leczeniu sekwencyjnym stosowane są leki dobrze wchłaniające się z przewodu pokarmowego i cechujące się dużą dostępnością biologiczną. Do tego typu terapii najczęściej wybierane są analgetyki występujące w dwóch formach: parenteralnej i doustnej.

Oksykodon jest silnym opioidem, stosowanym w leczeniu umiarkowanego i silnego bólu towarzyszącego chorobie nowotworowej, w przewlekłych dolegliwościach z narządu ruchu, w bólach o charakterze neuropatycznym [1,2] oraz w uśmierzaniu ostrego bólu pooperacyjnego i pourazowego [3]. Oksykodon szczególnie dobrze uśmierza ból trzewny [4]. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki oksykodon silniej niż morfina działał zarówno na ból rzutowany na skórę, jak i na ból mięśni oraz dolegliwości trzewne zlokalizowane w obrębie jamy brzusznej [5]. Interesującym połączeniem jest zastosowanie w jednej tabletkie oksykodonu i naloksonu, którego działanie po podaniu doustnym ogranicza się w praktyce tylko do ściany jelita. Dzięki temu przeciwdziała występowaniu zapań wywołanych przez opioidy lub zmniejszeniu ulega nasilenie zapań u pacjentów leczonych wcześniej przewlekle opioidami.

Mimo że niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) mogą być również skuteczne w łagodzeniu bólu ostrego (ale tylko o natężeniu od łagodnego do umiarkowanego) mają jednak szereg przeciwwskazań, co znacznie ogranicza ich zastosowanie w okresie okołoperacyjnym [6,7].

Oksykodon

Oksykodon jest pochodną tebainy, alkaloidem opium, zsyntetyzowanym przez niemieckich naukowców w 1916 roku [8]. Preparat oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu został zatwierdzony przez FDA w 1995 i rok później wprowadzony na rynek w Stanach

Zjednoczonych [9]. Do roku 2001 był to najczęściej przepisywany opioidowy lek przeciwbólowy w USA [10].

Działanie oksykodonu polega na pobudzeniu obwodowych i ośrodkowych receptorów opioidowych typu μ oraz κ i δ . Efekt analgetyczny oksykodonu zależy przede wszystkim od pierwotnej substancji, efekt przeciwbólowy jego metabolitów jest bez znaczenia klinicznego. W porównaniu z morfiną oksykodon wykazuje mniejsze powinowactwo do receptora μ , ale jego stężenie w tkance mózgowej jest sześciokrotnie wyższe, dzięki bardzo dobremu przechodzeniu przez barierę krew-mózg, co powoduje, iż jego potencjał analgetyczny jest większy. Oksykodon nie wykazuje działania immunosupresyjnego [11-13]. Biodostępność oksykodonu podanego doustnie wynosi 42-87% i jest znacznie wyższa w porównaniu z morfiną (33%). Oksykodon jest metabolizowany w wątrobie. U osób w wieku podeszłym oraz u kobiet, ze względu na mniejszą aktywność układu CYP2D6, biodostępność leku jest wyższa o około 15%, ale nie powoduje to konieczności modyfikacji dawki oksykodonu w tych grupach pacjentów [14-16]. Zastosowanie oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu pozwala uzyskać szybką i długotrwałą analgezję [16,17]. Oksykodon wiąże się w ok. 40% z albuminami i słabo rozpuszcza się w tłuszczach [18]. Metabolizm oksykodonu polega na N-demetylacji do noroksykodonu głównie poprzez CYP3A5 i CYP3A4. Noroksykodon może ulegać dalszej demetylacji poprzez CYP2D6 do noroksymorfonu. Noroksykodon i noroksymorfon wykazują nieznaczną aktywność przeciwbólową. Mniej istotnym szlakiem metabolicznym jest O-demetylacja przy udziale CYP2D6 do aktywnego analgetycznie oksymorfonu. Czas połowicznej eliminacji oksykodonu ($T_{1/2}$) wynosi $3,5 \pm 1,43$ godz., niezależnie od drogi podania. Oksykodon wydalany jest z moczem, głównie w formie metabolitów, noroksykodon w formie niezwiązanej, a oksymorfon w postaci skoniugowanej z kwasem glukuronowym. Jedynie około 10% podanego oksykodonu wydalana się z moczem w formie niezmienionej [19-21]. Oksykodon podany doustnie jest silniejszy od morfiny *p.o.* (w proporcji 1,5-2 do 1), przy czym wskaźniki konwersji różnych opioidów należy przyjmować zawsze orientacyjnie [22,23]. Interakcje lekowe oksykodonu są rzadkie, ze względu na metabolizm przez kilka podtypów cytochromu P-450. Najczęstsze działania niepożądane oksykodonu to: zawroty głowy, senność, zapańca, nudności i wymioty, bóle i osłabienie mięśni, zaburzenia orientacji, suchota w jamie ustnej i są one

podobne jak w przypadku innych opioidów. U chorych stosujących oksykodon nie odnotowano natomiast halucynacji i koszmarów sennych.

Nalokson

Nalokson jest czystym antagonistą opioidowym, mającym powinowactwo do wszystkich trzech typów receptorów opioidowych, najsilniejsze do receptora μ , słabsze do δ i κ . W sposób konkurencyjny blokuje dostęp do receptorów i uniemożliwia agoniście, zarówno endogennemu, jak i egzogennemu, ich aktywację. Po podaniu dożylnym okres półtrwania naloksonu wynosi ok. 1-1,5 godziny. Nalokson charakteryzuje się szybkim przechodzeniem przez barierę krew-mózg i znosi efekty działania opioidów, zarówno ośrodkowe, jak i obwodowe. Głównym wskazaniem do podania naloksonu jest leczenie depresji oddechowej wywołanej przedawkowaniem opioidów [24]. Nalokson podany doustnie wchłania się w 90%, przy czym podlega efektowi pierwszego przejścia przez wątrobę i jego biodostępność wynosi jedynie mniej niż 3% [25]. Wysokie dawki naloksonu są jedynie stwierdzane w ścianie jelita. Łączne podanie doustne oksykodonu i naloksonu nie ma wpływu na farmakokinetykę żadnego z tych leków, czyli nie dochodzi do osłabienia efektu przeciwbólowego oksykodonu [26]. Badania kliniczne wykazały, że nalokson podany doustnie jest skuteczny w leczeniu zapań u pacjentów leczonych przewlekłe opioidami [27,28].

Przegląd badań dotyczących stosowania oksykodonu z naloksonem

W wielośrodkowym badaniu klinicznym, przeprowadzonym w szpitalach na terenie Finlandii i Niemiec przez Kristiine Kuusniemi oraz Hannu Kokki [29], podjęto próbę oceny efektywności doustnego stosowania oksykodonu z naloksonem w leczeniu bólu pooperacyjnego. Analizie poddano trzy modele leczenia: w pierwszym modelu porównywano działanie przeciwbólowe oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu z tym samym lekiem w połączeniu z naloksonem, u pacjentów z jednostronnym bólem po pierwotnej alloplastyce stawu kolanowego w bezpośrednim okresie pooperacyjnym. W drugim badaniu porównywano skuteczność oksykodonu z naloksonem w odniesieniu do innych leków opioidowych stosowanych w trakcie zabiegów rehabilitacyjnych po wspomnianej operacji. W trzecim modelu oceniano satysfakcję pacjentów, poddanych wcześniej operacjom w obrębie szyjnego

odcinka kręgosłupa lub dużych stawów, u których wprowadzono oksykodon z naloksonem po wcześniejszym leczeniu innymi opioidami stosowanymi parenteralnie. Oceniano również satysfakcję chorych po 14. dniach leczenia. U żadnego pacjenta nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane związane z podawanymi lekami. Działania uboczne były łagodne lub umiarkowane. Wszystkie obserwacje potwierdziły, że zarówno oksykodon z naloksonem, jak i sam oksykodon zapewniają dobrą kontrolę bólu, a dodatek naloksonu nie pogarsza skuteczności przeciwbólowej oksykodonu. Wyniki wykazały, że częstość występowania i nasilenie zapań, jak również zapotrzebowanie na dodatkowe środki przeciwszczające, były niższe u pacjentów leczonych oksykodonem z naloksonem, co wykazały również wcześniejsze badania [29,30]. Długoterminowe obserwacje z praktyki klinicznej wykazały, że oksykodon z naloksonem może zapewnić korzystny wpływ nie tylko na czynność jelit, ale być może zmniejsza również częstość innych skutków ubocznych związanych z leczeniem opioidami. U pacjentów dorosłych stwierdzono mniejszą częstość występowania zaburzeń funkcji pęcherza moczowego w trakcie przyjmowania oksykodonu z naloksonem w porównaniu do innych przeciwbólowych leków opioidowych. Wyniki badania wskazują, że oksykodon z naloksonem o kontrolowanym uwalnianiu (oksykodon/nalokson 10/5 mg i 20/10 mg) był równie skuteczny w zmniejszaniu bólu jak oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu (10 mg i 20 mg) lub inne opioidy. Wykazano również, że – w porównaniu z innymi opioidami – oksykodon z naloksonem, poprzez skuteczne działanie przeciwbólowe, poprawia wyniki rehabilitacji w odniesieniu do pacjentów prowadzących fizjoterapię.

Inne badanie kliniczne zostało przeprowadzone przez Marlin Comelon w Norwegii [31]. Obserwacje przeprowadzono w Szpitalu Uniwersyteckim w Oslo, na grupie 85. pacjentek, u których wykonano histerectomię metodą laparoskopową z powodów innych niż nowotwór narządów rodnych. Pacjentki były w wieku między 18 a 70 rokiem życia z ASA 1 i 2. Chore otrzymywały losowo oksykodon 10 mg lub oksykodon z naloksonem 10 mg/5 mg, w postaci tabletki doustnej o przedłużonym uwalnianiu. Leczenie prowadzono przez 3 dni po zabiegu operacyjnym, przy czym wszystkie pacjentki miały możliwość korzystania z pompy PCA (ang.: *Patient Controlled Analgesia*) z oksykodonem w razie potrzeby. Dodatkowo każda z pacjentek otrzymywała paracetamol 4 g na dobę i diklofenak 150

mg na dobę w postaci doustnej, w pierwszych 3. dobach po zabiegu. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena częstości występowanie zapać. Drugorzędownymi punktami oceny były: nasilenie bólu w spoczynku, podczas kaszlu i w czasie wysiłku, zużycie dodatkowych leków przeciwbólowych, wystąpienie nudności, wymiotów, sedacji, świądu skóry oraz depresji oddechowej w pierwszej dobie pooperacyjnej i w kolejnych 7. dobach. Wcześniej wykazano, że u 70% z pacjentów, u których zastosowano doustne leki opioidowe w leczeniu bólu, nie ma wypróżnienia w ciągu pierwszych 24. godzin po zabiegu chirurgicznym, podczas gdy u chorych leczonych nieopioidowymi lekami przeciwbólowymi taka sytuacja ma miejsce w 32% [32]. Po 72. godzinach, wartości te wynoszą 22% vs. 6%. Za klinicznie satysfakcjonujący efekt przyjęto spadek przypadków zapać o 50%. Po przeanalizowaniu danych nie wykazano jednak statystycznie istotnej różnicy w ilości wypróżnień między grupami. Kontrola bólu była dobra w obu grupach, choć większość pacjentek przyjmujących sam oksykodon (92%) wymagała dodatkowych dawek oksykodonu przez PCA w ciągu pierwszych 24. godzin po zabiegu. Nie było istotnych statystycznie różnic między grupami pod względem występowania nudności, wymiotów, sedacji, świądu skóry i innych działań ubocznych. Tylko 7% w obu grupach chorych nie było zadowolonych z leczenia, co sugeruje, że opioidy podawane drogą przewodu pokarmowego są skuteczne i dobrze tolerowane u pacjentek po histerektonii wykonywanej metodą laparoskopową.

Kolejne badanie porównujące działanie oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu przeprowadził Justin de Beer [33]. Badanie miało miejsce w Kanadzie i oceniało skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania oksykodonu w porównaniu do grupy kontrolnej w ciągu 3. tygodni po operacji całkowitej jednostronnej wymiany stawu kolanowego lub biodrowego. W pierwszej fazie badania, po 48 godzinach od zakończenia operacji, przez 2. kolejne doby wszyscy pacjenci otrzymywali oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu w dawce początkowej 30 mg (w postaci 2 tabletek: 20 i 10 mg) lub 40 mg co 12 godzin (w zależności od przeanalizowanego zapotrzebowania na leki przeciwbólowe w pierwszych dwóch dobach po operacji). W razie bólu otrzymywali 7,5-10 mg morfiny domięśniowo. W drugiej fazie badania (od 4. dnia po operacji) pacjenci zostali przydzieleni do dwóch grup: w pierwszej grupie chorzy otrzymywali oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu w dawce początkowej 30 lub 40 mg co 12 godzin. W kolejnych dniach

zmniejszono dawkowanie oksykodonu o 10 mg co 2 dni, pozostając przy dawkowaniu 10 mg oksykodonu co 12 godzin, od 8. do 21. doby po operacji. Grupa kontrolna była leczona paracetamolem z kodeiną (tabletki 300 mg/30 mg) co 4 godziny z możliwością przyjęcia dodatkowej dawki w razie bólu. W obu grupach, przed wypisaniem ze szpitala, dodatkowym lekiem podawanym w razie bólu była morfina (7,5-10 mg). Wyniki były następujące: w chwili wypisu ze szpitala u pacjentów z grupy oksykodonu zarejestrowano niższą średnią (i odchylenie standardowe) w punktacji oceniającej natężenie bólu w porównaniu do grupy kontrolnej (20,2 v. 27,7 mm na 100 mm wizualnej skali analogowej VAS; $p = 0,021$). Długość pobytu w szpitalu była statystycznie znacząco krótsza w grupie oksykodonu i wynosiła ona 5,5 dnia w porównaniu do grupy kontrolnej, w której wynosiła ona 6,4 dnia ($p < 0,001$). W grupie oksykodonu pacjenci wymagali mniej dodatkowych dawek innych leków przeciwbólowych, w przeliczeniu na dawki ekwiwalentne morfiny (kodeina/morfina 10/1) niż pacjenci z grupy porównywanej (średnia liczba dodatkowych dawek leków przeciwbólowych wynosiła odpowiednio: 2,1 i 3,5 dla pacjentów z grupy oksykodonu i grupy kontrolnej). Jednocześnie po przeliczeniu dziennych dawek ekwiwalentnych opioidów podawanych doustnie (oksykodon/morfina: 0,8/1) okazało się, że pacjenci z grupy kontrolnej wymagali podawania znacznie większych dawek opioidów niż pacjenci otrzymujący oksykodon o kontrolowanym uwalnianiu. Pacjenci z grupy kontrolnej zgłaszali więcej epizodów nudności, wymiotów, świądu skóry i gorączki niż pacjenci otrzymujący oksykodon, ale w grupie oksykodonu odnotowano więcej przypadków senności, zapać, zawrotów głowy, dezorientacji i tachykardii. We wnioskach podkreślono, że przyjmowanie przez chorych w okresie pooperacyjnym oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu dawkowanym co 12 godzin jest wysoce skuteczne. Jednocześnie stwierdzono, że w grupie pacjentów otrzymujących oksykodon czas pobytu w szpitalu był krótszy oraz było mniejsze zapotrzebowanie na dodatkowe dawki leków przeciwbólowych.

Miejsce oksykodonu z naloksonem w leczeniu bólu ostrego

Oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu charakteryzuje się szybkim początkiem działania, a jego stężenie utrzymuje się na stałym poziomie przez kolejnych 12 godzin [34]. Dzięki tym właściwościom jest skuteczny w uśmierzaniu dolegliwości i wygodny

w dawkowaniu, choćby dlatego, że nie wymaga od chorego przerywania snu w nocy. Stabilny poziom terapeutyczny leku we krwi sprawia, że ból jest dobrze kontrolowany i istnieje mniejsze ryzyko stosowania dodatkowych leków przeciwbólowych. Po leczeniu oksykodonom w postaci dożylny w pierwszej dobie pooperacyjnej i odpowiednim dobraniu skutecznej dawki przeciwbólowej można kontynuować leczenie stosując terapię sekwencyjną (w stosunku dawki parenteralnej i doustnej 1 do 2).

Forma doustna, zawierająca oksykodon o kontrolowanym działaniu połączony z antagonistą opioidowym – naloksonem, jest dostępna w dawkach 5/2,5 mg, 10/5 mg, 20/10 mg i 40/20 mg. Tabletki podaje się co 12 h. Nalokson podany drogą doustną podlega efektowi pierwszego przejścia w ponad 97%, stąd nie antagonizuje ogólnoustrojowego efektu analgetycznego oksykodonu. Nalokson w przewodzie pokarmowym w sposób konkurencyjny blokuje działanie leku na receptory opioidowe w jelitach, przeciwdziałając niekorzystnemu osłabieniu perystaltyki. Do ustalenia dawki doustnej można przyjąć, że 1 mg oksykodonu w postaci parenteralnej odpowiada 2 mg oksykodonu w postaci doustnej. Aby nie zaburzać właściwości przedłużonego uwalniania substancji z tabletek, należy przyjmować je w całości, nie należy ich łamać, żuć ani kruszyć.

Inne leki ujęte w drabinie analgetycznej mogą również dobrze kontrolować natężenie bólu pooperacyjnego, niemniej ich skuteczne działanie przeciwbólowe wymaga dawkowania co 4 lub 6 godzin [35]. Dawkowanie dwa razy na dobę jest wygodne dla chorego, znacznie zmniejsza prawdopodobieństwo pominięcia dawki i dzięki temu zapewnia skuteczną kontrolę bólu. Takie podejście mogłoby potencjalnie znacznie zmniejszyć koszty szpitalne i prowadzić do zmniejszenia wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej, jak wykazał de Beer i wsp. [33].

Dyskusja

Skuteczne łagodzenie bólu jest fundamentalnym prawem każdego pacjenta [35]. Wiadomo, że prawidłowe postępowanie w bólu pooperacyjnym znacząco zmniejsza zachorowalność okołopooperacyjną, włączając w to liczbę powikłań pooperacyjnych, czas i koszty hospitalizacji. Liczne badania kliniczne wykazały, że oksykodon jest dobrze tolerowany i wysoce skuteczny w leczeniu bólu od umiarkowanego do silnego [36-38]. Odpowiednie dawkowanie leków jest jednym z warunków skutecznego ich działania. Po wymia-

reczkowaniu skutecznej dawki przeciwbólowej drogą dożylną bądź podskórną, ważne jest, aby podawać kolejne w stałych, odpowiednich dla danego preparatu, odstępach czasu [39]. Dzięki takiemu postępowaniu możliwe jest utrzymanie terapeutycznego stężenia we krwi i skuteczna kontrola bólu [40]. Jest to szczególnie istotne w sytuacjach, w których pacjent jest narażony na długotrwały ból [41]. Niedogodnością w stosowaniu oksykodonu jest stosunkowo krótki (2-3 h) okres połowicznej eliminacji, dlatego wprowadzenie do leczenia postaci o przedłużonym uwalnianiu, którą stosuje się 2 razy na dobę, wydaje się być dobrym sposobem łagodzenia bólu ostrego. Tę metodę terapii bólu można zapoczątkować w szpitalu a następnie kontynuować w warunkach domowych.

Połączenie w jednej tabletki dwóch substancji o przeciwnych właściwościach klinicznych: oksykodonu i naloksonu wydaje się mieć wiele korzyści terapeutycznych. Dodanie naloksonu do oksykodonu nasunęło jednak zasadnicze pytanie: czy pomimo słabego wchłaniania z przewodu pokarmowego, nalokson nie zaburzy przeciwbólowego działania oksykodonu? Hipoteza ta przeanalizowana została przez Smitha, który wykazał, że w zakresie dawek między 5 a 120 mg nalokson jest wchłaniany z przewodu pokarmowego w poniżej 3% i w takiej dawce nie wywiera istotnego wpływu na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego [42]. Możliwe, że dodatek naloksonu do oksykodonu, oprócz korzystnego wpływu na zapobieganie zaporciom, minimalizuje też inne skutki uboczne stosowania opioidów. U chorych leczonych oksykodonom z dodatkiem naloksonu obserwowano mniejsze natężenie nudności, wymiotów, świądu skóry i zatrzymania moczu [31], możliwe, że łagodzi on również inne działania niepożądane opioidów, bez redukcji ich skuteczności przeciwbólowej. Analizując badania kliniczne i doświadczenia własne, wydaje się, że skojarzenie oksykodonu z naloksonem niesie ze sobą wiele korzyści, a zastosowanie go w terapii sekwencyjnej jest wysoce efektywne.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Anna Rupniewska-Ladyko

Klinika Anestezjologii i Intensywnej Terapii, CMKP
ul. Czerniakowska 231; 00-416 Warszawa

☎ (+48 22) 625 02 53

✉ aavr@interia.pl

Piśmiennictwo

1. Kalso E. Oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 2005;29(5 Suppl):47-56.
2. Hamunen K, Paakkari P, Kalso E. Trends in opioid consumption in the Nordic countries 2002-2006. *Eur J Pain* 2009;13(9):954-62.
3. Riley J, Eisenberg E, Muller-Schwefe G, et al. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin* 2008;24(1):175-92.
4. Staahl C, Christrup LL, Andersen SD, et al. A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model. *Pain* 2006;123(1-2):28-36.
5. Staahl C, Dimcevski G, Andersen SD, et al. Differential effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: an experimental pain study. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(3):383-90.
6. Parvizi J, Miller AG, Gandhi K. Multimodal pain management after total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2011;93:1075-84.
7. Shah S, Mehta V. Controversies and advances in non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) analgesia in chronic pain management. *Postgrad Med J* 2012;88:73-8.
8. Sneider W. *Drug discovery: a history*. Chichester: Wiley; 2005.
9. General Accounting Office (GAO). Prescription drugs oxycontin abuse and diversion and efforts to address the problem. Washington, DC: U.S; 2003 Dec. Report No.: GAO-04-110.
10. Drug Patent Expirations and Intelligence Drug Patent Watch Preview Section. Details for oxycontin. 2012 [cited]; Available from: <http://drugpatentwatch.com/ultimate/preview/>.
11. Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:461-79.
12. Boström E, Hammarlund-Udenaes M, Simonsson U. Blood-brain barrier transport helps to explain discrepancies in vivo potency between oxycodone and morphine. *Anesthesiology* 2008;108:495-505.
13. Sacerdote P, Manfredi B, Mantegazza P, et al. Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs: a structure-related activity study. *Br J Pharmacol* 1997;121:834-40.
14. Pöyhä R, Vainio A, Kalso E. A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pain Symptom Manage* 1993;8:63-7.
15. Colucci RD, Swanton RE, Thomas GB, et al. Relative variability in bioavailability of oral controlled-release formulations of oxycodone and morphine. *Am J Ther* 2001;8:231-6.
16. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Oksykodon – lek pierwszego rzutu w leczeniu silnego bólu nowotworowego. *Med Paliat* 2010;3:123-31.
17. Mandema JW, Kaiko RF, Oshlack B, et al. Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:747-56.
18. Reder RF, Oshlack B, Miotto JB, et al. Steady-state bioavailability of controlled-release oxycodone in normal subjects. *Clin Ther* 1996;18:95-105.
19. Pöyhä R, Seppälä T. Liposolubility and protein binding of oxycodone in vitro. *Pharmacol Toxicol* 1994;74:23-7.
20. Lalovic B, Phillips B, Risler LL, et al. Quantitative contribution of CYP2D6 and CYP3A to oxycodone metabolism in human liver and intestinal microsomes. *Drug Metab Dispos* 2004;32:447-54.
21. Leow KP, Smith MT, Watt JA, et al. Comparative oxycodone pharmacokinetics in humans after intravenous, oral, and rectal administration. *Ther Drug Monit* 1992;14:479-84.
22. Leow KP, Cramond T, Smith MT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone when given intravenously and rectally to adult patients with cancer pain. *Anesth Analg* 1995;80:296-302.
23. Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997;73:37-45.
24. Curtis GB, Johnson GH, Clark P, et al. Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:425-9.
25. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmakologia kliniczna*. Wielosł M (red.). Lublin: Czelej; 2001. s. 371-372.
26. Smith K, Hopp M, Mundin G, et al. 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;30:2051-68.
27. Smith K, Hopp M, Mundin G, et al. Low absolute bioavailability of oral naloxone in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012;50:360-7.
28. Meissner W, Schmidt U, Hartmann M, et al. Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain* 2000;84:105-9.
29. Kuusniemi K, Zöllner J, Sjövall S, et al. Prolonged-release oxycodone/naloxone in postoperative pain management: from a randomized clinical trial to usual clinical practice. *J Int Med Res* 2012;40(5):1775-93.
30. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, et al. 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;24:3503-12.
31. Comelon M, Wisloff-Aase K, Raeder A, et al. Comparison of oxycodone prolonged-release vs. oxycodone + naloxone prolonged-release after laparoscopic hysterectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:509-17.
32. Ræder JC, Steine S, Vatsgar TT. Oral ibuprofen versus paracetamol plus codeine for analgesia after ambulatory surgery. *Anesth Analg* 2001;92:1470-2.

33. Beer de JV, Winemaker MJ, Donnelly GA, et al. Efficacy and safety of controlled-release oxycodone and standard therapies for postoperative pain after knee or hip replacement. *Can J Surg* 2005;48:277-83.
34. Sunshine A, Olson NZ, Colon A, et al. Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1996;36:595-603.
35. Misiólek H, Mayzner-Zawadzka E, Dobrogowski J, et al. Zalecenia 2011 postępowania w bólu ostrym i pooperacyjnym. *Ból* 2011;12(2):9-33.
36. Kokki H, Kokki M, Sjövall S. Oxycodone for the treatment of postoperative pain. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1045-58.
37. Roth SH, Fleischmann RM, Burch FX, et al. Around-the-clock, controlled-release oxycodone therapy for osteoarthritis-related pain: placebo-controlled trial and long-term evaluation. *Arch Intern Med* 2000;160:853-60.
38. Pan H, Zhang Z, Zhang Y, et al. Efficacy and tolerability of oxycodone hydrochloride controlled-release tablets in moderate to severe cancer pain. *Clin Drug Investig* 2007;27:259-67.
39. Acute Pain Management Guideline Panel. Acute pain management: operative or medical procedures and trauma. Clinical practice guideline. Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research, U.S. Department of Health and Human Resources, Public Health Service 1992; AHCPR Publication No. 92-0032.
40. Reuben SS, Connelly NR, Maciolek H. Postoperative analgesia with controlled-release oxycodone for outpatient anterior cruciate ligament surgery. *Anesth Analg* 1999;88:1286-91.
41. Pogatzki-Zahn EM, Englbrecht JS, Pöpping D, et al. Therapiealgorithmus bei akuten postoperativen Schmerzen: Eine prospektive Beobachtungsstudie. *Der Schmerz* 2013;27(1):26-37.
42. Smith K, Hopp M, Mundin G, et al. Low absolute bioavailability of oral naloxone in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012;50:360-7.

50 LAT 1964 2014

DAMAGE CONTROL SURGERY
od Pola Walki do Centrum Urazowego
 21-22.11.2014 r. Hotel OSSA k/Rawy Mazowieckiej

Organizator: Wojskowy Instytut Medyczny
 Honorowy Patronat Prezydenta Rzeczypospolitej Polskiej Bronisława Komorowskiego

szczegóły i rejestracja on-line

Damage Control Surgery
od Pola Walki do Centrum Urazowego
 w dniach 21 – 22 listopada 2014 r.
 Hotel Ossa Congress & Spa k/ Rawy Mazowieckiej

Szanowni Państwo!

W dniach od 21 do 22 listopada 2014 r. w Hotelu Ossa Congress & Spa k/ Rawy Mazowieckiej odbędzie się konferencja *Damage Control Surgery – od Pola Walki do Centrum Urazowego* będąca częścią obchodów 50-lecia istnienia Centralnego Szpitala Klinicznego Ministerstwa Obrony Narodowej. Honorowy patronat nad konferencją objął Prezydent Rzeczypospolitej Polskiej Bronisław Komorowski.

Członkowie Komitetu Naukowego i Komitetu Organizacyjnego konferencji, którym przewodniczy prof. dr hab. n. med. Marek Maruszyński, to wybitni lekarze i naukowcy tworzący zespół osób ściśle związanych z opieką nad chorym po urazie.

Konferencja stanowić będzie swoistą debatę dotyczącą najważniejszych problemów, dylematów i wyzwań, przed którymi stają osoby tworzące system opieki nad chorym po urazie. Połączy najnowsze doniesienia naukowe i doświadczenia praktyków, pochodzące bezpośrednio ze szpitali w Polsce, Iraku i Afganistanie. Pokażą również punkty widzenia osób odpowiedzialnych za budowę, funkcjonowanie i finansowanie elementów systemu.

W ramach Konferencji odbędą się wykłady zaproszonych ekspertów z kraju i zagranicy, dyskusje okrągłego stołu i prezentacje plakatowe. Podczas obrad omówione zostaną następujące obszary tematyczne:

- Damage control w zaopatrywaniu obrażeń okolic ciała i układów
- Postępowanie w oparzeniach
- Wstrząs krwotoczny i postępy w transfuzjologii klinicznej
- Anestezja i intensywne terapię w ciężkich obrażeniach ciała
- Doświadczenia i postępy medycyny wojskowej
- Zespół urazowy, algorytm diagnostyczno-terapeutyczny, rejestr chorych po urazach
- Przedszpitalne działania ratunkowe w obrażeniach ciała
- Organizacja systemu opieki nad chorym po urazie – doświadczenia polskie i międzynarodowe
- Pielęgniarstwo ratunkowe w opiece nad chorym po urazie.

Mamy nadzieję, że dzięki wymianie doświadczeń, rozwój badań dotyczących opieki nad chorymi po urazie nabierze jeszcze szybszego tempa, a spotkanie różnych środowisk i ośrodków w jednym miejscu przyczyni się do nawiązania owocnej i długotrwałej współpracy, stając się gwarancją sukcesu w przyszłości.

Szczegóły: www.damagecontrol.wim.mil.pl

Serdecznie zapraszamy!