

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 06.06.2011 • Zaakceptowano/Accepted: 13.06.2011

© Akademia Medycyny

# Oksykodon w leczeniu bólu pooperacyjnego *Oxycodone in postoperative pain treatment*

Jarosław Woron<sup>1,3</sup>, Jan Dobrogowski<sup>2</sup>, Jerzy Wordliczek<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

<sup>2</sup> Zakład Badania i Leczenia Bólu, Katedra Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków

<sup>3</sup> Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków



## Streszczenie

Rola opioidowych leków przeciwbólowych w terapii bólu pooperacyjnego jest niezwykle istotna. Sugeruje się, że oksykodon wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu bólu trzewnego. Z licznych prac wynika, że stosowanie oksykodonu zapewnia lepszą analgezję pooperacyjną w stosunku do innych opioidowych leków przeciwbólowych i powoduje mniej działań niepożądanych. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 118-121.*

*Słowa kluczowe: ból pooperacyjny, oksykodon, opioidy*

## Summary

The role of opioid analgesics in pharmacological postoperative pain treatment is very important. It has been suggested that oxycodone is superior to other opioids in the treatment of visceral pain. The aim of this paper is that oxycodone provided better analgesia and minor adverse effects. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 118-121.*

*Keywords: postoperative pain, oxycodone, opioids*

Farmakoterapia bólu pooperacyjnego powinna opierać się na stosowaniu skutecznych i bezpiecznych analgetyków, których wybór w tym szczególnym okresie musi opierać się na gruntownej znajomości zarówno patomechanizmu powstawania bólu jak i mechanizmów działania leków przeciwbólowych. Przy wyborze leku przeciwbólowego powinniśmy w praktyce uwzględnić następujące czynniki:

- rodzaj bólu
- lokalizacja
- natężenie bólu
- zależne od pacjenta czynniki ryzyka wystąpienia powikłań okołozabiegowych, jak i polekowych

- profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny leku przeciwbólowego.

Wskazanie konkretnego leku przeciwbólowego nie powinno być przypadkowe i warto w tym miejscu uświadomić sobie, że w grupie opioidowych leków przeciwbólowych (OLP) nie możemy mówić o efekcie klasy. OLP różnią się pomiędzy sobą:

- powinowactwem do różnych podtypów receptorów opioidowych
- profilem farmakokinetycznym
- działaniami niepożądanymi
- ryzykiem interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami [1].

Stosowanie leków z grupy silnych opioidów (morfiny, oksykodon, fentanyl) w leczeniu bólu pooperacyjnego winno być brane pod uwagę w przypadku występowania bólu o natężeniu od umiarkowanego do silnego. Każdy, kto spotyka się z pacjentem w okresie okołoperacyjnym wie, że poszczególne OLP różnią się pomiędzy sobą w zakresie skuteczności i tolerancji. W zaleceniach dotyczących uśmierzenia bólu pooperacyjnego wskazuje się jako skuteczny i bezpieczny lek przeciwbólowy oksykodon, który może być podawany doustnie, parenteralnie, dokanałowo i doodbytniczo [2]. W Polsce dostępne są preparaty oksykodonu do podawania doustnego (OxyContin), parenteralnego (OxyNorm) oraz doustne połączenie oksykodonu z naloksonem znane pod nazwą Targin. Oksykodon jest obecnie często i chętnie wykorzystywanym OLP i to zarówno w odniesieniu do jego profilu działania analgetycznego, jak i niskiej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu do innych OLP.

Oksykodon jest półsyntetyczną pochodną tebainy. Podany drogą doustną jest około dwukrotnie silniejszym od morfiny. Podany parenteralnie jest nieznacznie silniejszy od morfiny, a współczynnik dawek ekwiwalentnych dożyłnej formy morfiny względem oksykodonu ustala się na poziomie 1: 0,7.

Główny mechanizm działania oksykodonu związany jest z pobudzaniem obwodowych i ośrodkowych receptorów opioidowych typu mi oraz kappa. Obecnie uznaje się istotny udział receptorów kappa w analgetycznym mechanizmie działania oksykodonu [3]. Receptory opioidowe typu kappa uczestniczą w mechanizmach powstawania bólu trzewnego, stąd też lek ten wykazuje wysoką skuteczność terapeutyczną właśnie w bólach o lokalizacji trzewnej. Oksykodon wchodząc w interakcje z białkiem G powoduje otwieranie kanałów potasowych i blokuje aktywację zależnych od potencjału kanałów wapniowych. Konsekwencją opisanych efektów jest zmniejszenie pobudliwości komórek nerwowych. Pomimo że oksykodon - w porównaniu do morfiny - charakteryzuje się mniejszą aktywnością wewnętrzną w stosunku do receptora typu mi, jego efekt analgetyczny jest silniejszy [4]. Wynika to z faktu, że przy porównywalnych stężeniach we krwi obydwu OLP, stężenie niezwiązanego oksykodonu w mózgu jest aż sześciokrotnie wyższe w porównaniu do morfiny.

Oksykodon w leczeniu bólu pooperacyjnego charakteryzuje się optymalnym profilem farmakokinetycznym. Po podaniu dożylnym stężenie maksymalne leku osiągnęte jest po 20 minutach. Ulega szybkiej dys-

trybucji, głównie do fazy wodnej, objętość dystrybucji wynosi 3 L/kg, a stopień wiązania z białkami - około 45%. Czas połowicznej eliminacji oksykodonu, niezależnie od drogi podania, wynosi około 4 godziny. Oksykodon ulega metabolizmowi w jelicie i w wątrobie głównie do noroksykodonu i oksymorfonu. Jednak za efekty przeciwbólowe odpowiedzialny jest głównie lek macierzysty, w mniejszym stopniu jego metabolit oksymorfon [5]. W metabolizmie leku uczestniczy głównie izoenzym CYP3A4 oraz - w mniejszym stopniu - CYP2D6. Oksykodon i jego metabolity wydalane są drogą nerkową. W trakcie stosowania oksykodonu nie obserwujemy efektu pułapowego, wraz ze wzrostem dawki obserwujemy przyrost efektu analgetycznego.

Jak już wspomniano, oksykodon wykazuje szczególnie wysoką skuteczność w leczeniu bólu trzewnego. Ten typ bólu trudno leczy się czystymi agonistami receptora opioidowego typu mi. Można wręcz zaryzykować stwierdzenie, że oksykodon w tych przypadkach powinien być OLP z wyboru [6].

Wykazano wysoką skuteczność oksykodonu w leczeniu bólu pooperacyjnego, jaki występuje u pacjentów poddanych cholecystektomii zarówno metodą klasyczną, jak i laparoskopową [7]. Optymalną skuteczność oksykodonu podawanego parenteralnie uzyskano u pacjentów operowanych z powodu nowotworów trzustki.

W chirurgii jamy brzusznej skuteczność przeciwbólowa oksykodonu była wyższa w porównaniu z morfiną oraz fentanylem. U pacjentek poddanych histerektomii obserwowano wyższą skuteczność przeciwbólową oksykodonu w porównaniu z dożylną morfiną [8]. Zastosowanie oksykodonu wiązało się z mniejszą w porównaniu do morfiny liczbą i natężeniem polekowych działań niepożądanych [8]. Oksykodon wykazuje także wysoką skuteczność przeciwbólową u pacjentów poddawanych zabiegom z zakresu chirurgii urazowo-ortopedycznej. Nie bez znaczenia dla wyboru leku przeciwbólowego w okresie pooperacyjnym jest również profil bezpieczeństwa, a w szczególności ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. W przypadku oksykodonu, w porównaniu do innych opioidów, znacznie rzadziej obserwujemy działania niepożądane, a w szczególności objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, nudności i wymioty. Ma to niebagatelne znaczenie u operowanych pacjentów z uwagi na fakt, że występujące po zabiegu nudności i wymioty mogą być powodem powikłań pooperacyjnych. Ograniczenie działań

niepożądanych pod postacią nudności i wymiotów odgrywa ważną rolę w chirurgii jamy brzusznej. Najskuteczniejszą metodą ustalania adekwatnej w stosunku do występującego bólu dawki oksykodonu jest miareczkowanie. W przypadku iniekcji dożylniej (bolus) zaleca się, w zależności od natężenia bólu, powolne podawanie 1-10 mg oksykodonu przez okres 1-2 minut. W przypadku stosowania infuzji zalecana dawka początkowa to 2 mg na godzinę, która może być zwiększana do dawki zapewniającej optymalny efekt analgetyczny.

W przypadku stosowania analgezji sterowanej przez pacjenta zaleca się podawanie w bolusie dawki 0,03 mg oksykodonu na kilogram masy ciała z czasem refrakcji wynoszącym 5 minut. Jeżeli wybieramy podskórną drogę podawania leku, początkowa dawka chlorowodoru oksykodonu (OxyNorm) powinna wynosić 5 mg, a następnie zapotrzebowanie na powtarzane dawki powinno być ustalone drogą miareczkowania. W przypadku infuzji podskórnej dawka początkowa oksykodonu wynosi 7,5 mg oksykodonu na dobę.

Oksykodon może być stosowany u pacjentów po ukończeniu 12 roku życia.

Oksykodon jest bezpiecznym analgetykiem opioidowym u pacjentów w podeszłym wieku, u których nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania.

Pacjentom, u których występuje niewydolność wątroby i/lub nerek, a także u pacjentów wolno metabolizujących leki, zaleca się, aby początkowa dawka oksykodonu była zmniejszona o połowę. O ile nie jest to bezwzględnie konieczne, oksykodonu nie należy podawać kobietom ciężarnym.

Oksykodon charakteryzuje się wysokim bezpieczeństwem stosowania u pacjentów leczonych równocześnie innymi lekami. Praktycznie bez znaczenia klinicznego są interakcje spowodowane zahamowaniem przez inne leki aktywności CYP3A4 oraz CYP2D6. Klinicznie istotne mogą być interakcje związane z równoczesnym podawaniem leków działających depresyjnie na funkcje ośrodkowego układu nerwowego oraz z lekami o działaniu cholinolitycznym [1,2].

U pacjentów poddawanych zabiegom chirurgii jednego dnia, jeżeli nie występują przeciwwskazania do doustnego stosowania leków, można również podawać preparaty oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu, uzyskując wysoką skuteczność analgetyczną przy niewielkim ryzyku wystąpienia działań niepożądanych [9].

Reasumując, oksykodon jest cenną alternatywą w leczeniu bólu pooperacyjnego. W stosunku do morfiny, która jest nadal uważana za złoty standard w leczeniu bólu, oksykodon charakteryzuje się odmiennym profilem receptorowym, w tym w szczególności wpływem na receptory opioidowe typu kappa, co powoduje wysoką skuteczność leku w bólach pochodzenia trzewnego. Do innych cech, jakie należy wymienić omawiając oksykodon należą:

- wysoka biodostępność
- metabolizm do nieaktywnych metabolitów
- niewielkie ryzyko interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami
- optymalny profil bezpieczeństwa w porównaniu do innych opioidów
- brak działania immunosupresyjnego.

Liczne badania kliniczne oceniające skuteczność leku w bólu pooperacyjnym wskazują, że oksykodon charakteryzuje się optymalnym profilem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym i dlatego też powinien być traktowany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu bólu pooperacyjnego

Adres do korespondencji:

Jarosław Woron  
Zakład Farmakologii Klinicznej  
Katedry Farmakologii UJ CM  
31-531 Kraków; ul. Śniadeckich 10  
☎ (+48 12) 424 88 83  
✉ j.woron@medi-pharm

**Konflikt interesów / Conflict of interest**

Brak/None

## Piśmiennictwo

1. Beaulieu P, Lussier D, Porecca F, Dickenson AH. *Pharmacology of Pain*. Seattle: IASP Press; 2010
2. Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM. *Pharmacotherapy*. New York: McGrawHill; 2011.
3. Riley J, Eisenberg E, Muller-Schwefe G, Drewers AM, Arendt-Nielsen L. Oksykodon w leczeniu bólu: przegląd dostępnych danych. *Curr Med Res Opin* 2008;24:175-92.
4. 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;105:223-37.
5. Poyhia R, Olkkola KT, Seppala T, Kalso E. The pharmacokinetics of oxycodone after intravenous injection In adults. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:516-8.
6. Takki S, Tammisto T. A comparison pethidine, piritramide and oxycodone in patients with pain following cholecystectomy. *Anaesthesist* 1973;22:162-6.
7. Koch S, Ahlburg P, Spangsberg N, Brock B, Tønnesen E, Nikolajsen L. Oxycodone vs. fentanyl in the treatment of early post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:845-50.
8. Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E, Bjerkelund CE, Raeder J. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg* 2009;109:1278-83.
9. Kampe S, Wolter K, Warm M, Dagtekin O, Shaheen S, Landwehr S. Clinical equivalence of controlled-release oxycodone 20 mg and tramadol 200 mg after surgery of breast cancer. *Pharmacology* 2009;84:276-81.