

## ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 15.11.2011 • Poprawiono/Corrected: 07.12.2011.2011 • Zaakceptowano/Accepted: 09.12. 2011

© Akademia Medycyny

# Oksykodon trafny wybór w farmakoterapii bólu *Oxycodone the right choice in pain pharmacotherapy*

Jarosław Woron<sup>1,2,3</sup>, Iwona Filipczak-Bryniarska<sup>3,4</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

<sup>4</sup> Centrum Monitorowania Jakości w Ochronie Zdrowia, Kraków



## Streszczenie

Rola opioidowych leków przeciwbólowych w terapii bólu jest bardzo istotna. Sugeruje się, że oksykodon wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu bólu trzewnego. Z licznych prac wynika, że stosowanie oksykodonu zapewnia lepszą analgezę w stosunku do innych opioidowych leków przeciwbólowych i powoduje mniej działań niepożądanych. Ma to szczególne znaczenie, dlatego że w farmakoterapii bólu dążymy do maksymalizacji efektu przeciwbólowego przy minimalnym ryzyku wystąpienia działań niepożądanych. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 468-472.*

*Słowa kluczowe: ból, oksykodon, bezpieczeństwo terapii*

## Abstract

The role of opioid analgesics in pain pharmacotherapy 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. Analgesic therapy aims at achieving the maximal analgesic effect at the minimum of adverse effects. *Anestezjologia i Ratownictwo 2011; 5: 468-472.*

*Keywords: pain, oxycodone, drug safety*

Wybór leków przeciwbólowych stosowanych w bólach o różnym patomechanizmie powstawania i natężeniu musi opierać się na gruntownej znajomości profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego stosowanych leków, jak i potencjalnego profilu działań niepożądanych, których występowanie może w istotny sposób utrudniać osiągnięcie adekwatnej do natężenia

bólu dawki terapeutycznej. W bólach pochodzenia nowotworowego, jak i pochodzenia nienowotworowego, w warunkach polskich mamy do wyboru liczne, zarówno słabe (kodeina, tramadol, dihydrokodeina), jak i silne (morfina, oksykodon, buprenorfina, fentanyl, metadon) opioidowe leki przeciwbólne (OLP), których skuteczność i bezpieczeństwo stosowania

może podlegać osobniczym różnicom. Często lekarz lecący pacjenta w związku z dolegliwościami bólowymi zastanawia się który lek wybrać, aby osiągnąć u chorego adekwatną analgezę nie narażając go na znaczne ryzyko działań niepożądanych. Dzisiaj mamy coraz więcej danych wskazujących bezsprzecznie, że ważnym elementem wyboru leku jest lokalizacja bólu, co pozostaje w związku z różną lokalizacją poszczególnych typów receptorów opioidowych, na które działają poszczególne leki [1].

Stosowanie leków z grupy silnych opioidów (morfina, oksykodon, buprenorfina, metadon, fentanyl) w leczeniu bólu - zarówno nowotworowego, jak i nienowotworowego - winno być brane pod uwagę w przypadku występowania bólu o natężeniu od umiarkowanego do silnego. W zaleceniach dotyczących uśmierzania bólu 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 2-krotnie silniejszy od morfiny. Podany parenteralnie jest nieznacznie silniejszy od morfiny, a współczynnik dawek ekwiwalentnych doustnej 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.

W przypadku stosowania oksykodonu nie stwierdza się w jego działaniu różnic zależnych od wieku i płci. Wpływ na receptory opioidowe typu mi i kappa powoduje mniejszy od czystych agonistów typu mi (np. morfina) efekt immunosupresyjny. 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. Receptory opioidowe kappa zlokalizowane są na zakończeniach obwodowych nerwów

czuciowych w obrębie jelit oraz w rogach grzbietowych rdzenia kręgowego [4]. W przypadku bólu trzewnego dochodzi do zjawiska „up regulacji” receptorów kappa w rdzeniu kręgowym oraz w mózgu, co może powodować brak zmniejszenia natężenia bólu, szczególnie o lokalizacji trzewnej, w przypadku podawania czystych agonistów receptora mi.

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, to jednak jego efekt analgetyczny jest silniejszy [5]. Wynika to z faktu, że przy porównywalnych stężeniach we krwi obydwu OLP, stężenie niezwiązanego oksykodonu w mózgu jest aż 6-krotnie wyższe w porównaniu do morfiny. Oksykodon charakteryzuje się optymalnym profilem farmakokinetycznym. Po podaniu doustnym stężenie maksymalne leku osiągane jest po 20 minutach. Ulega szybkiej dystrybucji, głównie do fazy wodnej, objętość dystrybucji wynosi 3 L/kg, a stopień wiązania z białkami wynosi około 45%. Biologiczny okres półtrwania 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 przede wszystkim lek macierzysty, w mniejszym stopniu jego metabolit - oksymorfon [6]. 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.

Z kolei postać oksykodonu do podawania doustnego cechuje się wyższą w stosunku do morfiny biodostępnością po podaniu doustnym i wynosi ponad 60%. Biodostępność formy o przedłużonym działaniu nie różni się od formy szybko działającej. W przypadku postaci krótko działającej, oksykodon osiąga maksymalne stężenie w surowicy po około godzinie od podania.

Okres półtrwania leku jest zależny od dawki i wynosi od 3,5-5,5 godziny.

Z kolei w przypadku tabletek o przedłużonym uwalnianiu lek ulega dwufazowej reakcji uwalniania.

W pierwszej szybkiej fazie dochodzi do uwolnienia 38-40% substancji czynnej, która charakteryzuje się krótkim okresem półtrwania rzędu 36 minut, natomiast pozostała część substancji czynnej uwalnia się w fazie wolnej, co zapewnia okres półtrwania leku ponad 6 godzin. Ten przedstawiony profil farmakokinetyczny doustnej formy leku ma istotne znaczenie terapeutyczne. Pierwsza szybka faza uwalniania gwarantuje szybki efekt działania rozpoczynający się w czasie 1/2-1 godziny, natomiast faza druga gwarantuje utrzymywanie się skutecznej kontroli bólu przez okres 12 godzin.

Dla zaplanowanej racjonalnej terapii bólu pooperacyjnego, jak i u pacjentów istotny jest również fakt, że stan stacjonarny zostaje osiągnięty w ciągu 24 godzin od podania leku.

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 [7].

Oksykodon znalazł zastosowanie w różnych rodzajach bólu, od bólu ostrego (ból pourazowy, ból pooperacyjny) poprzez ból nowotworowy, neuropatyczny (neuralgia popółpaścowa, neuropatia cukrzycowa), aż do silnych bólów somatycznych, nienowotworowych, takich jak: bóle stawów, bóle reumatyczne oraz bóle w narządzie ruchu.

Wykazano wysoką skuteczność oksykodonu w leczeniu bólu pooperacyjnego, jaki u pacjentów poddanych cholecystektomii, zarówno metodą klasyczną, jak i laparoskopową [8]. 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 dożylnie podawaną morfiną oraz fentanylem. U pacjentek poddanych histerektomii obserwowano wyższą skuteczność przeciwbólową oksykodonu w porównaniu z dożylną morfiną [9]. Zastosowanie oksykodonu wiązało się z mniejszą, w porównaniu do morfiny, liczbą, jak i natężeniem polekowych działań niepożądanych [8]. Oksykodon wykazuje także wysoką skuteczność przeciwbólową u pacjentów poddawanych zabiegom z zakresu chirurgii urazowo-ortopedycznej. Oprócz bólu receptorowego, oksykodon wykazuje skuteczność terapeutyczną w bólach neuropatycznych [10]. Wysoką skuteczność oksykodonu wykazano rów-

nież w leczeniu bólu kostnego u pacjentów, u których mamy do czynienia z rozsiewem nowotworowym do kości [11]. Nie bez znaczenia dla wyboru leku przeciwbólowego jest 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, takie jak: halucynacje i koszmary senne, a także nudności, wymioty oraz spadki ciśnienia tętniczego krwi. Oksykodon w mniejszym stopniu niż morfina powoduje zaburzenia funkcji perystaltycznej jelit, co zmniejsza ryzyko występowania indukowanych opioidami zaparć. Co więcej, u pacjentów z zaparciami, które nierzadko utrudniają osiągnięcie dawki powodującej skuteczną analgezję, na rynku farmaceutycznym dostępny jest lek będący skojarzeniem oksykodonu oraz naloksonu w stosunku 2:1 (Targin). Jego zastosowanie jest szczególnie wskazane w przypadku trudnych do opanowania zaparć (najbardziej dokuczliwego objawu poopiodowych zaburzeń jelit – OIBD), a jak wiadomo, na działanie niepożądane, jakim jest zaparcie nie występuje zjawisko tolerancji [12]. Ograniczenie działań niepożądanych pod postacią nudności i wymiotów odgrywa ważną rolę w chirurgii jamy brzusznej, a także w leczeniu bólu nowotworowego, gdzie progresja choroby, jak i stosowane leczenie onkologiczne, są przyczynami ich występowania.

Stosowanie oksykodonu w mniejszym stopniu, niż inne opioidy indukuje ryzyko wystąpienia hiperalgezji [13].

W przypadku doustnych form leku zawierających oksykodon (OxyContin) mamy możliwość indywidualizacji prowadzonej farmakoterapii, gdyż na rynku farmaceutycznym dostępne są tabletki o kontrolowanym uwalnianiu w dawkach 5-80 mg. Najskuteczniejszą metodą ustalania adekwatnej w stosunku do występującego bólu dawki oksykodonu jest miareczkowanie. W przypadku bolusa dożylnego 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.

Jeżeli wybieramy podskórną drogę podawania leku, początkowa dawka chlorowodorku 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.

Podając lek drogą doustną, u pacjentów nieleczonych wcześniej opioidami, stosujemy wstępną dawkę doustną na poziomie 2 x 5 mg, natomiast u pacjentów stosujących wcześniej słabe opioidy (kodeina dihydrokodeina, tramadol) wskazane jest zastosowanie dawki 2 x 10 mg. W przypadku rotacji z innego opioidu na oksykodon wskazane jest zastosowanie dawek ekwiwalentycznych tego ostatniego. Oczywiście dawkowanie leku powinno zostać ustalone indywidualnie w oparciu o monitorowanie natężenia bólu.

Oksykodon może być stosowany u pacjentów po 12 roku życia. Jest bezpiecznym analgetykiem opioidowym u pacjentów w podeszłym wieku, u których nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania. U pacjentów, 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 u kobiet ciężarnych.

Oksykodon charakteryzuje się wysokim bezpieczeństwem stosowania u pacjentów leczonych równocześnie innymi lekami. Co prawda z prac eksperymentalnych jak i opisów kazuistycznych wynika, że nie można całkowicie wykluczyć ryzyka wystąpienia interakcji farmakokinetycznych, jednak jak wskazuje praktyka ryzyko to jest minimalne i nie ma znaczenia klinicznego, tym bardziej, że za efekt analgetyczny w głównej mierze odpowiada lek macierzysty a nie jego metabolity [14]. 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]. Przy równoczesnym stosowaniu oksykodonu z lekami z grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny, a w szczególności z fluoksetyną i sertralina, może zwiększyć się ryzyko wystąpienia omamów wzrokowych oraz drżenia.

Jeżeli oksykodon muszą przyjmować pacjenci

leczeni doustnymi antykoagulantami, wskazana jest kontrola wskaźnika INR, z powodu możliwości zmiany działania antykoagulacyjnego. Oksykodon zmniejsza biodostępność cyklosporyny, co w sytuacji łącznego podawania tych dwóch leków nakazuje korektę dawki cyklosporyny. Lek wykazuje synergizm działania przeciwbólowego w połączeniu z morfiną, jak i z nieopiodowymi lekami przeciwbólowymi (NLPZ, paracetamol, metamizol).

Oksykodon jest opioidowym lekiem przeciwbólowym o optymalnym profilu farmakokinetycznym oraz odmiennym od innych opioidów działaniu farmakodynamicznym w stosunku do receptorów opioidowych typu mi oraz kappa. Z uwagi na profil receptorowy, a w szczególności z uwagi na wpływ na receptory kappa, lek charakteryzuje się wysoką skutecznością w leczeniu bólu 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 oraz brak działania immunosupresyjnego. Liczne badania kliniczne, oceniające skuteczność leku w bólach różnego pochodzenia, wskazują, że oksykodon charakteryzuje się optymalnym profilem farmakokinetyczno-farmakodynamicznym i dlatego też powinien być traktowany jako lek pierwszego wyboru w leczeniu bólu pooperacyjnego, nowotworowego i wielu nienowotworowych rodzajach bólu, w tym także w bólu neuropatycznym.

Wprowadzenie w niedługim czasie płynnej formy leku do podawania doustnego umożliwi także wykorzystanie go do leczenia bólu przebiegającego u pacjentów z chorobą nowotworową.

Adres do korespondencji:

Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej CM UJ

ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ Tel.: (+48 12) 424 88 81

✉ E-mail: j.woron@medi-pharm.pl

## Piśmiennictwo

1. Beaulieu P, Lussier D, Porecca F, et al. Pharmacology of pain. Seattle: IASP Press; 2010.
2. Dipiro JT, Talbert RL, Mee GC, et al. Pharmacotherapy. New York: McGrawHill; 2011.
3. 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.
4. Rile 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;14:56-64.
5. Blumenthal S, Min K, Marquardt M, et al. Postoperative Intravenous Morphine Consumption, Pain, Scores, and side effects with perioperative oral controlled- release oxycodone after lumbar discectomy. *Anesth Analg* 2007;105:223-37.
6. Pöyhiä R, Olkkola KT, Seppälä T, Kalso E. The pharmacokinetics of oxycodone after intravenous injection in adults. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:516-8.
7. Takki S, Tammisto T. A comparison Pethidine, Piritramide and Oxycodone in patients with pain following cholecystectomy. *Anaesthesist* 1973;22:162-6.
8. Koch S, Ahlburg P, Spangsborg 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.
9. 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.
10. 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.
11. Hara S. Opioids for metastatic bone pain. *Oncology* 2008;74(Suppl 1):52-4.
12. Leczenie Bólu red. Dobrogowski J, Wordliczek J. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2011.
13. Olesen AE, Staahl C, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Different effects of morphine and oxycodone in experimentally evoked hyperalgesia: a human translational study. *Br J Clin Pharmacol* 2010;70:189-200.
14. Kummer O, Hammann F, Moser C i wsp. Effect of the inhibition of CYP3A4, or CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol* 2011;67: 63-71.