

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 12.07.2012 • Zaakceptowano/Accepted: 17.09.2012

© Akademia Medycyny

Oksykodon - efektywne leczenie bólu *Oxycodone - effective treatment of pain*

Edyta Szalek, Edmund Grześkowiak

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM w Poznaniu



Streszczenie

Szereg badań klinicznych potwierdza korzyści terapeutyczne wynikające ze stosowania oksykodonu. Lek ten jest półsyntetycznym opioidem znajdującym zastosowanie w leczeniu umiarkowanego i silnego bólu. Dostępność na rynku farmaceutycznym oksykodonu w postaci dożyłnej oraz tabletek o przedłużonym uwalnianiu stwarza możliwość efektywnej terapii sekwencyjnej (leczenie pozajelitowe, a następnie doustne) i usunięcia bólu u pacjenta przez dłuższy okres czasu. Dodatkową bardzo korzystną opcją terapeutyczną w leczeniu bólu jest preparat łączący oksykodon i nalokson. Nalokson jako antagonist receptorów opioidowych doskonale redukuje zaburzenia czynności jelit typowe w terapii opioidami. *Anestezjologia i Ratownictwo 2012; 6: 350-354.*

Słowa kluczowe: oksykodon, nalokson, ból, terapia sekwencyjna

Abstract

A wide range of clinical trials confirm the therapeutic advantages resulting from the application of oxycodone. The drug is a semisynthetic opioid applied in the treatment of moderate and severe pain. The availability of oxycodone in the intravenous form and in prolonged release tablets enables effective sequential therapy (parenteral treatment followed by oral treatment) and relieving pain for a longer period of time. Another very favourable therapeutic option in the treatment of pain is a preparation combining oxycodone and naloxone. As an opioid receptor antagonist naloxone perfectly reduces typical intestinal dysfunctions in an opioid therapy. *Anestezjologia i Ratownictwo 2012; 6: 350-354.*

Keywords: oxycodone, naloxone, pain, sequence therapy

Uśmierzanie bólu, zwłaszcza ostrego, powinno być nadrzędnym celem terapii. Dysponowanie licznymi analgetykami o różnych mechanizmach działania pozwala ocenić je pod względem skuteczności i bezpieczeństwa oraz wybrać najbardziej optymalny dla konkretnego pacjenta. W okresie pooperacyjnym w celu redukcji bólu umiarkowanego i silnego preferowane są opioidowe leki przeciwbólowe (OLP) [1]. Sposób ich podania, zmierzający do osiągnięcia minimalnego skutecznego stężenia (MSSA) we krwi, obejmuje:

- ciągły wlew dożylny za pomocą strzykawki auto-

matycznej lub wlewu kroplowego po podaniu dawki wysycającej (powolne podanie *i.v.* 1-2 mg morfiny lub 1 mg oksykodonu co 5-10 min do momentu wyraźnej redukcji bólu),

- PCA (ang. Patient Controlled Analgesia) – *i.v.* Jest to analgezja sterowana przez chorego podawana drogą dożylną. Pacjent sam uruchamia strzykawkę automatyczną sterowaną mikroprocesorem i samodzielnie administruje lek przeciwbólowy w dawce ustalonej przez lekarza (np. oksykodon - 0,03 mg/kg m.c., morfina - 0,5-2,5 mg).

By nie doszło do przedawkowania leku, system PCA uruchamia czasową blokadę systemu dozującego przez tzw. okres refrakcji (dla oksykodonu: 5-10 min, dla morfiny: 5-15 min).

- PCA - *i.v.* skojarzona z ciągłym wlewem opioidu,
- analgezya kontrolowana przez pielęgniarkę (Nurse-Controlled Analgesia – NCA), która podaje 1 mg morfiny lub 0,5 mg oksykodonu *i.v.* na żądanie chorego o masie ciała < 40-65 kg bądź 2 mg morfiny lub 1 mg oksykodonu *i.v.* przy masie ciała > 66-100 kg z okresem refrakcji wynoszącym 10 minut [1].

Obok „złotego standardu”, jakim jest morfina, ważne miejsce w terapii przeciwbólowej zajmuje oksykodon. Lek ten jest półsyntetycznym opioidem otrzymanym w 1916 roku z pochodnej opium – tebainy. Działanie leku, polegające na znieczuleniu i uspokojeniu, wynika z wpływu na receptory mi, kappa i delta w mózgu oraz rdzeniu kręgowym [2]. Początkowo lek był dostępny w połączeniu z paracetamolem i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Aktualnie jednak oksykodon występuje samodzielnie w różnych formacjach. Lek w Polsce jest dostępny w postaci dożylniej (OxyNorm 10 mg/mL, 20 mg/2mL) oraz tabletek o przedłużonym uwalnianiu (OxyContin 5, 10, 20, 40, 80 mg), co daje możliwość terapii sekwencyjnej i usunięcia bólu przez dłuższy okres czasu (nawet do 12-24 h). Dodatkową bardzo korzystną opcją terapeutyczną w leczeniu bólu jest preparat łączący oksykodon i nalokson (Targin) dostępny w dawkach 5 mg + 2,5 mg, 10 mg + 5 mg, 20 mg + 10 mg, 40 mg + 20 mg i 80 mg + 40 mg. Sekwencyjne stosowanie wymienionych postaci oksykodonu (podanie dożylnie leku, a następnie doustne preparatu o przedłużonym działaniu) jest ułatwione dobrą dostępnością biologiczną leku (F) po podaniu doustnym. $F_{p.o.}$ oksykodonu wynosi 60-87% i wynika z niewielkiego efektu pierwszego przejścia w wątrobie [3,4], co jest konsekwencją obecności grupy metylowej w pozycji 3 zamiast grupy hydroksylowej obecnej w morfinie, której $F_{p.o.}$ wynosi 20-30% [4]. Nieznaczny efekt pierwszego przejścia nie eliminuje jednak konieczności redukcji dawki w niewydolności wątroby [4]. Dobra dostępność biologiczna oksykodonu umożliwia jego podanie nie tylko doustne, ale również doodbytnicze, podskórne, domięśniowe, donosowe, przezśluzówkowe i nadtwardówkowe [3]. Oksykodon ulega metabolizmowi w jelicie oraz wątrobie przy udziale enzymów CYP3A4 oraz CYP2D6 (rycina 1). Część powstałych metabolitów wykazuje aktywność farmakologiczną, jednak najsilniejszy efekt przeciw-

bólowy powoduje substancja macierzysta. Polimorfizm CYP2D6 nie wpływa prawdopodobnie w istotny sposób na działanie przeciwbólowe oksykodonu oraz działania niepożądane [5,6]. Oksykodon oraz jego metabolity są eliminowane z ustroju z moczem [7], stąd w niewydolności nerek należy uwzględnić redukcję dawki [4]. Korzystne parametry farmakokinetyczne leku (tabela 1) niewątpliwie wzmacniają jego pozycję jako dobrego analgetyku. Krótki biologiczny okres półtrwania ($T_{0,5}$) oksykodonu po podaniu dożylnym (2-3 h) ułatwia sprawną eliminację leku z organizmu. $T_{0,5} = 8h$ dla formacji o przedłużonym działaniu (PR, ang. prolonged release) umożliwia wygodne dla pacjenta podanie leku co 12 h i uśmierzanie bólu przez dłuższy czas [8]. Siła działania oksykodonu wynika m.in. z szybkiej penetracji leku przez barierę krew-mózg i osiagania w tkance docelowej stężeń trzykrotnie wyższych w porównaniu do stężenia we krwi (objętość dystrybucji 2-3 L/kg m.c.) [9]. Efekt analgetyczny oksykodonu jest silniejszy w porównaniu do morfiny [7] oraz kodeiny (2-3 krotnie), a istotnie wzrasta po skojarzeniu z paracetamolem (oksykodon *p.o.* 10 mg + paracetamol *p.o.* 650 mg) [10].

Według zaleceń postępowania w bólu ostrym i pooperacyjnym z 2011 roku [1] oksykodon jest zalecany do stosowania w dwóch formach:

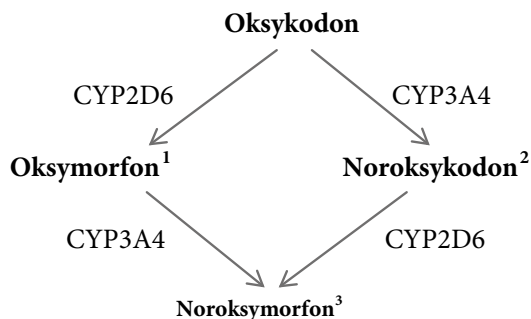
- jako analgezya *i.v.* lub typu PCA lub
- jako doustna kontynuacja terapii przeciwbólowej od 12 lub 24 godziny po zabiegu [1].

Tabela 1. Parametry farmakokinetyczne oksykodonu [3,4,8,11]

Table 1. Pharmacokinetic parameters of oxycodone

$F_{p.o.}$	60-87 %
$F_{p.r.}$	61%
T_{max} IR	1-1,5 h
T_{max} PR	3 h
V_d^{ss}	2-3 L/kg
f	38-45 %
$T_{0,5}$ <i>i.v.</i>	2-3 h
$T_{0,5}$ IR	3 h
$T_{0,5}$ PR	8 h
Cl	0,8 L/min

$F_{p.o.}$ – dostępność biologiczna po podaniu doustnym; $F_{p.r.}$ – dostępność biologiczna po podaniu doodbytniczym; T_{max} IR – czas wystąpienia stężenia maksymalnego dla tabletek o szybkim uwalnianiu (IR, ang. immediate release); T_{max} PR – czas wystąpienia stężenia maksymalnego dla tabletek o przedłużonym uwalnianiu (PR, ang. prolonged release); V_d^{ss} – objętość dystrybucji w stanie stacjonarym; f – wiązanie z białkiem; $T_{0,5}$ – biologiczny okres półtrwania; Cl – klirens;



¹ wykazuje duże powinowactwo do receptorów μ , jednak powstaje w bardzo małych ilościach

² wykazuje powinowactwo do receptorów μ , jednak posiada tylko 17% aktywności leku macierzystego

³ wykazuje powinowactwo do receptorów opioidowych, jednak nie penetruje przez barierę krew-mózg

Rycina 1. Główne szlaki metaboliczne oksykodonu [4]

Figure 1. The main metabolic pathways of oxycodone

Skuteczność oksykodonu w leczeniu bólu pooperacyjnego została potwierdzona w licznych badaniach klinicznych [12-17]. Silvasti i wsp. wykazali u pacjentów po zabiegach chirurgicznych piersi oraz kręgosłupa porównywalne zużycie oksykodonu i morfiny przy analgezji sterowanej przez pacjenta (PCA) [12]. Jednak u chorych po operacji w obrębie jamy brzusznej uzyskano szybszy efekt przeciwbólowy przy zastosowaniu mniejszej dożyłnej dawki oksykodonu w porównaniu do morfiny [13]. U pacjentek po laparoskopowej histerektomii oraz zabiegach ginekologicznych stwierdzono mniejszą liczbę działań niepożądanych oksykodonu niż w grupie chorych leczonych morfiną [2,15]. Również mniej pooperacyjnych nudności i wymiotów (ang. postoperative nausea and vomiting; PONV) zaobserwowano u chorych leczonych oksykodonem niż tramadolem [16,18]. U pacjentek po chirurgii piersi uzyskiwano porównywalną analgezję po doustnym podaniu tabletek o przedłużonym działaniu tramadolu w dawce 200 mg lub oksykodonu 20 mg. Korzystniejszy profil działań niepożądanych stwierdzono także u chorych po chirurgii oka leczonych oksykodonem (tabletki o przedłużonym działaniu 10 mg) w porównaniu do pacjentów poddanych dożyłnej terapii łączonej: tramadol 100 mg + metamizol 1g [19]. Oksykodon sprawdził się również u pacjentów po zabiegach chirurgicznych ucha, nosa i gardła, szczególnie gdy istniały przeciwwskazania do terapii NLPZ czy paracetamolem. Usunięcie migdałów u dorosłych pacjentów przepro-

wadzano przy różnych schematach dawkowania oksykodonu (I. <10 mg *i.v.* z uwzględnieniem dawki 0,1-0,15 mg/kg, II. 5-6 mg *i.v.* + paracetamol lub NLPZ, III. 2-3 mg *i.v.* + paracetamol + NLPZ) [3,20,21]. Lek wykazał się również wysoką efektywnością u chorych po zabiegach chirurgicznych urazowo-ortopedycznych [22,23].

Istnieje również szereg badań, które potwierdzają korzyści terapeutyczne z połączenia oksykodonu z naloksonem [24-28]. Nalokson jako antagonist receptorów opioidowych, wykazujący minimalną dostępność biologiczną po podaniu doustnym ($F_{p.o.} < 3\%$), doskonale znosi zaburzenia czynności jelit wywołane opioidami [8]. Vondrackova i wsp. wykazali u pacjentów z przewlekłym lub silnym bólem pleców ($n = 463$) porównywalny efekt przeciwbólowy kombinacji oksykodonu z naloksonem w postaci o przedłużonym działaniu (PR; prolonged release) z oksykodonem PR i jednocześnie redukcję zaburzeń czynności jelit powodowanych opioidem (ang. opioid-induced bowel dysfunction) [24]. Zniesienie tak dokuczliwego dla pacjenta działania niepożądanego umożliwia przedłużenie terapii przeciwbólowej opartej na oksykodonie. Podobną efektywność omawianej kombinacji leków wykazują także Meissner i wsp. [28], którzy dodatkowo porównywali efektywność następujących dawek oksykodonu: 40, 60 i 80 mg/24 h i naloksonu 10, 20, 40 mg/24 h. Autorzy sugerują, że połączenie obu leków w stosunku 2:1 (oksykodon: nalokson) jest najbardziej korzystne. W analizowanej grupie pacjentów z bólem przewlekłym ($n = 202$) nie wykazano niespodziewanych działań niepożądanych (ang. unexpected adverse events) [28]. Powyższe połączenie leków sprawdziło się również u chorych z bólem nowotworowym. Zaparcia po opioidach (ang. opioid-induced constipation; OIC), odporne na środki przeczyszczające, stanowią poważne ograniczenie w kontynuacji leczenia przeciwbólowego [29,30]. Skuteczność kombinacji oksykodonu z naloksonem jest oczywiście doceniana przez samych pacjentów, u których uzyskuje się istotną poprawę jakości życia (QoL, ang. quality of life) [31] przez redukcję inwazyjnych procedur przeczyszczających (wlewy doodbytnicze, ręczna ewakuacja kału) [32]. Podobne wnioski wynikały z badania Hermannsa i wsp. u chorych z bólem neuropatycznym ($n = 1488$) [33].

Szereg przeprowadzonych badań klinicznych potwierdza wysoką skuteczność i korzystny profil bezpieczeństwa oksykodonu w leczeniu bólu. W porównaniu z innymi opioidami powoduje mniej działań niepożądanych (nudności, wymioty, objawy ze strony

oun) [7,34]. Dostępność leku w różnych formacjach ułatwia terapię sekwencyjną i dobór postaci leku najbardziej optymalnej dla indywidualnego pacjenta, a możliwość aplikacji oksykodonu z naloksonem pozwala poprawić jakość życia pacjentów poddawanych terapii.

Adres do korespondencji:

✉ Edyta Szafek

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji UM
ul. Św. Marii Magdaleny 14; 61-861 Poznań

☎ (+48 61) 668 78 57

✉ szalekedyta@wp.pl

Konflikt interesów / Conflict of interest

Współpraca z firmą Mundipharma.

Piśmiennictwo

- Misiołek H, Mayzner-Zawadzka E, Dobrogowski J, Wordliczek J. ZALECENIA 2011 postępowania w bólu ostrym i pooperacyjnym. *Ból* 2011;12: 9-33.
- 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;109:1279-83.
- Kokki H, Kokki M, Sjövall S. Oxycodone for the treatment of postoperative pain. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1045-58.
- Leppert W. Role of oxycodone and oxycodone/naloxone in cancer pain management. *Pharmacol Rep* 2010;62:578-91.
- Poyhia R, Vainio A, Kalso E. A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pain Symptom Manage* 1993;8:63-7.
- Andreassen TN, Eftedal I, Klepstad P, Davies A, Bjordal K, Lundström S, Kaasa S, Dale O. Do CYP2D6 genotypes reflect oxycodone requirements for cancer patients treated for cancer pain? A cross-sectional multicentre study. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:55-64.
- Woroń J, Dobrogowski J, Wordliczek J. Oksykodon w leczeniu bólu pooperacyjnego. *Anest Ratow* 2011;5:118-21.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego OxyContin.
- Boström E, Simmonson USH, Hammarlund-Udenaes M. In vivo blood-brain barrier transport of oxycodone in the rat: Indications for active influx and implications for pharmacokinetics/pharmacodynamics. *Drug Metabol Dis* 2006;34:1624-31.
- Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Jul 8;(3):CD002763.
- Modlińska A, Buss T, Błaszczuk F. Oksykodon — słaby czy silny opioid? Opis przypadku. *Med Paliat Prakt* 2011;5:64-70.
- Silvasti M, Rosenberg P, Seppala T, et al. Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia. *Acta Anesthesiol Scand* 1998;42:576-80.
- Kalso E, Poyhia R, Onnela P, et al. Intravenous morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *Acta Anesthesiol Scand* 1991;35:642-6.
- Rothwell MP, Pearson D, Hunter JD, Mitchell PA, Graham-Woollard T, Goodwin L, Dunn G. Oral oxycodone offers equivalent analgesia to intravenous patient-controlled analgesia after total hip replacement: a randomized, single-centre, non-blinded, non-inferiority study. *Br J Anaesth* 2011;106:865-72.
- Yanagidate F, Dohi S. Epidural oxycodone or morphine following gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2004;93:362-7.
- Silvasti M, Tarkkila P, Tuominen M, Svartling N, Rosenberg PH. Efficacy and side effects of tramadol versus oxycodone for patient-controlled analgesia after maxillofacial surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:834-9.
- Kokki M, Broms S, Eskelinen M, Rasanen I, Ojanperä I, Kokki H. Analgesic concentrations of oxycodone--a prospective clinical PK/PD study in patients with laparoscopic cholecystectomy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012;110:469-75.
- Kampe S, Wolter K, Warm M, Dagtekin O, Shaheen S, Landwehr S. Clinical equivalence of controlled-release oxycodone 20 mg and controlled-release tramadol 200 mg after surgery for breast cancer. *Pharmacology* 2009;84:276-81.
- Kaufmann J, Yesiloglu S, Paternmann B, Krombach J, Kiencke P, Kampe S. Controlled-release oxycodone is better tolerated than intravenous tramadol/metamizol for postoperative analgesia after retinal-surgery. *Curr Eye Res* 2004;28:271-5.
- Salonen A, Silvola J, Kokki H. Does 1 or 2 g paracetamol added to ketoprofen enhance analgesia in adult tonsillectomy patients? *Acta Anaesthesiol Scand* 2009;53:1200-6. Epub 2009 Jun 30.
- Salonen A, Kokki H, Tuovinen K. I.v. ketoprofen for analgesia after tonsillectomy: comparison of pre- and post-operative administration. *Br J Anaesth* 2001;86:377-81.

22. 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;105:233-7.
23. Rajpal S, Gordon DB, Pellino TA, Strayer AL, Brost D, Trost GR, et al. Comparison of perioperative oral multimodal analgesia versus IV PCA for spine surgery. *J Spinal Disord Tech* 2010;23:139-45.
24. Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, Hopp M, Szombati I, Hermanns K, et al. 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;9:1144-54.
25. Clemens KE, Mikus G. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in opioid-induced bowel dysfunction: review of efficacy and safety data in the treatment of patients experiencing chronic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2010;11:297-310.
26. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Müller-Lissner S, Löwenstein O, De Andrés J, 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.
27. Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, Schutter U, Rogers PD, Uhl R, et al. 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;10:531-43.
28. Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, Nadstawek J, Hopp M, Ruckes C, et al. 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.
29. Holzer P, Ahmedzai SH, Niederle N, Leyendecker P, Hopp M, Bosse B, et al. Opioid-induced bowel dysfunction in cancer-related pain: causes, consequences, and a novel approach for its management. *J Opioid Manag* 2009;5:145-51.
30. Reimer K, Hopp M, Zenz M, Maier C, Holzer P, Mikus G, et al. Meeting the challenges of opioid-induced constipation in chronic pain management - a novel approach. *Pharmacology* 2009;83:10-7.
31. Nadstawek J, Leyendecker P, Hopp M, Ruckes C, Wirz S, Fleischer W, et al. Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain. *Int J Clin Pract* 2008;62:1159-67.
32. Leppert W. The role of opioid receptor antagonists in the treatment of opioid-induced constipation: a review. *Adv Ther* 2010;27:714-30.
33. Hermanns K, Junker U, Nolte T. Prolonged-release oxycodone/naloxone in the treatment of neuropathic pain - results from a large observational study. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:299-311.
34. Ordóñez Gallego A, González Barón M, Espinosa Arranz E. Oxycodone: a pharmacological and clinical review. *Clin Transl Oncol* 2007;9:298-307.