

ARTYKUŁ POGLĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 04.12.2013 • Zaakceptowano/Accepted: 16.12.2013

© Akademia Medycyny

Roztwór doustny oksykodonu – nowe możliwości leczenia bólu

Oxycodone oral solution – new possibilities for treating pain

Jarosław Woron^{1,2,3}, Jerzy Wordliczek^{1,2}, Jan Dobrogowski³

¹ Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

² Kliniczny Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii Nr 1 Szpital Uniwersytecki w Krakowie

³ Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków



Streszczenie

Pojawienie się nowych postaci farmaceutycznych analgetyków opioidowych stwarza nowe możliwości leczenia pacjentów. W przypadku doustnego roztworu oksykodonu mamy możliwość personalizacji terapii bólu z uwagi na fakt, że jest to pierwsza postać tego efektywnego leku przeciwbólowego o natychmiastowym uwalnianiu. Umożliwia to zarówno zastosowanie oksykodonu do miareczkowania drogą doustną, jak i stosowanie go w nowych wskazaniach, takich jak niektóre rodzaje bólu przebijającego. Daje również możliwość zastosowania leku w populacjach pacjentów, którzy mają problemy z przełykaniem oraz u których leki doustne podawane są przez sondę. Dotychczas stosowanie oksykodonu w tych właśnie populacjach pacjentów było niemożliwe. W pracy omówiono specyfikę nowej postaci farmaceutycznej oksykodonu, wskazując również sytuacje kliniczne, w których lek znajduje zastosowanie. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 470-474.*

Słowa kluczowe: ból, oksykodon, farmakoterapia

Abstract

The emergence of a new form of pharmaceutical opioid analgesics creates new opportunities for the treatment of patients. In the case of oxycodone oral solution have the possibility to personalize the treatment of pain due to the fact that this is the first form of the analgesic effective immediate release. This enables both the use of the titration of oxycodone oral and allows the use of new indications such as certain types of pain breakthrough. Causes also possible to use in patient populations who have difficulty swallowing and in whom oral medications are administered by the probe. So far, the use in these patient populations oxycodone was impossible. The paper discusses the specifics of a new pharmaceutical form of oxycodone indicating the clinical situations in which the drug is applied. *Anestezjologia i Ratownictwo 2013; 7: 470-474.*

Keywords: pain, oxycodone, pharmacotherapy

Analgetyki opioidowe (AO) w postaciach farmaceutycznych o natychmiastowym uwalnianiu są niezbędną składową skutecznego oraz bezpiecznego leczenia przeciwbólowego. Takie postaci leku umożliwiają miareczkowanie przeciwbólowej dawki opioidów, a warto zauważyć, że to postępowanie rekomendowane jest zarówno w odniesieniu do bólu, który jest związany z chorobą nowotworową, jak i w przypadku bólu o natężeniu od umiarkowanego do silnego, który nie jest związany z chorobą nowotworową. Metoda ustalania adekwatnej do zapotrzebowania dawki leku przeciwbólowego znajduje coraz szersze grono zwolenników i jak wynika z dostępnych badań, średnio 70% lekarzy leczących pacjenta z bólem deklaruje, że posługuje się tą metodą w celu ustalenia rzeczywistego zapotrzebowania pacjenta na AO [1]. Miareczkowanie, oprócz potencjalizacji skuteczności farmakoterapii bólu, ogranicza ryzyko występowania działań niepożądanych, które mogą pojawiać się w sytuacji, gdy dawka AO nie jest zindywidualizowana. Dawki AO, które nie zostały miareczkowane nie poprawiają skuteczności leczenia przeciwbólowego, natomiast zasadniczo nasilają działania niepożądane, głównie pod postacią nudności, wymiotów, sedacji i zapać [1]. Warto zauważyć, że im wyższa stosowana dawka AO, tym większe ryzyko wystąpienia indukowanych przez te leki zapać, a te z kolei mogą ograniczyć skuteczność analgezji nawet o 30%, gdyż niejednokrotnie zmuszają do modyfikacji dawek AO. Zbyt szybkie i nieadekwatne do zapotrzebowania eskalowanie dawek AO może również być przyczyną wystąpienia hiperalgezji wtórnej, w patomechanizmie której jednym z elementów jest podawanie opioidów w dawkach nieadekwatnych do natężenia bólu.

Dostępne do tej pory doustne postaci oksykodonu w formie o kontrolowanym uwalnianiu powodowały trudność w doustnym miareczkowaniu oraz uniemożliwiały stosowanie leku w bólu przebiegającym, z uwagi na profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny leku. Dostępność roztworu doustnego o szybkim początku działania umożliwia dzisiaj stosowanie oksykodonu w niektórych postaciach bólu przebiegającego, jako że znamienny efekt przeciwbólowy osiągnąć jest już po 10-15 minutach od podania oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu [1]. W bólu związanym z chorobą nowotworową, jak i pochodzenia nie nowotworowego, w warunkach polskich mamy do wyboru liczne, zarówno słabe (kodeina, tramadol, dihydrokodeina), jak i silne (morfina, oksykodon,

buprenorfina, fentanyl, metadon) opioidowe AO, których skuteczność i bezpieczeństwo stosowania mogą podlegać osobniczym różnicom. Niestety, jeżeli poddaliśmy analizie kryteria wyboru AO, to nadal w wielu przypadkach decydujące znaczenie ma cena oraz znajomość leku, natomiast wybór AO nie zawsze ma charakter merytoryczny i oparty na znajomości zarówno badań klinicznych, jak i parametrów farmakokinetyczno-farmakodynamicznych, które powinny na ten wybór mieć wpływ. Z kolei u pacjentów z bólem, który nie towarzyszy chorobie nowotworowej, nadal zwleka się z włączeniem do leczenia AO najdłużej jak można, głównie z powodu obaw związanych z potencjalnymi działaniami niepożądanymi i ryzykiem uzależnienia. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że w sytuacji, gdy dawka AO jest wymiareczkowana, ryzyko depresji oddechowej, jak i uzależnienia jest minimalne.

AO są dzisiaj coraz częściej stosowane w leczeniu bólu pochodzenia nienowotworowego, który powstaje zarówno w mechanizmie nocyceptywnym, jak i neuropatycznym. Skuteczność i bezpieczeństwo oksykodonu wykazano u pacjentów z chorobą zwyrodnieniową stawów, w przypadku bólu krzyża, a także w bólu o charakterze neuropatycznym, jakim jest neuralgia popółpaścowa i cukrzycowa. Oksykodon wykazuje wysoką skuteczność zwłaszcza wtedy, gdy u pacjenta z neuralgią popółpaścową współistnieje hiperestezja, która może ograniczać skuteczność innych grup leków stosowanych w tym wskazaniu [1]. Nie można również nie zauważyć, że wartość NNT (number needed to treat) wynosi 2,5, co plasuje lek w grupie bardzo w tym przypadku skutecznych [1]. 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 [2].

Stosowanie leków z grupy silnych opioidów, w tym oksykodonu, w leczeniu bólu zarówno nowotworowego, jak i nie nowotworowego winno być brane pod uwagę w przypadku występowania bólu o natężeniu od umiarkowanego do silnego. W zaleceniach dotyczących uśmierzania bólu wskazuje się go jako skuteczny i bezpieczny lek przeciwbólowy [3]. Oksykodon jest obecnie często i chętnie wykorzystywanym AO, i to zarówno w odniesieniu do jego profilu działania analgetycznego, jak i niskiej częstości występowania działań niepożądanych w porównaniu do innych AO.

W leczeniu bólu niejednokrotnie spotykamy się z pacjentami, którzy mają trudności z przyjęciem stałych form leku. W przypadku dostępnych do tej pory tabletek o kontrolowanym uwalnianiu (OxyContin) nie było możliwości stosowania tego szybko działającego AO drogą doustną. W chwili obecnej dostępność roztworu doustnego pozwala na stosowanie leku zarówno w tej populacji pacjentów, jak i u pacjentów, którzy muszą mieć podawane leki przez sondę, co wymaga formy płynnej lub dekompozycji innych doustnych postaci leku.

Oksykodon jest półsyntetyczną pochodną tebainy. Podany drogą doustną jest około 2-krotnie silniejszym od morfiny. Podany parenteralnie jest nieznacznie od niej silniejszy, a współczynnik dawek ekwiwalentnych dożylniej 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 różnic w jego działaniu zależnych od wieku i płci. Wpływ na receptory opioidowe typu mi i kappa powoduje mniejszy od czystych agonistów typu mi, np. morfiny, efekt immunosupresyjny. Obecnie uznaje się istotny udział receptorów kappa w analgetycznym mechanizmie działania oksykodonu [4]. 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 [5]. Ten właśnie profil receptorowy oksykodonu powoduje, że znajduje on szczególne zastosowanie w bólu, który towarzyszy chorobom przewodu pokarmowego, narządu rodowego czy dróg moczowych.

Wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu kolki nerkowej. W chwili obecnej mamy coraz więcej dowodów na to, że przy minimalnym ryzyku występowania działań niepożądanych, lek skutecznie zmniejsza natężenie bólu, który towarzyszy zarówno ostremu, jak i przewlekłemu zapaleniu trzustki. Oksykodon wykazuje również wysoką skuteczność w przypadku bólu występującego u pacjentów z nowotworami trzustki [6].

Porównując oksykodon z morfiną warto pamiętać, że oksykodon - wchodząc w interakcję 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 jego efekt analgetyczny jest silniejszy [7]. Wynika to z faktu, że przy porównywalnych stężeniach we krwi obydwu AO, stężenie niezwiązanego oksykodonu w mózgu jest aż 6-krotnie wyższe w porównaniu do morfiny. Oksykodon charakteryzuje się optymalnym profilem farmakokinetycznym. Po podaniu w postaci roztworu doustnego stężenie maksymalne leku osiągnięte jest po około 1 godzinie. Wysoka biodostępność roztworu doustnego przekraczająca 80% i brak konieczności uwalniania oksykodonu z postaci leku sprawiają, że po podaniu tej postaci leku, tak jak opisano już wcześniej, obserwujemy szybki efekt analgetyczny. Ważną cechą leku jest również to, że ulega on szybkiej dystrybucji, głównie do fazy wodnej, objętość dystrybucji wynosi 2-3 L/kg, a stopień wiązania z białkami około 45%. Biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji oksykodonu podanego w postaci roztworu doustnego wynosi około 4 godziny, dlatego też w sytuacji, gdy natężenie bólu ma zmienne w czasie natężenie a zmiany te występują w krótkich odstępach czasowych, AO o niemodyfikowanym sposobie uwalniania pozwalają na lepsze oszacowanie rzeczywistego zapotrzebowania na leki przeciwbólowe, szczególnie na początku leczenia. 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 i noroksykodon [8]. 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.

Biologiczny okres półtrwania leku ($T_{0,5}$) jest zależny od dawki i postaci leku. $T_{0,5}$ wynosi od 3,5-8 godzin.

Dla zaplanowanej racjonalnej terapii bólu 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, jak np. morfina, fentanyl. Można wręcz zaryzykować stwierdzenie, że oksykodon w tych przypadkach powinien być AO z wyboru [9].

Oksykodon w postaci roztworu doustnego może być z powodzeniem wykorzystywany w analgezji pozabiegowej w przypadku zabiegów wykonywanych w trybie jednodniowym.

Wykazano wysoką skuteczność oksykodonu zarówno w leczeniu bólu pooperacyjnego, jak i u pacjentów poddanych cholecystektomii metodą klasyczną czy laparoskopową [10]. Dotyczy to także pacjentów poddanych operacjom w chirurgii naczyniowej.

W chirurgii jamy brzusznej skuteczność przeciwbólowa oksykodonu była wyższa w porównaniu z morfiną oraz fentanylem [11]. Zastosowanie oksykodonu wiązało się z mniejszą w porównaniu do morfiny liczbą, a także mniejszym natężeniem, polekowych działań niepożądanych [12]. 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 [13]. Wysoką jego skuteczność wykazano również w leczeniu bólu kostnego u pacjentów, u których mamy do czynienia z rozsiewem nowotworowym do kości [14]. 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, jak: halucynacje i koszmary senne, a także nudności, wymioty oraz spadki ciśnienia tętniczego krwi, co ma szczególne znaczenie u pacjentów w podeszłym wieku. Oksykodon w mniejszym stopniu niż morfina powoduje zaburzenia funkcji perystaltycznej jelit, co zmniejsza ryzyko występowania indukowanych opioidami zaparć. Ograniczenie działań niepożądanych pod postacią nudności i wymiotów odgrywa ważną rolę w chirurgii jamy brzusznej, a także w leczeniu bólu nowotworowego, kiedy to progresja choroby i stosowane leczenie onkologiczne są przyczyną ich występowania.

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

Jeżeli w terapii wybierzemy doustny roztwór oksy-

kodonu, 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 ekwianalgetycznych tego ostatniego. Oczywiście dawkowanie leku powinno zostać ustalone indywidualnie w oparciu o systematyczne monitorowanie natężenia bólu.

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.

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 kobietom ciężarnym.

Oksykodon charakteryzuje się wysokim bezpieczeństwem stosowania u pacjentów leczonych równocześnie innymi lekami. Praktycznie bez znaczenia klinicznego są interakcje farmakokinetyczne 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 [2,3]. 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

opiodowych 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, niewielkie ryzyko interakcji z innymi równocześnie stosowanymi lekami, optymalny profil bezpieczeństwa w porównaniu do innych opiodów 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. Płynna forma leku do podawania

doustnego umożliwi także wykorzystanie oksykodonu do leczenia bólu przebiegającego u pacjentów z chorobą nowotworową.

Doustny roztwór oksykodonu wykazuje szybki efekt przeciwbólowy i gwarantuje wysokie bezpieczeństwo stosowania leku.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Współpraca z firmą Mundipharma.

Adres do korespondencji:

✉ Jarosław Woron

Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej UJ CM
ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

Piśmiennictwo

1. McMachon SB, Koltzenburg M, Tracey I. Wall and Melzack Textbook of pain. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2013.
2. Beaulieu P, Lussier D, Porecca F i wsp. Pharmacology of pain. Seattle: IASP Press; 2010.
3. Dipiro JT, Talbert RL, Mee GC i wsp. Pharmacotherapy. New York: McGrawHill; 2011.
4. Riley J, Eisenberg E, Muller-Schwefe G i wsp. Oksykodon w leczeniu bólu: przegląd dostępnych danych. *Curr Med Res Opin* 2008;24:175-92.
5. Rile J, Ross JR, Rotter D i wsp. 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.
6. Blumenthal S, Min K, Marquardt M i wsp. Postoperative intravenous morphine consumption, pain, scores, and side effects with perioperative oral controlled-release oxycodone after lumbar discectomy. *Anesth Analg* 2007;105:223-37.
7. Poyhia R, Olkkola KT, Seppala T i wsp. The pharmacokinetics of oxycodone after intravenous injection In adults. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:516-8.
8. Takki S, Tammisto T. A comparison Pethidine, Piritramide and Oxycodone in patients with pain following cholecystectomy. *Anaesthesist* 1973;22:162-6.
9. Koch S, Ahlburg P, Brock B i wsp. Oxycodone vs. fentanyl in the treatment of early post-operative pain after laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:845-50.
10. Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E i wsp. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg* 2009;109:1278-83.
11. Kampe S, Wolter K, Warm M i wsp. Clinical equivalence of controlled-release oxycodone 20 mg and tramadol 200 mg after surgery of breast cancer. *Pharmacology* 2009;84:276-81.
12. Hara S. Opioids for metastatic bone pain. *Oncology* 2008;74(Suppl 1):52-54.
13. Leczenie bólu. Dobrogowski J, Wordliczek J (red.). Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2011.
14. Olsen AE, Strahl C, Arendt-Nielsen L i wsp. *Br J Clin Pharmacology* 2010;70:189-200.