

Oksykodon – lek pierwszego rzutu w leczeniu silnego bólu nowotworowego

Oxycodone – first choice medicine for severe cancer pain

Tomasz Dzierżanowski¹, Aleksandra Ciałkowska-Rysz²

¹Hospicjum Onkologiczne św. Krzysztofa w Warszawie

²Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Oksykodon to silny lek opioidowy stosowany w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego. Profil działania na receptory opioidowe, wysoka i przewidywalna biodostępność po podaniu doustnym oraz wprowadzenie preparatów o kontrolowanym uwalnianiu pozwalają na wygodne stosowanie tego leku we wszystkich typach przewlekłego bólu (nowotworowym, neuropatycznym, somatycznym i trzewnym). Badania kliniczne dobrej jakości potwierdziły jego skuteczność i bezpieczeństwo jako leku pierwszego rzutu w leczeniu bólu nowotworowego, na równi z morfiną. Poniższe opracowanie ma na celu przedstawienie ogólnej charakterystyki oksykodonu, jak również najświeższych i najciekawszych doniesień na jego temat.

Słowa kluczowe: oksykodon, ból nowotworowy.

Abstract

Oxycodone is a strong opioid drug prescribed for the treatment of moderate to severe pain. Mode of action on opioid receptors, highly predictable bioavailability after oral administration and availability of controlled release formulations allow for comfortable use in any types of persistent pain (cancer, neuropathic, somatic and visceral). Good quality clinical trials delivered evidence of its effectiveness and safety, as a first-choice medicine for cancer pain treatment, equally to morphine. The following text is aimed to depict general characteristics of oxycodone, as well as the newest and most interesting findings.

Key words: oxycodone, cancer pain.

Adres do korespondencji:

Tomasz Dzierżanowski, Fundacja Hospicjum Onkologiczne św. Krzysztofa w Warszawie, ul. Pileckiego 105, 02-781 Warszawa, tel. +48 601 334 001, e-mail: praktyka@adiutus.pl

Oksykodon, chemicznie 14-hydroksy-7,8-dihydrokodeinon, to półsyntetyczna pochodna tebainy – alkaloidu opium. Odkryto go w 1916 r. w Niemczech i przez pierwsze 60 lat był dostępny wyłącznie jako składnik złożonych preparatów przeciwbólowych z paracetamolem lub z niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ). Dlatego ze względu na stosunkowo szybko osiąganą ich dawkę maksymalną, stosowane w tych preparatach dawki oksykodonu nie były wysokie. Oksykodon stosowano wówczas w leczeniu bólu łagodnego do umiarkowanego i klasyfikowano jako słaby opioid (2. szczebel drabiny analgetycznej WHO). Dopiero w 1981 r. wprowadzono w Stanach Zjednoczonych pierwszy

preparat jednoskładnikowy, co pozwoliło zwiększyć jego dawki i stosować w bólach o większym nasileniu. Od tej pory zmieniono jego klasyfikację – uznano go za silny opioid (3. szczebel drabiny analgetycznej), bez dawki pułapowej. W 1993 r. po raz pierwszy przeprowadzono badanie oksykodonu w monoterapii bólu nowotworowego [1]. U 24 pacjentów, u których nie uzyskano uśmierzania bólu słabszymi analgetykami, podawano roztwór wodny oksykodonu w dawkach 10–60 mg co 4 godz., uzyskując ustąpienie bólu przy korzystnym profilu działań niepożądanych, typowych dla leków opioidowych.

W 1996 r. wprowadzono postać o kontrolowanym uwalnianiu (*control release* – CR), znacząco poprawia-

jąc wygodę terapii. Spowodowało to powszechne stosowanie oksykodonu CR w przewlekłym silnym bólu, szczególnie w Stanach Zjednoczonych.

MECHANIZM DZIAŁANIA

Zasadnicze działanie oksykodonu polega na selektywnym pobudzaniu obwodowych i ośrodkowych receptorów μ . Pierwotnie, na podstawie badań na zwierzętach, jako główny mechanizm wykazano działanie agonistyczne na receptory κ , a nie μ [2], jednakże nowsze badania nie potwierdziły tego u ludzi. W badaniu na zdrowych ochotnikach stwierdzono, że powinowactwo oksykodonu do receptorów κ oraz μ jest 15 razy słabsze u ludzi niż dla morfiny [3]. Silniejsze jest powinowactwo oksymorfonu, jedyne aktywnego metabolitu oksykodonu, ale jego stężenie jest nieznaczne. Nie można jednoznacznie odrzucić pośredniego udziału receptorów κ w mechanizmie analgezji po oksykodonie, ponieważ być może zachodzi tu bardziej złożone współdziałanie receptorów μ i κ . Inaczej trudno jest wyjaśnić przyczynę bardzo wysokiej skuteczności oksykodonu w bólu trzewnym. Dowiedziono roli receptorów κ w mechanizmie bólu trzewnego oraz skuteczności agonistów receptora κ w leczeniu tego bólu [4, 5]. Nie wszystkie więc mechanizmy farmakodynamiczne oksykodonu zostały już poznane.

Podobnie jak inne opioidy, oksykodon poprzez białko G ułatwia otwarcie kanałów potasowych i blokuje otwarcie kanałów wapniowych zależnych od potencjału, co doprowadza do zmniejszenia pobudliwości komórek nerwowych. W porównaniu z morfiną oksykodon ma mniejsze powinowactwo do receptora κ i cechuje się mniejszą aktywnością wewnętrzną w stosunku do receptora μ [3], jednak jego efekt przeciwbólowy jest większy. Dzieje się tak prawdopodobnie dlatego, że przy tym samym stężeniu we krwi, stężenie niezwiązanego oksykodonu w mózgu jest sześciokrotnie większe niż morfiny [6].

Za efekty farmakodynamiczne odpowiada głównie aktywny lek, w mniejszym stopniu jego metabolit – oksymorfon [7]. Niektóre z nich, np. zwężenie źrenicy i częstość oddechu, korelują z poziomem leku w osoczu. Nie ma zaś korelacji pomiędzy stężeniem leku we krwi a efektem przeciwbólowym.

Oksykodon może indukować komórki tuczne do degranulacji i uwalniania histaminy, co zostało wykazane w badaniach na zwierzętach [8]. W przeciwieństwie do morfiny jest pozbawiony działania immunosupresyjnego, mierzonego jako aktywność komórek NK (*natural killer*) i wytwarzanie interleukiny 2 *in vitro* [9]. Znaczenie kliniczne tego faktu nie zostało jeszcze potwierdzone.

FARMAKOKINETYKA

Farmakokinetyka oksykodonu jest podobna u dzieci i dorosłych.

Czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego (T_{max}) po podaniu dożylnym wynosi 20 min, natomiast po iniekcji domięśniowej – 1 godz. Po doustnym zastosowaniu postaci o szybkim uwalnianiu (*immediate release* – IR) stężenie maksymalne osiągnięte jest po 1–1,5 godz. Postać o zmodyfikowanym uwalnianiu (CR), zbudowana z szybko uwalniającego lek płaszczka oraz powoli uwalniającego oksykodon rdzenia, charakteryzuje się dwuszczytowym czasem do stężenia maksymalnego. Pierwszy szczyt osiągnięty jest średnio po 37 min i odpowiada uwolnieniu 38% leku z tabletki. Pozostałe 62% leku uwalnia się powoli z rdzenia tabletki, dając drugi szczyt stężenia średnio po 6,2 godz. Całkowita biodostępność form IR oraz CR jest taka sama [10, 11]. Stosowanie oksykodonu CR wiąże się zatem z szybkim efektem terapeutycznym i relatywnie stabilnym stężeniem pomiędzy kolejnymi dawkami.

Wchłanianie oksykodonu CR z przewodu pokarmowego nie zostaje zaburzone przez tłusty posiłek [12], w przeciwieństwie do roztworów oksykodonu, których biodostępność, mierzona polem pod krzywą stężenia (*area under the curve* – AUC), wzrasta o ok. 20% (CI 109–132% biodostępności na czczo), a stężenie maksymalne zmniejsza się o średnio 18% (CI 47–91% stężenia po podaniu leku na czczo).

Biodostępność oksykodonu CR charakteryzuje się mniejszą zmiennością osobniczą w porównaniu z morfiną CR, biorąc pod uwagę minimum i maksimum wartości AUC oraz stężenia maksymalnego [13].

Po wchłonięciu się z przewodu pokarmowego oksykodon podlega metabolizmowi w wątrobie, przy czym efekt pierwszego przejścia jest mniejszy niż w przypadku morfiny. Dlatego biodostępność wynosi 60–87% (dla morfiny 33%) i jest przewidywalna [14]. Wskaźnik konwersji oksykodonu z postaci doustnej na parenteralną wynosi 2 : 1 [15]. U osób starszych oraz kobiet biodostępność jest wyższa, ze względu na mniejszą aktywność układu CYP2D6.

Inne drogi wchłaniania wykazują się znaczną zmiennością osobniczą biodostępności (*doodbytniczo* – *p.r.*; *donosowo*) lub też niską biodostępnością (podanie podjęzykowe).

Oksykodon wiąże się w ok. 40% z albuminami, ale występowanie interakcji lekowych na drodze konkurowania o miejsca wiążące albumin jest mało prawdopodobne. Podobnie jak morfina słabo rozpuszcza się w tłuszczach [16]. Objętość dystrybucji wynosi ok. 3 l/kg.

Metabolizm oksykodonu polega głównie na N-demetylacji do noroksykodonu poprzez CYP3A5, CYP3A4 oraz w mniejszym stopniu przez CYP2D6 [17].

Noroksykodon jest wydalany z moczem w formie niezmięnionej lub też podlega dalszej demetylacji przez CYP2D6 do noroksymorfonu. Obydwa metabolity wykazują nieznaczną aktywność przeciwbólową. Stężenia metabolitów są mniejsze od stężenia aktywnego leku. Drugim, mniej istotnym szlakiem metabolicznym jest O-demetylacja przez CYP2D6 do oksymorfonu, aktywnego antynocyceptywnie, wydalanego po sprzężeniu z kwasem glukuronowym. Droga ta nie odgrywa istotnej roli ani w efekcie przeciwbólowym, ani w działaniach niepożądanych związanych z oksykodonom, jednak może mieć znaczenie słabych metabolizerów (*poor metabolizers*), którzy stanowią 5–10% populacji rasy kaukaskiej [18]. Nieznaczną część oksykodonu podlega rozkładowi na drodze 6-ketoredukcji.

Czas połowicznej eliminacji oksykodonu wynosi ($T_{1/2}$) $3,5 \pm 1,43$ godz. niezależnie od drogi podania (doustnie – *p.o.*; *p.r.*; dożylnie – *i.v.*) [19, 20], jednakże występuje znaczna zmienność osobnicza, przez co stosunek stężenia maksymalnego do minimalnego waha się od 1,5 do 5,4. Oksykodon jest wydalany z moczem, głównie w formie metabolitów – noroksykodonu w formie niezwiązanej oraz oksymorfonu w postaci skoniugowanej. Jedynie 8–14% podanego oksykodonu wydalają z moczem w formie niezmięnionej (wolnej lub glukuronizowanej) [17]. Na rycinie 1. przedstawiono szlaki metaboliczne oksykodonu oraz aktywność analgetyczną jego metabolitów.

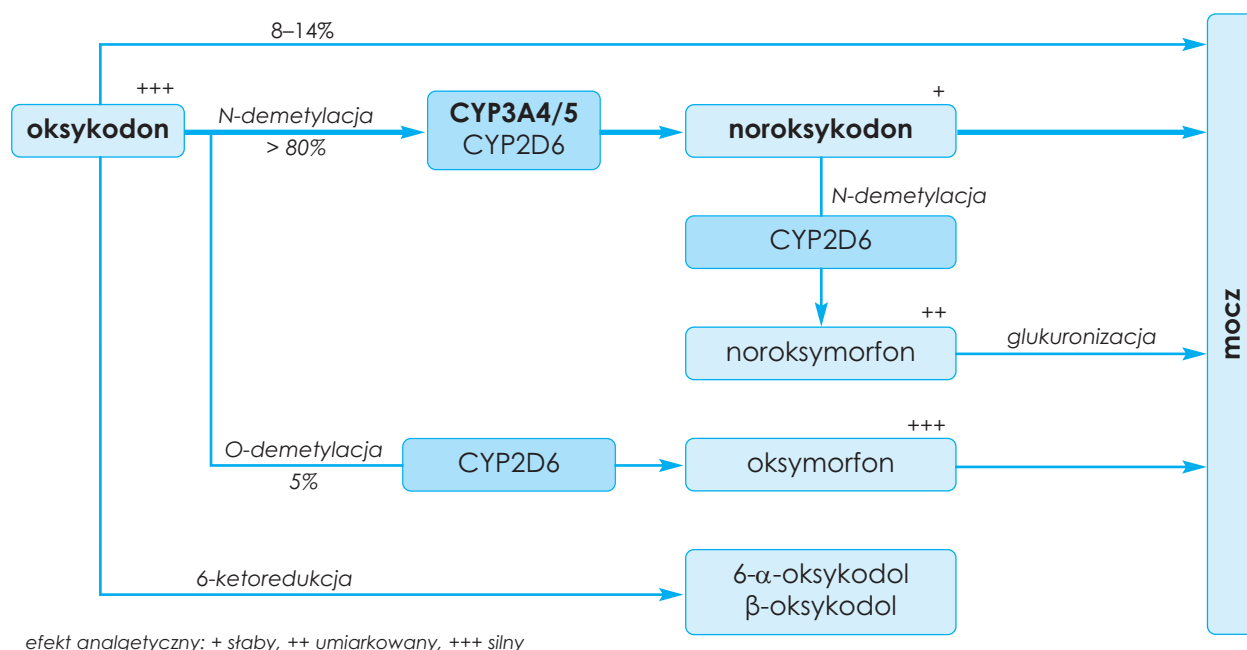
RÓWNOWAŻNOŚĆ ANALGETYCZNA

Oksykodon podany doustnie jest 1,5–2 razy silniejszy od morfiny *p.o.* [21, 22], jednak istotny jest kierunek rotacji opioidu. W przypadku zamiany morfiny na oksykodon wskaźnik konwersji (ilość oksykodonu do ilości morfiny) wynosi 2 : 3, natomiast przy zamianie oksykodonu na morfinę, wskaźnik ten jest niższy i wynosi 3 : 4. Należy zaznaczyć, że istnieją znaczne różnice wyników poszczególnych badań (wskaźnik od 1 : 1 do 2,3 : 1), ponieważ przeprowadzone były z udziałem niewielkiej liczby pacjentów i przedziały ufności są duże. Podobnie też istnieją znaczne rozbieżności dotyczące przeliczenia dawki ekwianalgetycznej oksykodonu i morfiny podanych parenteralnie, stąd wskaźniki konwersji należy przyjmować ostrożnie. Wydaje się, że oksykodon podany parenteralnie jest tylko nieznacznie silniejszy od morfiny (1,2 : 1) [23].

W stosunku do kodeiny oksykodon *p.o.* jest 7–9,5 razy silniejszy, podany zaś parenteralnie – ok. 15 razy silniejszy od tramadolu.

INTERAKCJE LEKOWE

Hamowanie demetylacji oksykodonu od oksymorfonu przez silne inhibitory CYP2D6 (paroksetyna, fluoksetyna, chinidyna) nie powoduje istotnego wzrostu toksyczności i zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych [24]. U pacjentów



Ryc. 1. Metabolizm oksykodonu oraz aktywność analgetyczna metabolitów

leczonych sertralina zwiększanie dawki oksykodonu prowadziło do występowania drżenia i halucynacji, prawdopodobnie wskutek wystąpienia zespołu serotoniny.

Oksykodon zmniejsza biodostępność cyklosporyny o połowę. W przeciwieństwie do morfiny nie wchodzi w interakcje z amitryptylina i ciprofloksacyna [14].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Najczęstsze działania niepożądane obejmują zaburzenia orientacji, zawroty głowy, senność, zaparcia, suchość w jamie ustnej, nudności i wymioty (częściej u kobiet). Zaburzenia poznawcze są częstsze niż motoryczne (drgawki, *myoclonus*). Halucynacje i koszmary senne są rzadsze niż po morfinie. Majaczenie spowodowane neurotoksycznością morfiny ustępuje po zmianie leku na oksykodon. Zaburzenia poznawcze i umysłowe obserwowane są raczej po pojedynczych podaniach leku i nie występują w trakcie leczenia przewlekłego bólu nowotworowego [25].

Częstość zapać jest porównywalna jak u pacjentów leczonych morfiną, natomiast wymioty i nudności występują rzadziej [21]. Nudności i wymioty częściej występują u kobiet niż u mężczyzn oraz w przypadku stosowania form szybko uwalnianych w porównaniu z formami CR [26]. Częstsze są również przy stosowaniu parenteralnym niż doustnym [19]. Oksykodon, podobnie jak inne opioidy, powoduje zwiększenie ciśnienia w przewodzie żółciowym, co może prowadzić do wystąpienia bólu kolkowego.

Częstość występowania depresji oddechowej wydaje się podobna jak w przypadku morfiny i wyższa niż w przypadku tramadolu, lecz dane te dotyczą form parenteralnych [27, 28].

Ryzyko wystąpienia uzależnienia jest podobne do występującego w przypadku innych opioidów.

NIEWYDOLNOŚĆ WĄTROBY

Efekt pierwszego przejścia jest mniej nasilony w przypadku oksykodonu w porównaniu z morfiną, zatem biodostępność będzie mniej zaburzona poprzez zmniejszony przepływ krwi, jak w marskości wątroby, aczkolwiek niewydolność wątroby ma istotny wpływ na eliminację oksykodonu. Stężenie maksymalne zwiększa się wówczas o 40%, AUC o 50–90%, a półokres eliminacji wydłuża się średnio o 2 godz. w porównaniu z występującym u osób bez niewydolności wątroby [29]. Z powodu zmniejszonej aktywności CYP2D6 zmniejsza się ilość metabolitów (oksymorfon o 15%). U pacjentów ze schyłkową niewydolnością wątroby okres półtrwania wydłuża się do 13,9 godz. (4,6–24,4 godz.) i wraca do wartości 3,4 (2,6–5,1 godz.; $p < 0,05$) po przeszcze-

pieniu wątroby [30]. W przypadku niewydolności wątroby znacznego stopnia wzrasta zatem ryzyko rozwoju depresji oddechowej. W łagodnej do umiarkowanej niewydolności wątroby, w przebiegu marskości oraz przerzutów do wątroby, należy zmniejszyć dawkę oksykodonu o połowę.

NIEWYDOLNOŚĆ NEREK

Ciężka niewydolność nerek zaburza wydalanie oksykodonu. Stężenie oksykodonu oraz noroksykodonu w osoczu się zwiększa, przy czym metabolity: noroksykodon, a jeszcze bardziej oksymorfon, są bardziej wrażliwe na niewydolność nerek, szczególnie w formie nieskoniugowanej z glukuronianem. Okres półtrwania wzrasta do 3,9, wykazując większą zmienność osobniczą niż u osób z normalną czynnością nerek (1,8–26 godz.). W mocznicy dochodzi również do supresji aktywności CYP2D6, co może być osobną przyczyną wydłużenia klirensu oksykodonu [29].

Stosowanie u osób starszych

Biodostępność u osób starszych zwiększa się o 15%, raczej z powodu zmian w przepływie wątrobowym i niewydolności nerek niż zmniejszonej aktywności CYP2D6 [18]. Z reguły nie jest wymagana modyfikacja dawki oksykodonu jedynie w związku z podeszłym wiekiem chorego.

WSKAZANIA

Oksykodon CR wskazany jest w leczeniu bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego. Udokumentowano wysoką lub bardzo wysoką skuteczność oksykodonu we wszystkich postaciach bólu: somatycznym, trzewnym, neuropatycznym i nowotworowym.

PRZEGLĄD NAJNOWSZYCH PUBLIKACJI

Piśmiennictwo dotyczące oksykodonu jest bardzo bogate – w bazie PubMed nazwa leku występuje w blisko 1300 publikacjach, a w ponad 1000 z nich – w tytułach i streszczeniach. Pomimo że istnieje na rynku już blisko sto lat, tylko 77 ze wspomnianego 1000 publikacji ukazało się do 1990 r. oraz 173 w ostatniej dekadzie XX wieku. Prawdziwą lawinę publikacji notuje się po 2000 r., a połowa prac pochodzi z ostatnich pięciu lat i jest dowodem na rosnące zainteresowanie tym lekiem. Poniżej wybrano kilka najnowszych badań, istotnie ugruntowujących lub zmieniających pozycję oksy-

kodonu wśród opioidowych leków przeciwbólowych.

Ból somatyczny

Przeprowadzono kilka badań dotyczących skuteczności oksykodonu w leczeniu bólu somatycznego, jak choćby w przebiegu zapalenia kości i stawów.

W podwójnie maskowanym badaniu z randomizacją z udziałem 107 chorych, niepoddawanych standardowej terapii (niesteroidowe leki przeciwzapalne, paracetamol, krótko działające opioidy) podawano oksykodon CR lub placebo [31]. Kontynuowano leczenie stałymi dawkami paracetamolu lub NLPZ. W 30., 60. i 90. dniu badania oceniano wskaźniki BPI (*Brief Pain Inventory*), indeks WOMAC (*Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index*) oraz odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu nieadekwatnej kontroli bólu. Oksykodon był znacząco lepszy od placebo w obniżaniu średniego natężenia bólu (indeks BPI w 90. dniu w grupie leczonej oksykodonom 4,9 oraz 6,0 w grupie placebo; $p < 0,024$). Lepszy także okazał się w zmniejszaniu wpływu bólu na ogólną aktywność, zdolność do chodzenia (z wyjątkiem dnia 30.), pracę, nastrój, sen, relacje z innymi ludźmi (w dniu 60. i 90.) oraz zadowolenie z życia. Funkcjonowanie dzienne, mierzone indeksem WOMAC, także istotnie się poprawiło w grupie leczonej placebo. Znacznie większy odsetek osób rezygnujących z leczenia odnotowano w grupie kontrolnej. Działania niepożądane były typowe dla opioidów. Badanie dowiodło skuteczności oksykodonu w leczeniu bólu umiarkowanego i silnego w przebiegu zapalenia kości i stawów, a także w poprawie funkcjonowania pacjentów.

Ból nowotworowy

Od kilku lat toczy się dyskusja na temat znaczenia 2. stopnia drabiny analgetycznej WHO [32]. Przeważa obecnie pogląd o wcześniejszym rozpoczęciu leczenia umiarkowanego do silnego bólu od razu silnym opioidem, z pominięciem 2. szczebla drabiny. Nowsze podejście do drabiny WHO, w którym odniesiono się również do bólu nienowotworowego, sugeruje dostosowanie siły analgetyku proporcjonalnie do intensywności bólu [33]. W prospektywnym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu (Tessaro 2010) [34] zastosowano oksykodon CR jako lek alternatywny do morfiny w bólu nieuśmierzonego NLPZ. W badaniu wzięło udział 309 pacjentów z bólem nowotworowym (55,7%), nienowotworowym (39,4%) oraz mieszanym (4,9%), u których występował ból o nasileniu 4–10 (średnio $7,85 \pm 1,4$) w skali numerycznej (NRS 0–10) pomimo stosowania NLPZ. W 24,3% był to ból somatyczny, w 14,1%

neuropatyczny, w 8,2% trzewny, jednak w większości (53,4%) występował ból o charakterystyce mieszanej. Podawano oksykodon przez co najmniej 28 dni, w dawkach miareczkowanych, w zależności od indywidualnych potrzeb pacjenta. Zaobserwowano znaczący spadek intensywności bólu o 57% (do wartości $3,35 \pm 1,8$; $p < 0,00001$) w pierwszym tygodniu terapii oraz o 72% na zakończenie badania. Leczenie jako „skuteczne” lub „bardzo skuteczne” określiło 91% badanych. Istotnie statystycznie poprawiła się jakość życia we wszystkich mierzonych parametrach BPI (jakość snu, apetyt, samodzielność, zdolność chodzenia, aktywność dzienna, nastrój, koncentracja). Lek okazał się bardzo dobrze tolerowany – u 50% pacjentów nie odnotowano żadnych działań niepożądanych, u 40% wystąpiły łagodne działania niepożądane, a u 3% – ciężkie. Pięciu pacjentów przerwało leczenie z powodu działań niepożądanych. Badanie dowiodło skuteczności i bezpieczeństwa strategii stosowania oksykodonu CR w leczeniu umiarkowanego do silnego bólu nowotworowego i nienowotworowego, jak również skuteczności i łatwości strategii przejścia bezpośrednio z 1. do 3. stopnia drabiny analgetycznej WHO w leczeniu takiego bólu. Skuteczne i bezpieczne okazało się wczesne stosowanie niskich dawek silnego opioidu także u pacjentów niebędących w fazie terminalnej choroby, z relatywnie długim przewidywanym przeżyciem.

Startowe dawki oksykodonu u pacjentów nieprzyjmujących wcześniej opioidów powinny być małe. W powyższym badaniu średnia dobową dawką początkową wynosiła 11,19 mg/dobę, co jest spójne z wcześniejszymi badaniami z zastosowaniem oksykodonu CR u pacjentów niezażywających wcześniej opioidu (*opioid naïve*). W prospektywnym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu chińskim (Pan 2007) [35] z udziałem 216 pacjentów z bólem nowotworowym zastosowano dawkę startową 5 mg oksykodonu CR co 12 godz. w przypadku bólu o umiarkowanym nasileniu (NRS 4–6) oraz 10 mg co 12 godz. w przypadku bólu silnego (NRS 7–10). Użytkano znaczące obniżenie nasilenia bólu z $7,1 \pm 1,2$ do $2,3 \pm 1,2$ po 1. tygodniu oraz do $1,8 \pm 0,9$ po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia. Działania uboczne obejmowały zaparcia, nudności, wymioty, zawroty głowy i dysurię, najczęściej w ciągu pierwszego tygodnia (25,5% pacjentów) i ustępowały z czasem. Nie odnotowano ciężkich działań niepożądanych.

Oksykodon jest dobrą alternatywą wobec morfiny w leczeniu bólu nowotworowego ze względu na dostępność form krótko i długo działających (w Polsce w chwili redagowania artykułu dostępne są wyłącznie postaci długo działające), łatwość przeliczania dawek oraz odmienny szlak metaboliczny [36]. Na podstawie przeprowadzonej metaanalizy czte-

rech badań z randomizacją [37] porównujących oksykodon i morfinę (3) lub hydromorfon (1) wykazano podobną skuteczność i tolerancję oksykodonu do morfiny, co potwierdza zasadność zastosowania oksykodonu w leczeniu bólu nowotworowego.

Oksykodon jest obecnie jednym z trzech opioidów pierwszego wyboru rekomendowanych w leczeniu bólu nowotworowego, obok morfiny i hydromorfonu, zgodnie z najświeższym projektem wytycznych EAPC (*European Association for Palliative Care*) dotyczących stosowania opioidów [38].

Ból neuropatyczny

Ból neuropatyczny stanowi wyzwanie terapeutyczne i często udaje się uzyskać jedynie umiarkowany efekt przeciwbólowy. Dlatego obecnie uznaje się politerapię za postępowanie z wyboru. Wśród zalecanych leków wymienia się leki opioidowe, leki przeciwdrgawkowe (z wyboru gabapentyna i pregabalina) oraz trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, których skojarzenie podnosi skuteczność przeciwbólową [39].

W opublikowanym niedawno podwójnie maskowanym badaniu z randomizacją (Dworkin 2009) [40] porównano skuteczność oksykodonu CR ze skutecznością gabapentyny w leczeniu neuralgii popłpaskowej. Trzeba nadmienić, że choć ostry ból u pacjentów z półpaścem stanowi znaczący problem i istotnie obniża jakość życia, to wcześniej nie przeprowadzono badań klinicznych z randomizacją dotyczących leków doustnych specyficznie w tym wskazaniu. Do badania włączono 87 pacjentów z objawami półpaśca, z bólem o natężeniu co najmniej 3 w skali numerycznej (NRS 0–10), którym podawano oksykodon, gabapentynę lub placebo. Istotnie statystycznie obniżenie natężenia bólu po oksykodonie CR wykazano w dniach 1.–8. ($p = 0,01$) oraz 1.–14. ($p = 0,02$) terapii w stosunku do placebo, natomiast nie wykazano różnicy w całym 28-dniowym badaniu, ponieważ w tym czasie u większości pacjentów ból ustąpił. Liczby pacjentów, których należało poddać leczeniu (*number-needed-to-treat* – NNT) w celu osiągnięcia redukcji bólu o co najmniej 30%, wyniosły odpowiednio 3,6 oraz 2,9 dla okresów 1.–8. oraz 1.–14. dnia badania. Jednocześnie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w obniżeniu natężenia bólu po gabapentynie w stosunku do placebo. Być może stało się tak dlatego, że gabapentyna wymaga długiego okresu miareczkowania i w trakcie badania udało się zastosować dawkę 600 mg trzy razy dziennie. Oksykodon był dobrze tolerowany, chociaż badania nie ukończyło 8 pacjentów leczonych oksykodonom (27,6%), istotnie więcej niż placebo (6,9%; $p = 0,02$). Z liczby tej 6 pacjentów wycofało się z powodu działań niepożądanych (w tym 4 – zaparcia lub zaparcia i zawro-

ty głowy). W badaniu tym dowiedziono skuteczności oksykodonu stosowanego w uzyskiwaniu szybkiej ulgi w bólu neuropatycznym.

W otwartym, prospektywnym, wielośrodkowym badaniu klinicznym z randomizacją (Gatti 2009) [40] porównano skuteczność leczenia oksykodonom CR, pregabalina oraz terapią skojarzoną tymi lekami. W 90-dniowym badaniu wzięło udział 409 pacjentów z bólem neuropatycznym umiarkowanym do silnego, utrzymującym się pomimo przyjmowania leków przeciwbólowych. Oceniano redukcję natężenia bólu mierzonego w jedenastostopniowej skali numerycznej (NRS 0–10). Zarówno połączenie oksykodonu CR z pregabalina, jak i monoterapia oksykodonom CR okazały się skuteczniejsze niż monoterapia pregabalina, dając redukcję natężenia bólu odpowiednio o 80%, 76% i 46% ($p \leq 0,003$) do poziomów odpowiednio NRS 1,49, 1,96 oraz 3,04. Terapia skojarzona wiązała się z istotnie statystycznie większą poprawą jakości życia ($p = 0,0009$) we wszystkich mierzonych parametrach BPI: ogólnej aktywności, nastroju, zdolności do chodzenia, pracy, relacji z innymi ludźmi, snu i zadowolenia z życia. Jako „skuteczną” lub „bardzo skuteczną” określiło terapię 91,2% pacjentów leczonych oksykodonom CR z pregabalina oraz 95,6% pacjentów na monoterapii oksykodonom. W przeciwieństwie do tego mniej niż 20% pacjentów leczonych pregabalina oceniło terapię pozytywnie. Ważne, także z punktu widzenia ekonomicznego, było zmniejszenie dawek obu leków: o 22% oksykodonu CR oraz o 51% pregabaliny, w porównaniu z monoterapią. Skojarzenie oksykodonu i pregabaliny okazało się dobrze tolerowane, a profil bezpieczeństwa był nawet lepszy niż monoterapii zarówno oksykodonom, jak i pregabalina. Najczęstsze zgłaszane działania niepożądane dla pregabaliny to senność i obrzęki obwodowe, a dla oksykodonu CR senność i zaparcia. Dla terapii skojarzonej najczęściej zgłaszane były zaparcia. Ponad 40% pacjentów leczonych oksykodonom lub oksykodonom z pregabalina nie miało żadnych działań niepożądanych. Z badania wycofało się 5,9% pacjentów poddanych terapii skojarzonej w porównaniu z 10,4% leczonych oksykodonom i 19,0% pregabalina. Skojarzenie tych dwóch leków spowodowało zatem nie tylko poprawę skuteczności, ale też poprawę profilu bezpieczeństwa i obniżenie kosztów leczenia. Odzwierciedla również zasadę leczenia bólu według drabiny analgetycznej WHO, poprzez skojarzenie koanalgetyku z opioidem.

Na podstawie dostępnych dobrej jakości badań ustalono skuteczność oksykodonu mierzoną NNT w celu osiągnięcia co najmniej 50-procentowej ulgi na poziomie 2,6 (1,9–4,1) [42]. W przypadku gabapentyny i pregabaliny wartości NNT wynoszą odpowiednio 4,4 (3,3–6,1) oraz 4,2 (3,7–7,6).

Ból trzewny

Ból trzewny trudno się leczy klasycznymi agonistami receptora μ , natomiast udowodniono wysoką skuteczność agonistów κ (patrz wyżej). Oksykodon, który ma odmienny od morfiny profil działania na receptory opioidowe, okazał się skuteczniejszy w leczeniu bólu trzewnego od morfiny.

W badaniu z randomizacją 24 zdrowym ochotnikom podawano doustnie 30 mg morfiny, 15 mg oksykodonu lub placebo, a następnie poddawano ich działaniu bodźców elektrycznych, mechanicznych i termicznych w 30 min, 60 min i 90 min po przyjęciu leku lub placebo. Test dotyczył skóry, mięśni i przełyku, do którego wprowadzono zgłębnik. Zarówno morfina, jak i oksykodon okazały się skuteczne w porównaniu z placebo w zwalczaniu bólu indukowanego we wszystkich trzech rodzajach tkanek ($p < 0,001$), jednakże oksykodon okazał się skuteczniejszy od morfiny w przypadku stymulacji mechanicznej i termicznej przełyku ($p < 0,001$) [43].

Podobne badanie powtórzono z udziałem 10 pacjentów z przewlekłym zapaleniem trzustki [44]. Oksykodon okazał się skuteczniejszy w łagodzeniu bólu po drażnieniu mechanicznym lub termicznym skóry i mięśni. W bólu przełyku po bodźcu termicznym skuteczność morfiny nie różniła się od placebo ($p < 0,001$), natomiast oksykodon był istotnie skuteczniejszy od morfiny i placebo ($p < 0,001$). Oba leki, morfina i oksykodon, skuteczniej od placebo łagodziły ból wywołany stymulacją mechaniczną przełyku ($p < 0,001$). Żaden z leków nie okazał się lepszy od placebo w bólu po drażnieniu elektrycznym tkanek. Wyniki tego badania potwierdziły silniejsze działanie oksykodonu od morfiny w niektórych postaciach bólu, w tym bólu trzewnym.

W opublikowanym w 2009 r. badaniu na zdrowych ochotnikach porównano skuteczność eksperymentalnego tetrapeptydu CR665, będącego selektywnym obwodowym agonistą κ , z oksykodonem w różnych modelach bólu trzewnego [45]. Model ten polegał na wprowadzeniu zgłębnika do przełyku w odległości 7 cm przed zwieraczem dolnym i drażnieniu bodźcem mechanicznym i termicznym. Obydwa leki okazały się istotnie statystycznie skuteczniejsze od placebo wobec drażnienia trzewnego, przy czym oksykodon dodatkowo był skuteczniejszy od CR665 w przypadku bodźca termicznego. Oba leki wykazały przy tym odmienne od agonistów μ działanie.

W świetle powyższych danych przyjmuje się wyższą skuteczność oksykodonu niż morfiny w leczeniu bólu trzewnego.

DOSTĘPNE PREPARATY I SPOSÓB PODAWANIA

W chwili redagowania niniejszej publikacji dostępne w Polsce są wyłącznie tabletki o kontrolowanym uwalnianiu (OxyContin) w dawkach 5 mg, 10 mg, 20 mg, 40 mg i 80 mg, podawanych co 12 godz. oraz iniekcje (preparat OxyNorm) 10 mg i 20 mg. Zarejestrowane wskazanie obejmuje leczenie bólu o nasileniu umiarkowanym do silnego. W trakcie rejestracji są tabletki o szybkim uwalnianiu OxyNorm 5 mg, 10 mg i 20 mg oraz roztwór 10 mg/ml.

W ubiegłym roku na rynku polskim pojawił się preparat złożony z oksykodonu i naloksonu – antagonisty receptorów opioidowych. Nalokson podany pozajelitowo nie ulega glukuronizacji w wątrobie, dobrze przenika przez barierę krew–mózg i w wysokim stopniu znosi analgezję ośrodkową. Podany doustnie ulega natomiast szybkiemu metabolizmowi w wątrobie, dlatego też ma niską biodostępność – jedynie 2–3% dostaje się do krwiobiegu. Dzięki temu osiąga duże stężenia w ścianie jelita bez osiągania stężeń mogących spowodować odwrócenie analgezji ośrodkowej. Dodanie naloksonu zapobiega wiązaniu oksykodonu z receptorami w układzie żołądkowo-jelitowym, co zmniejsza ryzyko wywołania poopiodowych zaburzeń jelitowych, a jednocześnie nie wpływa na analgetyczny efekt oksykodonu. W Polsce dostępny jest preparat Targin 5 mg + 2,5 mg, 10 mg + 5 mg, 20 mg + 10 mg i 40 mg + 20 mg, zawierający odpowiednio 5 mg, 10 mg, 20 mg i 40 mg oksykodonu o powolnym uwalnianiu oraz dwukrotnie niższą wagowo dawkę naloksonu. Omówienie szczegółów farmakokinetyki i farmakodynamiki tego preparatu wykracza poza ramy niniejszego opracowania.

PODSUMOWANIE

Spośród cech oksykodonu wyróżniających go na tle innych leków opioidowych warto wymienić odmienny od morfiny profil działania na receptory opioidowe, wysoką i przewidywalną biodostępność po podaniu doustnym, metabolizm do nieaktywnych metabolitów, dobry profil bezpieczeństwa, a także brak działania immunosupresyjnego. Powyższe walory farmakokinetyczne i farmakodynamiczne, jak również unikatowa konstrukcja tabletek o kontrolowanym uwalnianiu pozwalają na wygodne stosowanie tego leku we wszystkich typach przewlekłego bólu, szczególnie w bólu nowotworowym, neuropatycznym i trzewnym. Na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych o wysokiej wiarygodności, które potwierdziły skuteczność i bezpieczeństwo stosowania oksykodonu, wymienia się go jako lek pierwszego rzutu w leczeniu bólu nowotworowego, na równi z morfiną.

PIŚMIENICTWO

- Glare P.A., Walsh T.D. Dose-ranging study of oxycodone for chronic pain in advanced cancer. *J Clin Oncol* 1993; 11: 973-978.
- Ross F.B., Smith M.T. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be κ -opioid receptor mediated. *Pain* 1997; 73: 151-157.
- Lalovic B., Kharasch E., Hoffer C. i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 461-479.
- Riviere P.J. Peripheral kappa-opioid agonists for visceral pain. *Br J Pharmacol* 2004; 141: 1331-1334.
- De Schepper H.U., Cremonini F., Park M.I., Camilleri M. Opioids and the gut: Pharmacology and current clinical experience. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 383-394.
- Boström E., Hammarlund-Udenaes M., Simonsson U. Blood-brain barrier transport helps to explain discrepancies in vivo potency between Oxycodone and Morphine. *Anesthesiology* 108: 495-505.
- Kaiko R.F., Benziger D.P., Fitzmartin R.D. i wsp. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1996; 59: 52-61.
- Ennis M., Schneider C., Nehring E., Lorenz W. Histamine release induced by opioid analgesics: a comparative study using porcine mast cells. *Agents Actions* 1991; 33 (1-2): 20-22.
- Sacerdote P., Manfredi B., Mantegazza P., Panerai A.E. Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs: a structure-related activity study. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 834-840.
- Mandema J.W., Kaiko R.F., Oshlack B. i wsp. Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 747-756.
- Reder R.F., Oshlack B., Miotto J.B. i wsp. Steady-state bioavailability of controlled-release oxycodone in normal subjects. *Clin Ther* 1996; 18: 95-105.
- Benziger D.P., Kaiko R.F., Miotto J.B. i wsp. Differential effects of food on the bioavailability of controlled-release oxycodone tablets and immediate-release oxycodone solution. *J Pharm Sci* 1996; 85: 407-410.
- Colucci R.D., Swanton R.E., Thomas G.B., Kaiko R.F. Relative variability in bioavailability of oral controlled-release formulations of oxycodone and morphine. *Am J Ther* 2001; 8: 231-236.
- Pöyhä R., Vainio A., Kalso E. A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8: 63-67.
- Beaver W.T., Wallenstein S.L., Rogers A., Houde R.W. Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer. I. Comparisons of oral with intramuscular codeine and of oral with intramuscular oxycodone. *J Pharmacol Exp Ther* 1978; 207: 92-100.
- Pöyhä R., Seppälä T. Liposolubility and protein binding of oxycodone in vitro. *Pharmacol Toxicol* 1994; 74: 23-27.
- Lalovic B., Phillips B., Rislér L.L. i wsp. Quantitative contribution of CYP2D6 and CYP3A to oxycodone metabolism in human liver and intestinal microsomes. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 447-454.
- Shulman R.W., Ozdemir V. Psychotropic medications and cytochrome P450 2D6: pharmacokinetic considerations in the elderly. *Can J Psychiatry* 1997; 42 Suppl 1: 4S-9S.
- Leow K.P., Smith M.T., Watt J.A. i wsp. Comparative oxycodone pharmacokinetics in humans after intravenous, oral, and rectal administration. *Ther Drug Monit* 1992; 14: 479-484.
- Leow K.P., Cramond T., Smith M.T. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone when given intravenously and rectally to adult patients with cancer pain. *Anesth Analg* 1995; 80: 296-302.
- Mucci-LoRusso P., Berman B.S., Silberstein P.T. i wsp. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain* 1998; 2: 239-249.
- Curtis G.B., Johnson G.H., Clark P. i wsp. Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 425-429.
- Gagnon B., Bielech M., Watanabe S. i wsp. The use of intermittent subcutaneous injections of oxycodone for opioid rotation in patients with cancer pain. *Support Care Cancer* 1999; 7: 265-270.
- Lurcott G. The effects of the genetic absence and inhibition of CYP2D6 on the metabolism of codeine and its derivatives, hydrocodone and oxycodone. *Anesth Prog* 1998; 45: 154-156.
- Saarialho-Kere U., Mattila M.J., Seppälä T. Psychomotor, respiratory and neuroendocrinological effects of a mu-opioid receptor agonist (oxycodone) in healthy volunteers. *Pharmacol Toxicol* 1989; 65: 252-257.
- Kaplan R., Parris W.C., Citron M.L. i wsp. Comparison of controlled-release and immediate-release oxycodone tablets in patients with cancer pain. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3230-3237.
- Leino K., Mildh L., Lertola K. i wsp. Time course of changes in breathing pattern in morphine- and oxycodone-induced respiratory depression. *Anaesthesia* 1999; 54: 835-840.
- Tarkkila P., Tuominen M., Lindgren L. Comparison of respiratory effects of tramadol and oxycodone. *J Clin Anesth* 1997; 9: 582-585.
- Kaiko R.F. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release opioids. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41 (1 Pt 2): 166-174.
- Tallgren M., Olkkola K.T., Seppälä T. i wsp. Pharmacokinetics and ventilatory effects of oxycodone before and after liver transplantation. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61: 655-661.
- Markenson J.A., Croft J., Zhang P.G. i wsp. Treatment of persistent pain associated with osteoarthritis with controlled release oxycodone tablets in a randomized controlled clinical trial. *Clin J Pain* 2005; 21: 524-535.
- World Health Organization. Cancer pain relief. WHO, Geneva. 1995 (2. ed.).
- Maltoni M., Scarpi E., Modonesi C. i wsp. A validation study of the WHO analgesic ladder: a two-step vs three-step strategy. *Support Care Cancer* 2005; 13: 888-894.
- Tessaro L., Bandieri E., Costa G. i wsp. Use of oxycodone controlled-release immediately after NSAIDs: a new approach to obtain good pain control. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 113-121.
- Pan H., Zhang Z., Zhang Y. i wsp. Efficacy and tolerability of oxycodone hydrochloride controlled-release tablets in moderate to severe cancer pain. *Clin Drug Investig* 2007; 27: 259-267.
- Riley J., Eisenberg E., Muller-Schwefe G. i wsp. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 175-192.
- Reid C.M., Martin R.M., Sterne J.A. i wsp. Oxycodone for cancer-related pain: metaanalysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2006; 166: 837-843.
- Caraceni A. Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to Severe cancer pain? A systematic review within the EPCRC Opioid Guidelines Project. 6th Research Congress of the EAPC, Glasgow UK, 10-12th June 2010.
- Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A. Ból neuropatyczny u pacjentów objętych opieką paliatywną. *Medycyna Paliatywna* 2010; 2: 5-66.
- Dworkin R.H., Barbano R.L., Tyring S.K. i wsp. A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in herpes zoster. *Pain* 2009; 142: 209-217.

41. Gatti A., Sabato A.F., Occhioni R. i wsp. Controlled-release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 2009; 61: 129-137.
42. Freynhagen R., Bennett M.I. Diagnosis and management of neuropathic pain – clinical Review. *BMJ* 2009; 339: b3002.
43. Staahl C., Christrup L.L., Andersen S.D. i wsp. A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model. *Pain* 2006; 123: 28-36.
44. Staahl C., Dimceviski G., Andersen S.D. i wsp. Differential effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: an experimental pain study. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 383-390.
45. Arendt-Nielsen L., Olesen A.E., Staahl C. i wsp. Analgesic efficacy of peripheral kappa-opioid receptor agonist CR665 compared to oxycodone in a multi-modal, multi-tissue experimental human pain model: selective effect on visceral pain. *Anesthesiology* 2009; 111: 616-624.