

Aleksandra Modlińska¹, Tomasz Buss¹, Feliks Błaszczuk²

¹Zakład Medycyny Paliatywnej, Gdański Uniwersytet Medyczny

²Dolnośląskie Centrum Onkologii

Oksykodon — słaby czy silny opioid?

Opis przypadku

Oxycodone — is it a weak or strong opioid? A case report

Adres do korespondencji:

Dr med. Aleksandra Modlińska
Zakład Medycyny Paliatywnej
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 2, 80-211 Gdańsk
Tel./faks: +48 (58) 349 15 73
e-mail: aleksandra.modlinska@amg.gda.pl

STRESZCZENIE

Wielu chorobom przewlekłym, w tym chorobom nowotworowym, towarzyszy ból. Celem terapii przeciwbólowej jest uzyskanie maksymalnego efektu analgetycznego przy jednoczesnym zminimalizowaniu działań niepożądanych. Już w XIX wieku znany był przeciwbólowy efekt opium, z czasem pojawiła się acetylowa pochodna morfiny — heroina. Świat nauki nadal poszukuje leku zbliżonego działaniem do ideału. Wydaje się, że nową alternatywą w Polsce jest oksykodon. W pracy przedstawiono opis przypadku 64-letniego pacjenta, u którego z powodzeniem zastosowano terapię oksykodonom. Lek ten okazał się skutecznym analgetykiem w kontroli bólu zarówno o charakterze receptorowym, jak i niereceptorowym, co pozwala na zredukowanie liczby przyjmowanych preparatów. W omawianym przypadku podawanie oksykodonu przyczyniło się do uzyskania dobrej kontroli bólu, przy nieznacznych działaniach niepożądanych.

Słowa kluczowe: oksykodon, ból trzewny, opioid

ABSTRACT

Pain accompanies many chronic diseases and malignant neoplasms. Analgesic therapy aims at achieving the maximal result at the minimum of adverse effects. The analgesic effect of opium has been known since the 19th century, its acetyl derivative, heroine came soon after. Scientists still search the drug which action is close to the ideal. It seems that oxycodone is the new alternative in Poland. In the paper, we present the case of 64 years old patient, who was treated with oxycodone effectively. The drug was apparently efficacious in controlling receptive as well as nonreceptive pain, that may be helpful in reducing the amount of intaking medicines. In the presented case, the oxycodone resulted in satisfactory pain control at insignificant adverse effects accompanying.

Key words: oxycodone, visceral pain, opioid

Onkol. Prak. Klin. 2011; 7, 1: 31–36

Onkologia w Praktyce Klinicznej
2011, tom 7, nr 1, 31–36
Copyright © 2011 Via Medica
ISSN 1734-3542
www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Ból jest częstym objawem towarzyszącym wielu chorobom przewlekłym, w tym chorobie nowotworowej — 59% osób doświadcza bólu w trakcie leczenia przeciwnowotworowego i co trzeci pacjent po zakończeniu skutecznej terapii onkologicznej (*after curative treatment*). Około 64–86% chorych cierpi z powodu bólu w zaawansowanej fazie nowotworu [1–6]. Ponad 1/3 z nich doświadcza bólu w stopniu umiarkowanym

[skala numeryczna (NRS, *numerical rating scale*) > 4] lub silnym [1, 7].

Podstawowym celem każdej terapii przeciwbólowej jest uzyskanie maksymalnego, możliwego do osiągnięcia, efektu analgetycznego przy minimalnym występowaniu działań niepożądanych.

Opioidy zajmują istotne miejsce w łagodzeniu bólu, zarówno nowotworowego, jak i niezwiązanego z chorobą nowotworową. Od początku XIX wieku wiadomo, że moc stosowanego od wieków opium pochodzi z zawartej

w nim morfiny. W 1898 roku wprowadzono na rynek heroinę — acetylową pochodną morfiny o silnym działaniu przeciwkaszowym i przeciwbólowym. Nadal trwają poszukiwania opioиду zbliżonego do ideału optymalnego środka przeciwbólowego. W Polsce podstawą terapii przeciwbólowej spośród słabych opioidów są tramadol i kodeina. W grupie silnych opioidów dominują obecnie morfina i fentanyl. Nieco później od wymienionych pojawiła się buprenorfina w formie tabletek i plastrów. Nową alternatywą w Polsce dla wspomnianych wcześniej analgetyków jest stosowany już w innych krajach oksykodon.

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie, na podstawie omówienia przypadku klinicznego, charakterystyki i skuteczności oksykodonu, nowego na polskim rynku farmaceutycznym analgetyku.

Opis przypadku

Pacjent w wieku 64 lat po resekcji esicy z powodu raka w 2005 roku (rak gruczołowy) i następczym leczeniu uzupełniającym chemioterapią w latach 2005–2010 pozostawał pod kontrolą Poradni Onkologicznej. W czerwcu 2010 roku w badaniu kolonoskopowym stwierdzono zmianę o charakterze nacieku nowotworowego w miejscu zespolenia. Na tej podstawie podjęto decyzję o zastosowaniu leczenia operacyjnego. Laparotomia potwierdziła wznowę miejscową oraz przerzuty do węzłów chłonnych. Wznowiono próbę leczenia onkologicznego, jednak w trakcie chemioterapii wystąpiły cechy progresji choroby. W badaniach obrazowych (ultrasonograficznym i tomografii komputerowej jamy brzusznej) stwierdzono przerzuty do wątroby, w RTG płuc przerzuty do mięszu płucnego. Ponadto odnotowano podwyższone stężenie markerów nowotworowych, takich jak antygen nowotworowy 19.9 (CA, *cancer antigen*) — 434,36 U/ml, antygen rakowo-płodowy (CEA, *carcino-embryonic antigen*) — 63,98 ng/ml. Na podstawie całości obrazu klinicznego chorego skierowano do dalszej opieki paliatywnej. W chwili objęcia opieką zespołu hospicjum domowego stan ogólny pacjenta był dobry, a kontakt logiczny z nim prawidłowy. Chory nie gorączkował. Stwierdzono cechy wyniszczenia nowotworowego. Uwagę zwracało osłabienie i brak apetytu, który wynikał również z obawy przed bólem związanym z przyjmowaniem pokarmów. Chory zgłaszał umiarkowany ból okolicy nadbrzusza po stronie prawej, promieniujący na całą jamę brzuszną (NRS 5–7). Stwierdzono cechy polineuropatii, najprawdopodobniej w związku z przebytem leczeniem oksaliplatyną. Z relacji pacjenta wiadomo, że wcześniejsze próby zwalczania bólu z zastosowaniem morfiny zakończyły się niepowodzeniem. Ponadto obserwowano nasilone działania niepożądane leku w postaci wzmózonych nudności i wymiotów oraz większej senności. W dniu przyjęcia ból kontrolowano, stosując ketoprofen 200 mg/dobę w regu-

larnych dawkach. Mimo nasilenia dolegliwości bólowych pacjent początkowo nie wyrażał zgody na intensyfikację leczenia z zastosowaniem opioidów z obawy przed wyżej wymienionymi objawami. W badaniu fizykalnym jamy brzusznej stwierdzono powiększoną wątrobę o ostrym brzegu, wystającą 4 cm poniżej łuku żeberowego. W badaniach laboratoryjnych nie wykazano cech niedokrwistości (krwinki czerwone 4,64 T/l, hemoglobina 14,5 g/dl), a wartości enzymów wątrobowych były w normie (aminotransferaza asparaginianowa — 25 j.n., aminotransferaza alaninowa — 20 j.n.). Nie stwierdzono również cech upośledzenia funkcji nerek (mocznik — 36 mg/dl, kreatynina 0,82 mg/dl). Ze względu na obraz kliniczny do leczenia włączono octan megestrolu i kontynuowano podawanie ketoprofenu wraz z inhibitorem pompy protonowej. Po uzyskaniu zgody chorego podjęto próbę zastosowania przeciwbólowo oksykodonu (OxyContin®) w formie tabletek o kontrolowanym uwalnianiu (SR, *slow release*) we wstępnej dawce 10 mg/dobę. W czasie drugiej wizyty (tydzień później) stwierdzono znaczną poprawę samopoczucia. Dolegliwości bólowe w prawym nadbrzuszu istotnie się zmniejszyły (NRS 1–2). Chory zgłaszał poprawę apetytu, choć okresowo pojawiało się wrażenie dyskomfortu w dołku podsercowym i zgaga. Z racji poprawy kontroli bólu i utrzymywania się objawów dyspeptycznych zmniejszono dawkę ketoprofenu do 50 mg co 8 godzin. Po kolejnym tygodniu oceniono skuteczność wdrożonego postępowania. Podawanie oksykodonu w dawce 5 mg co 12 godzin przyczyniło się do dobrej kontroli bólu u pacjenta. Przyjmował on ketoprofen tylko doraźnie w przypadku bólu przebijającego (zwykle raz na dobę). Nudności i wymioty ustąpiły. Zauważono podwyższenie nastroju, poprawę apetytu. Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych oksykodonu. W związku z poprawą apetytu możliwe było włączenie diety wysokobłonnikowej i zwiększenie podaży płynów w ramach profilaktyki zaparć. Aktualnie wobec poprawy samopoczucia chorego i jakości jego życia (QoL, *quality of life*) pacjenta zakwalifikowano do chemioterapii paliatywnej.

Omówienie

Analizując leczenie objawowe pacjenta, nasuwa się pytanie, czy zastosowana wcześniej terapia przeciwbólowa morfiną była właściwym krokiem. Zgodnie z zasadami terapii bólu według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) w pierwszej kolejności powinno się zastosować słaby opioid. Ponadto przy współistnieniu bólu o charakterze neuropatycznym należałoby się zastanowić nad podaniem leku adjuwantowego z grupy leków przeciwpadaczkowych lub przeciwdepresyjnych, w szczególności trójpierscieniowych leków przeciwdepresyjnych. Wiadomo, że

preparaty te nie są pozbawione skutków ubocznych, a dodatkowe przyjmowanie tabletek, bo tylko w takiej formie są dostępne trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, przy współistniejących wymiotach i braku apetytu nie wydają się dobrą alternatywą mającą na celu poprawę jakości życia. Z zasady też morfina nie jest lekiem o dobrej skuteczności w terapii bólu neuropatycznego. Poszukuje się zatem leków o silnych właściwościach analgetycznych oraz innych dodatkowych mechanizmach przeciwbólowych. W Polsce takim lekiem o podwójnym mechanizmie działania jest tramadol — słaby opioid oraz metadon — silny opioid i antagonistą kompleksu receptorowego NMDA. Nową alternatywą wydaje się oksykodon, którego skuteczność potwierdzono w leczeniu bólu zarówno nocyceptywnego, jak i o charakterze neuropatycznym, pochodzenia nowotworowego i nienowotworowego (neuralgia półpaścowa, neuropatia cukrzycowa) [8–10]. Wcześniej lek ten uznawano za tak zwany słaby opioid i szczególnie w Stanach Zjednoczonych łączono w małych dawkach (ok. 5 mg) z paracetamolem bądź kwasem acetylosalicylowym. Obecnie produkuje się go w tabletkach w różnych dawkach do 80 mg, a w większych dawkach uznaje za silny lek opioidowy. Zatem w opisywanym przypadku zastosowanie oksykodonu w małej dawce nie jest sprzeczne się z zaleceniami WHO. Ostatnio wraz z postępem farmakologii coraz częściej dyskutuje się nad zasadnością trójstopniowej drabiny analgetycznej. W przedstawionym przypadku oksykodon okazał się skutecznym lekiem przeciwbólowym znoszącym objawy bólu receptorowego i neuropatycznego. Dodatkowo nie wykazywał objawów charakterystycznych dla opioidów w zakresie działania emetogennego i sedatywnego.

Charakterystyka oksykodonu

Oksykodon jest półsyntetycznym opioidem zsyntetyzowanym w 1916 roku w Niemczech z pochodnej opium — tebainy, jako jeden z kilku nowych, hipotetycznie (jak początkowo sądzono) niezależniących opioidów. Dotychczas nie poznano dokładnego mechanizmu działania analgetyku u ludzi i najprawdopodobniej wynika on z wpływu na receptory μ i κ [11, 12]. Do użytku klinicznego wprowadzono oksykodon w 1917 roku. Początkowo, jak wspomniano, zalecany w małych dawkach był szeroko stosowany w Ameryce Północnej. Następnie w większych dawkach zaczęto powszechnie go wykorzystywać w Skandynawii jako lek pierwszego rzutu z trzeciego stopnia drabiny analgetycznej w bólu pooperacyjnym. Szerokiemu zastosowaniu omawianego opioidu sprzyja wprowadzenie na rynek tabletek o kontrolowanym uwalnianiu w dawkach 5–80 mg.

Właściwości fizykochemiczne oksykodonu, lipofilność oraz wiązanie z białkami są zbliżone do morfiny.

Biodostępność leku w postaci doustnej jest istotnie wyższa i szacowana zwykle na ponad 60% (42–87%), podczas gdy w przypadku morfiny wynosi ona mniej niż 50%. Biodostępność długodziałającej formy leku nie różni się od tej o normalnym uwalnianiu [13–15]. W przypadku „zwykłych” tabletek zarówno biodostępność, jak i maksymalne stężenie w osoczu zwiększają się po spożyciu wysokotłuszczowych posiłków [13]. Przeciwnie, typowy posiłek nie wpływa na szybkość wchłaniania formy długodziałającej leku [16].

Oksykodon w formie krótkodziałającej osiąga maksymalne stężenie w surowicy po godzinie. Jego okres półtrwania zależy od dawki, nieznacznie różni się osobniczo i wynosi średnio 3,5–5,65 godziny, jest więc nieco dłuższy niż morfina [13]. Na czas półtrwania nie wpływa droga podania leku (doustnie, dożylnie czy doodbytniczo). W postaci tabletek o przedłużonym uwalnianiu lek uwalnia się natomiast dwufazowo: 38–40% substancji czynnej uwalnia się w fazie szybkiej z krótkim $T_{1/2}$ (36–37 min); okres półtrwania drugiej, wolnej fazy szacuje się na około 6,2 godziny [17]. Pierwsza faza gwarantuje szybki początek działania i efekt przeciwbólowy w ciągu godziny. Faza druga (przedłużonego uwalniania) zapewnia utrzymywanie się stałej kontroli bólu przez 12 godzin. Poza czasem do osiągnięcia maksymalnego stężenia w surowicy (odpowiednio $1,4 \pm 0,7$ godz. i $3,2 \pm 2,2$ godz. dla formy krótko- i długodziałającej) nie ma istotnych różnic w farmakodynamice ekwiwalentnych dawek dwóch form uwalniania oksykodonu [13, 18, 19]. Farmakokinetyka dwóch 10-miligramowych tabletek oksykodonu o kontrolowanym uwalnianiu nie różni się od jednej 20-miligramowej tabletki tej samej formy leku [13]. Stan stacjonarny w surowicy krwi zostaje osiągnięty w ciągu 24 godzin. Efekt przeciwbólowy po podaniu doustnym pojawia się po około $0,52 \pm 0,33$ godziny. [11]. Stopień wiązania z białkami (głównie albuminą) nie zależy od dawki leku. W normalnej temperaturze i fizjologicznym pH szacuje się go *in vitro* na 38–45% (odpowiednio 35% i 85% dla morfiny i fentanylu) [13].

Oksykodon podlega efektowi pierwszego przejścia. W wątrobie jest metabolizowany na drodze demetylacji za pośrednictwem cytochromu P450 do oksymorfonu i głównego, jednak nieaktywnego, noroksykodonu. Nieznaczna część metabolitów stanowią związki sprzężone z kwasem glukuronowym. Metabolity nie mają istotnego wpływu na działanie farmakodynamiczne leku. Dominujący noroksykodon, przeciwnie do metabolitów morfiny, nie wykazuje działania przeciwbólowego. Aktywny oksymorfon powstaje w reakcji katalizowanej przez izoenzym CYP2D6 i stanowi tylko 10% metabolitów leku. Początkowo podkreślano, że pod względem działania analgetycznego jest od oksykodonu 14-krotnie silniejszy [20]. Obecnie jego rola w działaniu przeciwbólowym jest niejasna [11–13, 21, 22]. Blokowanie CYP2D6 hamuje bowiem syntezę oksymorfonu, a jednak nie zmienia

efektu przeciwbólowego leku [13]. Doniesienia wskazują, że zarówno za efekt analgetyczny, jak i działania niepożądane odpowiada oksykodon [14].

Oksykodon i jego metabolity są wydalane z moczem i kałem. Noroksykodon w formie niezmienionej, większość oksymorfonu w postaci skoniugowanej (sprzężonej). W ciągu 24 godzin tylko 8–19% podanego oksykodonu jest wydalana w postaci wolnej lub w formie niezwiązanych metabolitów [13, 14]. Nie stwierdzono zależności stopnia wydalania leku od wieku [23]. Niewydolność nerek prowadzi do upośledzenia eliminacji oksykodonu z organizmu [13, 24]. Ma to związek zarówno ze zwiększeniem objętości dystrybucji, jak i zmniejszeniem klirensu. W schyłkowej niewydolności nerek okres półtrwania leku jest istotnie dłuższy [14]. Wydłużenie to jest jednak istotnie mniejsze niż w przypadku stosowania morfiny w niewydolności nerek [25]. Zaleca się zmniejszenie dawki oksykodonu, zarówno w przypadku podawania form krótko-, jak i długodziałających leku, choć kontynuowane są dalsze badania [13]. Należy zachować szczególną uwagę w sytuacji ciężkiego upośledzenia funkcji wątroby, np. w marskości lub schyłkowej fazie innych chorób wątroby. Konieczna jest wówczas redukcja dawek lub wydłużenie odstępów między nimi. W schyłkowej niewydolności wątroby średni okres półtrwania wydłuża się przeciętnie do 13,9 godziny (4,6–24,4 godz.). U osób po przeszczepieniu wątroby skraca się do około 3,4 godziny (2,6–5,1 godz.) [13].

Istnieją zależne od płci różnice w odpowiedzi na oksykodon. Wiązą się one z różnicami w farmakodynamice leku oraz nieco odmiennym metabolizmem na poziomie CYP2D6 u kobiet. Obserwuje się zależność między płcią a stopniem wydalania leku. Istnieją pojedyncze doniesienia wskazujące, że u kobiet eliminacja oksykodonu w formie o przedłużonym działaniu odbywa się 25% wolniej niż u osób płci przeciwnej [13, 22]. Efekt leku jest silniejszy wśród osób w wieku podeszłym i płci żeńskiej. Mężczyźni i osoby młodsze słabiej reagują na analgetyczne działanie oksykodonu [20]. Trzeba jednak nadmienić, że starsze badania wskazywały na brak różnic zależnych od płci czy wieku [23]. Lek przenika przez łożysko i do mleka matki. Może powodować uszkodzenia płodu oraz objawy uzależnienia u noworodków.

Działania niepożądane

Działania niepożądane oksykodonu są zbliżone do niekorzystnych efektów stosowania morfiny [13, 25–27]. Do najczęstszych należą senność, wrażenie pustki w głowie, spowolnienie myślenia i tempa reakcji, gorsza koncentracja, świąd oraz wzmożona potliwość skóry z uczuciem gorąca. Według niektórych doniesień niektóre objawy uboczne, np. nudności, wymioty czy świąd skóry, choć zbliżone do skutków działania mor-

finy, występują jednak relatywnie rzadziej w przypadku oksykodonu, jeśli uwzględnić dawki ekwiwalentne opioidów [21, 25–28]. Istnieją ponadto doniesienia, że rotacja z morfiny na oksykodon, z powodu braku tolerancji tego pierwszego leku, istotnie zmniejszała częstość nudności, wymiotów, zaparć i senności [29]. Początkowo sądzono, że typowy dla opioidów efekt klasy, jakim są zaparcia, występuje nieco częściej wśród leczonych oksykodonem [26]. Badania nad formą leku o kontrolowanym uwalnianiu wykazały jednak, że częstość zaparć nie jest dla oksykodonu SR wyższa niż dla innych opioidów doustnych [22, 27, 30]. Co więcej, według badaczy i chorych nasilenie zaparć nie stanowi istotnego problemu w praktyce klinicznej [29].

Negatywny wpływ oksykodonu na motorykę przewodu pokarmowego, oprócz stosowania klasycznych metod, próbuje się zwalczać poprzez umieszczenie w jednej tabletki oksykodonu i naloksonu w proporcji 2:1. Preparat ten jest dostępny w Polsce pod nazwą Targin.

Należy podkreślić, że zdecydowana większość działań niepożądanych oksykodonu to objawy łagodne z tendencją do ustępowania w czasie. W badaniach Citron i wsp. w 12. tygodniu stosowania leku występowały one u około 12% chorych, w porównaniu z pierwszymi dniami leczenia, gdy zaparcia, zawroty głowy, suchość w jamie ustnej, wymioty, świąd czy senność zgłasza co drugi pacjent [31]. Mniej było przy tym działań niepożądanych ze strony centralnego układu nerwowego, w tym jakościowych zaburzeń świadomości (majaczenie, omamy) [25, 31, 32].

Objawy związane ze zbyt dużą dawką są typowe dla opioidów — bardzo znaczna senność aż do utraty przytomności, omdlenie, splątanie, osłabienie mięśni, zimna i wilgotna skóra, szpilkowate źrenice, płytki oddech, zwolnienie akcji serca.

Interakcje leku

Udział enzymów cytochromu P-450 w metabolizmie leku wpływa na interakcje, jakim on podlega. Ryzyko działań niepożądanych oksykodonu, zwłaszcza depresji oddechowej, rośnie w przypadku kojarzenia go z lekami nasennymi, uspokajającymi, neuroleptycznymi, z innymi opioidami czy z alkoholem. Działania niepożądane nasila również łączenie z lekami przeciwdepresyjnymi przeciwhistaminowymi i przeciwwymiotnymi. Działanie przeciwbólowe i skutki uboczne oksykodonu (omamy wzrokowe, drżenie) są nasilane przez niektóre leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*) — fluoksetynę, norfluoksetynę, sertralinę [33]. Mimo udziału CYP2D6 nie obserwuje się klinicznie interakcji między

amitryptyliną a omawianym analgetykiem [23]. Leki o działaniu cholinolitycznym (przeciwparkinsonowskie, przeciwhistaminowe, psychotropowe, przeciwwymiotne) mogą nasilać działanie cholinolityczne oksykodonu (zaparcia, suchość w ustach, zaburzenia wydalania moczu). Podczas skojarzonego stosowania leków przeciwkrzepliwych pochodnych kumaryny obserwowano klinicznie istotne zmniejszenie lub zwiększenie wartości wskaźnika protrombiny. Cymetydyna może hamować metabolizm oksykodonu. Oksykodon zmniejsza biodostępność cyklosporyny, toteż chorzy nią leczeni mogą wymagać zastosowania większej dawki leku immunosupresyjnego [34].

Zastosowanie leku

Oksykodon ma zastosowanie w leczeniu bólu nowotworowego o średnim i silnym natężeniu [13]. Od kilku lat znajduje się na liście leków niezbędnych w opiece paliatywnej, stworzonej z inicjatywy WHO przez *International Association for Hospice & Palliative Care*. Potwierdzono skuteczność analgetyku zarówno w leczeniu bólu nocycyptywnego, jak i o charakterze neuropatycznym, pochodzenia nowotworowego i nienowotworowego (neuralgia półpaścowa, neuropatia cukrzycowa) [8–10]. Należy podkreślić wpływ oksykodonu na poprawę kontroli bólu trzewnego [35]. Lek zapewnia łagodzenie bólu przy niewielkiej liczbie istotnych klinicznie działań niepożądanych. Jego skuteczność potwierdzono zarówno w przypadku podawania formy krótko-, jak i długodziałającej. Ta druga jednak, między innymi dzięki formule kontrolowanego uwalniania, zapewnia wygodniejszą formę zastosowania (2 razy dziennie) i bardziej trwały efekt przeciwbólowy (*stable analgesia*) — odpowiednio 92% i 79% dla formy długo- i krótkodziałającej [36]. W przypadku form długodziałających obserwuje się też mniej skutków ubocznych [28]. Lek wykazuje też działanie uspokajające. Dla pacjentów nieleczonych wcześniej opioidami dawka wstępna oksykodonu to 5 mg co 12 godzin. U osób przyjmujących wcześniej słabe opioidy (tramadol, kodeina) początkowo stosuje się 20 mg na dobę w 2 dawkach. Według niektórych doniesieniach u około 84% pacjentów konieczna jest zmiana (zwiększenie lub zmniejszenie) dawki w ciągu 3 miesięcy, choć nie jest jasne, w jakim stopniu wiąże się to z rozwojem tolerancji, a w jakim z postępem choroby [13]. Około połowa chorych wymaga zastosowania dziennie 1–2 dodatkowych dawek analgetyków z powodu bólu przebijającego (w krajach europejskich zwykle oksykodon krótkodziałający, w Polsce morfina) [13].

Połączenie omawianego analgetyku z morfiną może być również korzystną alternatywą dla stosowania samej morfiny. Badania wskazują, że zużycie tzw. ra-

tunkowych dawek morfiny (*rescue dose*) w przypadku bólu przebijającego jest o 38% większe wśród leczonych wyłącznie morfiną w porównaniu z grupą przyjmującą łącznie obydwie leki [22]. W tej drugiej grupie rzadziej też obserwowano występowanie wymiotów [22]. Oksykodon różni się również od morfiny większą szybkością penetracji bariery krew–mózg, co zbliża go bardziej do leków typowo lipofilnych, jak fentanyl ($T_{1/2}$ dla oksykodonu 11 min, morfiny 1,4–4,8 godz., fentanylu 4,7–6,6 min) [37, 38].

Podsumowanie

W pracy przedstawiono zasadność i skuteczność stosowania nowej na polskim rynku farmaceutycznym alternatywy z grupy leków opioidowych, jaką jest oksykodon. W mniejszych dawkach można go podawać bezpośrednio po paracetamolu i niesteroidowych lekach przeciwzapalnych jako lek drugiego szczebla drabiny analgetycznej, natomiast w większych dawkach jako silny opioid — trzeci stopień drabiny WHO. Oksykodon jest skutecznym analgetykiem w kontroli bólu zarówno o charakterze receptorowym, jak i niereceptorowym, co niejednokrotnie, jak w przedstawionej sytuacji, pozwala na zredukowanie liczby przyjmowanych przez chorego leków. Jest także przydatny w rotacji opioidów w poszukiwaniu najmniej wyrażonych objawów ubocznych związanych z tą grupą leków. To lek o udowodnionej skuteczności w terapii bólu nowotworowego o średnim i silnym natężeniu. Niewiele działań niepożądanych przy sile działania przeciwbólowego porównywalnego z morfiną stanowi istotny argument wobec faktu, że 10–30% osób leczonych morfiną wymaga zmiany leku ze względu na jego nietolerancję [13, 39, 40]. W omawianym przypadku zastosowanie oksykodonu pozwoliło na uzyskanie dobrej kontroli bólu, również tego o charakterze neuropatycznym, przy braku znaczących objawów ubocznych. Co więcej, poprawa samopoczucia i jakości życia chorego wpłynęła korzystnie na dalsze postępowanie terapeutyczne. Nie bez znaczenia jest też pozbawienie oksykodonu pewnego odium, jakie towarzyszy stosowaniu morfiny.

Piśmiennictwo

1. van den Beuken-van Everdingen H.J., de Rijke J.M., Kessels A.G. i wsp. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of Oncology* 2007; 18: 1437–1449.
2. Twycross R.G. The terminal care of patients with lung cancer. *Postgrad. Med. J.* 1973; 49: 732–737.
3. Bradley N., Davis L., Chow E. Symptom distress in patients attending an outpatient palliative radiotherapy clinic. *J. Pain Symptom Manage.* 2005; 30: 123–131.
4. Di Maio M., Gridelli C., Gallo C. i wsp. Prevalence and management of pain in Italian patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 2004; 90: 2288–2296.

5. Stromgren A.S., Groenvold M., Petersen M.A. i wsp. Pain characteristics and treatment outcome for advanced cancer patients during the first week of specialized palliative care. *J. Pain Symptom Manage.* 2004; 27: 104–113.
6. Kelsen D.P., Portenoy R.K., Thaler H.T. i wsp. Pain and depression in patients with newly diagnosed pancreas cancer. *J. Clin. Oncol.* 1995; 13: 748–755.
7. Serlin R.C., Mendoza T.R., Nakamura Y. i wsp. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995; 61: 277–284.
8. Gimbel J.S., Richards P., Portenoy R.K. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. *Neurology* 2003; 60: 927–934.
9. Watson C.P., Moulin D., Watt-Watson J. i wsp. Controlled release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71–78.
10. Watson C.P., Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837–1841.
11. Poyhia R., Seppala R., Olkkola K.T. i wsp. The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1992; 33: 617–621.
12. Poyhia R., Seppala T. Liposolubility and protein binding of oxycodone in vitro. *Pharmacol. Toxicol.* 1994; 74: 23–27.
13. Davis M.P., Varga J., Dickerson D. i wsp. Normal-release and controlled-release oxycodone: pharmacokinetics, pharmacodynamics, and controversy. *Support. Care Cancer* 2003; 11: 84–92.
14. Riley J., Eisenberg E., Muller-Schwefe G. i wsp. Oksykodon w leczeniu bólu: przegląd dostępnych danych. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 175–192.
15. Gutstein H.B., Mansour A., Watson S.J. i wsp. Mu and kappa opioid receptors in periaqueductal gray and rostral ventromedial medulla. *NeuroReport* 1998; 9: 1777–1781.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Benziger D.P., Miotto J., Grandy R.P. i wsp. A pharmacokinetic/pharmacodynamic study of controlled-release oxycodone. *J. Pain Symptom Manage.* 1997; 13: 75–82.
20. Heiskanen T., Olkkola K.T., Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1998; 64: 603–611.
21. Heiskanen T.E., Ruismaki P.M., Seppala T.A. i wsp. Morphine or oxycodone in cancer pain? *Acta Oncol.* 2000; 39: 941–947.
22. Lauretti G.R., Oliveira G.M., Pereira N.L. Comparison of sustained-release morphine with sustained-release oxycodone in advanced cancer patients. *Br. J. Cancer* 2003; 89: 2027–2030.
23. Kaiko R.F., Benziger D.P., Fitzmartin R.D. i wsp. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships of controlled-release oxycodone. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1996; 59: 52–61.
24. Kirvela M., Lindgren L., Seppala T. i wsp. The pharmacokinetics of oxycodone in uremic patients undergoing renal transplantation. *J. Clin. Anesth.* 1996; 8: 13–18.
25. 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.
26. Heiskanen T., Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997; 73: 37–45.
27. Coluzzi F., Mattia C. Oxycodone. Pharmacological profile and clinical data in chronic pain management. *Minerva Anestesiol.* 2005; 71: 451–460.
28. 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.
29. Narabayashi M., Saijo Y., Takenoshita S. i wsp. Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects: An open-label trial. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2008; 38: 296–304.
30. Biancofiore G. Oxycodone controlled release in cancer pain management. *Ther. Clin. Risk Manage.* 2006; 2: 229–234.
31. Citron M.L., Kaplan R., Parris W.C. i wsp. Long-term administration of controlled-release Oxycodone tablets for the treatment of cancer pain. *Cancer Investigation* 1998; 16: 562–571.
32. Kalso E., Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1990; 47: 639–646.
33. Rosenbraugh C.J., Flockhart D.A., Yasuda S.U. i wsp. Visual hallucination and tremor induced by sertraline and oxycodone in a bone marrow transplant patient. *J. Clin. Pharmacol.* 2001; 41: 224–227.
34. Davis M., Wilcock A. Modified-release opioids. *Eur. J. Palliat. Care* 2000; 8: 142–146.
35. 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.
36. Salzman R.T., Roberts M.S., Wild J. i wsp. Can a controlled-release oral dose form of oxycodone be used as readily as an immediate-release form for the purpose of titrating to stable pain control? *J. Pain Symptom Manage.* 1999; 18: 271–279.
37. Lötsch J., Dudziak R., Freynhagen R., Marschner J., Geisslinger G. Fatal Respiratory Depression after Multiple Intravenous Morphine Injections. *Clin. Pharmacokinet.* 2006; 45: 1051–1060.
38. 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.
39. Riley J., Ross J.R., Rutter 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.
40. Heiskanen T.E., Ruismaki P.M., Seppala T.A. i wsp. Morphine or oxycodone in cancer pain? *Acta Oncol.* 2000; 39: 941–947.
41. Bruera E., Belzile M., Pituskin E. i wsp. Randomized, double-blind, cross-over trial comparing safety and efficacy of oral controlled-release oxycodone with controlled-release morphine in patients with cancer pain. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 3222–3229.