

Mitä uutta oksikodonista?

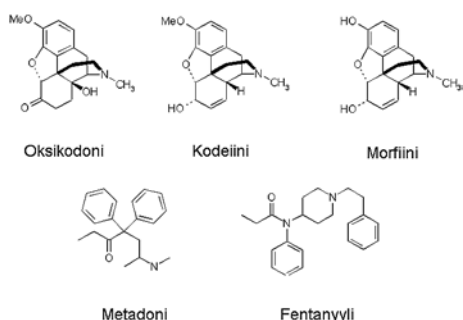
Kim Lemberg, Vesa Kontinen ja Eija Kalso

Oksikodonin synteesi on kuvattu kirjallisuudessa jo vuonna 1916. Vuotta myöhemmin raportoitiin oksikodonin käyttö analgeettina postoperatiivisen kivun hoidossa. Suomessa oksikodonilla on erityisasema postoperatiivisen kivun ja syöpäkivun hoidossa^{1,2}. Oraalisesti annosteltava oksikodoni on lisännyt oksikodonin käyttöä myös avoterveydenhuollossa ja oksikodonin kulutus on Suomessa morfiinia suurempi kaikilla kivunhoidon osa-alueilla.

Poiketen tunnetuista opiaateista morfiinista, kodeiinista ja heroiinista, oksikodoni ei ole suoraan eristettävissä oopiumunikon maitaisnesteestä, vaan se on tebaiinin (oopiumunikosta eristettävä alkaloidi) johdos. Tämän takia oksikodoni luetaan semi-synteettisiin opioideihin. Oksikodoni muistuttaa kemialliselta rakenteeltaan morfiinia ja kodeiinia (Kuva 1). Oksikodonin kemialliset ominaisuudet, kuten vesi/rasvaliukoisuus, ovat lähes yhtäläiset morfiiniin verrattuna³. Synteettisten opioidien ryhmään kuuluvat esimerkiksi fentanyyli ja sen kaltaiset molekyylit (alfentaniili, remifentaniili jne.) ja metadoni. Niiden kemiallinen rakenne poikkeaa merkittävästi edellä mainituista morfiinin sukuisista aineista (Kuva 1).

Oksikodonin farmakologia

Oksikodonin vaikutukset välittyvät morfiinin tavoin pääasiallisesti keskushermoston opioidire-



Kuva 1. Oksikodonin ja eräiden yleisesti kliinisessä käytössä olevien opioidien molekyylikaavat.

septorien kautta. Opioidireseptorit jaetaan neljään ryhmään: μ -, δ -, κ - ja ORL-reseptorit. Opioidireseptorien rakenne kyettiin selvittämään 1990-luvulla⁴⁻¹⁰. Opioidireseptorit kuuluvat solukalvojen G-proteiinikytkentäisten reseptorien suurperheeseen. Opioidiligandin sitouduttua opioidireseptoriin neuronin solukalvolla välittyy signaali solun sisällä ensin G-proteiinin kautta toisiläheittäjäjärjestelmille, jotka aikaansaavat mm. solun ionikonsentraatioissa muutoksia. Tämä johtaa tyypillisesti solunkalvon hyperpolarisaatioon. Kalsiumionien sisäänvirtaus soluun vähenee, ja tämä puolestaan johtaa eksitatoristen välittäjäaineiden vähentyneeseen vapautumiseen soluvälitilaan. Edellä mainittujen prosessien seurauksena opioidit estävät no-siseptiivisen viestin etenemistä keskushermostossa. Tämän lisäksi opioidit lisäävät supraspinaalisesti selkäytimen laskevien inhibitoristen järjestelmien aktivaatiota¹¹.

Oksikodoni sitoutuu morfiinin tavoin pääasiallisesti μ -opioidireseptoriin, jonka kautta myös oksikodonin analgeettinen vaikutus ja muut opioideille tyypilliset vasteet välittyvät¹². Käyttäytymis-, reseptorisitoutumis- ja G-proteiiniaktivaatiokokeet ovat osoittaneet oksikodonin olevan tyypillinen μ -opioidireseptoriagonisti¹²⁻¹⁵. Oksikodonin affiniteetti μ -opioidireseptoriin on kuitenkin selvästi morfiinia heikompi. Eräiden koe-eläintutkimusten perusteella on väitetty, että oksikodonin aiheuttama analgesia olisi täysin¹⁶ tai ainakin osin κ -opioidireseptorivälitteinen¹⁷⁻¹⁹. Jos oksikodoni olisi κ -agonisti, se aiheuttaisi dysforiaa, heikon analgesian eikä sillä luultavasti olisi addiktii-

vista potentiaalia. Oksikodoni on kuitenkin addiktiota aiheuttava lääkeaine¹⁴.

Oksikodonin on viimeaikoina ehdotettu olevan morfiinia parempi analgeetti kokeellisissa viskeraalisen kivun malleissa^{20,21}. Viskeraalisessa kivussa opioidien aiheuttamassa analgesiassa κ -opioidireseptorijärjestelmän aktivaatiolla on kuvattu olevan tärkeä rooli^{22,23}. Kuitenkin kliininen näyttö oksikodonin paremmasta tehosta morfiiniin verrattuna viskeraalisen kivun hoidossa on vielä riittämätöntä. Kliinisessä käytössä ei ole selektiivisiä κ -opioidireseptoriantagonisteja, joilla asiaa voisi edelleen tutkia. Huomioon tulee ottaa myös, ettei oksikodonilla ole todettu merkittävää sitoutumista κ -opioidireseptoriin prekliinisissä tutkimuksissa. Voi siis olla (perustuen edellä mainittuun varsin heikkoon näyttöön), että oksikodoni on morfiinia parempi lääkeaine viskeraalisen kivun hoidossa, mutta tämän löydöksen mekanismi on kuitenkin vielä selvittämättä.

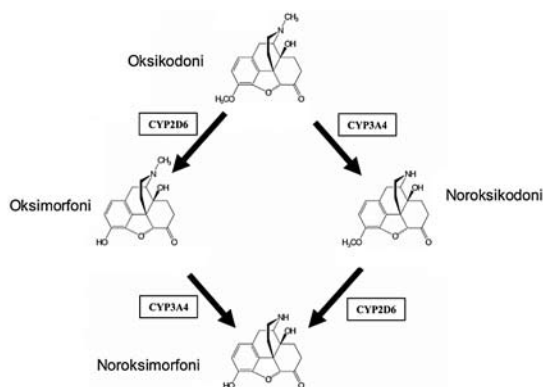
Pöyhiä ja kumppanit ovat osoittaneet oksikodonin oraalisen hyötyosuuden olevan selvästi morfiinin oraalista hyötyosuutta parempi²⁴, eli noin 60 %. Korkeampi hyötyosuus johtaa yleensä myös pienempään vaihteluun vaikutuspaikkaansa päätyvän lääkkeen määrässä suun kautta tapahtuvan annostelun jälkeen. Oksikodonin ja morfiinin rasvaliukoisuudessa ei ole todettu olevan juurikaan eroa, ja plasmassa morfiinin ja oksikodonin sitoutuminen plasman proteiineihin (albumiini) on samankaltaista^{3,15}. Oksikodonin analgeettisen tehon (potency) on kuvattu olevan ihmisellä noin 1,5 kertaa morfiinia suurempi². Epiduraalisesti^{25,26} annosteltuna ihmisille ja intratekaalisesti rotille²⁷⁻²⁹ oksikodonin analgeettinen teho on varsin heikko verrattuna morfiiniin. In vivo -löydökset rotilla tehdyissä tutkimuksissa ovat osoittaneet, että oksikodoni on spinaalitasolla morfiinia tai oksimorfonia selvästi heikommin G-proteiinia aktivoiva aine, ja maksimiaktivaatio on myös edellä mainittuja opioideja heikompi²⁹.

Oksikodoni metaboloituu pääosin maksan sytokromi P450 (CYP P450) entsyymien katalysoimina, ja vain noin 10 % prosenttia erittyy muuttumattomana virtsaan^{30,31}. Oksikodonin metabolian seurauksena syntyviä aktiivisia metaboliitteja on kuvattu esiintyvän niin eläimillä kuin ihmiselläkin³²⁻³⁵ (kuva 2.) CYP 3A4:n toimesta metaboloituu valtaosa oksikodonista noroksikodoniksi³³. Noroksikodonin on todettu sitoutuvan oksikodonia huomattavasti heikommin μ -opioidireseptoriin, ja koe-eläimillä suoritetuissa kokeissa sen analgeettinen teho on heikko^{29,36}.

Noin 10 % oksikodonista metaboloituu CYP 2D6 välitteisesti oksimorfoniiksi³⁷, joka on erittäin potentti μ -opioidireseptoriagonisti^{13,29,38-40}. Oksimorfoni onkin ajateltu olevan vastuussa oksikodonin analgeettisesta tehosta, koska oksikodonin systeeminen teho on ristiriidassa varsin heikkoon sitoutumiseen μ -opioidireseptoriin. Oksikodonin analgeettinen teho ei kuitenkaan näyttäisi olevan CYP 2D-riippuvainen^{41,42}.

Oksikodonin farmakokinetiikkaan saattaa vaikuttaa maksametabolian ohella myös esimerkiksi veri-aivoesteen aktiivinen toiminta. Viimeaikaisissa tutkimuksissa onkin todettu koe-eläintutkimuksissa, että morfiinista poiketen oksikodoni konsentroituu keskushermostoon. Keskushermostosta mitattavat oksikodonin pitoisuudet ovat jopa noin kolme kertaa plasman pitoisuuksia suurempia⁴³. Edellä mainitun tutkimuksen perusteella oksikodonin plasmakonsentraatio ei ole suhteessa oksikodonin konsentraatioon keskushermostossa, eikä se näin ollen ennusta morfiinia heikomman μ -opioidireseptoriagonistin kykyä aiheuttaa analgeettista vastetta.

Mitattaessa opioidiligandin reseptoriin sitoutumisen seurauksena kehittyvää solun sisäistä G-proteiiniaktivaatiota tarvitaan morfiiniin verrattuna noin 3–8 kertaa suurempia oksikodonikonsentraatioita, jotta saadaan aikaan yhtä suuri G-proteiiniaktivaatio^{13,15,41}. Oksikodonin morfiinista poikkeava aktiivinen kuljetus veri-aivoesteen läpi keskushermostoon voi selittää miksi morfiinia selvästi heikompi μ -opioidiagonisti, joka vielä aktivoi heikommin solun sisäistä G-proteiinia, on kuitenkin systeemisesti koe-eläimelle^{29,43,44} ja ihmiselle annosteltuna noin 1,5 kertaa morfiinia tehokkaampi². Kyseistä aktiivista mekanismia ei ole kuitenkaan karakterisoitu. Toisin kuin morfiinin koh-



Kuva 2. Oksikodonin tärkeimmät metaboliareitit sytokromi P450 (CYP P450) entsyymien katalysoimina

dalla P-glykoproteiinin ei ole todettu vaikuttavan oksikodonin poistumiseen keskushermostosta⁴⁵.

Entä tulevaisuudessa?

Oksikodonia on varsin menestyksekkäästi käytetty kivunhoidossa, vaikka sen farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa ei ole kunnolla tunnettu. Vaikka oksikodoni on ollut lääkkeellisessä käytössä jo noin 80 vuotta, farmakologinen tieto oksikodonin farmakokinetiikasta ja farmakodynamiikasta on varsin niukkaa. Oksikodonin farmakokinetiikan ja farmakodynamiikan selvittäminen voi mahdollistaa paremman lääkeainevas-teen saavuttamisen. Myös lääkeaineinteraktioiden ja haittavaikutusten minimoiminen on tärkeää. Oksikodonin aktiiviset metaboliitit kuten oksimorfonit tai jopa uudet, samasta rungosta kehitetyt molekyylit toimivat ehkä tulevaisuudessa uusina, oksikodonia parempina kipulääkkeinä. Oksimorfonit onkin jo tulossa käyttöön sekä postoperatiivisen että kroonisen kivun hoidossa. □

Kirjallisuusviitteet:

1. Kalso E, Vainio A, Mattila MJ et al. Morphine and oxycodone in the management of cancer pain: plasma levels determined by chemical and radioreceptor assays. *Pharmacol Toxicol* 1990; 67: 322–8.
2. Kalso E, Poyhia R, Onnela P et al. Intravenous morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35: 642–6.
3. Poyhia R, Seppala T. Liposolubility and protein binding of oxycodone in vitro. *Pharmacol Toxicol* 1994; 74: 23–7.
4. Chen Y, Mestek A, Liu J, Yu L. Molecular cloning of a rat kappa opioid receptor reveals sequence similarities to the mu and delta opioid receptors. *Biochem J* 1993; 295: 625–8.
5. Chen Y, Mestek A, Liu J et al. Molecular cloning and functional expression of a mu-opioid receptor from rat brain. *Mol Pharmacol* 1993; 44: 8–12.
6. Kieffer BL, Befort K, Gaveriaux-Ruff C, Hirth CG. The delta-opioid receptor: isolation of a cDNA by expression cloning and pharmacological characterization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 12048–52.
7. Yasuda K, Raynor K, Kong H et al. Cloning and functional comparison of kappa and delta opioid receptors from mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 6736–40.
8. Evans CJ, Keith DE, Jr., Morrison H et al. Cloning of a delta opioid receptor by functional expression. *Science* 1992; 258: 1952–5.
9. Henderson G, McKnight AT. The orphan opioid receptor and its endogenous ligand—nociceptin/orphanin FQ. *Trends Pharmacol Sci* 1997; 18: 293–300.
10. Meunier JC, Mollereau C, Toll L et al. Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL1 receptor. *Nature* 1995; 377: 532–5.
11. Gutstein HB, Akil H. Opioid analgesics, kirjassa: Brunton L, Lazo J, Parker K. Goodman's and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 11th edition, The McGraw-Hill Companies, inc., New York 2006.
12. Chen ZR, Irvine RJ, Somogyi AA, Bochner F. Mu receptor binding of some commonly used opioids and their metabolites. *Life Sci* 1991; 48: 2165–71.
13. Thompson CM, Wojno H, Greiner E et al. Activation of G-proteins by morphine and codeine congeners: insights to the relevance of O- and N-demethylated metabolites at mu- and delta-opioid receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 547–54.
14. Beardsley PM, Aceto MD, Cook CD et al. Discriminative stimulus, reinforcing, physical dependence, and antinociceptive effects of oxycodone in mice, rats, and rhesus monkeys. *Exp Clin Psychopharmacol* 2004; 12: 163–72.
15. Peckham EM, Barkley LM, Divin MF et al. Comparison of the antinociceptive effect of acute morphine in female and male Sprague-Dawley rats using the long-lasting mu-antagonist methocinnamox. *Brain Res* 2006; 316: 1195–201.
16. Ross FB, Smith MT. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be kappa-opioid receptor mediated. *Pain* 1997; 73: 151–7.
17. Nozaki C, Kamei J. Involvement of mu1-opioid receptor on oxycodone-induced antinociception in diabetic mice. *Eur J Pharmacol* 2007; 560: 160–2.
18. Nozaki C, Saitoh A, Tamura N, Kamei J. Antinociceptive effect of oxycodone in diabetic mice. *Eur J Pharmacol* 2005; 524: 75–9.
19. Nozaki C, Saitoh A, Kamei J. Characterization of the antinociceptive effects of oxycodone in diabetic mice. *Eur J Pharmacol* 2006; 535: 145–51.
20. Staahl C, Dimceviski G, Andersen SD et al. Differential effect of opioids in patients with chronic pancreatitis: an experimental pain study. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 383–90.
21. Staahl C, Christrup LL, Andersen SD et al. A comparative study of oxycodone and morphine in a multi-modal, tissue-differentiated experimental pain model. *Pain* 2006; 123: 28–36.
22. Burton MB, Gebhart GF. Effects of kappa-opioid receptor agonists on responses to colorectal distension in rats with and without acute colonic inflammation. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 285: 707–15.
23. Simonin F, Valverde O, Smadja C et al. Disruption of the kappa-opioid receptor gene in mice enhances sensitivity to chemical visceral pain, impairs pharmacological actions of the selective kappa-agonist U-50, 488H and attenuates morphine withdrawal. *Embo J* 1998; 17: 886–97.
24. Poyhia R, Seppala T, Olkkola KT, Kalso E. The pharmacokinetics and metabolism of oxycodone after intramuscular and oral administration to healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33: 617–21.
25. Yanagidate F, Dohi S. Epidural oxycodone or morphine following gynaecological surgery. *Br J Anaesth* 2004; 93: 362–7.
26. Backlund M, Lindgren L, Kajimoto Y, Rosenberg PH. Comparison of epidural morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *J Clin Anesth* 1997; 9: 30–5.
27. Poyhia R, Kalso EA. Antinociceptive effects and central nervous system depression caused by oxycodone and morphine in rats. *Pharmacol Toxicol* 1992; 70: 125–30.
28. Plummer JL, Cmielewski PL, Reynolds GD et al. Influence of polarity on dose-response relationships of intrathecal opioids in rats. *Pain* 1990; 40: 339–47.
29. Lemberg KK, Kontinen VK, Siiskonen AO et al. Antinociception by spinal and systemic oxycodone: why does the route make a difference? In vitro and in vivo studies in rats. *Anesthesiology* 2006; 105: 801–12.
30. Poyhia R, Olkkola KT, Seppala T, Kalso E. The pharmacokinetics of oxycodone after intravenous injection in adults. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 32: 516–8.
31. Kirvela M, Lindgren L, Seppala T, Olkkola KT. The pharmacokinetics of oxycodone in uremic patients undergoing renal transplantation. *J Clin Anesth* 1996; 8: 13–8.
32. Cone EJ, Darwin WD, Buchwald WF, Gorodetzky CW. Oxymorphone metabolism and urinary excretion in human, rat, guinea pig, rabbit, and dog. *Drug Metab Dispos* 1983; 11: 446–50.
33. Weinstein SH, Gaylord JC. Determination of oxycodone in plasma and identification of a major metabolite. *J Pharmaceutical Sci* 1979; 68: 527–8.

34. Ishida T, Oguri K, Yoshimura H. Isolation and identification of urinary metabolites of oxycodone in rabbits. *Drug Metab Disposition* 1979; 7: 162–5.
35. Ishida T, Oguri K, Yoshimura H. Determination of oxycodone metabolites in urines and feces of several mammalian species. *J Pharmacobio Dyn* 1982; 5: 521–5.
36. Leow KP, Smith MT. The antinociceptive potencies of oxycodone, noroxycodone and morphine after intracerebroventricular administration to rats. *Life Sci* 1229; 54: 1229–36.
37. Otton SV, Wu D, Joffe RT et al. Inhibition by fluoxetine of cytochrome P450 2D6 activity. *Clin Pharmacol Ther* 1993; 53: 401–9.
38. Briggs SL, Sawyer DC, Rech RH, Galligan JJ. Oxymorphone-induced analgesia and colonic motility measured in colorectal distension. *Pharmacol Biochem Behav* 1995; 52: 561–3.
39. Bolan EA, Tallarida RJ, Pasternak GW. Synergy between mu opioid ligands: evidence for functional interactions among mu opioid receptor subtypes. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303: 557–62.
40. Beaver WT, Feise GA. A comparison of the analgesic effect of oxymorphone by rectal suppository and intramuscular injection in patients with postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1977; 17: 276–91.
41. Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther*. 2006; 79: 461–79.
42. Heiskanen T, Olkkola KT, Kalso E. Effects of blocking CYP2D6 on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 603–11.
43. Bostrom E, Simonsson US, Hammarlund-Udenaes M. In vivo blood-brain barrier transport of oxycodone in the rat: indications for active influx and implications for pharmacokinetics/ pharmacodynamics. *Drug Metab Dispos*. 2006; 34: 1624–31.
44. Lemberg K, Kontinen VK, Viljakka K et al. Morphine, oxycodone, methadone and its enantiomers in different models of nociception in the rat. *Anesth Analg* 2006; 102: 1768–74.
45. Bostrom E, Simonsson US, Hammarlund-Udenaes M. Oxycodone pharmacokinetics and pharmacodynamics in the rat in the presence of the P-glycoprotein inhibitor PSC833. *J Pharmaceut Sci* 1060; 94: 1060–6.

Kim Lemberg

HLL,

Biolääketieteen laitos, Farmakologia, Helsingin yliopisto
kim.lemberg@helsinki.fi

Vesa Kontinen

erl, LT, dosentti

Anestesiologia ja tehohoito, HYKS, Töölön sairaala & Biolääketieteen laitos, Farmakologia, Helsingin yliopisto

Eija Kalso

professori, ylilääkäri

Kliininen laitos, Helsingin yliopisto & Kipuklinikka, ATEK, HYKS