


Panu Piirainen

LL (väit.), erikoistuva lääkäri
OYS, OpTa, Anestesia ja tehohoito
panu.piirainen@ppshp.fi

Oksikodonin farmakokinetiikka ja teho epiduraalisen annon jälkeen

Panu Piirainen

Itä-Suomen yliopisto 20.8.2021

Vastaväittäjä

professori Teijo Saari, Turun yliopisto

Esitarkastajat

 dosentti Tuomas Lilius, Helsingin yliopisto;
dosentti Timo Salomäki, Oulun yliopisto

Kustos

dosentti Hannu Kokki, Itä-Suomen yliopisto

Väitöskirja

Pharmacokinetics and efficacy of epidural oxycodone

Osatyöt

- I Kinnunen M*, Piirainen P*, Kokki H, Lammi P, Kokki M. Updated clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone. *Clin Pharmacokinetics*. 2019; 58(6): 705–725. doi:10.1007/s40262-018-00731-3
- II Piirainen P, Kokki H, Hautajärvi H, Ranta VP, Kokki M. The analgesic efficacy and pharmacokinetics of epidural oxycodone after gynaecological laparotomy: a randomized, double-blind, double-dummy comparison with intravenous administration. *Br J Clin Pharmacol*. 2018; 84(9): 2088–2096. doi:10.1111/bcp.13643
- III Piirainen P, Kokki H, Anderson B, Hannam J, Hautajärvi H, Ranta VP, Kokki M. Analgesic efficacy and pharmacokinetics of epidural oxycodone in pain management after gynaecological laparoscopy - a randomised, double blind, active control, double-dummy clinical comparison with intravenous administration. *Br J Clin Pharmacol*. 2019; 85(8): 1798–1807. doi:10.1111/bcp.13971
- IV Lamminsalo M, Piirainen P, Kokki H, Knibbe CAJ, Ranta VP, Väliälä P, Kokki M. Population pharmacokinetics of oxycodone in plasma and cerebrospinal fluid after epidural and intravenous administration. *Expert Opin Drug Deliv*. 2019; 16(6): 649–656. doi:10.1080/17425247.2019.1618267

► Akuutti kipu on yleinen ongelma leikkauksen jälkeen (1). Kova kipu aiheuttaa kärsimystä, komplikaatioita ja kuolleisuutta (2). Epiduraalinen kivunhoito on tehokas hoitomuoto akuuttiin leikkauksen jälkeiseen kipuun ja sen käyttö voi vähentää komplikaatioita ja kuolleisuutta (3, 4)

Opioideja käytetään usein yhdessä puudutteiden ja adrenaliinin kanssa epiduraalisesti. Eri opioidien väliset erot farmakokinetiikassa ja -dynamiikassa ovat merkittäviä, ja optimaalisen opioidin valinta riippuu kliinisestä tilanteesta (5). Tämän vuoksi on tärkeää tutkia eri opioideja epiduraalisessa kivunhoidossa.

Oksikodoni lievittää viskeraalista kipua paremmin kuin morfiini ja on sen vuoksi hyvä valinta vatsaleikkausten jälkeisessä kivunhoidossa (6, 7). Epiduraalisesti annetun oksikodonin farmakokineettiset ominaisuudet näyttäivät



Kuvassa vasemmalta katsottuna kustos, dosentti Merja Kokki, vastaväittäjä, professori Ilkka Pörsti, väittelijä Annika Piirainen, väittelijä Panu Piirainen ja kustos, dosentti Hannu Kokki. Vallitsevasta koronatilanteesta johtuen vastaväittäjä, Prof. Teijo Saari osallistui etäyhteyksillä Turusta. Kuva: Lassi Piirainen, 2021.

Oksikodoni lievittää viskeraalista kipua paremmin kuin morfiini.

olevan suotuisat ja tämän vuoksi myös epiduraalisesti annettuna oksikodoni voi soveltua akuutin leikkauksen jälkeisen kivun hoitoon (8, 9).

Tavoitteet, aineisto ja tulokset

Tämän väitöskirjatyön tavoitteena oli tehdä kirjallisuuskatsaus oksikodonin farmakologiasta. Oma osuuteni painottui erityisesti oksikodonin keskushermostofarmakokinetiikkaan, aktiivisten metaboliittien rooliin kipua lievittävässä vaikutuksessa ja oksikodonin epiduraaliseen antoon. Toisena tavoitteena oli tutkia epiduraalisesti annetun oksikodonin tehokkuutta gynekologisten alavatsaleikkausten jälkeen. Kolmantena tavoitteena oli luoda populaatiofarmakokineettinen malli epiduraalisesti ja laskimonsisäisesti annetulle oksikodonille.

Kirjallisuuskatsauksessa (l osatyössä) todettiin, että oksiko-

doni on tehokas kovien akuuttien ja joidenkin pitkäaikaisten kipujen hoidossa. Kun annostus ja seuranta toteutetaan huolellisesti, oksikodoni on turvallinen monissa eri potilasryhmissä. Kokeelliset tutkimukset ovat osoittaneet, että oksikodoni läpäisee veri-aivoesteen aktiivisen kuljetuksen avulla, mikä johtaa korkeisiin pitoisuuksiin keskushermostossa. Epiduraalisen annon jälkeen oksikodonipitoisuudet ja -altistus lixivorissa ovat korkeita ja ne korreloivat pitoisuuksiin keskushermostossa, mutta eivät ennusta niitä. Kipua lievittävä vaikutus perustuu lähinnä itse oksikodoniin eikä niinkään metaboliitteihin, joiden pitoisuudet ovat matalia.

Oksikodoni metaboloituu maksassa CYP3A4/5- ja CYP2D6-entsyymien vaikutuksesta aktiivisiksi metaboliiteiksi, joten yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

ja CYP2D6-polymorfismin vaikutus tulee tietää tehokkaan ja turvallisen käytön mahdollistamiseksi. Katsaus- ja kirjoitettaessa Shum ja Isoherranen eivät olleet julkaisseet tuloksiaan CYP3A7:n merkityksestä oksikodonin metaboliaan (10). Kirjallisuuskatsauksessa osoitimme, että vaihtoehtoisista antotavoista epiduraalinen anto saattaa olla tehokas, lisäksi kielen alle ja posken limakalvolle annettuna oksikodoni imeytyy limakalvon läpi nopeasti ja hyötöosuus on korkea, joten oksikodonin anto limakalvolle on käyttökelpoinen akuutin kivun hoidossa.

Epiduraalisesti annetun oksikodonin tehokkuutta tutkimme kahdessa satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa, joissa annettiin yksi bolus oksikodonia 0,1 mg/kg joko epiduraalisesti (EPI-ryhmä) tai laskimonsisäisesti (IV-ryhmä) gynekologisen

>>

laparotomian (n = 30, osatyö II) tai –laparoskopian (n = 60, osatyö III) jälkeiseen kivunhoitoon. Lumeinjektiona potilaat saivat toista antoreittiä keittosuola-injektion. Potilaat saivat multimodaalisena taustakivunhoitoon parasetamolia ja deksketoprofeenia. Epiduraalista kivunhoitoa jatkettiin levobupivakaiini-fentanylin-adrenaliini-seoksella ensimmäisen neljän tunnin jälkeen. Ensisijainen tulosmuuttaja oli läpilyöntikipuun tarvittavan laskimonsisäisen fentanylin kokonaismäärä ensimmäisen neljän tunnin aikana leikkauksen jälkeen. Populaatiofarmakokineettistä analyysiä varten potilailta otettiin kertapistolla yksi verinäyte ja yksi likvornäyte vaihtelevina ajankohtina.

Rescue-analgeettina käytetyn fentanylin tarve oli vähäisempää EPI-ryhmissä verrattuna IV-ryhmiin leikkaustekniikasta riippumatta. Laparotomian jälkeen kaikki potilaat tarvitsivat fentanyyliä. Laparoskopian jälkeen useimmat oksikodonia epiduraalisesti saaneet potilaat (EPI-ryhmä) kokivat vain lievää kipua tai tarvitsivat fentanyyliä ainoastaan yhden annoksen. Kipuarvot 11-portaisella numeroasteikolla (NRS, numerical rating scale) olivat matalampia ensimmäisen tunnin aikana EPI-ryhmässä kuin IV-ryhmässä. Kutina oli yleisempää EPI-ryhmässä, mutta muuten epiduraalisesti annettu oksikodoni oli hyvin siedetty. Populaatiofarmakokineettisen mallin mukaan epiduraaltilaan annetusta oksikodonista 60 % jakautuu likvoriin ja 40 % verenkiertoon.

IV osatyössä hyödynnettiin aikaisemmin kerättyä dataa gynekologisilta leikkauspotilailta (n = 30), joille oli annettu yksi bolus oksikodonia 0,1 mg/kg epiduraalisesti (n = 18) tai laskimonsisäisesti (n = 12). Tämän jälkeen oli kerätty laskimokanyylin ja spinaalikatetrin avulla useita verinäytteitä ja likvornäytteitä ensimmäisen 24 tunnin ajalta. (9) Datan avulla kehitettiin populaatiofarmakokineettinen malli, joka ennusti tarkasti oksikodonipitoisuuksia plasmassa ja likvorissa.

Johtopäätökset

Oksikodoni soveltuu epiduraaliseen kivunhoitoon. Epiduraaltilaan annettu oksikodoni on tehokkaampi kuin sama annos laskimonsisäisesti annettuna, mitä voidaan pitää vähimmäisvaatimuksena sille, että lääkeainetta kannattaa käyttää epiduraalisessa kivunhoidossa. (11) Yksi bolus oksikodonia 0,1 mg/kg ei ole riittävän tehokas laparotomian

Oksikodoni soveltuu epiduraaliseen kivunhoitoon.

jälkeiseen kivunhoitoon. Laparoskopian jälkeisessä kivunhoidossa yksi epiduraalinen annos oksikodonia riittää hyvin ensimmäisten tuntien ajan osana multimodaalista kivunhoitoa. Jatkotutkimuksia tarvitaan oksikodonin ja puudutteen yhteisannosta epiduraalisessa kivunhoidossa. Oksikodonia kannattaisi verrata rasvaliukoisiin opioideihin kuten fentanyyliin ja sufentaniiliin. Jatkotutkimuksissa ja kliinisessä työssä oksikodonia kannattaneen antaa jatkuvana infuusiona tai toistuvina boluksina, ja väitöstutkimuksessa kehitettyä populaatiofarmakokineettistä mallia

voidaan käyttää sopivan annoksen arviointiin. ■

Viitteet

1. Gerbershagen H.J, Aduckathil S, van Wijck, ym. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. *Anesthesiology* 2013; 118: 934–944.
2. Prabhakar A, Mancuso K.F, Owen C.P, ym. Perioperative analgesia outcomes and strategies. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology* 2014; 28: 105–115.
3. Block B.M, Liu S.S, Rowlingson A.J, ym. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis. *Jama* 2003; 290: 2455–2463.
4. Pöpping D.M, Elia N, Van Aken H.K, ym. Impact of epidural analgesia on mortality and morbidity after surgery: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Annals of Surgery* 2014; 259: 1056–1067.
5. Bernards C.M, Shen D.D, Sterling E.S, ym. Epidural, cerebrospinal fluid, and plasma pharmacokinetics of epidural opioids (part 1): differences among opioids. *Anesthesiology* 2003a; 99: 455–465.
6. Kalso E, Pöyhiä R, Onnela P, ym. Intravenous morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1991; 35: 642–646.
7. Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E, ym. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesthesia and Analgesia* 2009; 109: 1279–1283.
8. Kinnunen M, Kokki H, Hautajärvi H, ym. Oxycodone concentrations in the central nervous system and cerebrospinal fluid after epidural administration to the pregnant ewe. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2019; 125: 430–438.
9. Kokki M, Väliälä P, Kuusisto M, ym. Central nervous system penetration of oxycodone after intravenous and epidural administration. *British Journal of Anaesthesia* 2014; 112: 133–140.
10. Shum S, Isoherranen N. Human Fetal Liver Metabolism of Oxycodone Is Mediated by CYP3A7. *AAPS J* 2021; 23: 24.
11. van Zuylen M.L, Ten Hoope W, Bos E, ym. Safety of epidural drugs: a narrative review. *Expert Opinion on Drug Safety* 2019; 18: 591–601.