

Utilizzo dell'ossicodone nella gestione del dolore perioperatorio

Perioperative pain management with oxycodone

Alberto Manassero, Matteo Bossolasco

SC Anestesia e Organizzazione Sale Operatorie, Azienda Ospedaliera "S. Croce e Carle", Cuneo

Riassunto

Gli oppioidi sono farmaci essenziali nel trattamento del dolore postoperatorio moderato-severo. In questo contesto si è osservato un crescente utilizzo di ossicodone, grazie alla dimostrata sicurezza ed efficacia analgesica. L'ossicodone può essere somministrato attraverso la via endovenosa nell'immediato periodo postoperatorio, e quella orale ogniquale sia utilizzabile. Se confrontato con altre molecole oppioidi, l'ossicodone è particolarmente efficace quando somministrato per via orale, grazie alla rapida ed elevata biodisponibilità dimostrata. La formulazione a rilascio immediato, in associazione con paracetamolo, offre ulteriori vantaggi terapeutici, in termini di sinergia analgesica e profilo di sicurezza.

Parole chiave: ossicodone, dolore postoperatorio, ossicodone/paracetamolo

Summary

Opioids are the mainstay in the treatment of moderate-to-severe postoperative pain. In this context, a growing interest in oxycodone use has been observed due to its safety and high analgesic efficacy. Oxycodone may be administered intravenously, in the immediate postsurgical period, and orally whenever the patient can tolerate oral intake. In this way, oxycodone offers several advantages compared to other opioids for its high and fast bioavailability. Furthermore, the "short-acting" formulation with paracetamol provides complementary mechanisms of action, which results in enhanced analgesia and an improved side effect and safety profile.

Key words: oxycodone, postoperative pain, oxycodone/paracetamol

Ricevuto: 2 marzo 2021
Accettato: 25 marzo 2021

Corrispondenza

Alberto Manassero

AO "S. Croce e Carle", Cuneo

E-mail: manassero.al@ospedale.cuneo.it

Conflitto di interessi

Gli Autori dichiarano di non avere alcun conflitto di interesse con l'argomento trattato nell'articolo.

Come citare questo articolo: Manassero A, Bossolasco M. Utilizzo dell'ossicodone nella gestione del dolore perioperatorio. *Giornale Italiano di Ortopedia e Traumatologia* 2021;47:89-96; <https://doi.org/10.32050/0390-0134-314>

© Copyright by Pacini Editore Srl



OPEN ACCESS

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>

Introduzione

Il dolore postoperatorio è un modello di dolore acuto nocicettivo caratterizzato da un'importante componente infiammatoria a carico delle strutture somatiche e viscerali coinvolte nell'atto chirurgico.

Se adeguatamente trattato, e in assenza di intervenute complicanze, l'attivazione dei nocicettori si esaurisce in un "fisiologico" periodo e, contestualmente, la sintomatologia dolorosa si risolve. In caso contrario, la continua eccitazione delle vie nervose coinvolte nella trasmissione dello stimolo nocicettivo causa un rimodellamento strutturale del SNC, gettando le premesse per un'insorgenza di un dolore cronico.

La quota di dolore somatico e viscerale di volta in volta avvertita dal paziente dipende dal tipo di chirurgia. È tutto somatico il dolore conseguente a un intervento ortopedico o di chirurgia del rachide, viceversa sarà prevalentemente, ma non

completamente, viscerale, il dolore successivo a un intervento di chirurgia addominale eseguito con tecnica laparoscopica, quindi con minimo coinvolgimento della parete addominale a innervazione somatica.

I farmaci analgesici utilizzati, da soli o in associazione, nel trattamento del dolore postoperatorio sono principalmente il paracetamolo, i FANS e gli oppioidi.

Ciascuno di questi farmaci agisce con meccanismo diverso: la loro associazione genera un meccanismo additivo, e in alcuni casi sinergico, cui consegue un aumento dell'effetto analgesico.

L'analgesia multimodale, permette di ridurre le dosi di ogni singolo farmaco, garantendo una diminuzione degli effetti collaterali.

In questo contesto, gli oppioidi rappresentano i farmaci più utilizzati poiché sprovvisti di "effetto tetto analgesico"; ciò consente di incrementare la loro somministrazione ottenendo una crescente efficacia analgesica.

Nel post intervento chirurgico gli oppioidi possono essere utilizzati attraverso diverse vie di somministrazione; classicamente l'endovenosa nell'immediato periodo postoperatorio e, appena possibile, quella orale, poiché considerata meno invasiva e costosa.

È più corretto però parlare di periodo "perioperatorio": sempre più frequentemente, infatti, i pazienti chirurgici giungono alla nostra attenzione già in terapia con farmaci analgesici anche di tipo oppioide. La loro assunzione implica una appropriata scelta relativa al farmaco da utilizzare nel periodo postoperatorio, in particolare riguardo il corretto dosaggio.

Storicamente in Italia sono disponibili tre oppioidi per uso parenterale approvati per l'utilizzo nel dolore postoperatorio, le cui molecole esistono in commercio anche in formulazione per uso orale o transdermico; il tramadolo, considerato però un oppioide debole, la morfina e il fentanyl. Recentemente anche l'ossicodone cloridrato, già presente sul mercato in formulazione orale a lento rilascio, e a rilascio immediato in combinazione con il paracetamolo, è disponibile in formulazione per uso parenterale e autorizzato per il trattamento del dolore postoperatorio. Le caratteristiche farmacologiche dei suddetti oppioidi sono alquanto diverse, ma la scelta di una molecola rispetto a un'altra è per molti aspetti basata su abitudini e considerazioni personali. La morfina cloridrato è tradizionalmente la molecola di prima scelta, ma l'utilizzo dell'ossicodone è in forte crescita.

L'*International Narcotics Control Board* stima che 11,5 tonnellate di ossicodone siano state prodotte in tutto il mondo nel 1998, con una crescita a 75,2 tonnellate nel 2007 ¹.

Negli ultimi anni si è constatato un progressivo aumento nell'utilizzo di ossicodone anche in Italia e in Europa

(+47,2% nel triennio 2014-2016) ², la disponibilità della forma iniettiva è diventata di importanza strategica nella gestione del dolore postoperatorio. Essa può assicurare al paziente già in terapia con ossicodone, un "continuo terapeutico" grazie alla possibilità di *switch* tra formulazione orale e iniettiva, senza dover abbandonare la molecola in questione in favore di un altro oppioide.

Ossicodone cloridrato: caratteristiche principali

L'ossicodone cloridrato è un oppioide sintetizzato in Germania nel 1916 dalla tebaina e utilizzato clinicamente per la prima volta nel 1917 (ha compiuto 100 anni).

Introdotta in commercio negli Stati Uniti nel 1939, l'ossicodone, rispetto alla morfina, ha un gruppo metile (-CH₃) anziché un gruppo idrossile (-OH) in posizione -3, e un gruppo idrossile (-OH) al carbonio -14. L'ossicodone ha una funzione di 7,8-diidro, mentre la morfina ha un doppio legame tra i due atomi di carbonio. L'ossicodone ha un gruppo carbonile (=O) al posto del gruppo idrossile in posizione -6 (Fig. 1).

Proprietà farmacocinetiche

L'ossicodone presenta una farmacocinetica molto favorevole: può essere somministrato tramite diverse vie (endovenosa, intramuscolare, sottocutanea, rettale, e orale). Ha metaboliti scarsamente attivi e presenta una facilità di conversione dalla forma parenterale a quella orale.

Studi farmacocinetici su soggetti sani hanno dimostrato l'equivalenza della disponibilità dell'ossicodone soluzione iniettabile quando somministrato per via endovenosa e sottocutanea.

Dopo l'assorbimento, l'ossicodone si distribuisce in tutto il corpo (per il 45% circa legato alle proteine del plasma)

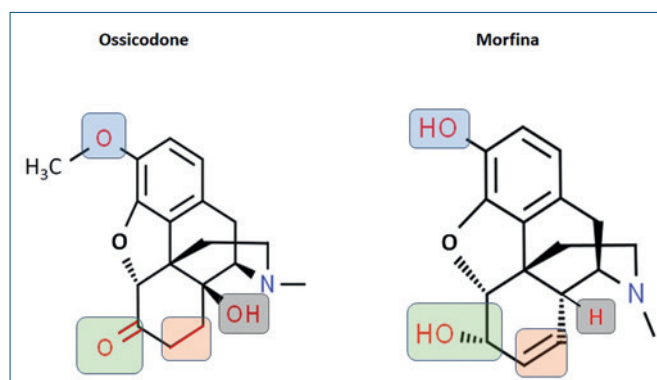


Figura 1. Principali differenze strutturali fra le molecole di ossicodone e morfina.

concentrandosi nel SNC in misura sei volte maggiore rispetto a quella della morfina. Questa peculiarità è dovuta alla presenza di un trasporto attivo, ad opera della glicoproteina P, che favorisce il passaggio attraverso la barriera emato-encefalica e, in seguito, all'assenza del meccanismo di trasporto inverso, dal SNC al flusso ematico³. Questo meccanismo spiega la velocità di azione dell'ossicodone, maggiore rispetto a quella della morfina, con conseguente rapida azione analgesica.

Il catabolismo epatico dell'ossicodone genera tre metaboliti: nor-ossicodone, ossimorfone (metabolita attivo) e nor-ossimorfone, che contribuiscono solo minimamente all'attività farmacologica globale, in quanto non superano la barriera emato-encefalica.

L'ossicodone è metabolizzato principalmente dal CYP3A4, con un contributo da parte del CYP2D6. L'attività di queste vie metaboliche possono essere inibite dalla somministrazione contemporanea di alcuni farmaci come gli antibiotici macrolidi, antimicotici azolici (ad es. ketoconazolo, voriconazolo, itraconazolo e posaconazolo), inibitori delle proteasi (ad es. boceprevir, ritonavir, indinavir, nelfinavir e saquinavir) e la cimetidina, con un conseguente aumento delle concentrazioni plasmatiche di ossicodone. Al contrario, gli induttori del CYP3A4, come rifampicina, carbamazepina e fenitoina, possono indurre il metabolismo di ossicodone e provocare un aumento della clearance portando a una riduzione delle concentrazioni plasmatiche di ossicodone.

I farmaci che inibiscono l'attività del CYP2D6, come paroxetina e chinidina, possono provocare una diminuzione della clearance di ossicodone che può determinare un aumento delle concentrazioni plasmatiche del farmaco.

La farmacocinetica dell'ossicodone varia in funzione del sesso e dell'età: la clearance nel sesso femminile e nell'anziano è rispettivamente del 25% e del 34% più lenta⁴.

Proprietà farmacodinamiche

L'ossicodone manifesta un'affinità per i recettori kappa, mu e delta degli oppioidi dislocati nel cervello e nel midollo spinale. Agisce su questi recettori come un agonista oppiaceo, dotato di efficacia analgesica crescente all'aumentare della dose (assenza di effetto tetto e di effetto antagonistico), determinando l'inibizione presinaptica del rilascio dei neurotrasmettitori coinvolti nella trasmissione dello stimolo algogeno.

L'attivazione invece dei recettori postsinaptici determina l'inibizione del potenziale postsinaptico, con riduzione della trasmissione algogena nelle corna dorsali del midollo.

Rispetto alla morfina e al fentanyl, l'ossicodone presenta un'affinità per i recettori mu da 5 a 40 volte più bassa, ma una maggior affinità per i recettori kappa, coinvolti nella trasmissione del dolore viscerale. Legandosi ai recettori kappa, l'ossicodone attiva anche i recettori mu e delta (fenomeno di *cross-talk*), ampliando la sua efficacia⁵ (Tab. I). L'ossicodone si caratterizza anche per l'elevata tollerabilità, in particolare per la ridotta incidenza di nausea e vomito; anche la sedazione indotta è minore rispetto alla morfina. In pazienti oncologici si è dimostrato in grado di migliorare significativamente i sintomi di delirio, in precedenza determinato da trattamento con morfina, e diminuire l'insorgenza di allucinazioni^{6,7}.

In modelli animali di dolore neuropatico, l'ossicodone ha mostrato un profilo farmacologico migliore rispetto alla morfina e al fentanyl. L'efficacia nel trattamento del dolore neuropatico è stata investigata anche in alcuni studi clinici e valutata positivamente in una recente meta-analisi Cochrane^{8,9}. Le linee guida dell'*European Federation of Neurological Societies*, consigliano l'utilizzo dell'ossicodone nel trattamento di alcune tipologie di dolore neuropatico¹⁰.

Tabella I. Caratteristiche farmacocinetiche dei principali oppioidi.

	Ossicodone	Morfina	Fentanil	Sufentanil
Assorbimento (T max)	6-25 min	19 min	4 min	6 min
Legame con le proteine plasmatiche	45%	35-36%	84%	~ 90%
Metaboliti Principali	Noroxycodone, oxymorphone	Morphine-3-glucuronide	Norfentanyl	Norfentanyl
Eliminazione (T 1/2)	2-3,5 h	1,5-4,5 h	3,7 h	2,7 h
Affinità recettoriale				
μ	+++	+++	+++	+++
κ	++	+	+	+
δ	++	+	Nil	+

T max, tempo al picco delle concentrazioni plasmatiche; T 1/2, emivita; μ, recettori Mu degli oppioidi; κ, recettori K degli oppioidi; δ, recettori Delta degli oppioidi.

Ossicodone cloridrato iniettivo

Le prime esperienze in merito all'utilizzo dell'ossicodone cloridrato endovenoso nel trattamento del dolore postoperatorio risalgono agli anni '90.

Nel confronto con il farmaco di riferimento, la morfina cloridrato, l'ossicodone ha dimostrato da subito di essere almeno equipotente (rapporto 1:1) in modelli di dolore postoperatorio caratterizzati da dolore prevalentemente somatico, quali la chirurgia senologica e del rachide¹¹, ma più potente (rapporto 2:3) quando testato su modelli di dolore postoperatorio caratterizzati da dolore prevalentemente viscerale, quali la chirurgia addominale e ginecologica laparoscopica^{12,13}.

Contemporaneamente, un primo adeguato controllo della sintomatologia dolorosa si è raggiunto più rapidamente nei pazienti trattati con l'ossicodone (28 vs 46 minuti nello studio di Kalso), e si sono registrati meno effetti sedativi e una significativa minor incidenza di episodi ipotensivi, verosimilmente da correlare all'assenza di istamino liberazione, caratteristica peculiare dell'ossicodone¹⁴.

Da notare che in quegli anni, l'ossicodone cloridrato era già il farmaco oppioide più utilizzato in Finlandia per la premedicazione anestetica, il controllo del dolore postoperatorio e la sedazione dei pazienti ricoverati in terapia intensiva¹⁵.

Nell'intervento di sostituzione protesica dell'anca, ovvero un modello di dolore postoperatorio di tipo somatico, l'ossicodone è stato utilizzato per via endovenosa in infusione continua (1-2 mg/h)¹⁶ o in modalità *Patient Controlled Analgesia* (PCA) (1-2 mg bolo)^{17,18} in associazione con ketoprofene nell'ottica di pianificare una analgesia multimodale. La molecola si è dimostrata equipotente rispetto alla morfina, e il suo utilizzo sicuro poiché gravato da effetti collaterali contenuti. Pertanto, l'ossicodone può essere considerato una valida alternativa alla morfina nel trattamento del dolore postoperatorio successivo a intervento di protesi d'anca.

Nella chirurgia del rachide, altro modello di dolore postoperatorio di tipo somatico, l'ossicodone è stato confrontato con la morfina in dosi equipotenti con lo scopo di verificare la rapidità d'azione dei due farmaci nel titolare il primo dolore postoperatorio (target VAS score minore/uguale 30 mm). L'ossicodone si è dimostrato più rapido, più potente e ha causato meno incidenza di nausea¹⁹.

Alla luce di quanto riassunto, si può affermare che l'ossicodone e la morfina, se somministrati per via endovenosa, mostrano almeno potenza analgesica, con alcune evidenze scientifiche a favore di una superiorità dell'ossicodone in modelli di dolore postoperatorio caratterizzati prevalentemente da dolore viscerale. Questa superiorità, anticipata nelle premesse, è stata posta in relazione al maggior coinvolgimento dei recettori di tipo kappa nella trasmis-

sione del dolore viscerale, recettori nei confronti dei quali l'ossicodone ha più affinità di legame rispetto alla morfina, ma anche rispetto a tutti ad altri oppioidi.

Negli anni, diversi studi hanno confrontato, prevalentemente in chirurgia addominale laparoscopica, l'ossicodone con un altro oppiaceo di sintesi largamente utilizzato nel controllo del dolore perioperatorio, il fentanyl. Il rapporto di equipotenza ossicodone:fentanyl utilizzato negli studi, è variato da 55:1 a 100:1. Complessivamente l'ossicodone si è dimostrato più efficace del fentanyl nel diminuire l'intensità del dolore postoperatorio, soprattutto nel primo periodo, a fronte di un minor consumo di farmaco. Anche se la maggior parte degli studi in questione non erano pianificati per confrontare, in modo statisticamente significativo, l'incidenza dei più comuni effetti collaterali da oppioidi, si evince dai risultati una migliore tollerabilità terapeutica nei pazienti trattati con ossicodone, soprattutto quando utilizzato in rapporto equianalgesico uguale o inferiore a 60:1²⁰⁻²⁸.

L'ossicodone è stato anche testato come unico farmaco oppioide per l'induzione e il mantenimento di un adeguato piano analgesico durante anestesia generale in pazienti sottoposti a chirurgia di complessità moderata²⁹.

In Italia l'ossicodone cloridrato per uso parenterale è disponibile in formulazione da 10 mg/ml e 50 mg/ml, con l'indicazione terapeutica per il trattamento del dolore da moderato a intenso in pazienti oncologici e nel dolore postoperatorio. Le vie di somministrazione consigliate sono l'iniezione o infusione endovenosa. Nella titolazione rapida del primo dolore postoperatorio, la dose testata in letteratura è stata fino a 0,1 mg/kg³⁰, seguita da un'infusione continua variabile da 1 a 2 mg/h, o da un'analgesia *patient-controlled* (PC) mediante boli da 0,15 a 0,03 mg/kg con un intervallo di blocco minimo di 5 minuti.

Negli anziani si consiglia di utilizzare le dosi più basse, così come nei pazienti affetti da insufficienza renale o epatica. In ogni caso, per ogni paziente, la dose deve essere agiustata per ottenere un adeguato controllo del dolore in base alla situazione clinica individuale.

Ossicodone formulazione orale

Sebbene la via endovenosa sia ritenuta la più appropriata per il trattamento del dolore nell'immediato periodo postoperatorio, evidenze scientifiche sono a favore di un utilizzo "appena possibile", della via orale giacché considerata meno invasiva, più conveniente, e in grado di ridurre i tempi di ospedalizzazione³¹.

L'ossicodone somministrato per via orale, presenta un buon profilo farmacocinetico essendo dotato di elevata biodisponibilità (50-60% della dose somministrata, contro il 15-30% della morfina orale) e rapido assorbimen-

to. All'alta biodisponibilità orale (legata alla presenza del gruppo metilico in posizione 3 in grado di prevenire la glucuronazione epatica) consegue una bassa variabilità interindividuale delle concentrazioni plasmatiche, rendendo pertanto più facile la sua titolazione rispetto alla morfina.

L'ossicodone si trova in commercio in formulazione orale a rilascio immediato (*short acting*) e a rilascio modificato, ovvero prolungato nel tempo (*long acting*). Nel 1976, la *United States Food and Drug Administration* ha approvato anche la commercializzazione di un'associazione ossicodone/paracetamolo orale, con il nome di Percocet, per il trattamento del dolore da moderato a severo.

In Italia, tale formulazione, esiste in commercio con il nome di Depalgos®. È una formulazione *short acting* a dosaggio variabile di ossicodone (5-10-20 mg) e fisso di paracetamolo 325 mg.

L'utilizzo dell'ossicodone orale per il trattamento del dolore postoperatorio risale agli inizi degli anni '80. Una Cochrane del 2010 ha analizzato i risultati, in termini di efficacia e sicurezza, di venti studi pubblicati dal 1980 al 1999, per un totale di 2641 partecipanti. L'ossicodone è stato utilizzato in formulazione a rilascio immediato, ritardato e in associazione con paracetamolo. I risultati evidenziano una maggior efficacia della combinazione di ossicodone 10 mg e paracetamolo 650 mg, comparabile a quella dei più comuni FANS³².

Una successiva *review* ha analizzato i risultati di altri 26 studi pubblicati dal 2003 al 2015. L'ossicodone orale è stato superiore al placebo in termini di analgesia, senza incidere negativamente sullo sviluppo effetti collaterali. Nei confronti della morfina endovenosa, l'analgesia è stata sovrapponibile o migliore, riducendo la richiesta di *rescue dose* e il consumo cumulativo di oppioidi. Ciò ha portato a una migliore tollerabilità del farmaco, specie riguardo l'incidenza di nausea e vomito postoperatorio³³.

Se utilizzato nell'ambito di uno schema di analgesia multimodale, l'ossicodone orale ha consentito la diminuzione complessiva del consumo di oppioidi e degli effetti collaterali "oppioido correlati", velocizzando la sospensione della terapia analgesica, la dimissione ospedaliera e i costi. Questi risultati sono particolarmente importanti e in grado di incidere positivamente nell'ambito di protocolli *Enhanced Recovery After Surgery*^{34,35}.

Anche in uno studio condotto su 265 affetti da dolore muscolo-scheletrico afferiti a un Pronto Soccorso Ospedaliero, l'ossicodone orale a rilascio immediato è risultato paragonabile alla morfina endovenosa a distanza di 30 minuti dalla loro somministrazione³⁶.

Dopo un iniziale entusiasmo legato all'utilizzo dei *long acting opioid* nel trattamento del dolore postoperatorio, le raccomandazioni si sono orientate rispetto all'uso delle formulazioni a rilascio immediato ai dosaggi minimi richiesti^{37,38}.

Le preparazioni a rilascio prolungato esibiscono un profilo di assorbimento bifasico, caratterizzato da una fase iniziale in grado di garantire la sua efficacia analgesica entro un'ora, e una seconda fase ritardata di alcune ore. Una formulazione a lento rilascio con emivita di 12 ore raggiunge pertanto il suo *steady-state* plasmatico soltanto al terzo giorno di terapia. L'incremento della concentrazione plasmatica del farmaco è ritenuto troppo lento per diminuire il picco di dolore avvertito dai pazienti nel primo periodo postoperatorio. Viceversa, le preparazioni di ossicodone cloridrato rilascio immediato, con un'emivita di tre ore, sviluppano efficacia analgesica entro 10-15 minuti, raggiungendo lo *steady-state* in una giornata al massimo. La farmacocinetica dei *long acting opioid* espone inoltre i pazienti a un rischio più elevato di sovradosaggio rispetto a coloro che iniziano il trattamento con oppioidi a rilascio immediato. Tale considerazione si estende in particolare ai soggetti anziani.

La transizione tra via endovenosa e orale

Le evidenze scientifiche riassunte e le raccomandazioni societarie più recenti sono da considerarsi a favore dell'impiego "quanto più possibile" della via orale per il trattamento del dolore postoperatorio. Le stesse raccomandazioni hanno identificato l'ossicodone orale a rilascio immediato quale farmaco oppioide "ideale" per tale uso terapeutico, possibilmente nel contesto di protocolli di analgesia multimodale. Possiamo pertanto immaginare alcuni scenari terapeutici, principalmente condizionati dall'anamnesi farmacologica del paziente e dal tipo di chirurgia.

Pazienti *opioid naïve*, non in grado di assumere da subito terapia orale. Questi pazienti necessitano di un periodo di trattamento, "il più breve possibile", con ossicodone endovenoso possibilmente in modalità PCA, o infusione continua se già sufficientemente noto il consumo medio di ossicodone richiesto nello specifico contesto chirurgico. Di seguito, si attuerà la conversione a terapia orale utilizzando un rapporto di 1:2 per il calcolo della dose equivalente, (10 mg di ossicodone endovenoso corrispondono a 20 mg di ossicodone orale). Contestualmente si dovrà procedere a un dimezzamento, circa, rispetto alla dose somministrata il giorno precedente, considerando il fisiologico decremento dell'intensità della sintomatologia dolorosa.

Pazienti *opioid naïve* cui sia possibile da subito somministrare terapia orale. In tali casi, la quantità di ossicodone da somministrare dovrebbe essere nota, per esperienza personale, essendo stato determinato in precedenza con metodica PCA endovenosa, o estrapolata da dati ricavati dalla letteratura.

In ultimo, pazienti già in terapia con oppioidi orali o transdermici. In questi casi, la transizione a favore dell'ossicodone seguirà uno dei due schemi precedenti, ma solo dopo aver conteggiato, nel quantitativo da somministrare, la dose equivalente di ossicodone rispetto alla molecola di oppioide già in terapia, seguendo le tabelle di conversione consigliate. Purtroppo, i rapporti di equipotenza estrapolati dagli studi presenti in letteratura sono risultati alquanto diversi, principalmente in base alla tipologia di dolore indagato (cronico vs acuto, viscerale vs somatico) e secondariamente in base alla formulazione testata. Inoltre, mancano gli studi nei confronti di alcune molecole oppioidi. Orientativamente, occorre considerare che il rapporto di equianalgesia tra morfina orale e ossicodone orale è indicativamente di 1,5:1 (cioè 15 mg di morfina corrispondono a 10 mg di ossicodone), tra morfina orale e ossicodone endovenoso è di 3:1 (cioè 30 mg di morfina corrispondono a 10 mg di ossicodone endovena) e tra morfina endovena e ossicodone orale è di 1:2 (cioè 10 mg di morfina endovena corrispondono a 20 mg di ossicodone orale). Lo schema riportato nella Figura 2 è di facile utilizzo ³⁹⁻⁴².

Ossicodone-paracetamolo

Considerando la conversione tra formulazione endovenosa di ossicodone e terapia orale, sono necessarie alcune riflessioni che riguardano specificamente l'associazione ossicodone/paracetamolo (Depalgos Molteni®) che, attualmente, è l'unica formulazione a rilascio immediato di ossicodone disponibile in Italia.

Il paracetamolo è relativamente idrosolubile e viene rapidamente e facilmente assorbito nel digiuno (85%). La sua concentrazione plasmatica massima, a seguito di una dose orale, è raggiunta in circa 30-40 minuti. La sua farmacocinetica è molto simile a quella dell'ossicodone.

L'azione analgesica del paracetamolo si esplica attraverso diversi meccanismi: l'inibizione della ciclo-ossigenasi COX-3, localizzata a livello del SNC, l'attivazione dei recettori CB1 degli endocannabinoidi e l'attivazione delle vie inibitorie serotoninergiche. L'associazione ossicodone/paracetamolo assicura pertanto la sinergica attivazione di diversi meccanismi analgesici di tipo centrale. La curva delle concentrazioni plasmatiche dell'ossicodone ha un andamento temporale simile a quella del paracetamolo, suggerendo l'esistenza di un effetto complementare quando i due farmaci sono somministrati insieme. I due principi attivi utilizzano infine vie metaboliche alternative senza rischi di sovraccarico ⁴³.

L'associazione tra paracetamolo e ossicodone è un valido esempio di analgesia multimodale. La somministrazione contemporanea di farmaci con meccanismi diversi con-

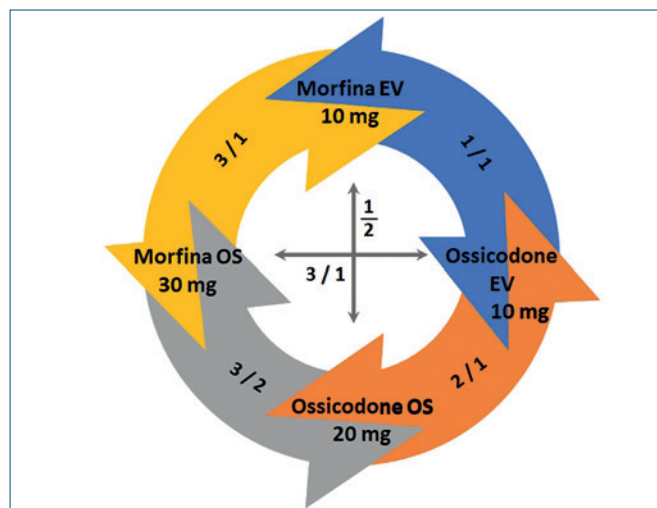


Figura 2. Rappresentazione visuale delle possibilità di conversione ossicodone-morfina in relazione alla via di somministrazione.

sente, per meccanismo additivo o sinergico, un aumento dell'effetto analgesico e una diminuzione degli effetti indesiderati grazie alla riduzione della dose di ogni singolo componente.

In letteratura, nel trattamento del dolore postoperatorio, 10 mg di ossicodone in associazione a 650 mg di paracetamolo sono risultati più efficaci di 15 mg di ossicodone ³². In uno studio realizzato utilizzando come modello di dolore quello successivo a estrazione dentale, l'associazione a rilascio immediato di ossicodone 10 mg + 325 mg di paracetamolo è stata superiore a 20 mg di ossicodone a rilascio ritardato in termini di rapidità d'azione ed efficacia analgesica. Contestualmente è stata registrata una diminuzione del 24% degli effetti avversi correlati alla terapia ⁴⁴. Il risultato dello studio è sorprendente poiché evidenzia un effetto *opioid sparing* (pari al 50%), quando l'ossicodone è somministrato in associazione al paracetamolo. Non esistono ancora studi sull'argomento, ma pare abbastanza corretto pensare, tenendo conto del suddetto potenziamento analgesico, che il rapporto equianalgesico tra ossicodone endovenoso e ossicodone orale possa avvicinarsi all'unità quando associato al paracetamolo.

Una recente formulazione effervescente del farmaco ha introdotto successivi vantaggi farmacocinetici rispetto alle tradizionali formulazioni orali solide, sia per quanto riguarda la rapidità d'azione che la più semplice assunzione, vantaggi che si evidenziano principalmente nel soggetto anziano, classicamente affetto da disfagia.

È stato condotto uno studio di bioequivalenza tra Depalgos® 5 mg/325 mg compresse effervescenti e Depalgos® 5 mg/325 mg compresse rivestite con film che ha dimo-

strato come le curve di concentrazione-tempo di paracetamolo e ossicodone siano esattamente sovrapponibili per entrambe le formulazioni ⁴⁵.

Considerazioni finali

L'ossicodone, farmaco oppioide dotato di attività recettoriale μ e κ , possiede caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche idonee per il trattamento del dolore postoperatorio, poiché potente, rapido e sicuro. Per tali caratteristiche, se la formulazione iniettiva può competere con le altre molecole oppioidi, la formulazione *short acting* in associazione con il paracetamolo, deve essere considerata di scelta quando si utilizza la via orale. Con questi presupposti, possiamo affidare all'ossicodone il ruolo di molecola oppioide "ideale" nel trattamento del dolore legato all'atto chirurgico.

Bibliografia

- ¹ United Nations Publications. Narcotic drugs: estimated world requirements for 2009, statistics for 2007. https://www.incb.org/documents/Narcotic-Drugs/Technical-Publications/2008/Narcotics_drugs_publication2008.pdf
- ² Bosetti C, Santucci C, Radrezza S, et al. Trends in the consumption of opioids for the treatment of severe pain in Europe, 1990-2016. *Eur J Pain* 2019;23:697-707. <https://doi.org/10.1002/ejp.1337>
- ³ Boström E, Hammarlund-Udenaes M, Simonsson USH. Blood-brain barrier transport helps to explain discrepancies in in vivo potency between oxycodone and morphine. *Anesthesiology* 2008;108:495-505. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318164cf9e>
- ⁴ Pöyhä R, Vainio A, Kalso E. A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pain Symptom Manage* 1993;8:63-7. [https://doi.org/10.1016/0885-3924\(93\)90101-Z](https://doi.org/10.1016/0885-3924(93)90101-Z)
- ⁵ Olkkola KT, Kontinen VK, Saari TI, et al. Does the pharmacology of oxycodone justify its increasing use as an analgesic? *Trends Pharmacol Sci* 2013;34:206-14. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2013.02.001>
- ⁶ Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, et al. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 1996;12:182-9. [https://doi.org/10.1016/0885-3924\(96\)00050-4](https://doi.org/10.1016/0885-3924(96)00050-4)
- ⁷ Gagnon B, Bielech M, Watanabe S, et al. The use of intermittent subcutaneous injections of oxycodone for opioid rotation in patients with cancer pain. *Support Care Cancer* 1999;7:265-70. <https://doi.org/10.1007/s005200050259>
- ⁸ Minami K, Hasegawa M, Ito H, et al. Morphine, oxycodone, and fentanyl exhibit different analgesic profiles in mouse pain models. *J Pharmacol Sci* 2009;111:60-72. <https://doi.org/10.1254/jphs.09139FP>
- ⁹ Gaskell H, Derry S, Stannard C, et al. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD010692. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010692.pub3>
- ¹⁰ Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol* 2010;17:1113-e88. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x>
- ¹¹ Silvasti M, Rosenberg P, Seppälä T, et al. Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:576-80. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1998.tb05169.x>
- ¹² Kalso E, Pöyhä R, Onnela P, et al. Intravenous morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35:642-6. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.1991.tb03364.x>
- ¹³ Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E, et al. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg* 2009;109:1279-83. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e3181b0f0bb>
- ¹⁴ Pöyhä R, Kalso E, Seppälä T. Pharmacodynamic interactions of oxycodone and amitriptyline in healthy volunteers. *Curr Ther Res Clin Exp* 1992;51:739-49.
- ¹⁵ Pöyhä R. Opioids in anaesthesia: a questionnaire survey in Finland. *Eur J Anaesthesiol* 1994;11:221-30.
- ¹⁶ Olczak B, Kowalski G, Leppert W, et al. Analgesic efficacy, adverse effects, and safety of oxycodone administered as continuous intravenous infusion in patients after total hip arthroplasty. *J Pain Res* 2017;10:1027-32. <https://doi.org/10.2147/JPR.S125449>
- ¹⁷ Cuvillon P, Alonso S, L'Hermite J, et al. Postoperative opioid-related adverse events with intravenous oxycodone compared to morphine: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021;65:40-46. <https://doi.org/10.1111/aas.13685>
- ¹⁸ Manassero A, Rossi B, Gentile T et al. Ossicodone cloridrato endovenoso nel dolore postoperatorio in chirurgia protesica dell'anca. In: 73° Congresso Nazionale SIAARTI; 2019. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.22745.24163>
- ¹⁹ Zhao X, He Q, Qiu E, et al. The effect of oxycodone titration on analgesia after spinal surgery. *Int J Clin Exp Med* 2020;13:6115-21.
- ²⁰ Koch S, Ahlburg P, Spangenberg N, et al. Oxycodone vs. fentanyl in the treatment of early postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy: a randomised double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008;52:845-50. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01643.x>
- ²¹ Choi YJ, Park SW, Kwon HJ, et al. Efficacy of early intravenous bolus oxycodone or fentanyl in emergence from general anaesthesia and postoperative analgesia following laparoscopic cholecystectomy: a randomized trial. *J Int Med Res* 2015;43:809-18. <https://doi.org/10.1177/0300060515594194>

- 22 Hwang BY, Kwon JY, Kim E, et al. Oxycodone vs. fentanyl patient-controlled analgesia after laparoscopic cholecystectomy. *Int J Med Sci* 2014;11:658-62. <https://doi.org/10.7150/ijms.8331>
- 23 Kim NS, Kang KS, Yoo SH, et al. A comparison of oxycodone and fentanyl in intravenous patient-controlled analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Korean J Anesthesiol* 2015;68:261-6. <https://doi.org/10.4097/kjae.2015.68.3.261>
- 24 Park JH, Lee C, Shin Y, et al. Comparison of oxycodone and fentanyl for postoperative patient-controlled analgesia after laparoscopic gynecological surgery. *Korean J Anesthesiol* 2015;68:153-8. <https://doi.org/10.4097/kjae.2015.68.2.153>
- 25 Ding Z, Wang K, Wang B, et al. Efficacy and tolerability of oxycodone versus fentanyl for intravenous patient-controlled analgesia after gastrointestinal laparotomy. A prospective, randomized, double-blind study. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4943. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004943>
- 26 Koh JC, Kong HJ, Kim MH, et al. Comparison of analgesic and adverse effects of oxycodone-and fentanyl-based patient-controlled analgesia in patients undergoing robot-assisted laparoscopic gastrectomy using a 55:1 potency ratio of oxycodone to fentanyl: a retrospective study. *J Pain Res* 2020;13:2197-2204. <https://doi.org/10.2147/JPR.S264764>
- 27 Xie K, Zhang W, Fang W, et al. The analgesic efficacy of oxycodone hydrochloride versus fentanyl during outpatient artificial abortion operation: a randomized trial. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96:e7376. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007376>
- 28 Kim MK, Ahn SE, Shin E, et al. Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and fentanyl after total hip replacement surgery: a randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e13385. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013385>
- 29 Bao F, Xie Q, Zhang H, et al. Feasibility of using oxycodone as the sole opioid for induction and maintenance of general anaesthesia in minor/moderate surgery: a prospective, observational, descriptive study. *J Int Med Res* 2020;48:1-12. <https://doi.org/10.1177/0300060520957500>
- 30 Choi BM. A new therapeutic option for postoperative pain management with oxycodone HCl injection. *Korean J Anesthesiol* 2016;69:211-8. <https://doi.org/10.4097/kjae.2016.69.3.211>
- 31 Ginsberg B, Sinatra RS, Adler LJ, et al. Conversion to oral controlled-release oxycodone from intravenous opioid analgesic in the postoperative setting. *Pain Med* 2003;4:41-38. <https://doi.org/10.1046/j.1526-4637.2003.03004.x>
- 32 Gaskell H, Derry S, Moore RA, et al. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(3):CD002763. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002763.pub2>
- 33 Cheung CW, Wong SSC, Qiu Q, et al. Oral oxycodone for acute postoperative pain: a review of clinical trials. *Pain Physician* 2017;20:SE33-E52. <https://doi.org/10.36076/ppj.2017.se52>
- 34 Rajpal S, Gordon DB, Pellino TA, et al. Comparison of peri-operative oral multimodal analgesia versus IV PCA for spine surgery. *J Spinal Disord Tech* 2010;23:139-45. <https://doi.org/10.1097/BSD.0b013e3181cf07ee>
- 35 Santoso JT, Ulm MA, Jennings PW, et al. Multimodal pain control is associated with reduced hospital stay following open abdominal hysterectomy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2014;183:48-51. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2014.10.007>
- 36 Miner JR, Moore J, Gray RO, et al. Oral versus intravenous opioid dosing for the initial treatment of acute musculoskeletal pain in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2008;15:1234-40. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2008.00266.x>
- 37 Chou R, Gordon DB, De Leon-Casasola OA, et al. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *J Pain* 2016;17:131-57. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2015.12.008>
- 38 Levy N, Mills P. Controlled-release opioids cause harm and should be avoided in management of postoperative pain in opioid naïve patients. *Br J Anaesth* 2019;122:e86-e90. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.005>
- 39 Colucci RD. Relative variability in bioavailability of oral controlled-release formulations of oxycodone and morphine. *Am J Ther.* 2001;8:231-6. <https://doi.org/10.1097/00045391-200107000-00004>
- 40 Manassero A. Trattamento del dolore post intervento di artrodesi e stabilizzazione lombo-sacrale. *Patient and Clinical Practice* 2019;2:3-5.
- 41 Manassero A. Gestione del dolore post operatorio da artroprotesi bilaterale di ginocchio. *Patient and Clinical Practice* 2019;2:6-9.
- 42 Manassero A, Fanelli A, Ugues S, et al. Oral prolonged-release oxycodone/naloxone offers equivalent analgesia to intravenous morphine patient-controlled analgesia after total knee replacement. A randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol* 2018;84:1016-23. <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12297-8>
- 43 Gatti A, Sabato E, Di Paolo AR, et al. Oxycodone/paracetamol: a low-dose synergic combination useful in different types of pain. *Clin Drug Investig* 2010;30 Suppl 2:3-14.
- 44 Gammaitoni AR, Galer BS, Bulloch S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of the analgesic efficacy of oxycodone 10 mg/acetaminophen 325 mg versus controlled-release oxycodone 20 mg in postsurgical pain. *J Clin Pharmacol* 2003;43:296-304. <https://doi.org/10.1177/0091270003251147>
- 45 Molfetta L. Ossicodone short acting in associazione con paracetamolo. *Journal of Health Science* 2010;4:2-28.