

# 술후 통증조절을 위한 새로운 대안으로서의 Oxycodone

최병문

울산대학교 의과대학 마취통증의학과

## Oxycodone: A New Therapeutic Option in Postoperative Pain Management

Byung Moon Choi

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine

Oxycodone is a semi-synthetic opioid synthesized from poppy-derived thebaine. It is a narcotic analgesic generally indicated for relief of moderate to severe pain. Although developed in an attempt to improve on the existing opioids, the adverse effects of oxycodone are those that are typically found in opioids. In recent years, the use of the opioid oxycodone has increased markedly and replacing morphine as the first line choice of opioid in several countries. There are formulations for oral immediate, oral extended release and intravenous use. In 2013, intravenous oxycodone was approved for marketing by Ministry of Food and Drug Safety (MFDS), with the indication of postoperative intravenous patient-controlled analgesia (IV PCA). Simulation study of oxycodone demonstrated that minimum effective analgesic concentration (MEAC) of oxycodone was most quickly reached with higher loading dose and IV PCA with background infusion, which may reduce the necessity of rescue analgesics during immediate postoperative period. Previous studies for postoperative pain management with intravenous oxycodone are limited in sample size, mostly less than 100 patients, which may not be large enough to assess safety of intravenous oxycodone. The effectiveness and tolerability of IV PCA with oxycodone should, therefore, be evaluated in large scale clinical trials in Korean populations.

**Key Words:** Oxycodone; Pain management

### 서론

최근 들어 전세계적으로 아편유사제인 oxycodone의 사용이 급증하고 있으며, 여러 나라에서 첫 번째로 선호되는 아편유사제로인 morphine을 대체하고 있는 추세이다. 경구용 제제 및 서방형 경구제형, 정주용 제제가 있으며, 2013에는 IV oxycodone이 수술 후 정맥 통증자가조절(intravenous patient controlled analgesia, PCA)에 사용할 수 있도록 식품의약품안전처(Ministry of Food and Drug Safety, MFDS)로부터 승인을 받아 시장에 출시되었다. 이후에 자세히 소개하겠지만, 식품의약품안전처에서는 18세 이상 통증자가조절법(PCA)을 이용한 정맥 투여의 경우 IV oxycodone을 0.9% 생리식염수에 1 mg/ml 농도가 되도록 희석하여, oxycodone 2 mg을 정주하여 통증을 안정화 시킨 후 최소 5분의

휴지기를 거친 후, 필요에 따라 본제 1 mg을 PCA로 투여하도록 권고하고 있다. 여기에서는 oxycodone의 약리학적 특성과 여러 regimen으로 투여할 때의 혈장 oxycodone 농도를 simulation study를 통해 제시함으로써 임상에 적합한 PCA regimen을 탐색해 보고, 기존 문헌고찰을 통하여 IV PCA의 효과와 안전성을 살펴보기로 한다.

Received: 2013. 12. 23 • Revised: 2014. 1. 2 • Accepted: 2014. 1. 2  
Corresponding Author: Byung Moon Choi, Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1 Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul, 138-736, Korea  
Tel: +82.2.3010.1704 Fax: +82.2.3010.6790 email: byungmoonchoi7@gmail.com  
\* This work was supported by research grant (2012-552) from Asan Institute for Life Sciences

## 약리 특성

Oxycodone은 양귀비에서 얻은 thebaine으로부터 합성된 반합성 아편양제제로, 주로 중증부터 심한 통증의 완화에 쓰이는 아편유사제이다[1]. 1916년도에 독일에서 아편유사제를 개선시키려는 시도로 개발한 여러 반합성 아편유사제 중의 하나이다[2].

### 1. 작용기전

Oxycodone은 여러 통증 상황에 진통 효과를 지닌 반합성,  $\mu$ -opioid 수용체 작용제이다[2,3]. Ross와 Smith는[4] oxycodone이  $\kappa$ -아편 수용체에 작용한다고 제안하였으며, 또한 oxycodone이  $\kappa 2b$ -opioid 수용체 작용제일 가능성도 제시하였다[5]. Nozaki 등은[6] oxycodone의 효과가 서로 다른 상황들에서는 서로 다른 수용체에 의해 매개된다고 제시하였는데, 구체적으로 당뇨가 있는 쥐에서는 oxycodone의 통증 완화 작용에  $\kappa$ -opioid 수용체가 관여하는 반면에, 비당뇨 쥐에서는  $\mu$  1-opioid 수용체가 이러한 역할을 주로 하는 것으로 밝혀졌다.

### 2. 역가(potency)

Oxycodone과 morphine을 비교할 때 체성, 내장성 통증 요소가 혼합된 수술 후 통증에서는 1 : 1 비율의 진통 강도를 가지는 것으로 보인다[7,8]. 한국에서는 수술 후 IV PCA에 fentanyl이 가장 흔히 쓰이는 아편성 진통제이다. 그러나, IV oxycodone과 IV fentanyl 사이에 직접 교환 요소(direct conversion factor)에 대한 안전한 추천 용량이 아직까지 정립되지 않은 상황이다. 앞선 연구를 살펴보면, oxycodone은 IV fentanyl의 IV morphine로의 추천된 전환 요소(1 : 100)를 바탕으로 추정하는 것보다 더 강력한 효과를 지닐 것으로 보인다[9].

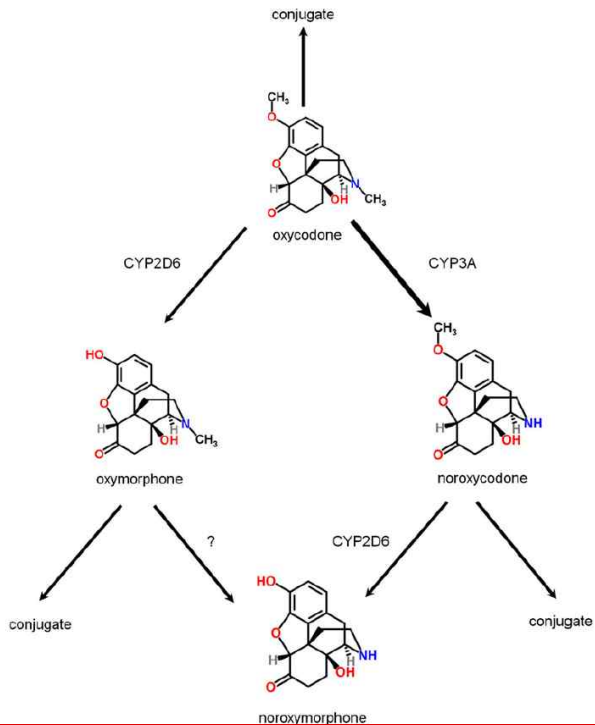
### 3. 최소유효농도(minimum effective concentration, MEC)와 최소효과진통농도(minimum effective analgesic concentration, MEAC)

아편유사제의 진통효과는 혈장농도와 관련이 있다. 이러한 농도-효과 관계를 규명하는데 최소유효농도(MEC) 또는 최소효과진통농도(MEAC)가 사용된다. 최소유효농도는 제

투약이 요구되는 시점에서의 혈장농도이다. 최소효과진통농도는 약제의 이상반응없이 유효한 진통효과를 얻을 수 있는 혈장농도이다. 따라서 최소효과진통농도가 최소유효농도보다 항상 높게 된다. 최소효과진통농도는 항정상태농도에 도달할 때까지의 아편유사제 지속주입 속도(rate)를 이용하여 결정할 수 있고, 그 시점에서 혈장과 효과처 구획의 수용체 사이에 약물 농도가 평형을 이루게 되며 진통을 유발하는 약물 농도를 결정할 수 있다. 복강경 담낭절제술을 받는 환자들에게서 IV oxycodone의 최소유효농도와 최소효과진통농도는 20~35 ng/ml와 45-50 ng/ml이다[10]. 상대적으로 심장 수술 환자들에서의 oxycodone의 최소유효농도와 최소효과진통농도는 6-12 ng/ml와 15-25 ng/ml이다[10,11]. 이 점은 어떤 수술이냐에 따라 oxycodone의 최소유효농도와 최소효과진통농도가 달라질 수도 있다는 것을 의미한다. 더군다나, 주요 복부수술에서의 oxycodone의 최소유효농도와 최소효과진통농도는 아직 도출되지 않은 상황이다. 반면에, fentanyl의 최소유효농도와 최소효과진통농도는 상대적으로 0.63 ng/ml와[12] 0.6-1 ng/ml이다[13].

### 4. 대사

Oxycodone은 주 대사 경로인 CYP3A4와 부 대사 경로인 CYP2D6를 통해 간에서 cytochrome P450 효소계에 의해 대사되는데(Fig 1) [14,15], 대부분의 환자에서 CYP3A 경로를 통한 oxycodone의 대사과정이 반 이상을 차지한다. Oxycodone 대사에서 CYP3A 경로의 중요성은 N-dealkylation의 생체 외 내인성 청소율이 CYP2D6 경로를 통한 O-demethylation의 내인성 청소율보다 2배에서 14배 높다는 점을 통해 알 수 있다[16]. Oxycodone의 CYP3A를 매개한 N-demethylation으로 생성된 소변 대사산물들은(noroxycodone, noroxymorphone, and  $\alpha$ - and  $\alpha$ -noroxycodol) 용량의 45 ± 21%를 차지하는 반면에 상대적으로 CYP2D6를 통한 O-demethylation의 대사산물(oxymorphone and  $\alpha$ - and  $\beta$ -oxymorphol)과 6-keto-reduction의 대사산물( $\alpha$ - and  $\beta$ -oxycodol)들은 약 용량의 11 ± 6%과 8 ± 6%를 차지한다. Noroxycodone과 noroxymorphone은 순환 중 제거 반감기가 oxycodone보다 더 긴 주 대사산물이지만 모약물(parent drug)과 비교하였을 때 쥐의 뇌에서의



**Fig. 1.** A schematic overview of the metabolism of oxycodone and its main metabolites with the major metabolic pathway CYP3A4 and the minor metabolic pathway CYP2D6. The oxycodone metabolism through the CYP3A pathway should represent well over half of the metabolism of oxycodone in most patients.

흡수는 훨씬 더 낮았다[3]. Oxymorphone은 oxycodone과 비교하여  $\mu$ -opioid 수용체에 더 강하고 높은 결합 친화성을 가진 더 강력한 작용제이다[17]. 그러나, oxycodone의 중추 아편 효과는 모약물에 의해 좌우되며, oxycodone의 순환 산화제와 환원 대사물(circulating oxidative and reductive metabolites)의 기여는 무시할 정도로 작다[3].

CYP3A4에 의해 매개된 N-demethylation은 oxycodone을 약물상호작용에 취약하게 만든다. 예를 들어 CYP3A 유도물질인 rifampin이나 CYP3A4 억제물질인 itraconazole에 의해서 oxycodone의 전신적 노출은 감소하거나 증가하게 된다 [18,19]. CYP2D6는 CYP2D6 기질들(substrates)의 대사가 큰 개체 간 변이를 보임에도 불구하고 oxycodone의 임상적 영향에는 중요한 영향을 미치지 못한다고 보고되고 있다 [16,20]. CYP2D6 기질들의 대사는 대립 유전자의 기능성(functionality)의 결과로 개인 간에 커다란 차이를 보인다. 낮은 대사자(poor metabolizer, PM)는 두 개의 비기능적 대립

유전자를 가지고, 광범위한 대사자(extensive metabolizer, EM)들은 두 개의 기능적 대립유전자의 동형접합체이거나 한 개의 기능적 대립유전자의 이형접합체를 가진다. 초급성 대사자(ultrarapid metabolizer, UM) 들은 두 개 이상의 기능적 대립유전자를 가지고 있다. 대립유전자 분포는 인종간에 확연한 차이를 보이는데, 지금까지 진행된 연구들을 기반으로 살펴보면 oxycodone 농도는 CYP2D6 광범위 대사자와 비교할 때 대사 저하자에서는 비슷하고 초급성 대사자에서는 감소한다[16]. 또한 IV oxycodone은 paroxetine과 같은 CYP2D6 억제제와 임상적으로 유의한 약물 상호작용을 일으키지 않는다[14]. 그러나, Stamer-등은 CYP2D6 대사 저하자에서 oxymorphone/oxycodone비율이 가장 낮고 이러한 군에서 수술 후 PCA를 이용 할 때 oxycodone의 12시간째 소비량이 가장 높다는 것을 보고하였다[21]. 대사 저하자들의 표현형은 주로 CYP2D6\*3, \*4, \*5, and \*6 대립유전자라고 여겨지고 있으며 이는 백인 대사 저하자의 93-98% 정도이다[22,23]. 이와는 대조적으로 이러한 비기능적 변형 대립유전자들 (CYP2D6\*3, \*4, and \*6)은 한국인을 포함하는 아시아인들에게서는 관찰되지 않는다[24,27]. 한국인을 포함한 아시아인들에게 가장 흔하며 아시아인들에게서 60%까지의 빈도수를 보이는(한국인에서는 45.58%) 대립 유전자인 CYP2D6\*10은 저하된 기능의 대립유전자(reduced function allele)이며 아시아인 대상자들의 많은 수에서 대사를 증가하는 데 기여한다 [26,28]. 표현형 연구들은 대사저하자가 아시아인들에서는 1% 미만인[22,27,29] 반면에 대략적으로 5-10%의 백인들이 대사 저하자[30,32]라는 것을 밝혀냈다. 따라서, 한국인에게서 oxycodone의 약동학을 특징짓기 위한 CYP2D6 염기서열 분석은 임상적으로 유의한 결과들 도출해 내기 힘들다.

만약 CYP3A4나 2D6를 통한 산화 대사 경로가 모두 억제 된다면 IV oxycodone에 대한 노출이 상당히 증가하게 된다 [14]. CYP2D6 대사저하자에서 CYP3A 억제제를 사용하게 되면 비슷한 효과가 나타날 것으로 기대된다[16].

### 5. 연령과 청소율(clearance)

나이는 oxycodone의 약동학에 영향을 미치는 중요한 인자이다[33,34]. IV oxycodone을 정주할 때 70세 이상의 환자들은 젊은 성인 환자들에 비해 평균적으로 40-80% 높은

oxycodone 노출(exposure)을 보일 것으로 예상된다[33]. 그렇기 때문에 개개인마다 특히 노인들에서는 oxycodone의 진통 용량을 적정하는 것이 중요하다.

## 6. 이상반응

아편유사제의 전형적인 부작용이 oxycodone에서도 나타난다. 변비(25-30%), 메스꺼움(25-30%) 그리고 졸음(25%)이 가장 흔한 세 가지 부작용이다[35]. Oxycodone을 투여한 환자의 5-15%에서 구토, 소양감, 어지럼증이 관찰된다. 식욕 감소, 신경과민, 복통, 설사, 뇨 정체, 호흡곤란, 딸꾹질, 두통, 구강건조, 환각, 기관지경련 등이 5% 미만에서 나타난다.<sup>1</sup> Oxycodone을 높은 용량 또는 과용량으로 사용하거나 아편 유사제에 민감한 환자들에게 사용할 경우 호흡저하, 서맥, 차갑고 끈적한 피부, 무호흡, 저혈압, 동공 축소, 순환 허탈, 호흡 정지, 사망 등이 나타날 수 있다.<sup>2</sup>

**Table 1.** Non-compartmental pharmacokinetic parameters of oxycodone

Parameter	Values
$t_{1/2z}$ (min)	222 ± 139 <sup>a</sup>
$V_{ss}$ (L/kg)	2.60 ± 0.52 <sup>a</sup>
Cl (L/min)	0.78 ± 0.33 <sup>a</sup>
Cl <sub>R</sub> (L/min)	0.07 ± 0.02 <sup>b</sup>
$C_{max}$ (ng/ml)	
Intramuscular	34 ± 10 <sup>b</sup>
Oral	38 ± 14 <sup>c</sup>
$t_{max}$ (h)	
Intramuscular	1.11 ± 0.40 <sup>b</sup>
Oral	0.83 ± 0.22 <sup>c</sup>
AUC (ng/ml/h)	
Intramuscular	208 ± 49 <sup>b</sup>
Oral	245 ± 84 <sup>c</sup>
Oral bioavailability	60 ± 20 <sup>d</sup>

This data are obtained from single (intravenous, intramuscular, and oral) dose studies in young adult patients and volunteer. a: after 0.07 mg/kg IV to postsurgical patients, b: after 0.14 mg/kg IM to healthy volunteers, c: after 0.28 mg/kg PO to healthy volunteers, d: relative to IM administration.  $t_{1/2z}$ : elimination half-life,  $V_{ss}$ : volume of distribution in the steady state, Cl: systemic clearance, Cl<sub>R</sub>: renal clearance,  $C_{max}$ : maximum plasma concentration,  $t_{max}$ : time to reach  $C_{max}$ , AUC: area under the time curve.

**Table 2.** Non-compartmental pharmacokinetic parameters for oxycodone and noroxycodone in patients undergoing orthopedic surgery

Drug/ Age group	Cl (ml/min/kg)	$V_{ss}$ (L/kg)	$t_{max}^b$ (h)	$C_{max}$ (ng/ml)	$t_{1/2}$ (h)	AUC <sub>inf</sub> ( $\mu\text{g} \cdot \text{min}/\text{ml}$ )	AUC <sub>m</sub> /AUC <sub>p</sub>
Oxycodone							
20-40 y (n=11)	11.9 ± 3.5 (6.7-17.6)	3.7 ± 0.7 (2.7-4.9)	0.083 (0.042, 1.0)	29.2 ± 16.0 (10.7-60.2)	4.0 ± 0.8 (3.0-5.5)	5.0 ± 1.3 <sup>‡</sup> (3.1-7.6)	
60-70 y (n=10)	8.6 ± 1.3* (7.0-11.2)	3.4 ± 0.5 (2.6-4.0)	0.042 (0.042, 1.5)	31.4 ± 23.4 (10.8-86.5)	4.6 ± 0.5 (3.9-5.3)	6.4 ± 1.2 <sup>†</sup> (5.1-8.4)	
70-80 y (n=10)	8.6 ± 2.6* (6.0-14.7)	3.7 ± 0.7 (2.8-4.8)	0.062 (0.042, 0.083)	22.8 ± 11.4 (9.9-45.0)	4.9 ± 1.1 (3.0-6.6)	6.9 ± 1.7 <sup>†</sup> (4.4-9.1)	
80-90 y (n=10)	7.9 ± 2.2* (5.8-12.7)	3.2 ± 0.2 (2.8-3.5)	0.042 (0.042, 0.083)	42.7 ± 27.6 (17.9-96.8)	4.9 ± 1.0 (3.4-6.4)	9.0 ± 2.2 (5.2-11.9)	
P-value <sup>c</sup>	0.004	0.097	0.073 <sup>d</sup>	0.195	0.067	< 0.001	
Noroxycodone							
20-40 y (n=11)			4.0 (0.75, 8.0)	2.2 ± 0.6 <sup>†</sup> (1.3-3.4)	8.1 ± 3.0 (2.9-15.1)	2.2 ± 0.9 <sup>†</sup> (1.0-4.0)	0.43 ± 0.12 (0.13-0.78)
60-70 y (n=10)			6.0 (1.0, 8.0)	2.4 ± 0.8 <sup>†</sup> (1.5-4.0)	8.8 ± 1.2 (6.8-11.3)	2.7 ± 0.9 <sup>†</sup> (1.8-4.4)	0.42 ± 0.12 (0.22-0.84)
70-80 y (n=10)			5.5 (4.0, 10.0)	2.9 ± 1.1 (1.4-4.6)	10.1 ± 3.2 (5.7-15.4)	3.7 ± 1.7 (1.8-7.2)	0.55 ± 0.18 (0.19-1.38)
80-90 y (n=10)			7.0 (0.75, 10.0)	3.8 ± 1.5 (2.1-7.4)	9.7 ± 3.2 (6.6-17.5)	4.8 ± 2.7 (2.3-12.8)	0.55 ± 0.24 (0.29-2.89)
P-value <sup>c</sup>			0.172 <sup>d</sup>	0.007	0.29	0.006	0.178

Four groups of 10-11 patients, aged 20-40, 60-70, 70-90 years, undergoing orthopaedic surgery, were given intravenous oxycodone (5 mg). Data are expressed as mean SD (range) except where stated others. b: values are median (range), c: determined by ANOVA unless otherwise stated, d: determined by Kruskal-Wallis test. AUC<sub>inf</sub>: area under the plasma concentration-time curve from time zero to infinity, AUC<sub>m</sub>/AUC<sub>p</sub>: metabolite-to-parent drug area under the plasma concentration-time curve ratio, Cl: apparent total body clearance from plasma,  $C_{max}$ : maximum plasma concentration,  $t_{1/2}$ : elimination half-life,  $t_{max}$ : time to reach  $C_{max}$ ,  $V_{ss}$ : volume of distribution at steady state. \*P < 0.05 vs. group 20-40 y, <sup>†</sup>P < 0.05, <sup>‡</sup>P < 0.001 vs. group 80-90 y.

1. <http://app.purduepharma.com/xmlpublishing/pi.aspx?id=o>. Last access: 2013-06-07.
2. <http://app.purduepharma.com/xmlpublishing/pi.aspx?id=o>. Last access: 2013-06-07.

7. 약동학

7.1. 비구획분석

젊은 성인 환자와 자원자들에게서의 단회 용량 연구 (intravenous, intramuscular, and oral)로부터의 비구획약 동학 분석을 Table 1에[36] 요약하였고, 그 결과는 morphine 에 필적하는 것처럼 보인다.

Liukas 등은 oxycodone의 약동학이 나이에 의존한다는 점을 제시하였다(Table 2) [33]. 그들은 사구체여과율(GFR)과 청소율(CL), 항정상태에서의 분포용적과 oxycodone의 혈중 약물농도곡선하면적(AUCinf)사이의 선형 관계를 밝혔다. 나이가 들어가면서, 간 용적은 20-30%까지 감소하게 되며 진단할 만한 간 질환이 없다면 간혈류 또한 20-50%까지 감소하게 된다[37]. 이러한 점이 신장 혈류 감소와 사구체 여과율 감소와 같은 노화와 관련한 생리적 변화들과[37,38], 더불어 젊은 환자와 노인 환자들 사이에 oxycodone 약동학의 차이를 만들어 낸다.

7.2. 집단분석

Saari 등은 환자와 건강한 자원자들을 대상으로 한 약동학적 자료를 이용하여 oxycodone의 집단 약동학을 시행하였다(Table 3) [34]. 체지방체중이 증가하면 중심 용적과 oxycodone의 대사 청소율이 증가한다. 나이가 증가하면 대

**Table 3.** Population pharmacokinetic parameters for the final model of intravenous oxycodone

Parameters	Values
$V_1, L$	$161 + 5.0 \times (LBM-54.58)$
$V_2, L$	124
$Cl, L/h$	$48.1 + 0.547 (LBM-54.58) - 0.1777 \times (age-44.81)$
$Q, L/h$	982

LBM: lean body mass, calculated by James formulation

**Table 4.** Pharmacokinetic parameters of fentanyl

Parameters	Values
$V_1, L$	13.0
$k_{10}, (/min)$	0.0492
$k_{12}, (/min)$	0.380
$k_{13}, (/min)$	0.179
$k_{21}, (/min)$	0.0960
$k_{31}, (/min)$	0.0077
$k_{e0}, (/min)$	0.147

3. [http://www.fit4nm.org/index.php?mid=download\\_ap&document\\_srl=5041](http://www.fit4nm.org/index.php?mid=download_ap&document_srl=5041). Last access: 2013-06-08.

사 청소율이 감소하며 이는 Liukas 등에 의한 비구획 약동학 분석과 동일한 결과이다.

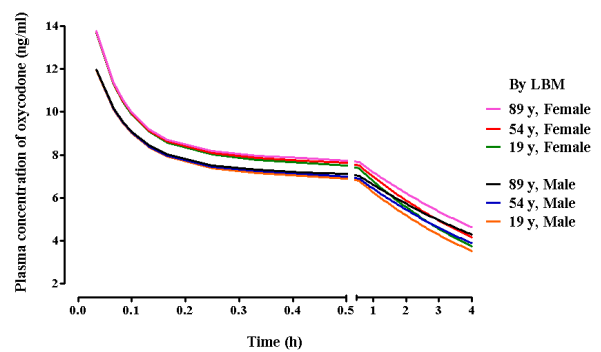
8. 약동학 시뮬레이션

Saari 등에 의해 집단분석을 통하여 제시된 oxycodone의 약동학 모형(Table 3)과[34] Scott 등에 의해 제시된 fentanyl의 약동학 모형(Table 4)에[39] 근거하여 Asan pump (version 2.1.3, Gyujeong Noh and Bionet Co. Ltd., Seoul, Korea)를<sup>3</sup> 이용한 여러 PCA regimen에서의 oxycodone과 fentanyl의 혈장 또는 효과처 농도를 시뮬레이션 하였다.

8.1. Oxycodone

8.1.1. IV bolus loading at the end of surgery

수술 종료 시점에 투여되는 oxycodone 2 mg은 시간이 지나도 최소유효농도이하의 혈장농도를 보인다. 그러나, 0.1 mg/kg (60 kg 환자의 경우 6 mg)의 oxycodone은 수술 종료 후 1시간 정도까지 최소유효농도보다 높은 혈장농도를 보인다. Saari 등에 의하면 체지방체중은 oxycodone의 중심 용적에 중요한 공변량이며, 이로 인해 James formula로 계산한 실질체중이 낮게 나타나는 여자환자들에게서는 수술 종료 후 대략 1시간까지의 oxycodone의 혈장 농도가 높게 나타났다. 따라서 수술 종료 시점에 투여되는 oxycodone의 부하 용량은 회복실에서의 즉각적인 수술 후 통증 완화를 위해서라면 2 mg보다는 0.1 mg/kg을 정주하는 것이 더 적합하다고 본다. 아직까지, oxycodone의 두 용량 간에 중추신경억제



**Fig. 2.** Predicted concentration of oxycodone in the plasma over time after an intravenous bolus of 2 mg. Body weights and heights of all individuals are 60 kg and 165 cm, respectively. Pharmacokinetic model by Saari et al. was applied to this simulation. LBM: lean body mass (kg) calculated by James formula.

정도는 비교된 바가 없다.

8.1.1.1. An intravenous bolus of 2 mg (Fig. 2)

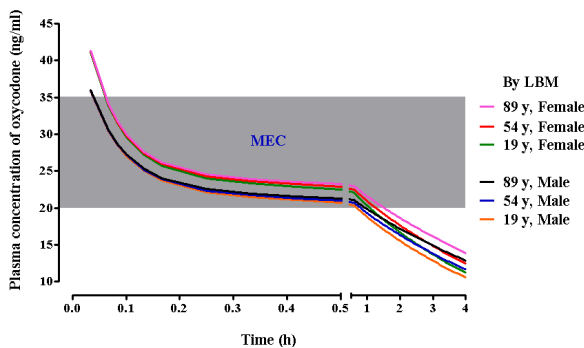
8.1.1.2. An intravenous bolus of 0.1 mg/kg (Fig. 3)

8.1.2. IV bolus loading followed by IV PCA

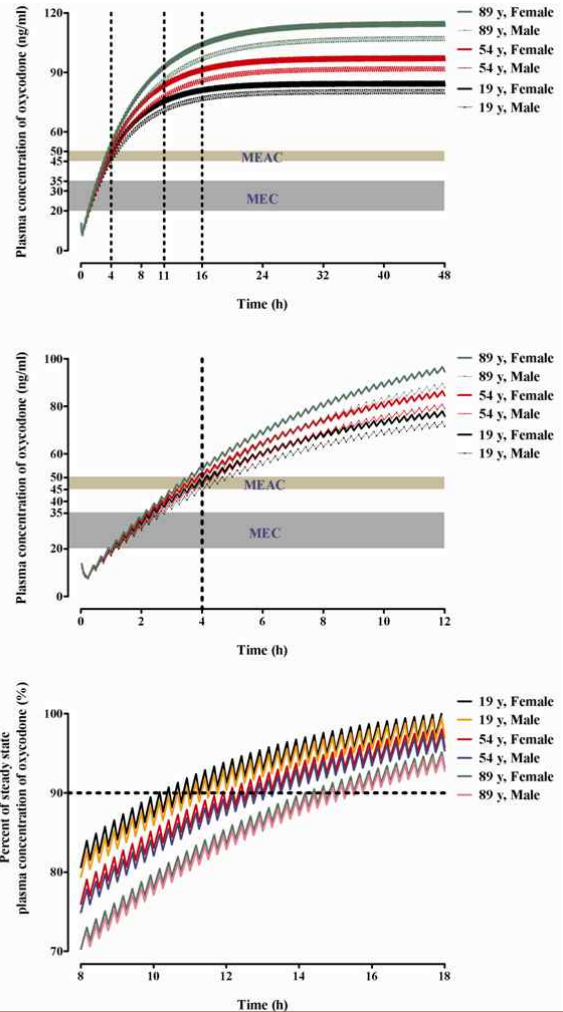
이번 simulation study에서는 IV oxycodone의 부하 용량이 수술종료 시점에 투여되었고 IV PCA가 부하 용량 투여 5분 후 시작되었다.

Oxycodone이 최소효과진통농도, 90% 항정상태농도, 항정상태농도에 도달하기까지의 시간이 Table 5에 요약되었다.

수술 직후에 높은 부하 용량과 IV PCA가 지속 투여되는 상황에서는 최소효과진통농도가 가장 빠르게 도달된다. 이러한 투약지침을 따르더라도 수술 후 적어도 2시간 동안은 통증 완화를 위한 구조 진통제가 필요할 수 있다. 90% 항정상태농도에 도달하기까지의 시간은 2 mg의 부하용량과 비교하였을 때 높은 부하 용량(0.1 mg/kg, 6 mg)에서 더 빨리 도달되며 1 ml/h의 지속투여에는 영향을 받지 않는다. 항정상태농도는 부하용량의 양과 상관없이 background infusion이 있는 경우가 그렇지 않은 경우보다 더 높았다. 제지



**Fig. 3.** Predicted concentration of oxycodone in the plasma over time after an intravenous bolus of 0.1 mg/kg. Body weights and heights of all individuals are 60 kg and 165 cm, respectively. MEC: minimum effective concentration. Pharmacokinetic model by Saari et al. was applied to this simulation. LBM: lean body mass (kg) calculated by James formula.



**Fig. 4.** Predicted concentration of oxycodone in the plasma over time after an intravenous bolus of 2 mg followed by demand bolus of 1 mg every 15 min. Upper panel: the entire time-concentration curve, middle panel: time-concentration curve to highlight time to reach MEAC, lower panel: time-concentration curve to focus on the time to reach 90% steady state concentration of oxycodone. Body weights and heights of all individuals are 60 kg and 165 cm, respectively. MEAC: minimum effective analgesic concentration. MEC: minimum effective concentration. Demand bolus, background infusion rate and lock-out time of postoperative intravenous patient-controlled analgesia (IV PCA) are set at 1 ml, 0 ml/h, and 15 min, respectively. The concentration of oxycodone in IV PCA is 1 mg/ml. Pharmacokinetic model by Saari et al. was applied to this simulation. Vertical dotted lines indicated time to reach MEAC (4 h) and 90% of steady-state concentration (11-16 h). Time 0 indicated the end of surgery.

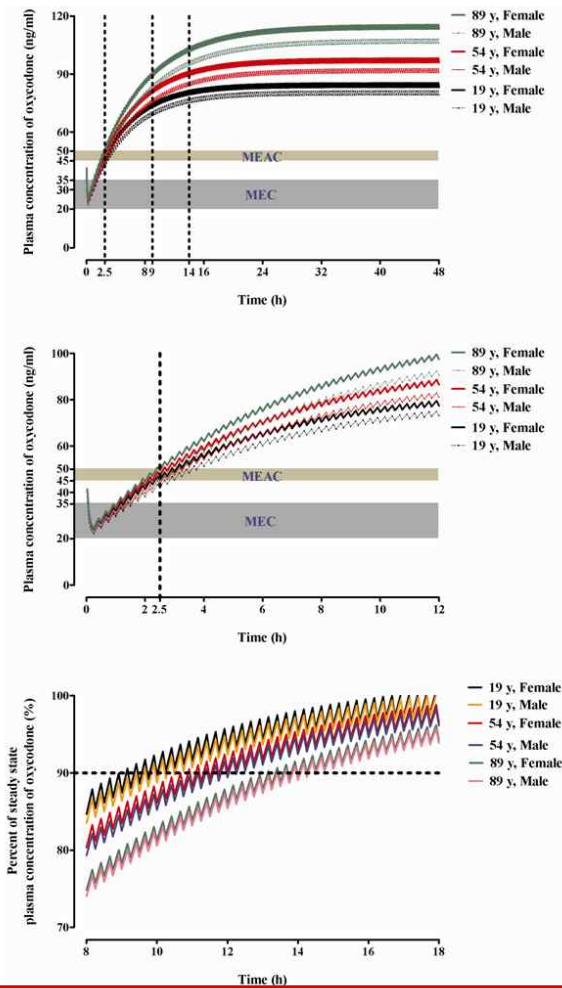
**Table. 5.** Time to MEAC and 90% SS, and SS in IV PCA with oxycodone

	IV bolus loading of 2 mg		IV bolus loading of 0.1 mg/kg	
	-	+	-	+
Background infusion of 1 ml/h	-	+	-	+
Time to MEAC (h)	4	2.7	2.5	2
Time to 90% SS (h)	11-16	11-16	9-14	9-14
SS (ng/ml)	79-113	99-142	79-113	99-142

IV: intravenous, PCA: patient-controlled analgesia, SS: steady-state concentration of oxycodone.

방체중과 나이는 oxycodone의 대사 청소율에 중요한 공변량이기 때문에 나이가 많을수록, 체지방이 감소할수록 항정상태 농도는 높아지는 경향이 있다. 이번 모의 실험의 투약지침에서 항정상태농도는 oxycodone의 최소효과농도농도보다 대략적으로 2-3배 높았다.

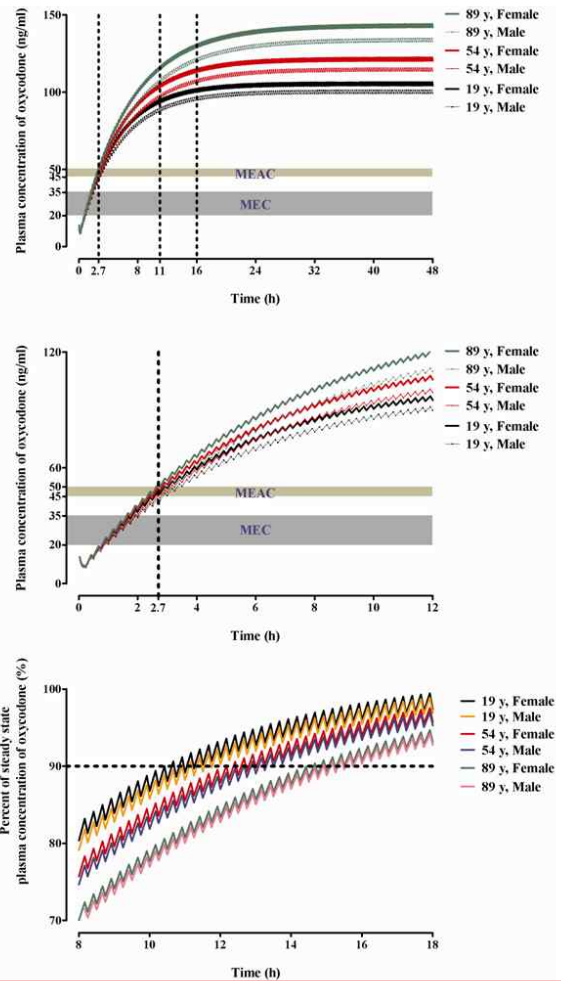
8.1.2.1. An intravenous bolus loading of 2 mg followed by



**Fig. 5.** Predicted concentration of oxycodone in the plasma over time after an intravenous bolus loading of 2 mg followed by demand bolus of 1 mg every 15 min. Upper panel: the entire time-concentration curve, middle panel: time-concentration curve to highlight time to reach MEAC, lower panel: time-concentration curve to focus on the time to reach 90% steady state concentration of oxycodone. Body weights and heights of all individuals are 60 kg and 165 cm, respectively. MEAC: minimum effective analgesic concentration. MEC: minimum effective concentration. Demand bolus, background infusion rate and lock-out time of postoperative intravenous patient-controlled analgesia (IV PCA) are set at 1 ml, 0 ml/h, and 15 min, respectively. The concentration of oxycodone in IV PCA is 1 mg/ml. Pharmacokinetic model by Saari et al. was applied to this simulation. Vertical dotted lines indicated time to reach MEAC (4 h) and 90% of steady-state concentration (11-16 h). Time 0 indicated the end of surgery.

demand bolus of 1 mg every 15 min (no background infusion) (Fig. 4)

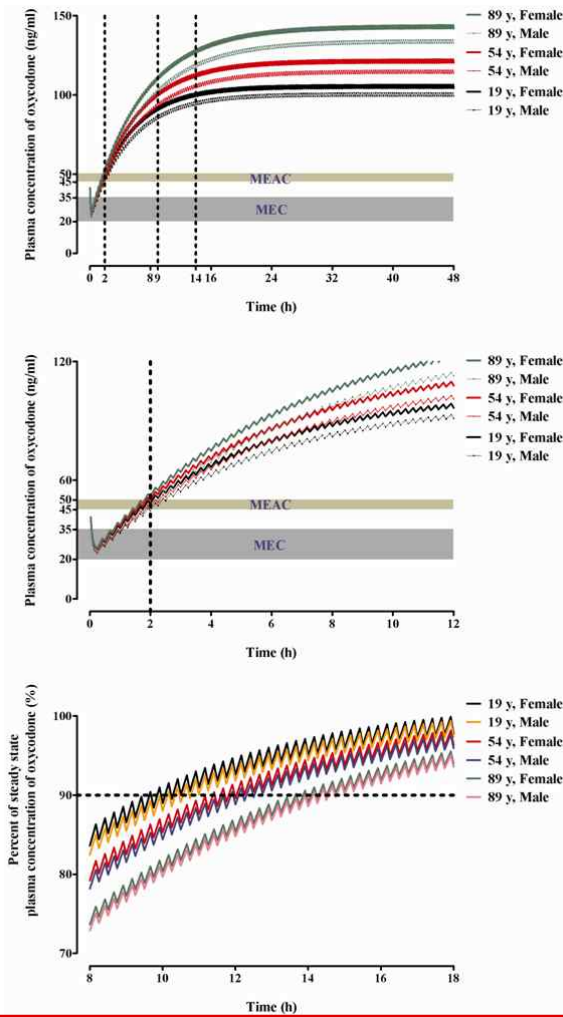
8.1.2.2. An intravenous bolus loading of 0.1 mg/kg followed by demand bolus of 1 mg every 15 min (no background infusion) (Fig. 5)



**Fig. 6.** Predicted concentration of oxycodone in the plasma over time after an intravenous bolus loading of 2 mg followed by demand bolus of 1 mg every 15 min and background infusion of 1 mg/h. Upper panel: the entire time-concentration curve, middle panel: time-concentration curve to highlight time to reach MEAC, lower panel: time-concentration curve to focus on the time to reach 90% steady state concentration of oxycodone. Body weights and heights of all individuals are 60 kg and 165 cm, respectively. MEAC: minimum effective analgesic concentration. MEC: minimum effective concentration. Demand bolus, background infusion rate and lock-out time of postoperative intravenous patient-controlled analgesia (IV PCA) are set at 1 ml, 1 ml/h, and 15 min, respectively. The concentration of oxycodone in IV PCA is 1 mg/ml. Pharmacokinetic model by Saari et al. was applied to this simulation. Vertical dotted lines indicated time to reach MEAC (2.7 h) and 90% of steady-state concentration (11-16 h). Time 0 indicated the end of surgery.

8.1.2.3. An intravenous bolus loading of 2 mg followed by demand bolus of 1 mg every 15 min and background infusion of 1 mg/h (Fig. 6)

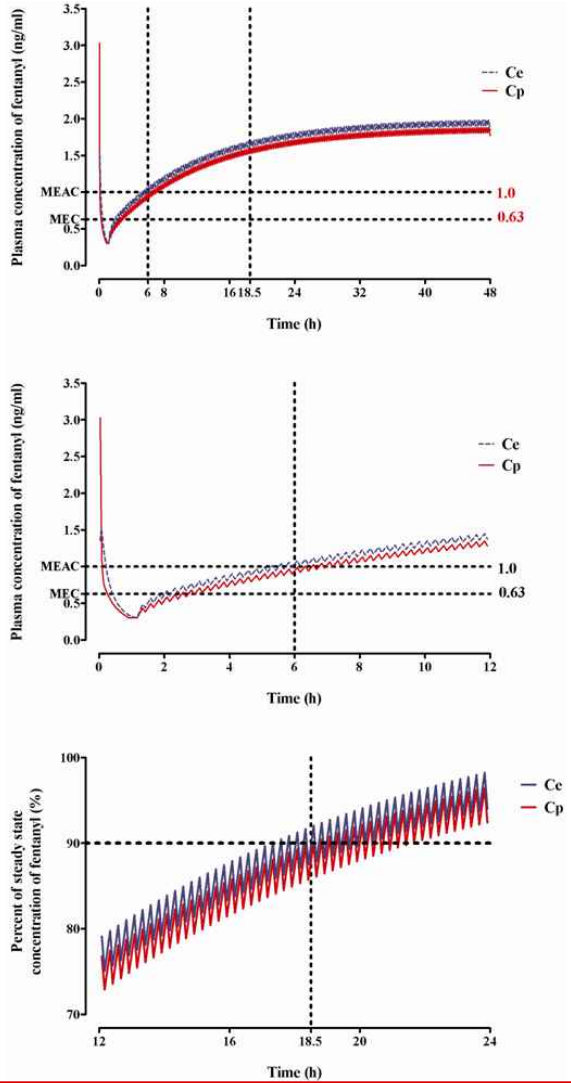
8.1.2.4. An intravenous bolus loading of 0.1 mg/kg followed



**Fig. 7.** Predicted concentration of oxycodone in the plasma over time after an intravenous bolus of 0.1 mg/kg followed by demand bolus of 1 mg every 15 min and background infusion of 1 mg/h. Upper panel: the entire time-concentration curve, middle panel: time-concentration curve to highlight time to reach MEAC, lower panel: time-concentration curve to focus on the time to reach 90% steady state concentration of oxycodone. Body weights and heights of all individuals are 60 kg and 165 cm, respectively. MEAC: minimum effective analgesic concentration. MEC: minimum effective concentration. Demand bolus, background infusion rate and lock-out time of postoperative intravenous patient-controlled analgesia (IV PCA) are set at 1 ml, 1 ml/h, and 15 min, respectively. The concentration of oxycodone in IV PCA is 1 mg/ml. Pharmacokinetic model by Saari et al. was applied to this simulation. Vertical dotted lines indicated time to reach MEAC (2 h) and 90% of steady-state concentration (9-14 h). Time 0 indicated the end of surgery.

by demand bolus of 1 mg every 15 min and background infusion of 1 mg/h (Fig. 7)

## 8.2. Fentanyl



**Fig. 8.** Predicted concentration of fentanyl in the plasma over time after an intravenous bolus of 2 µg/kg followed by demand bolus of 15 µg every 15 min and background infusion of 15 µg/h. Upper panel: the entire time-concentration curve, middle panel: time-concentration curve to highlight time to reach MEAC, lower panel: time-concentration curve to focus on the time to reach 90% steady state concentration of fentanyl. MEAC: minimum effective analgesic concentration. MEC: minimum effective concentration. Demand bolus, background infusion rate and lock-out time of postoperative intravenous patient-controlled analgesia (IV PCA) are set at 1 ml, 1 ml/h, and 15 min, respectively. The concentration of fentanyl in IV PCA is 15 µg/ml. Pharmacokinetic model by Scott et al. was applied to this simulation. Vertical dotted lines indicated time to reach MEAC (6 h) and 90% of steady-state concentration (18.5 h). Time 0 indicated 1 h before the end of surgery.



이번 simulation에서는 수술 종료 1시간 전에 IV fentanyl의 부하 용량이 정주되고 종료 시점부터 IV PCA가 시작되는 것으로 가정하였다. 이번 simulation study에 사용하는 IV PCA의 fentanyl regimen은 현재 임상에서 흔히 사용하는 regimen을 사용하였다.<sup>4</sup>

8.2.1. An intravenous bolus loading of 2 µg/kg followed by demand bolus of 15 µg every 15 min and background infusion of 15 µg/h

이러한 fentanyl 투약법에서는 최소효과진통농도가 수술종료 5시간 후 도달되었다. 90% 항정상태농도는 수술 종료 후 17.5 h에 도달되었고 항정상태농도(1.8 ng/ml)는 fentanyl의 최소효과진통농도(1 ng/ml)보다 2배 정도 높았다 (Fig. 8).

### 8.3. 시뮬레이션 연구의 요약

기존 임상에서 사용하고 있는 IV PCA의 fentanyl regimen과 비교할 때 oxycodone을 이용한 IV PCA regimen이 좀

더 빠르게 최소효과진통농도와 90% 항정상태농도에 도달한다는 것을 확인할 수 있었다. 또한 식품의약품안전처 허가기준에 제시한 부하용량으로 2 mg을 단회정주할 경우 수술 직후 급성기에는 oxycodone의 혈장농도가 MEC와 MEAC에 미치지 못하기 때문에 이 시기의 통증관리를 적극적으로 하기 위해서는 부하용량으로 0.1 mg/kg을 정주하는 것이 바람직하다.

## 술후 통증조절의 새로운 대안으로서의 Oxycodone

한국에서 IV PCA에 가장 선호되는 아편유사제는 fentanyl이며 oxycodone을 이용한 IV PCA에 대한 임상적 경험은 아직 제한되어 있다. 2013년 9월부터 IV oxycodone에 대한 식품의약품안전처 허가사항이 변경되어 기존 IV PCA에 사용되던 용법에서 단회정주 또는 지속정주 등으로 그 용법이

**Table 6.** Criteria for permission of Ministry of Food and Drug Safety on intravenous oxycodone HCl

	2009.3.31-2013.9.3		2013.9.4-	
허가사항	효능효과	마약성 진통제의 사용을 필요로 하는 중등도 및 중증의 통증 조절	마약성 진통제의 사용을 필요로 하는 중등도 및 중증의 통증 조절	마약성 진통제의 사용을 필요로 하는 중등도 및 중증의 통증 조절
	용법용량	18세 이상 성인: 통증자가조절법(patient-controlled analgesia: PCA)을 이용한 정맥 투여: 이 약을 0.9% 생리식염수에 옥시코돈염산염으로서 1 mg/ml 농도가 되도록 희석하여 사용합니다. 옥시코돈염산염으로서 2 mg을 정맥주사하여 통증을 안정화시킨 후, 최소 5분의 휴지기를 가지고 환자의 필요에 따라 옥시코돈염산염으로서 1 mg을 통증자가조절법(PCA)을 이용하여 투여합니다. 환자가 적절한 진통 효과를 얻을 수 없다면, 보조 요법으로서 비마약성 진통제를 사용할 수도 있습니다.	만 18세 이상의 성인: 이 약을 0.9% 생리식염수에 옥시코돈염산염으로서 1 mg/ml 농도가 되도록 희석하여 사용합니다. 옥시코돈염산염으로서 2 mg을 정맥주사(일시주사)하여 통증을 안정화시킵니다. 환자의 필요에 따라 옥시코돈염산염으로서 1 mg을 통증자가조절법(patient-controlled analgesia: PCA) 등을 이용하여 정맥 투여합니다. PCA로 투여 시 최소 5분간의 휴지기(lock-out time)를 두어야 합니다. 환자가 적절한 진통 효과를 얻을 수 없다면, 보조 요법으로서 비마약성 진통제를 사용할 수도 있습니다.	
급여기준	허가사항 범위 내에서 아래와 같은 기준으로 투여 시 요양급여를 인정하며, 동 인정기준 이외에는 약값 전액을 환자가 부담토록 함. - 아 래 - 가. 암성통증: 「암환자에게 처방·투여하는 약제에 대한 요양급여의 적용기준 및 방법에 관한 세부사항」의 “III. 암성통증치료제” 범위 내에서 인정 ○ “oxycodone” 주사제는 허가 사항에 따라 옥시코돈염산염으로서 2mg을 정맥주사하여 통증을 안정화시킨 후, 최소 5분의 휴지기를 가지고 환자의 필요에 따라 옥시코돈염산염으로서 1mg을 PCA를 이용하여 투여하는 것으로 함. ○ “oxycodone(경구제, 주사제)”, “fentanyl patch” 등 마약성 진통제의 투여용량은 식약청 허가사항을 따르되, 허가사항에 maximum dose에 대한 언급이 없는 경우 환자상태 및 진료의사의 의학적 판단에 따름. 나. 비암성통증(경구투여가 불가능한 경우에 한함) 1) 개심술, 개두술, 장기이식 수술 후 통증 2) 근위축성측삭경화증(Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS)환자의 만성통증, 만성난치통증			

4. 대한마취약리학회에서 2012년 술후 통증조절로 PCA를 시행하는 전국 의료기관을 대상으로 regimen에 대한 설문조사를 시행하였고, 이에 응답한 총 65개 의료기관에서 711개의 regimen이 조사되었음

확대되었다(Table 6).

IV PCA에 이용되는 아편유사제들과 oxycodone의 효과를 비교한 선행연구들이 있는데, morphine과 비교한 한 선행연구에 따르면 morphine과 oxycodone의 conversion factor를 1:1하여 복강경 자궁적출술을 받는 환자 91명을 대상으로 진통효과를 비교하였을 때 oxycodone 소모량이 morphine보다 유의하게 적었으며, 내장통에 대한 진통효과가 더 우수하였다[40]. 이외에도 다른 여러 연구가 있지만 대체적인 결론은 두 약제의 진통효과는 유사하다는 것이었다 [7,41]. 반면, fentanyl과 oxycodone을 비교한 연구는 Koch 등이 발표한 논문이 현재까지 유일하다. 이 연구에 따르면 oxycodone과 fentanyl의 conversion factor를 1:100으로 하였을 때(oxycodone 10 mg과 fentanyl 100 µg을 대등한 조건으로 봄), oxycodone 군에서 부작용이 다소 많이 발생하기는 하였지만 진통효과가 더 좋은 것으로 보고하였다[9]. 실제 환자에게 투여한 두 약제의 총량의 중앙값(median)으로 비교하였을 때 15 mg의 oxycodone이 200 µg의 fentanyl보다 진통효과가 더 강력한 것으로 보고하여, 기존 equianalgesic dose에 대한 conversion factor가 1:100보다는 작음을 시사하였다[9]. 그렇지만 복강경 담낭절제술을 받고 당일 퇴원하는 78명의 환자를 대상으로 한 연구결과와 표본 크기에 제약이 있다. 또한 oxycodone이 경구약으로 이미 오랜 시간 동안 사용되어 왔지만 IV PCA에 투여되는 intravenous oxycodone의 안전성에 대해서도 3상 형식의 대규모 임상연구가 필요한 실정이다. 또한 한국인을 대상으로 정확한 intravenous oxycodone과 fentanyl의 equianalgesic dose를 위한 conversion factor를 평가하는 유효성 연구도 필요하다.

## 결론

Oxycodone의 약리적 특징과 정주용 oxycodone의 식품의약품안전처 허가기준에 따른 용법에 대해서도 확인하였으며, 임상에서 사용하는 다른 아편유사제에서 볼 수 있는 부작용들이 oxycodone을 정주할 때도 발생함을 확인하였다. 또한 simulation study를 통하여 IV PCA 지속적 투여와 함께 좀 더 높은 부하 용량 사용 시에 oxycodone의 최소효과진통

농도가 좀더 빠르게 도달할 수 있었다. 기존 연구에 의하면 morphine과 fentanyl을 대신하여 술후 통증조절을 위한 진통제로 사용할 수 있는 이론적 근거는 있지만 아직 oxycodone을 IV PCA로 사용할 경우 이에 대한 안전성과 유효성에 대한 자료가 아직까지는 미흡하기 때문에 이에 대한 연구가 추가적으로 필요할 것이다.

## 참고문헌

1. Sneader W. Drug Discovery: A History. Hoboken, NJ, Wiley. 2005.
2. Kalso E. Oxycodone. J Pain Symptom Manage 2005; 29(5 Suppl): S47-56.
3. Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C, Risler L, Liu-Chen LY and Shen DD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. Clin Pharmacol Ther 2006; 79(5): 461-79.
4. Ross FB and Smith MT. The intrinsic antinociceptive effects of oxycodone appear to be kappa-opioid receptor mediated. Pain 1997; 73(2): 151-7.
5. Smith MT. Differences between and combinations of opioids re-visited. Curr Opin Anaesthesiol 2008; 21(5): 596-601.
6. Nozaki C and Kamei J. Involvement of mu1-opioid receptor on oxycodone-induced antinociception in diabetic mice. Eur J Pharmacol 2007; 560(2-3): 160-2.
7. Silvasti M, Rosenberg P, Seppala T, Svartling N and Pitkanen M. Comparison of analgesic efficacy of oxycodone and morphine in postoperative intravenous patient-controlled analgesia. Acta Anaesthesiol Scand 1998; 42(5): 576-80.
8. Brittain GJ. Dihydrohydroxycodone pectinate. Lancet 1959; 2(7102): 544-6.
9. Koch S, Ahlburg P, Spangsborg N, Brock B, Tonnesen E and Nikolajsen L. Oxycodone vs. fentanyl in the treatment of early post-operative pain after laparoscopic cholecy-

- stectomy: a randomised double-blind study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2008; 52(6): 845-50.
10. Kokki M, Broms S, Eskelinen M, Rasanen I, Ojanpera I and Kokki H. Analgesic concentrations of oxycodone—a prospective clinical PK/PD study in patients with laparoscopic cholecystectomy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012; 110(5): 469-75.
  11. Pesonen A, Suojaranta-Ylinen R, Hammaren E, Tarkkila P, Seppala T and Rosenberg PH. Comparison of effects and plasma concentrations of opioids between elderly and middle-aged patients after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53(1): 101-8.
  12. Camu F and Vanlersberghe C. Pharmacology of systemic analgesics. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2002; 16(4): 475-88.
  13. Gourlay GK, Kowalski SR, Plummer JL, Cousins MJ and Armstrong PJ. Fentanyl blood concentration-analgesic response relationship in the treatment of postoperative pain. *Anesth Analg* 1988; 67(4): 329-37.
  14. Gronlund J, Saari TI, Hagelberg NM, Neuvonen PJ, Laine K and Olkkola KT. Effect of inhibition of cytochrome P450 enzymes 2D6 and 3A4 on the pharmacokinetics of intravenous oxycodone: a randomized, three-phase, crossover, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig* 2011; 31(3): 143-53.
  15. Korjamo T, Tolonen A, Ranta VP, Turpeinen M and Kokki H. Metabolism of oxycodone in human hepatocytes from different age groups and prediction of hepatic plasma clearance. *Front Pharmacol* 2011; 2: 87.
  16. Soderberg Lofdal KC, Andersson ML and Gustafsson LL. Cytochrome p450-mediated changes in oxycodone pharmacokinetics/pharmacodynamics and their clinical implications. *Drugs* 2013; 73(6): 533-43.
  17. Kalso E. How different is oxycodone from morphine? *Pain* 2007; 132(3): 227-8.
  18. Nieminen TH, Hagelberg NM, Saari TI, Pertovaara A, Neuvonen M, Laine K, et al. Rifampin greatly reduces the plasma concentrations of intravenous and oral oxycodone. *Anesthesiology* 2009; 110(6): 1371-8.
  19. Saari TI, Gronlund J, Hagelberg NM, Neuvonen M, Laine K, Neuvonen PJ, et al. Effects of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenously and orally administered oxycodone. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(4): 387-97.
  20. Zwisler ST, Enggaard TP, Mikkelsen S, Brosen K and Sindrup SH. Impact of the CYP2D6 genotype on post-operative intravenous oxycodone analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54(2): 232-40.
  21. Stamer UM, Zhang L, Book M, Lehmann LE, Stuber F and Musshoff F. CYP2D6 genotype dependent oxycodone metabolism in postoperative patients. *PLoS One* 2013; 8(3): e60239.
  22. Droll K, Bruce-Mensah K, Otton SV, Gaedigk A, Sellers EM and Tyndale RF. Comparison of three CYP2D6 probe substrates and genotype in Ghanaians, Chinese and Caucasians. *Pharmacogenetics* 1998; 8(4): 325-33.
  23. Xie HG, Kim RB, Wood AJ and Stein CM. Molecular basis of ethnic differences in drug disposition and response. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 815-50.
  24. Heim MH and Meyer UA. Evolution of a highly polymorphic human cytochrome P450 gene cluster: CYP2D6. *Genomics* 1992; 14(1): 49-58.
  25. Garcia-Barcelo M, Chow LY, Lam KL, Chiu HF, Wing YK and Waye MM. Occurrence of CYP2D6 gene duplication in Hong Kong Chinese. *Clin Chem* 2000; 46(9): 1411-3.
  26. Kubota T, Yamaura Y, Ohkawa N, Hara H and Chiba K. Frequencies of CYP2D6 mutant alleles in a normal Japanese population and metabolic activity of dextromethorphan O-demethylation in different CYP2D6 genotypes. *Br J Clin Pharmacol* 2000; 50(1): 31-4.
  27. Lee SJ, Lee SS, Jung HJ, Kim HS, Park SJ, Yeo CW, et al. Discovery of novel functional variants and extensive evaluation of CYP2D6 genetic polymorphisms in Koreans. *Drug Metab Dispos* 2009; 37(7): 1464-70.

28. Bertilsson L, Dahl ML, Dalen P and Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53(2): 111–22.
29. Lennard MS, Iyuan AO, Jackson PR, Tucker GT and Woods HF. Evidence for a dissociation in the control of sparteine, debrisoquine and metoprolol metabolism in Nigerians. *Pharmacogenetics* 1992; 2(2): 89–92.
30. Marez D, Legrand M, Sabbagh N, Lo Guidice JM, Spire C, Lafitte JJ, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics* 1997; 7(3): 193–202.
31. Gaedigk A, Gotschall RR, Forbes NS, Simon SD, Kearns GL and Leeder JS. Optimization of cytochrome P4502D6 (CYP2D6) phenotype assignment using a genotyping algorithm based on allele frequency data. *Pharmacogenetics* 1999; 9(6): 669–82.
32. Bradford LD. CYP2D6 allele frequency in European Caucasians, Asians, Africans and their descendants. *Pharmacogenomics* 2002; 3(2): 229–43.
33. Liukas A, Kuusniemi K, Aantaa R, Virolainen P, Neuvonen M, Neuvonen PJ, et al. Elimination of intravenous oxycodone in the elderly: a pharmacokinetic study in postoperative orthopaedic patients of different age groups. *Drugs Aging* 2011; 28(1): 41–50.
34. Saari TI, Ihmsen H, Neuvonen PJ, Olkkola KT and Schwilden H. Oxycodone clearance is markedly reduced with advancing age: a population pharmacokinetic study. *Br J Anaesth* 2012; 108(3): 491–8.
35. Ordonez Gallego A, Gonzalez Baron M and Espinosa Arranz E. Oxycodone: a pharmacological and clinical review. *Clin Transl Oncol* 2007; 9(5): 298–307.
36. Poyhia R, Vainio A and Kalso E. A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8(2): 63–7.
37. Klotz U. Pharmacokinetics and drug metabolism in the elderly. *Drug Metab Rev* 2009; 41(2): 67–76.
38. Shi S, Morike K and Klotz U. The clinical implications of ageing for rational drug therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2008; 64(2): 183–99.
39. Scott JC and Stanski DR. Decreased fentanyl and alfentanil dose requirements with age. A simultaneous pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 240(1): 159–66.
40. Lenz H, Sandvik L, Qvigstad E, Bjerkelund CE and Raeder J. A comparison of intravenous oxycodone and intravenous morphine in patient-controlled postoperative analgesia after laparoscopic hysterectomy. *Anesth Analg* 2009; 109(4): 1279–83.
41. Kalso E, Poyhia R, Onnela P, Linko K, Tigerstedt I and Tammisto T. Intravenous morphine and oxycodone for pain after abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991; 35(7): 642–6.