

Aleksandra Modlińska

Zakład Medycyny Paliatywnej Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Oksykodon w połączeniu z naloksonem w leczeniu bólu nowotworowego — opis przypadku

Prolonged-release oxycodone/naloxone in the treatment of cancer pain — a case report

Artykuł jest tłumaczeniem pracy:

 Modlińska A. Prolonged-release oxycodone/naloxone in the treatment of cancer pain — a case report. *Oncol Clin Pract* 2015; 11: 326–329.

Należy cytować wersję pierwotną.

Adres do korespondencji:

 Dr n. med. Aleksandra Modlińska
 Zakład Medycyny Paliatywnej
 Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego
 e-mail: aleksandra.modlinska@gumed.edu.pl

STRESZCZENIE

Oksykodon znalazł uznane miejsce w leczeniu bólu nowotworowego o średnim i znacznym natężeniu. Wykorzystanie preparatów łączących ten opioid z obwodowym antagonistą receptorów opioidowych w jelitach zapewnia chorym łagodzenie dolegliwości z jednoczesnym zapobieganiem lub zmniejszaniem objawów poopiodowych zaburzeń funkcji jelit (OIBD).

W pracy przedstawiono skuteczne zastosowanie preparatu złożonego oksykodonu z naloksonem w leczeniu bólu u pacjenta w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej z przewlekłymi zaparciami w wywiadzie.

Słowa kluczowe: poopiodowe zaburzenia funkcji jelit, oksykodon, nalokson, ból nowotworowy

ABSTRACT

In moderate and strong cancer pain oxycodone has become one of the most effective and popular opioids. A combination of prolonged-release oxycodone with prolonged-release naloxone is a valued option among patients suffering from pain and opioid-induced bowel dysfunction (OIBD).

We present a case of a male cancer patient with chronic constipation effectively treated with oxycodone/naloxone combination.

Key words: cancer pain, oxycodone, naloxone, opioid-induced bowel dysfunction

Copyright © 2015 Via Medica

ISSN 2450-1646

www.opk.viamedica.pl

Wstęp

Od kilkudziesięciu lat podstawą decyzji podejmowanych w celu łagodzenia bólu przewlekłego pozostaje drabina analgetyczna Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*). Jej podstawowa forma, uwzględniająca zarówno leki nieopiodowe, słabe i silne opioidy, jak i leki koanalgetyczne, podlega jednak modyfikacjom i jest przedmiotem polemik. Tematem dyskusji pozostaje na przykład rola leków drugiego „stopnia” drabiny, leczenie bólu neuropatycznego, postępowanie w bólu przebijającym czy dążenie do minimalizowania działań niepożądanych leków [1, 2]. To ostatnie zagadnienie nabiera szczególnego znaczenia w sytuacji, gdy osiągamy (bądź bylibyśmy w stanie osiągnąć) pożądaną efekt przeciwbólowy, zmuszeni

jesteśmy jednak do rezygnacji z kontynuowania postępowania, gdyż działania niepożądane terapii przewyższają obserwowane korzyści. W praktyce klinicznej z taką sytuacją spotykamy się m.in. w przypadku wystąpienia i narastania objawów poopiodowych zaburzeń funkcji jelit (OIBD, *opioid-induced bowel dysfunction*).

Opis przypadku

Mężczyzna, lat 68, został objęty opieką hospicjum domowego w zaawansowanej fazie mięsaka prawego uda z przerzutami do płuc. W latach 90. pacjent przebył różnoczasową, obustronną nefrektomię z powodu wielotorbielowości nerek, z następczą, wieloletnią hemodializoterapią. Pacjent pozostawał pod stałą

opieką nefrologa, przewlekłe stosował wówczas leki przeciwnadciśnieniowe, od wielu lat skarżył się na nawykowe zaparcia, związane z licznymi hospitalizacjami, ograniczaniem podaży płynów oraz zmniejszoną aktywnością fizyczną. Cztery lata przed rozpoznaniem mięsaka wykonano udany przeszczep nerki od dawcy niespokrewnionego. Chory regularnie przyjmował leki immunosupresyjne. Ze względu na poprawę stanu ogólnego, w tym zwiększenie codziennej aktywności fizycznej i zmniejszenie masy ciała, zredukowano wówczas dawki leków przeciwnadciśnieniowych, pacjent sporadycznie wymagał stosowania środków przeczyszczających.

W 2014 roku rozpoznano mięsaka prawego uda. Mimo leczenia chirurgicznego, radioterapii i chemioterapii obserwowano szybki postęp choroby z rozsiewem do płuc i narastaniem dolegliwości bólowych prawej kończyny dolnej. Ze względu na złą tolerancję tramadolu (nudności, zawroty głowy) oraz zalecenia nefrologa, by ograniczyć niesteroidowe leki przeciwzapalne do dawek doraźnych, lekarz podstawowej opieki zdrowotnej zalecił wdrożenie morfiny o przedłużonym działaniu, w dawce początkowej 20 mg na dobę. Wobec niepełnej kontroli bólu [w skali *Numerical Rating Scale* (NRS): 6 w spoczynku, 8 podczas ruchu] chory ograniczył aktywność fizyczną. Jednocześnie obserwowano ponowne narastanie problemu zaparć. Lekarz prowadzący zdecydował o rezygnacji z morfiny, włączono fentanyl TTS w dawce stopniowo zwiększanej do 75 $\mu\text{g/h}$ co 3 doby. Uzyskano poprawę kontroli bólu w spoczynku (NRS 4), w ruchu nasilenie dolegliwości wahało się w granicach 7–8 według NRS. Pacjent nadal skarżył się na utrzymujące się poczucie pełności w jamie brzusznej oraz wrażenie niepełnego wypróżnienia. Powszechnie stosowane środki (błonnik, otręby, senes) nie przynosiły poprawy. Chory źle tolerował laktulozę (nudności) i wobec jej miernej skuteczności odmawiał przyjmowania leku. Trudności w defekacji wiązały się z koniecznością długotrwałego pozostawania w toalecie, co potęgowało dolegliwości bólowe uda.

Ze względu na zaawansowanie choroby lekarz onkolog zdecydował o skierowaniu pacjenta do domowej opieki hospicyjnej. W chwili objęcia opieką chory był w średnim stanie ogólnym, w pełnym kontakcie logicznym. Samodzielnie poruszał się po mieszkaniu, sam też decydował o przyjmowanych, licznych lekach. W codziennym funkcjonowaniu wspierała go żona. W jej ocenie kontrola dolegliwości bólowych nie była wystarczająca. Małżonka chorego uważała, że chory dyssymuluje, nie chcąc martwić najbliższych. Jednocześnie sądziła, że mąż zgłasza problem zaburzeń wydalania stolca („*Zamiast zgłaszać lekarzowi ból uda, mąż ciągle pyta o zaparcia, a przecież prawie nic nie je*”). Wobec wskazanego wyżej natężenia bólu (NRS 4 w spoczynku i 7 podczas poruszania się) oraz wrażenia znacznego dyskomfortu w jamie brzusznej (wzdęcia, okresowo bolesne rozpieranie)

lekarz hospicjum zdecydował o włączeniu preparatu złożonego oksykodonu z naloksonem w łącznej dawce odpowiednio 30 mg + 15 mg co 12 godzin. Odstawiono fentanyl TTS. Uzyskano istotne zmniejszenie objawów dyspeptycznych, ustąpienie nudności i zwiększenie częstości wypróżnień do 3 razy w tygodniu. Pacjent zgłaszał jednak brak poprawy w łagodzeniu bólu oraz okresowe nasilenie się dolegliwości. Zwiększono dawkę do 40 mg oksykodonu w połączeniu z 20 mg naloksonu co 12 godzin. Uzyskano zmniejszenie natężenia bólu do 1–2 w spoczynku i 4 NRS podczas ruchu oraz normalizację rytmu wypróżnień. W przypadku występującego 1–2 razy na dobę bólu przebijającego (NRS 6–7) stosowano oksykodon w formie roztworu doustnego. Pacjent uznawał dawkę 15 mg za skuteczną.

Obserwowano stały postęp choroby, konieczność pozostawania w łóżku z powodu stanu ogólnego, narastające osłabienie i zależność od opiekunów również co do podawanych leków.

W tym okresie stwierdzano przez kilka dni trudne do wyjaśnienia narastanie bólu, choć dotąd w spoczynku dolegliwości były dobrze kontrolowane. Odpowiedź znaleziono po rozmowie z żoną chorego. Niepewna co do przyjmowanych przez męża leków (jak wspomniano, pacjent kontrolował je wcześniej sam), znacznie ograniczyła dawkę zaleconego preparatu oksykodonu z naloksonem, kierując się ustąpieniem problemu zaparć („*a tego tu na zaparcia teraz nie podaję*”). Ponownie wyjaśniono żonie chorego wskazania do stosowania i konieczność regularnego stosowania analgetyku w zaleconej przez lekarza dawce. Nastąpiło znaczne złagodzenie dolegliwości bólowych. Pacjent zmarł w przebiegu zaawansowanego procesu nowotworowego z towarzyszącym wyniszczeniem. Dawka 40/20 mg oksykodonu z naloksonem co 12 godzin zapewniała dobrą kontrolę bólu do śmierci chorego.

Dyskusja

Łagodzenie dolegliwości bólowych stanowi jeden z podstawowych celów postępowania w opiece paliatywnej nad nieuleczalnie chorymi [2]. Przedmiotem uwagi pozostaje ustalenie przyczyny, rodzaju i nasilenia bólu oraz wdrożenie odpowiedniego postępowania [3]. Coraz szersze zastosowanie w leczeniu bólu przewlekłego znajdują leki trzeciego stopnia drabiny analgetycznej, w tym oksykodon [4–6]. Lek, podobnie jak inne silne opioidy, stosuje się w sytuacji braku efektu działania leków z pierwszego i drugiego stopnia, w nietolerancji leków z trzeciego stopnia oraz w rotacji opioidów [7]. Badania kliniczne wskazują na skuteczność oksykodonu w przypadku bólu trzewnego i somatycznego oraz w leczeniu bólu neuropatycznego [8–10]. Wyniki meta-analizy dokonanej przez Wang i wsp. potwierdzają dużą

skuteczność przeciwbólową oksykodonu w porównaniu z siarczanem kodeiny, tramadolem czy innymi silnymi opioidami [8].

Możliwości terapeutyczne są jednak często ograniczane przez działania niepożądane leków, w tym OIBD, występujące zarówno wśród leczonych z powodu bólu nowotworowego, jak i niezwiązanego z nowotworem [11]. Na występowanie zaparć mają wpływ również czynniki niezwiązane bezpośrednio z przyjmowanymi opioidami, m.in. (jak u prezentowanego chorego) schorzenia współistniejące, stosowane leki, zmniejszenie podaży płynów, nadużywanie środków przeczyszczających w przeszłości itd. Środki przeczyszczające przepisywane profilaktycznie i podczas terapii opioidami mogą poprawić pracę jelit. Niemniej jednak u znacznej liczby chorych nie uzyskuje się złagodzenia objawów OIBD ze względu na ich złożony charakter [11]. Poopiodowe zaburzenia funkcji jelit mogą wystąpić nawet u 65–85% osób leczonych opioidami, mimo że zdecydowana większość (80–90%) przyjmuje środki przeciw zaparciom [12, 13]. Ze względu na złożony charakter OIBD oraz czynniki „środowiskowe” (brak intymności, złe warunki higieniczne, poczucie skrępowania itd.) powszechnie stosowane środki przeczyszczające często nie przynoszą — jak w omawianym przypadku — oczekiwanego efektu [13]. W badaniu Papagallo i wsp. wśród chorych z bólem nowotworowym stwierdzono zaparcia (mniej niż 3 kompletne wypróżnienia w tygodniu) związane z przyjmowanymi opioidami u około 40% pacjentów (w porównaniu z 7,6% w grupie kontrolnej). Wśród tych, którzy wymagali stosowania leków przeczyszczających, tylko u 46% leczonych opioidami osiągnęto pożądany efekt leczenia zaparcia (84% w grupie kontrolnej) [11].

Podstawowe objawy OIBD nie przemijają, a wręcz narastają w miarę stosowania opioidów [4, 14]. Zaparcia, tworzenie suchych, twardych stolców, wzdęcia, skurczowe bóle brzucha, zgaga, nudności czy wymioty są często powodem stosowania zbyt małych dawek leków czy wręcz rezygnacji z leczenia [13, 15]. Obniżają komfort życia chorych, ich codzienną aktywność, zmniejszają skuteczność przeciwbólową analgetyków [11–13]. Co więcej, kurczowe bóle brzucha w nietolerancji związków antracenowych czy nudności i wzdęcia związane ze stosowaniem laktulozy mogą dodatkowo pogarszać jakość życia chorych.

Należy przypomnieć, że o zaparciach poopiodowych można mówić, gdy u pacjenta stosującego słaby lub silny opioid występuje zmniejszona częstość wypróżnień (poniżej 3 tygodniowo) lub chory zgłasza trudności w defekacji, uczucie niepełnego wypróżnienia, oddawanie stolca z wysiłkiem czy oddawanie twardego stolca. Pomocny w ocenie problemu może być tzw. *Bowel Function Index* (BFI) [14, 16, 17]. Występujące w ciągu minionych 7 dni trzy podstawowe parametry — trudność wypróżnienia, poczucie niepełnej defekacji, ocena nasilenia

zaparcia — oceniane są w skali od 0 do 100 (lub 0 do 10). Średni wynik powyżej 28,8 (odpowiednio powyżej 2,9) pozwala na rozpoznanie zaparcia [14, 18]. Ocena z wykorzystaniem BFI pozwala na potwierdzenie skuteczności preparatu złożonego oksykodonu z naloksonem w OIBD. Warto przypomnieć rezultaty badań Hermanns i wsp., w których wdrożenie leczenia bólu za pomocą połączenia oksykodonu z naloksonem spowodowało redukcję wartości BFI z $41,6 \pm 31,6$ do $16,5 \pm 19,6$ ($p < 0,001$) z jednoczesnym zwiększeniem szacowanej jakości życia o 47% [16].

Występowanie działań niepożądanych może być powodem decyzji o zamianie jednego opioidu na inny (rotacja opioidów). We wspomnianej pracy Wang i wsp. potwierdzono lepszą tolerancję oraz znacznie rzadsze występowanie nudności i zaparć wśród leczonych oksykodonem w porównaniu z pozostałymi grupami ($p = 0,01$) [8]. W badaniach Rosti i wsp. nad czynnikami predysponującymi do wystąpienia OIBD u chorych stosujących leczenie przeciwbólowe wykazano związek różnych opioidów z różnym ryzykiem pojawienia tych objawów. Z największą częstością zaparcia wiązano morfinę, najniższe ryzyko niosło ze sobą stosowanie oksykodonu i buprenorfiny TTS. Na występowanie OIBD istotny wpływ miało też współistnienie choroby nowotworowej, starszy wiek oraz stosowanie fentanylu [12].

Poszukiwania właściwych metod postępowania, opartych na mechanizmie powstawania OIBD, doprowadziły do wykorzystania połączenia silnego opioidu z antagonistą receptorów opioidowych w leczeniu bólu nowotworowego wśród chorych, u których występują zaparcia [11]. Nalokson wykazuje znacznie silniejsze powinowactwo do receptorów opioidowych w ścianie jelit niż oksykodon. Jego działanie obwodowe sprowadza się do poprawy funkcji jelit i złagodzenia problemu zaparcia. Nalokson zostaje przy tym prawie całkowicie eliminowany w wątrobie, podczas gdy oksykodon zostaje wchłaniany do krwioobiegu, a jego ośrodkowe działanie analgetyczne jest niezakłócone. Badania kliniczne potwierdzają, że nalokson nie zmniejsza skuteczności przeciwbólowej oksykodonu, zarówno w leczeniu bólu nowotworowego, jak i nienowotworowego [16, 17, 19, 20]. Związek oksykodonu z naloksonem pozostaje w tym mechanizmie skutecznym analgetykiem, wykazując jednocześnie istotny, korzystny wpływ na zapobieganie i leczenie OIBD [19–22]. Do podstawowych przeciwwskazań do stosowania oksykodonu/naloksonu należą zaburzenia czynności wątroby, kamica żółciowa, niedrożność porażenna przewodu pokarmowego, inne obturacyjne i zapalne schorzenia jelit, zapalenie trzustki, biegunka, nadwrażliwość na składniki preparatu. Konieczny jest właściwy dobór dawki leku. W prezentowanym przypadku oszacowana dawka początkowa okazała się nie w pełni skuteczna (być może w związku z niewystarczającym efektem przeciwbólowym fentanylu TTS). Dobrą kontrolę osiągnięto

po wdrożeniu dawki dobowej preparatu 80 + 40 mg oraz 15–30 mg roztworu oksykodonu w bólu przebiegającym. Chory, według własnej oceny, nie wymagał większej łącznej dawki oksykodonu, choć istniała taka możliwość. Warto przypomnieć, że maksymalna dawka dobowo złożonego preparatu oksykodonu z naloksonem to 160/80 mg na dobę.

Podsumowanie

Leczenie bólu z wykorzystaniem preparatów łączących oksykodon z antagonistą receptorów opioidowych zapewnia chorym zmniejszenie dolegliwości bólowych z jednoczesnym zapobieganiem lub łagodzeniem objawów OIBD. Poprawia nie tylko fizyczną kondycję chorego, ale również jego stan psychiczny, kontakty z otoczeniem, pozwala uczestniczyć w życiu najbliższych [8]. Preparat złożony oksykodonu z naloksonem, pozostając skutecznym analgetykiem, zapewnia redukcję zaparć i innych objawów dyspeptycznych, wpływa na poprawę jakości życia chorych.

Piśmiennictwo

- Ciałkowska-Rysz A., Dzierżanowski T. Podstawowe zasady farmakoterapii bólu u chorych na nowotwory i inne przewlekłe, postępujące, zagrażające życiu choroby. *Med. Palliat.* 2014; 6: 1–6.
- Breivik H., Collet B., Ventafridda V. i wsp. Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur. J. Pain* 2006; 10: 287–333. Epub 2005 Aug 10.
- Serlin R.C., Mendoza T.R., Nakamura Y. i wsp. When is cancer pain mild, moderate or severe? Grading pain severity by its interference with function. *Pain* 1995; 61: 277–284.
- Caraceni A., Hanks G., Kaasa S. i wsp. European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012; 13: e58–e68. Epub 2912/02/04.
- van den Beuken-van Everdingen M.H., de Rijke J.M., Kessels A.G. i wsp. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann. Oncol.* 2007; 18: 1437–1449. Epub 2007 Mar 12.
- Gardiner C., Gott M., Ingleton C. i wsp. Attitudes of healthcare professionals to opioid prescribing in end of life care: a qualitative focus group study. *J. Pain Symptom Manage.* 2012; 44: 206–214.
- Coluzzi F., Mattia C. Oxycodone. Pharmacological profile and clinical data in chronic pain management. *Minerva Anesthesiol.* 2005; 71: 451–460.
- Wang Y.M., Liu Z.W., Liu J.L., Zhang L. Efficacy and tolerability of oxycodone in moderate-severe cancer-related pain: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp. Ther. Med.* 2012; 4: 249–254. Epub 2010 May 10.
- Zacny J.P., Sandra Gutierrez S. Characterizing the subjective, psychomotor, and physiological effects of oral oxycodone in non-drug-abusing volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170: 242–254. Epub 2003 Aug 29.
- Gimbel J.S., Richards P., Portenoy R.K. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003; 25; 60: 927–934.
- Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am. J. Surg.* 2001; 182 (5A Supl.): 11S–18S.
- Rosti G., Gatti A., Costantini A., Sabato A.F., Zucco F. Opioid-related bowel dysfunction: prevalence and identification of predictive factors in a large sample of Italian patients on chronic treatment. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2010; 14: 1045–1050.
- Panchal S.J., Müller-Schwefe P., Wurzelmann J.I. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int. J. Clin. Pract.* 2007; 61: 1181–1187. Epub 2007 May 4.
- Ueberall M.A., Müller-Lissner S., Buschmann-Kramm C., Bosse B. The Bowel Function Index for evaluating constipation in pain patients: definition of a reference range for a non-constipated population of pain patients. *J. Int. Med. Res.* 2011; 39: 41–50.
- Melzack R., Wall P.D. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971–979.
- Hermanns K., Junker U., Nolte T. Prolonged-release oxycodone/naloxone in the treatment of neuropathic pain — results from a large observational study. *Expert Opin. Pharmacother.* 2012; 13: 299–311. doi: 10.1517/14656566.2012.648615. Epub 2012 Jan 6.
- Schutter U., Grunert S., Meyer C., Schmidt T., Nolte T. Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26: 1377–1387. doi: 10.1185/03007991003787318.
- Abramowitz L., Béziaud N., Caussé C., Chuberre B., Allaert F.A., Perrot S. Further validation of the psychometric properties of the Bowel Function Index for evaluating opioid-induced constipation (OIC). *J. Med. Econ.* 2013; 16: 1434–1441. Epub 2013 Oct 24.
- Ahmedzai S.H. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat. Med.* 2012; 26: 50–60.
- Ahmedzai S.H., Leppert W., Janecki M. i wsp. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. *Support Care Cancer* 2015; 23: 823–830. doi: 10.1007/s00520-014-2435-5.
- Sandner-Kiesling A., Leyendecker P., Hopp M. i wsp. Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain. *Int. J. Clin. Pract.* 2010; 64: 763–774. doi: 10.1111/j.1742-1241.2010.02360.x.
- Löwenstein O., Leyendecker P., Lux E.A. i wsp. Efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of moderate/severe chronic non-malignant pain: results of a prospectively designed pooled analysis of two randomised, double-blind clinical trials. *BMC Clin. Pharmacol.* 2010; 10: 12. doi: 10.1186/1472-6904-10-12.