

Jarosław Woron

Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, UJ CM Kraków
Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii, UJ CM Kraków

Za i przeciw połączeniu agonisty i antagonisty opioidowego w leczeniu bólu — punkt widzenia farmakologa klinicznego

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2012; 6, 2: 54–56

Połączenie opioidowych leków przeciwbólowych z antagonistami receptora opioidowego jest na chwilę obecną najskuteczniejszą metodą prewencji zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego, które indukowane są przez opioidowe leki przeciwbólowe (OLP, *opioid induced bowel dysfunction*).

Zlecając pacjentowi OLP należy się liczyć z możliwością wystąpienia objawów niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, a w szczególności z występowaniem nudności, wymiotów, bólów brzucha oraz zaparc. Według różnych statystyk u pacjentów przyjmujących OLP, aż w 70–100% przypadków dochodzi do wystąpienia zaparcia, które z jednej strony znacząco upośledza komfort życia pacjenta, z drugiej niejednokrotnie uniemożliwia osiągnięcie skutecznej dawki analgetycznej i pogarsza *compliance* pacjenta [1, 2]. Zaparcie występujące u pacjentów leczonych opioidami powoduje oddawanie ze znacznym wysiłkiem twardego stolca z towarzyszącym poczuciem niepełnego wypróżnienia, zbyt małą częstością, a nawet całkowity brak wypróżnień [3].

Zaparcie jest najbardziej dolegliwym objawem ubocznym w obrębie OLP, które wynika z farmakodynamicznego mechanizmu ich działania, na które nie obserwuje się zjawiska tolerancji. Do grup ryzyka wystąpienia tego powikłania należą pacjenci leczeni opioidami: w podeszłym wieku, stosujący po-

lifarmakoterapię z użyciem leków, które zaburzają perystaltykę przewodu pokarmowego oraz pacjenci w terminalnym okresie choroby nowotworowej.

Perystaltyka przewodu pokarmowego jest regulowana przez ośrodkowy układ nerwowy, układ nerwowy jelita, a także wydzielane do przewodu pokarmowego hormony wpływające na różne receptory [1, 4]. Opioidowe leki przeciwbólowe, oddziałując na receptory opioidowe typu mi i kappa zlokalizowane w mięśniówce oraz splotach mięśniówki, w splocie podśluzówkowym jelita cienkiego i grubego oraz modulując funkcje receptorów opioidowych na poziomie rdzenia kręgowego, zarówno spowalniają perystaltykę, jak i wpływają na funkcje wydzielnicze przewodu pokarmowego, co dodatkowo potęguje zaburzenia perystaltyki [5].

W tabeli 1 zebrano dane dotyczące wpływu OLP na poszczególne poziomy przewodu pokarmowego wraz z opisem konsekwencji klinicznych tego wpływu.

Oprócz opisanych w tabeli 1 skutków działania OLP, dochodzi dodatkowo do zahamowania wydzielania acetylocholino z *plexus myentericus*, relaksacji mięśniówki gładkiej, zmniejszenia wydzielania trzustkowego oraz zmniejszenia wydzielania żółci, co dodatkowo potęguje zaburzenia perystaltyki przewodu pokarmowego [1, 6].

Adres do korespondencji: dr n. med. Jarosław Woron
Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej UJ CM
ul. Śniadeckich 10, 31–531 Kraków
e-mail: j.woron@medi-pharm.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2012; 6, 2, 54–56
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

Tabela 1. Działanie opioidowych leków przeciwbólowych (OLP) na przewód pokarmowy

Poziom układu pokarmowego	Konsekwencja wpływu OLP
Żołądek	Zahamowanie aktywności propulsywnej, wydłużenie czasu opróżniania żołądka, zmniejszenie wydzielania żołądkowego
Jelito cienkie	Hamowanie skurczów propulsywnych, zwiększenie wchłaniania wody ze światła jelita, wydłużenie czasu pasażu
Jelito grube	Zahamowanie perystaltyki, wzrost napięcia zwieracza odbytu, zmniejszenie wrażliwości odbytnicy na rozciąganie, zwiększenie wchłaniania wody, wydłużenie czasu pasażu

W przypadku zaparć indukowanych przez OLP stosowane leczenie objawowe jest mało skuteczne, natomiast zmiana stylu życia oraz zmiana diety — często niemożliwe. Jest to szczególnie trudne u pacjentów paliatywnych, których zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego zostały spowodowane leczeniem onkologicznym, jak również mogą być potęgowane stosowanym leczeniem objawowym [7]. I tak zaparcia po opioidach występują częściej u pacjentów, którzy są lub byli leczeni winkrystyną, winblastyną, pochodnymi platyny, taksanami oraz talidomidem. Mogą być nasilane przez równoczesne podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, leków antycholinergicznymi, leków przeciwdrgawkowych wykorzystywanych jako koanalgetyki, a także setronów stosowanych w objawowym leczeniu nudności i wymiotów [4].

W przypadku rozpoczęcia terapii OLP zaleca się wdrożenie profilaktyki przeciw zaparciom, jednak im dłużej trwa leczenie opioidami tym coraz mniej skuteczne stają się leki przeczyszczające — stosowane długotrwale mogą powodować zjawisko przyzwyczajenia, co zmusza do zwiększania dawki dla osiągnięcia optymalnego efektu przeczyszczającego. Co więcej, same leki przeczyszczające mogą indukować objawy uboczne pod postacią bólów, wzdęć oraz jako efekt z odbicia mogą powodować zaburzenia perystaltyki przewodu pokarmowego, nasilając zaparcia [6].

Z punktu widzenia patomechanizmu zaparć najskuteczniejszą metodą prewencji, jak i zmniejszenia nasilenia, jest podawanie OLP z antagonistą receptorów opioidowych, jakim jest nalokson. Obecnie na rynku farmaceutycznym dostępne jest połączenie oksykodonu z naloksonem w stosunku 2:1 do podawania doustnego, pod nazwą Targin.

W działaniu tego złożonego leku wykorzystuje się różnice w biodostępności oksykodonu i naloksonu. O ile biodostępność oksykodonu po podaniu doustnym przekracza 80%, o tyle biodostępność naloksonu wynosi poniżej 2% podanej dawki [7]. Niska dostępność naloksonu po podaniu doustnym wynika przede wszystkim z faktu pierwszego przej-

ścia i metabolizmu wątrobowego (głównie glukuronizacji). Dostępność systemowa doustnej dawki terapeutycznej naloksonu jest pomijalna i działa on prawie wyłącznie na receptory opioidowe w przewodzie pokarmowym [1, 8].

Należy uznać nalokson za substancję optymalną do redukcji zaparć po opioidach również ze względu na wysokie powinowactwo do receptorów opioidowych oraz brak zdolności do ich stymulacji [9].

Połączenie oksykodonu z naloksonem wydaje się optymalnym połączeniem również z uwagi na fakt, że oksykodon w mniejszym stopniu od czystych agonistów receptora opioidowego typu mi powoduje zaparcia. Natomiast nalokson nie antagonizuje ośrodkowego efektu oksykodonu ze względu na wzmożony (> 97%) metabolizm w wątrobie. Dodatkowo warto podkreślić, że nalokson w minimalnym stopniu penetruje przez barierę krew–mózg.

Wysoką skutecznością przeciwbólową Targinu (oksykodon/nalokson) wykazano zarówno u pacjentów z bólem towarzyszącym chorobie nienowotworowej, jak i u tych z bólem nowotworowym [1, 10].

Analizując dane kliniczne dotyczące skuteczności połączenia agonisty — oksykodonu i antagonisty receptora opioidowego — naloksonu, trudno doszukiwać się argumentów przeciw takiemu połączeniu. Natomiast przekonując do zastosowania takiego połączenia, należy podkreślić, że:

- w sposób komplementarny do patomechanizmu ogranicza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego,
- nie antagonizuje działania przeciwbólowego oksykodonu,
- różnice w biodostępności oksykodonu i naloksonu powodują potencjalizację efektu farmakologicznego ograniczając równocześnie ryzyko występowania działań niepożądanych [11].

Piśmiennictwo:

1. Fallon M.T. Constipation in cancer patients — prevalence, pathogenesis and cost-related issue. *Eur. J. Pain* 1999; 3 (supl.): 3–7.
2. Ahmedzai S.H, Nauck F, Bar-Sela G. i wsp. 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, *Palliative Medicine* 2011. doi: 10.1177/0269216311418869.
3. Beaulieu P., Lussier D., Porecca F. i wsp. *Pharmacology of Pain*. IASP Press, Seattle 2010.
 4. Dipiro J.T., Talbert R.L., Mee G.C. i wsp. *Pharmacotherapy*, McGrawHill, New York 2011.
 5. Reimer K., Hopp M., Zenz M. i wsp. Meeting the challenges of opioid-induced constipation in chronic pain management — a novel approach. *Pharmacology* 2009; 83: 10–17.
 6. Larkin P.J., Sykes N.P., Ceteno C. i wsp. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat. Med.* 2008; 22: 796–807.
 7. Smith K., Hopp M., Anderson B.J. i wsp. Single and multiple dose pharmacokinetics evaluation of oxycodone and naloxone in an opioid agonist/antagonist prolonged release combination in healthy adult volunteers. *Clin. Therap.* 2008; 30: 2051–2068.
 8. Mancini I., Bruera E. Constipation in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 1998; 6: 356–364.
 9. Mueller-Lissner S. Fixed combination of oxycodone with naloxone: a new way to prevent and treat opioid-induced constipation. *Adv. Ther.* 2010; 27: 581–590.
 10. Simpson K., Leyendecker P., Hopp M. i wsp. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe non-cancer pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 3503–3512.
 11. Smith K., Hopp M., Mundin G. i wsp. Naloxone as part of a prolonged release oxycodone/naloxone combination reduces oxycodone-induced slowing of gastrointestinal transit in healthy volunteers. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2011; 20: 427–439.