

Wojciech Leppert

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Skuteczność i tolerancja oksykodonu/ naloksonu w leczeniu chorych z bólem przewlekłym i zaburzeniami jelitowymi w świetle wyników badań klinicznych

Streszczenie

Opioidy, oprócz skutecznej analgezji, powodują liczne działania niepożądane, spośród których często występują zaburzenia czynności przewodu pokarmowego, określane jako poopiodowe zaburzenia jelitowe (OIBD, *opioid-induced bowel dysfunction*). Do najczęstszych objawów tych zaburzeń należą: suchość w jamie ustnej, nudności, wymioty, zastój treści żołądkowej, wzdęcia, bóle brzucha i objawy towarzyszące zaparciu stolca. W leczeniu OIBD najczęściej są stosowane tradycyjne leki przeczyszczające i prokinetyczne, jednak postępowanie takie cechuje ograniczona skuteczność i działania niepożądane. Leczenie celowane OIBD polega na stosowaniu połączenia agonisty z antagonistą receptorów opioidowych lub podaniu antagonisty receptorów opioidowych o działaniu wyłącznie obwodowym (metylnaltrekson).

Połączenie oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu z naloksonem o przedłużonym uwalnianiu (OXN) w jednej tabletkie, w proporcji 2:1, zapewnia skuteczną analgezję z ograniczonymi działaniami niepożądanymi, w zakresie wpływu na czynność jelit. Oksykodon należy do opioidów III stopnia drabiny analgetycznej Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) i jest stosowany u chorych, którzy nie uzyskali skutecznej analgezji podczas leczenia analgetykami nieopiodowymi i/lub „słabymi” opioidami bądź w rotacji opioidowej, przy braku efektu przeciwbólowego i/lub nasilonych działaniach niepożądanych innych „silnych” opioidów. Nalokson jest antagonistą receptorów opioidowych, który w porównaniu do oksykodonu wykazuje większe powinowactwo do receptorów opioidowych ściany przewodu pokarmowego i podlega niemal całkowitemu unieczynnieniu w wątrobie po podaniu drogą doustną.

W badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego i w przebiegu choroby nowotworowej wykazano, iż OXN w zakresie dawek dobowych do 80 mg/40 mg zapewnia podobny poziom analgezji i istotnie poprawia czynność jelit w porównaniu z oksykodonom podawanym samodzielnie. Oksykodon/nalokson stosowany w leczeniu bólu przewlekłego u chorych wymagających podawania opioidów zapobiega i zmniejsza objawy związane z OIBD.

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 1: 49–58

Słowa kluczowe: antagonisty receptorów opioidowych, ból, oksykodon/nalokson, poopiodowe zaburzenia jelitowe, zaparcie stolca wywołane opioidami

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Wojciech Leppert
Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Osiedle Rusa 25A, 61-245 Poznań
tel. i faks: 61 8738 303, e-mail: wojciechleppert@wp.pl



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2014; 8, 1, 49–58
Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

Wstęp: Poopiodowe zaburzenia jelitowe

Analgetyki opioidowe powodują oprócz analgezji wiele działań niepożądanych. Szczególnie istotny z praktycznego punktu widzenia jest zespół objawów związanych z wpływem opioidów na czynność przewodu pokarmowego, nazywany poopiodowym zaburzeniem jelitowym (OIBD, *opioid-induced bowel dysfunction*). Zaburzenia te są zazwyczaj kojarzone z grupą objawów związanych z zaparciem stolca wywołanym opioidami (OIC, *opioid-induced constipation*). Rzeczywiście, objawy wywołane trudnościami w wypróżnieniu stanowią częstą manifestację negatywnego wpływu opioidów na czynność przewodu pokarmowego. Zaburzenia OIBD obejmują także inne dokuczliwe objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak suchość w jamie ustnej, jadłowstręt, refluks żołądkowo-przełykowy (uczucie pieczenia w przełyku), nudności, wymioty, bóle brzucha, wzdęcia, bolesne oddawanie gazów i objawy związane z zaparciami (oddawanie stolca twardego i z wysiłkiem, bolesne, rzadkie oddawanie stolca, uczucie niepełnego wypróżnienia i objawy związane z biegunką rzekomą, np. parcie na stolec, luźne i częste wypróżnienia, ból w okolicy odbytu) (tab. 1) [1]. Konieczna jest więc kompleksowa ocena pacjentów z OIBD celem zastosowania właściwego i skutecznego leczenia [2].

Leczenie OIBD stanowi często trudny problem kliniczny. Do niedawna postępowanie ograniczano do leczenia (bądź zapobiegania) głównie objawów

zaparcia stolca poprzez podawanie preparatów z różnych grup środków przeczyszczających [3]. Niestety, postępowanie to często jest nieskuteczne i może się wiązać z wystąpieniem działań niepożądanych [4]. Praktycznym problemem jest również konieczność długotrwałego stosowania środków przeczyszczających, które są przeznaczone do leczenia krótkotrwałego. Niektóre leki prokinetyczne ze względu na ryzyko licznych działań niepożądanych są obecnie zalecane do krótkotrwałej terapii, na przykład metoklopramid. Nadzieję budzą nowsze leki prokinetyczne, które cechuje lepsza tolerancja i szerszy profil bezpieczeństwa, na przykład itopryd, prukalopryd czy lubiproston, które wywierają wpływ prokinetyczny na cały przewód pokarmowy i w przeciwieństwie do cisapridu czy tegaserodu nie zwiększają istotnie ryzyka kardiotoksyczności. Problemem pozostaje ograniczona liczba badań dotyczących nowych prokinetyków, przeprowadzonych w grupie chorych leczonych opioidami, i dość wysoka cena.

U niektórych chorych pomocna może być rotacja opioidów hydrofilnych (morfina, oksykodon, hydromorfon) na leki lipofilne, głównie podawane drogą przekąsorną (fentanyl, buprenorfina), rzadziej doustną (metadon), które wykazują mniejszy wpływ na receptory opioidowe zlokalizowane w przewodzie pokarmowym. Podobnych efektów klinicznych można oczekiwać po zastosowaniu tapentadolu. Choć postępowanie takie uzasadniają wyniki niektórych badań klinicznych przeprowadzonych w dużych badaniach obserwacyjnych, to objawy OIBD dotyczą chorych

Tabela 1. Mechanizmy i objawy kliniczne poopiodowych zaburzeń jelitowych (zmodyfikowano wg [1])

Mechanizmy	Objawy kliniczne
Zmniejszone wytwarzanie śliny	Suchość w jamie ustnej
Zaburzenia kurczliwości zwieracza dolnego przełyku	Refluks żołądkowo-przełykowy, dysfagia
Zmniejszenie wydzielania soku żołądkowego, zwolnienie opróżniania i perystaltyki żołądka	Opóźnione wchłanianie leków, dyskomfort w nadbrzuszu
Zwężenie zwieracza Oddiego	Kolka żółciowa, dyskomfort i ból w nadbrzuszu
Zmniejszone wydzielanie soku jelitowego, trzustkowego i żółci	Twarde i suche stolce
Zaburzone wydzielanie i wchłanianie płynów	Zaparcie stolca
Zwiększona amplituda niepropulsywnego, segmentowego kurczu jelit	Bolesne kurcze w jamie brzusznej, zatrzymanie zawartości jelit, twarde, suchy stolec
Zaburzenia perystaltyki jelit, zwiększenie napięcia spoczynkowego mięśniówki okrężnej jelita cienkiego i grubego, zaburzenia czynności zwieraczy	Wzmoczony wysiłek podczas defekacji, niepełne wypróżnienie, wzdęcia, rozszerzenie brzucha, zaparcie
Zwiększone napięcie zwieracza odbytu i zaburzony oddech rozluźnienia podczas rozszerzenia odbytu	Zaburzone wypróżnienie
Zaburzona perystaltyka jelit, zwiększona fermentacja	Przewlekły ból trzewny
Ośrodkowe efekty opioidów, hiperalgezia wywołana opioidami	Nudności i wymioty, ból neuropatyczny

leczonych różnymi opioidami, także lipofilnymi, podawanymi drogą transdermalną [5].

Leczenie przyczynowe poopoidowych zaburzeń jelitowych

Wymienione wyżej grupy leków nie pozwalają na leczenie przyczynowe, które powinno uwzględniać wpływ opioidów na receptory opioidowe, głównie te zlokalizowane w ścianie przewodu pokarmowego, prawdopodobnie w mniejszym stopniu w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), choć zagadnienie to, zwłaszcza u ludzi, nie zostało jednoznacznie wyjaśnione. Nowsze metody terapii obejmują stosowanie antagonistów opioidowych o działaniu wyłącznie obwodowym — jedynym zarejestrowanym lekiem z tej grupy, przeznaczonym do stosowania w opiece paliatywnej, jest metylnaltrekson. Drugą metodę postępowania u chorych z objawami OIBD stanowi zastosowanie połączenia agonisty z antagonistą receptorów opioidowych.

Skuteczność stosowania metylnaltreksonu u chorych z OIC, które nie odpowiada na tradycyjne leczenie środkami przeczyszczającymi, jest oceniana na 50–60% i nie wiąże się z pogorszeniem analgezji. Metylnaltrekson jest podawany jednorazowo lub co drugi dzień, w postaci iniekcji podskórnej, w dawce 8–12 mg, zależnie od masy ciała chorych [6]. Najczęstsze działania niepożądane dotyczą okresu defekacji i obejmują bóle brzucha, nudności i biegunkę [7].

Jak dotąd rola metylnaltreksonu u chorych z OIC w opiece paliatywnej nie została zdefiniowana z powodu doniesień dotyczących kilku chorych, u których stwierdzono schorzenia współistniejące przewodu pokarmowego i u których po podaniu metylnaltreksonu wystąpiły objawy perforacji przewodu pokarmowego [8]. Do tej pory zagadnienie to nie zostało jednoznacznie wyjaśnione w kontrolowanych badaniach klinicznych. W Stanach Zjednoczonych stwierdzono, że w wielu przypadkach stosowanie metylnaltreksonu było niezgodne z zaleceniami ChPL (Charakterystyka Produktu Leczniczego) [9]. Prawdopodobnie chorzy na nowotwory zlokalizowane w obrębie przewodu pokarmowego stanowią grupę pacjentów o zwiększonym ryzyku wystąpienia perforacji, choć jak wspomniano, zagadnienie to do chwili obecnej nie było przedmiotem kontrolowanych badań klinicznych.

Praktycznym problemem dla klinicystów może być również wystąpienie bólu brzucha po podaniu metylnaltreksonu, który najczęściej jest związany z defekacją, ale może być również, przynajmniej potencjalnie, także pierwszym objawem poważnych powikłań, na przykład perforacji przewodu pokarmowego. Przeciwwskazania do stosowania metylnaltreksonu to: ostre

schorzenia jamy brzusznej, niedrożność przewodu pokarmowego, biegunka, nasilone bóle brzucha i objawy alergii na lek oraz składniki preparatu. Obecnie są kontynuowane badania kliniczne III fazy nowszych preparatów antagonistów receptorów opioidowych o działaniu wyłącznie obwodowym, podawanych drogą doustną, takimi jak naloksegol [10].

Oksykodon/nalokson

Nowoczesne podejście do OIBD u pacjentów wymagających podawania „silnych” opioidów z powodu od umiarkowanego do silnego bólu polega na zastosowaniu opioidowego leku przeciwbólowego wraz z antagonistą receptora opioidowego. Preparat doustny oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu (PR, *prolonged release*) i naloksonu o przedłużonym uwalnianiu (OXN) łączy oba leki w jednej tabletkie. Optymalny stosunek oksykodonu PR do naloksonu PR wynosi 2:1, co wykazano w badaniach klinicznych II fazy, w których obserwowano skuteczne działanie przeciwbólowe i poprawę czynności jelit, przy dobrej tolerancji leczenia, u pacjentów z bólem przewlekłym o silnym natężeniu [11, 12]. Preparat OXN jest zarejestrowany dla wskazania silnego bólu, który może być skutecznie leczony jedynie opioidowymi lekami przeciwbólowymi — nalokson przeciwdziała rozwojowi OIBD poprzez hamowanie wpływu oksykodonu na receptory opioidowe w ścianie jelita [13], a oksykodon zapewnia skuteczną analgezję [14]. Przeciwwskazania do stosowania OXN obejmują: niedrożność jelit, ostre schorzenia jamy brzusznej, biegunkę, alergię na lek [15]. Preparat OXN jest dostępny w opakowaniach zawierających 30 tabletek, w dawkach 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg i 40 mg/20 mg oksykodonu PR/naloksonu PR.

Po podaniu drogą doustną oksykodon wykazuje wysoką biodostępność (60–87%) i zapewnia skuteczne działanie przeciwbólowe. Jest metabolizowany głównie w wątrobie, do nieaktywnego noroksykodonu przez enzym CYP3A4 i, w mniejszym stopniu, do aktywnego oksymorfonu drogą enzymu CYP2D6. Zarówno noroksykodon, jak i oksymorfon są następnie przekształcane do noroksymorfonu, odpowiednio przez CYP2D6 i CYP3A4 [16]. Należy zwrócić uwagę na możliwość interakcji farmakokinetycznych, szczególnie u chorych przyjmujących jednocześnie leki hamujące, zarówno CYP2D6 i CYP3A4.

Nalokson, w przeciwieństwie do oksykodonu, podlega w bardzo dużym stopniu (97%) metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie, z tworzeniem znacznych ilości naloksono-3-glukuronidu, i wykazuje niską biodostępność po podaniu drogą doustną (< 3%), co powoduje, iż podawany drogą doustną w jednej ta-

bletce z oksykodonom nie odwraca przeciwbólowego działania oksykodonu i nie wywołuje objawów odstawienia opioidów ani osłabienia analgezji. W badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników podanie pojedynczej dawki OXN 20 mg/10 mg spowodowało znaczne skrócenie (o 2,1 godz., $p = 0,0376$) czas pasażu jelitowego w porównaniu z taką samą dawką oksykodonu PR 20 mg podanego samodzielnie [17].

Nalokson wykazuje większe powinowactwo do receptorów opioidowych, głównie μ , w porównaniu do agonistów receptorów opioidowych, także oksykodonu [13]. Istnieje klinicznie zaobserwowana różnica pomiędzy preparatami naloksonu o natychmiastowym uwalnianiu (IR, *immediate release*) a preparatami typu PR. Podobnie jak nalokson podawany drogą pozajelitową (dożylną i podskórną), tak i nalokson IR stosowany drogą doustną może pogorszyć efekt przeciwbólowy lub wywoływać objawy odstawienia opioidów [18]. Nalokson PR podawany drogą doustną zapewnia ciągłe wiązanie z receptorami opioidowymi w jelicie i zapobiega nasyceniu układu enzymatycznego wątroby, odpowiedzialnego za metabolizm naloksonu, dzięki czemu ryzyko antagonizmu opioidów w OUN jest nieistotne klinicznie.

Efekty podawanego drogą doustną naloksonu zależą od prawidłowej czynności wątroby, dlatego należy dokładnie rozważyć ewentualny wpływ zaburzeń czynności wątroby; nie zaleca się stosowania OXN u pacjentów z niewydolnością wątroby [19]. Badania farmakokinetyczne pojedynczych i wielokrotnych dawek, przeprowadzone na zdrowych osobach dorosłych, wykazały biorównoważność preparatu złożonego OXN względem oksykodonu PR i naloksonu PR podawanych samodzielnie. Wykazano również brak niekorzystnych oddziaływań pomiędzy oksykodonom PR i naloksonem PR w preparacie złożonym, co oznacza, że dostępność biologiczna każdego ze związków nie ulega zmianie [20].

Początkowa dawka OXN u pacjentów nieleczonych wcześniej opioidami wynosi 5 mg/2,5 mg lub 10 mg/5 mg i podawana jest dwa razy dziennie, co 12 godzin. Pacjentom niereagującym na „słabe” opioidy (tramadol, kodeina, dihydrokodeina) zazwyczaj podaje się dawki początkowe OXN 10 mg/5 mg lub 20 mg/10 mg dwa razy na dobę. Przy dokonywaniu zamiany z innych „silnych” opioidów na OXN dawki początkowe są ustalane indywidualnie, w zależności od dawki podawanego uprzednio opioidu, efektu przeciwbólowego, działań niepożądanych i chorób współistniejących. Maksymalna zalecana dawka dobową OXN wynosi 80 mg/40 mg (w badaniach klinicznych z powodzeniem stosowano także większe dawki dobowe leku — do 120 mg/60 mg). U chorych z zaburzeniami czynności nerek należy zmniejszyć dawkę OXN; u pacjentów

z niewydolnością nerek należy rozważyć podawanie innych opioidów, takich jak buprenorfina, fentanyl bądź metadon. Przy braku skuteczności analgetycznej aktualnej maksymalnej dawki dobowej OXN (80 mg/40 mg) możliwe jest „domiareczkowanie” oksykodonom podawanym samodzielnie lub zamiana na inny „silny” opioid. Należy jednak brać pod uwagę, że po zakończeniu leczenia OXN i zamianie na inny opioid czynność jelit może ulec istotnemu pogorszeniu [15].

Działania niepożądane OXN są podobne do oksykodonu PR podawanego samodzielnie; częstość występowania biegunki jest nieco większa podczas leczenia OXN w porównaniu z oksykodonom PR (5,2% vs 2,6%) [21]. Preparat OXN rzadziej powoduje nudności (6,3% vs 10,5%), wymioty (1,3% vs 4,3%), bóle brzucha (1,3% vs 4,3%) i niestrawność (0,6% vs 2,5%) w porównaniu z oksykodonom PR [22]. Powyższe różnice prawdopodobnie są związane z wpływem antagonistycznym naloksonu na receptory opioidowe żołądka i jelit [23] i z własnościami prokinetycznymi leku [24].

Przegląd badań klinicznych oksykodonu/ naloksonu

Chorzy z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego

Meissner i wsp. [11] przeprowadzili randomizowane, podwójnie zaślepione badanie, w którym ocenili skuteczność analgetyczną i wpływ leczenia OXN na OIBD, a także ustalili optymalną proporcję oksykodonu do naloksonu. W sumie 202 chorych z bólem przewlekłym, głównie nienowotworowym (2,5% pacjentów z bólem związanym z chorobą nowotworową) i stałą dawką oksykodonu (40, 60 lub 80 mg/dobę), poddano randomizacji do grup otrzymujących 10, 20 lub 40 mg/dobę naloksonu PR lub placebo. Po 4 tygodniach leczenia podtrzymującego chorzy otrzymywali wyłącznie oksykodon PR przez okres 2 tygodni. Natężenie bólu oceniano według skali numerycznej (NRS, *numerical rating scale*), a czynność jelit według indeksu BFI (*bowel function index*). Nie zaobserwowano pogorszenia analgezji w czasie leczenia naloksonem PR, natomiast czynność jelit poprawiała się wraz ze wzrostem dawki naloksonu PR — przed randomizacją średnie wartości BFI wynosiły odpowiednio 48,0, 52,8, 49,4 i 46,2 w grupie otrzymującej placebo oraz w grupie z 10 mg, 20 mg i 40 mg naloksonu PR, a pod koniec fazy podtrzymującej odpowiednio 45,4, 40,3, 31,3 i 26,1 ($p < 0,05$ dla 20 mg i 40 mg naloksonu PR vs placebo). Obserwowano poprawę w zakresie czynności jelit w miarę zmniejszania proporcji oksykodonu/naloksonu, uzyskując plateau dla proporcji 2:1 o efekcie około 50-procentowo większym niż dla proporcji 4:1. Nie

obserwowano utraty analgezji po włączeniu naloksonu PR. Dodanie naloksonu PR podawanego doustnie znacznie zmniejszyło OIBD u chorych z bólem przewlekłym leczonych oksykodonom PR. Nalokson w zakresie dawek od 20 mg do 40 mg poprawił czynność jelit w porównaniu do placebo ($p < 0,05$). Połączenie było dobrze tolerowane bez niespodziewanych działań niepożądanych. Trend większego nasilenia biegunki obserwowano przy większych dawkach naloksonu. Proporcję 2:1 oksykodonu/naloksonu uznano za najbardziej właściwą.

Nadstawek i wsp. [12] przeprowadzili badanie, w którym chorzy ocenili skuteczność i tolerancję oksykodonu PR z naloksonem PR, podawanych drogą doustną. Chorych (202 osoby) z bólem nienowotworowym i nowotworowym, którzy otrzymywali stałą dawkę oksykodonu PR (40, 60 lub 80 mg/dobę), randomizowano do grup, które otrzymywały odpowiednio 10, 20, 40 mg naloksonu PR lub placebo. Po 4 tygodniach leczenia podtrzymującego chorzy otrzymywali leczenie oksykodonom PR przez okres 2 tygodni. Bardzo dobrą i dobrą skuteczność obserwowano u 50%, 67,4% i 72,5% chorych w grupach otrzymujących odpowiednio 10 mg, 20 mg i 40 mg naloksonu PR w porównaniu do 43,5% chorych w grupie leczonej placebo. Tolerancję leczenia jako dobrą lub bardzo dobrą oceniło 83,3%, 79,1% i 82,5% pacjentów w grupie otrzymującej odpowiednio 10 mg, 20 mg i 40 mg/dobę naloksonu PR w porównaniu do 71,7% chorych w grupie otrzymującej placebo. Faza podtrzymująca leczenia była preferowana przez pacjentów w grupie leczonej naloksonem PR. Skuteczność proporcji 2:1 dawek oksykodonu do naloksonu jako dobrą lub bardzo dobrą oceniło 70,4% pacjentów w porównaniu do 43,5% chorych leczonych placebo. Tolerancję proporcji dawek 2:1 oceniło jako dobrą lub bardzo dobrą 81,5% chorych w porównaniu do 71,1% z grupy otrzymującej placebo; pacjenci preferowali fazę podtrzymującą leczenia.

Vondrackova i wsp. [21] w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo i substancją czynną, równoległym badaniu wykazali przewagę OXN, w porównaniu do placebo, pod względem skuteczności analgetycznej u chorych z bólem przewlekłym dolnej okolicy pleców, o natężeniu od umiarkowanego do silnego. Analizowano 463 chorych. Czasy do nawrotu zdarzeń bólowych były istotnie dłuższe w grupie leczonej OXN w porównaniu z grupą otrzymującą placebo ($p < 0,0001-0,0003$). Leczenie OXN zmniejszyło ryzyko wystąpienia epizodu bólu o 42% ($p < 0,0001$). Zdarzenia bólowe były porównywalne dla OXN i oksykodonu PR podawanego samodzielnie, co potwierdziło, że dodanie naloksonu PR do oksykodonu PR nie pogorszyło analgezji oksy-

kodonu. Preparat OXN zapewnił skuteczną analgezję i poprawę OIBD, a działania niepożądane OXN były porównywalne do innych opioidów, z wyjątkiem wpływu na czynność jelit.

Simpson i wsp. [22] ocenili efekty leczenia OXN w wieloośrodkowym, podwójnie zaślepionym badaniu, przeprowadzonym u 322 dorosłych chorych z bólem nienowotworowym o natężeniu od umiarkowanego do silnego, którzy wymagali leczenia oksykodonom w dawce dobowej 20–50 mg. Chorych leczono OXN lub oksykodonom PR przez okres 12 tygodni. Uzyskano zmniejszenie nasilenia zaparcia stolca (mierzonego BFI). Stwierdzono istotną poprawę w wynikach BFI dla OXN w porównaniu z leczeniem oksykodonom PR, po 4 tygodniach (–26,9 vs –9,4, odpowiednio; $p < 0,0001$), przy czym poprawa wystąpiła po 7 dniach leczenia i utrzymywała się do zakończenia badania. Istotnie wzrosła częstość samoistnych wypróżnień, przy zmniejszeniu zużycia leków przeczyszczających. Skuteczność analgetyczna oksykodonu w preparacie OXN nie uległa pogorszeniu, ponieważ natężenie bólu pozostało stałe przez cały okres prowadzenia badania. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach i typowa dla opioidowych leków przeciwbólowych.

Löwenstein i wsp. [25] przeprowadzili randomizowane, podwójnie pozorowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, równoległe badanie, w którym stosowano wyższe dawki OXN, po zamianie z oksykodonom PR podawanego w dawce 60–80 mg dziennie, z możliwością miareczkowania do 120 mg na dobę, u chorych z bólem nienowotworowym o nasileniu od umiarkowanego do silnego i OIC. Przed randomizacją zmieniono leczenie 265 chorym przyjmującym inne opioidy na oksykodon PR, którego dawkę miareczkowano do uzyskania skutecznej analgezji. Chorzy otrzymywali OXN lub oksykodon PR samodzielnie. Po tygodniu leczenia czynność jelit istotnie się poprawiła według BFI ($p < 0,0001$), po 4 tygodniach terapii wzrosła częstość spontanicznych, pełnych wypróżnień w okresie tygodnia (mediana 3,0 vs 1,0), w trakcie badania spożycie leków przeczyszczających było mniejsze w grupie chorych leczonych OXN w porównaniu z grupą pacjentów poddanych terapii oksykodonom PR. Natężenie bólu było podobne w obu grupach chorych. Nie stwierdzono niespodziewanych działań niepożądanych OXN. W porównaniu od oksykodonu PR podawanego samodzielnie leczenie OXN powodowało lepsze efekty w zakresie czynności jelit, zapewniając jednocześnie skuteczną analgezję.

Sandner-Kiesling i wsp. [26] prowadzili przez 52 tygodnie leczenie OXN (w dawce do 80 mg/40 mg na dobę) chorych z bólem przewlekłym, którzy ukończyli okres 12 tygodni fazy podwójnie zaślepionej dwóch

badania klinicznych III fazy [21, 22]. Początkowy wynik natężenia bólu średnio w czasie ostatnich 24 godzin według Krótkiego Inwentarza Bólu (KIB, *Brief Pain Inventory-Short Form*) wyniósł $3,9 \pm 1,52$ i pozostał niski po 6 ($3,7 \pm 1,59$) i 12 miesiącach ($3,8 \pm 1,72$) leczenia. Wyniki KIB dla negatywnego oddziaływania bólu na aktywność i sen pozostały niskie przez cały okres badania. Średni wynik KIB uległ zmniejszeniu, z początkowego $35,6 \pm 27,74$ do $20,6 \pm 24,01$, po 12 miesiącach terapii. Leczenie było dobrze tolerowane, z typowymi dla opioidów działaniami niepożądanymi.

Löwenstein i wsp. [27] przeprowadzili prospektywną analizę danych pochodzących z dwóch badań klinicznych III fazy [22, 25] w celu udowodnienia nie gorszej skuteczności analgetycznej i wpływu OXN na OIBD w porównaniu do oksykodonu PR podawanego samodzielnie (w zakresie dawek 20–120 mg/dobę) u chorych z bólem nienowotworowym o natężeniu od umiarkowanego do silnego i OIC przez okres 12 tygodni. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w skuteczności analgetycznej ($p = 0,3197$; efekt nie gorszy $p < 0,0001$) i w częstości stosowania analgetyków ratujących. Poprawę wyniku BFI obserwowano dla OXN w 1. tygodniu i w okresie późniejszym leczenia ($-15,1$; $p < 0,0001$). Częstość działań niepożądanych była podobna w obydwu grupach chorych (61,0% dla OXN i 57,3% dla oksykodonu PR).

Cloutier i wsp. [28] ocenili skuteczność analgetyczną i bezpieczeństwo leczenia OXN, w porównaniu do placebo, u chorych z bólem przewlekłym dolnej okolicy pleców. Chorzy z bólem o natężeniu od umiarkowanego do silnego, którzy wymagali leczenia opioidami, przez 2–7 dni nie otrzymywali opioidów i leków przeciwszczajających (*wash-out*), następnie zostali poddani randomizacji i rozpoczęli leczenie OXN w dawce 10 mg/5 mg podawanej co 12 godzin, miareczkowanej, zależnie od skuteczności i tolerancji leczenia, do dawki 20 mg/10 mg, 30 mg/15 mg lub 40 mg/20 mg co 12 godzin lub otrzymywali placebo. Po 28 dniach leczenia ponownie przeprowadzono procedurę *wash-out* i chorzy otrzymali leczenie alternatywne (*cross-over*). Lekami ratującymi był paracetamol z kodeiną (tabletki 300 mg/30 mg, podawano do 2 tabletek, co 4–6 godzin w razie potrzeby). Spośród 83 chorych poddanych randomizacji 54 (65%) ukończyło badanie. Preparat OXN zapewnił lepszą analgezję niż placebo według skali wizualno-analogowej (VAS, *visual analog scale*) ($48,6 \pm 23,1$ mm i $55,9 \pm 25,4$ mm; $p = 0,0296$) i według 5-stopniowej skali natężenia bólu ($2,1 \pm 0,8$ i $2,4 \pm 0,9$; $p = 0,0415$). Mniej analgetyków ratujących zużyto w grupie leczonej OXN ($p = 0,0003$). Zarówno chorzy, jak i prowadzący badanie preferowali OXN po zakończeniu fazy podwójnie zaślepionej badania, a 79% chorych wybrało kontynuację leczenia

OXN przez 6 miesięcy fazy otwartej badania. Nie stwierdzono różnic w zakresie działań niepożądanych, w tym czynności jelit, która była w zakresie normy na początku i w trakcie badania w obydwu grupach chorych (niskie i porównywalne wartości BFI). Jedyny wyjątek stanowiła senność, która była bardziej nasiloną w grupie leczonej OXN w porównaniu do grupy chorych otrzymujących placebo ($p = 0,0045$). Nie stwierdzono różnic w zakresie objawów odstawienia, które nie wystąpiły w żadnej grupie chorych (niskie wyniki zmodyfikowanej subiektywnej skali odstawienia opioidów — *SOWS, subjective opioid withdrawal symptoms*).

Schutter i wsp. [29] w badaniu obserwacyjnym ocenili skuteczność i bezpieczeństwo OXN u 7836 pacjentów z 6496 ośrodków, przez okres 4 tygodni. Większość chorych była uprzednio leczona opioidami (74,6%), u 25,1% pacjentów nie stosowano wcześniej opioidów. Ból był wywołany schorzeniami układu mięśniowo-szkieletowego (85,9%) i chorobą nowotworową (17,3%), z wieloma możliwymi przyczynami. Średni okres obserwacji wynosił $33,6 \pm 13,2$ dnia. Większość pacjentów (68,3%) rozpoczęła leczenie OXN od dawki 20 mg/10 mg; dawka minimalna wyniosła 10 mg/5 mg, a maksymalna — 60 mg/30 mg (dawki dobowe). Efekt przeciwbólowy (KIB) się poprawił; najsilniejszy ból podczas 24 godzin przed pierwszą wizytą wynosił $6,8 \pm 1,8$ i obniżył się do poziomu $3,9 \pm 2,1$ na ostatniej wizycie — zmniejszenie o 2,9 punktu (95% CI: 2,8–3,0; $p < 0,001$). Podobne wyniki uzyskano dla bólu o najmniejszym i średnim natężeniu oraz dla bólu bieżącego ($p < 0,001$ dla wszystkich różnic). Poprawiła się czynność jelit — średni, globalny wynik BFI zmniejszył się z $38,2 \pm 30,7$ w dniu pierwszej wizyty do $15,1 \pm 18,5$ na trzeciej wizycie, wartość BFI obniżyła się, zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i leczonych opioidami, ale zgodnie z oczekiwaniami różnica była bardziej wyraźna w tej drugiej grupie chorych. Natężenie i częstość występowania innych objawów (nudności, wymioty, zaparcia, biegunki, ból brzucha, zawroty głowy i spadek apetytu) zmniejszyły się od pierwszej do trzeciej wizyty. Na pierwszej wizycie środki przeciwszczajające przyjmowało 28,2% chorych (5,5% nieleczonych i 35,9% leczonych wcześniej opioidami), na ostatniej — 12,4% chorych (3% nieleczonych i 18% leczonych wcześniej opioidami). Jakość życia poprawiła się o 43%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności i zaparcia (3,8% pacjentów dla każdego z objawów) oraz zawroty głowy (2,8%). U 177 pacjentów (2,3%) wystąpiły 244 ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE, *serious adverse events*). U większości pacjentów z SAE nie było związku przyczynowego ze stosowaniem OXN, w opinii lekarzy prowadzących i sponsora. Leczenie

OXN przerwało 1157 (14,8%) chorych, w tym 363 (4,6% pacjentów) z powodu działań niepożądanych i 312 (4% chorych) z powodu niedostatecznej analgezji, a 17,1% z powodu ustąpienia bólu. W końcowej ocenie 88,4% lekarzy i 84,2% pacjentów oceniło efekt przeciwbólowy OXN jako dobry lub bardzo dobry; 89,8% i 87,1%, odpowiednio, oceniło tolerancję leczenia jako dobrą lub bardzo dobrą.

Hermanns i wsp. [30] przeprowadzili analizę obserwacyjną OXN w zakresie dawek dobowych od 20 mg/10 mg do 40 mg/20 mg, podawanych 1488 chorym z silnym bólem neuropatycznym nienowotworowym, przez okres do 4 tygodni. Preparat OXN spowodował zmniejszenie średniego natężenia bólu zarówno u pacjentów wcześniej leczonych, jak i nieleczonych opioidami. Po 4 tygodniach leczenia wynik BFI obniżył się z wyjściowego $41,6 \pm 31,6$ do $16,5 \pm 19,6$ ($p < 0,001$), co stanowi prawidłową czynność jelit. Jakość życia uległa poprawie o 47%.

Gatti i wsp. [31] w retrospektywnym badaniu obserwacyjnym oceniali skuteczność i bezpieczeństwo stosowania OXN u kolejnych pacjentów z zaparciem i przewlekłym bólem nienowotworowym, zarówno wcześniej nieleczonych, jak i leczonych opioidami. Ocena była wystawiana na podstawie natężenia bólu, czynności jelit, skutecznej dawki OXN, skali oceny ogólnej zmiany stanu według pacjenta (PGIC, *patient global impression of change*), doraźnie podawanego paracetamolu i środków przeczyszczających. Spośród 1051 chorych dwumiesięczny okres leczenia OXN ukończyło 1012 pacjentów. Lek OXN znacznie zmniejszył nasilenie bólu ($p < 0,001$) i ilość stosowanego doraźnie paracetamolu ($p < 0,001$); wynik PGIC jako o wiele lepszy lub lepszy oceniło 84% chorych. Nasilenie zaparcia uległo znacznemu zmniejszeniu ($p < 0,001$) pomimo spadku zużycia środków przeczyszczających ($p < 0,001$ vs początek badania). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były senność (2,0%), zawroty głowy (1,1%) i dezorientacja (1,0%). Obserwowano różnice kliniczne pomiędzy pacjentami, którzy nie przyjmowali i otrzymywali wcześniej opioidy, a także wśród grup różnicowanych pod względem wieku, ale skuteczność była podobna do całej badanej grupy chorych.

Dunlop i wsp. [32] porównywali optymalność OXN i oksykodonu PR oraz wpływ leczenia na jakość życia pacjentów z bólem nienowotworowym o natężeniu od umiarkowanego do silnego, u których stwierdzono OIC. Bezpośrednie koszty leczenia bólu OXN były nieznacznie wyższe od oksykodonu PR. Analizując koszty leczenia zaparcia i korzyści stosowania OXN w zakresie poprawy liczby lat, po skorygowaniu jakością (wskaźnik QUALY, *quality-adjusted life-year*), leczenie OXN okazało się optymalne w Wielkiej Brytanii.

Ograniczenie modelu badania stanowi fakt obserwacji przez okres 12 tygodni, w trakcie kontrolowanego badania klinicznego [22].

Coluzzi i Ruggeri [33] przeprowadzili metaanalizę ekonomiczną chorych z przewlekłym bólem mięśniowo-szkieletowym pochodzenia nienowotworowego, porównując OXN z tapentadolem PR i pośrednio z oksykodonem PR. Przeanalizowano po trzy kontrolowane badania kliniczne dla OXN i dla tapentadolu PR. Oceniłono częstość przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego i OUN. Obydwa leki okazały się skuteczne w porównaniu do oksykodonu PR. Leczenie tapentadolem PR związane było z mniejszym ryzykiem przerwania terapii z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz częstości nudności i wymiotów. Obydwa leki w równym stopniu powodowały zmniejszenie ryzyka wystąpienia zaparcia stolca. W analizie ekonomicznej okazały się efektywne w aspekcie kosztów leczenia, przy czym tapentadol PR powodował większe korzyści w zakresie QUALY.

Pacjenci z bólem w przebiegu choroby nowotworowej

Ahmedzai i wsp. [34] w wieloośrodkowym badaniu II fazy prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby ocenili skuteczność przeciwbólową, tolerancję leczenia i wpływ na zaparcia OXN, w porównaniu z oksykodonem PR, u chorych na nowotwory z bólem o natężeniu od umiarkowanego do silnego. Randomizowano 185 chorych do grup otrzymujących do 120 mg/60 mg OXN lub 120 mg oksykodonu PR (dawki dobowe). Po 4 tygodniach leczenia średnie wyniki BFI i ocena objawów zaparcia w opinii pacjenta (PAC-SYM) były znacznie niższe dla OXN, a średnie całkowite zużycie środków przeczyszczających było o 20% niższe w porównaniu do oksykodonu PR. Średnie wyniki KIB były podobne, zużycie doraźnych leków przeciwbólowych było niskie i porównywalne w obu grupach pacjentów. Wyniki badania jakości życia (ocenianej za pomocą EORTC QLQ-C30 i EuroQoL) wykazały lepsze rezultaty w odniesieniu do objawów związanych z zaparciem w grupie leczonej OXN. Działania niepożądane były podobne w obu grupach chorych. W szczególności nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami pacjentów w punktacji zmodyfikowanej skali SOWS.

Clemens i wsp. [35] przeprowadzili badanie obserwacyjne u 26 pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, którzy otrzymywali różne opioidy z powodu silnego bólu. Wcześniejsze leczenie opioidami zamieniono na OXN, przy maksymalnej dawce dobowej OXN 40 mg/20 mg, podawanej przez 14 dni. Czynność jelit oceniano według BFI,

bristolskiej skali uformowania stolca (BSFS, *Bristol Stool Form Scale*) i PGIC. U 21 pacjentów zaparcia uległy poprawie według skal BFI, BSFS i PGIC, przy jednoczesnym zapewnieniu odpowiedniej analgezji. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (9 chorych) i bóle brzucha (5 chorych), dwóch pacjentów doświadczyło biegunki. Nie zaobserwowano objawów odstawienia opioidów. U pięciu chorych, z powodu niedostatecznego złagodzenia bólu, konieczne było dokonanie zmiany leczenia na hydromorfon.

Chorzy z bólem po zabiegach operacyjnych

Kuusniemi i wsp. [36] przeprowadzili trzy badania u chorych z bólem po zabiegach operacyjnych. W pierwszym, podwójnie zaślepionym i pozorowanym, równoległym badaniu, 137 chorych z bólem pooperacyjnym po artroplastyce stawu kolanowego poddano procedurze randomizacji do leczenia OXN lub oksykodonom PR. Obydwa analgetyki zapewniły podobną analgezję (wg NRS) w spoczynku i podczas ruchu oraz podobne działania niepożądane (najczęściej występowały zaparcie, nudności, wymioty i bezsenność). W drugim badaniu OXN (n = 43) porównano z innymi opioidami (n = 37) podczas rehabilitacji po artroplastyce stawu kolanowego w otwartym, prospektywnym badaniu nieinterwencyjnym. Pacjenci wskazywali na większą skuteczność przeciwbólową i lepszą tolerancję leczenia OXN oraz mniejsze zużycie leków przeczyszczających podczas leczenia OXN w porównaniu do leczenia innymi opioidami. W trzecim badaniu chorym po zabiegach chirurgicznych kręgosłupa szyjnego (n = 24) i podczas rehabilitacji po zabiegach ortopedycznych stawów zamieniono leczenie innymi opioidami na OXN (n = 20), w zakresie dawek pojedynczych 5 mg/2,5 mg do 20 mg/10 mg, podczas programu poprawy jakości leczenia. W trakcie leczenia OXN zaobserwowano istotną poprawę w zakresie czynności jelit i oddawania moczu. W przeprowadzonych badaniach nie obserwowano SAE.

Comelon i wsp. [37] w randomizowanym, podwójnie zaślepionym, prospektywnym badaniu równoległym porównali OXN z oksykodonom PR u kobiet z bólem po elektywnej laparoskopowej nadszyjkowej lub całkowitej laparoskopowej histerektomii o przyczynie łagodnej. Pierwsza dawka OXN 10 mg/5 mg lub oksykodonu PR 10 mg z paracetamolem i diklofenakiem została podana drogą doustną 1–2 godziny przed zabiegiem chirurgicznym. Pojedyncze dawki badanych leków podawano ponownie, co 12 godzin, przez okres trzech dni po zabiegu operacyjnym. Jako analgetyki ratujące podawano oksykodon drogą dożylną w pompie strzykawkowej (PCA, *patient-controlled analgesia*) lub oksykodon IR 5 mg drogą doustną, po zakończeniu

leczenie pompą PCA. Pacjentów monitorowano przez pierwsze 7 dni po zabiegu chirurgicznym, w zakresie natężenia bólu (NRS) i czynności jelit (BFI i BSFS). Chorych (109 osób) poddano procedurze randomizacji i leczono OXN (n = 48) lub oksykodonom PR (n = 49), przy czym odpowiednio 40 i 45 chorych ukończyło badanie. W obydwu grupach chorych stwierdzono podobne wyniki w zakresie natężenia bólu i czynności jelit oraz zużycia oksykodonu w epizodach bólu przebijającego. Ponadto, obie grupy chorych nie różniły się w zakresie działań niepożądanych; nie stwierdzono przypadków nasilonej sedacji ani depresji oddechowej w żadnej z grup chorych.

Miejsce oksykodonu/naloksonu w leczeniu chorych z bólem i zaburzeniami jelitowymi

Preparat OXN w porównaniu do oksykodonu podawanego samodzielnie zapewnia podobny efekt analgetyczny i dodatkowo poprawia czynność jelit u chorych z bólem przewlekłym pochodzenia innego niż nowotwór [11, 12, 22, 25], w badaniach obserwacyjnych [29, 31], u chorych z bólem neuropatycznym [30], z bólem w przebiegu choroby nowotworowej [34, 35] i po zabiegach operacyjnych [36, 37]. W tej ostatniej grupie pacjentów wyniki przeprowadzonych do tej pory badań w zakresie czynności jelit nie są jednoznaczne, prawdopodobnie z powodu krótkiego okresu leczenia, stosowania małych dawek OXN i wielu innych czynników, które zaburzają normalną czynność jelit w okresie po zabiegu operacyjnym. Interesujące, że OXN ułatwia oddawanie moczu u chorych z bólem po zabiegach operacyjnych [36].

Lek OXN zmniejsza OIBD, poprawia zdyscyplinowanie chorych i jakość życia. Obecnie jest zarejestrowany w dawce dobowej do 80 mg/40 mg. W kontrolowanych badaniach klinicznych przeprowadzonych u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia innego niż nowotwór [25] i u chorych na nowotwory [34] wykazano, że dawki dobowe OXN 120 mg/60 mg mogą być skuteczne i bezpieczne. Obecnie są analizowane wyniki kontrolowanego badania klinicznego, przeprowadzonego u chorych z bólem przewlekłym, leczonych OXN w zakresie dawek dobowych 100 mg/50 mg–160 mg/80 mg, w porównaniu do leczenia równoważnymi dawkami dobowymi oksykodonu PR. Możliwość stosowania OXN w codziennej praktyce klinicznej potwierdzają opisy chorych, którzy uzyskali korzyści ze stosowania leku [38, 39].

Preparat OXN może być podawany chorym z bólem o silnym natężeniu nieleczonym wcześniej opioidami, jak również pacjentom, którzy nie uzyskali zadowalającej analgezji podczas leczenia „słabymi” opioidami. Może być również skuteczny u chorych leczonych innym „silnym” lub „słabym” opioidem,

który spowodował nasilone objawy OIBD, nieodpowiadające na tradycyjne leczenie środkami przeczyszczającymi, oraz u pacjentów z ryzykiem wystąpienia OIC, którzy wymagają leczenia opioidami z powodu bólu. Lek OXN zmniejsza objawy i zapobiega rozwojowi OIBD poprzez blokowanie receptorów opioidowych w przewodzie pokarmowym, uniemożliwiając połączenie z oksykodonom. Unikalny i celowany mechanizm hamujący rozwój objawów OIBD pozwala na istotną poprawę jakości życia chorych. Dotyczy to zwłaszcza populacji o wysokim ryzyku rozwoju OIBD, do których można zaliczyć pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, chorych na nowotwory przewodu pokarmowego i pacjentów wymagających równoczesnego leczenia opioidami oraz innymi lekami zaburzającymi czynność jelit [40].

Eksperti Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society for Medical Oncology*) [41] sugerują rozważenie stosowania OXN w leczeniu bólu u chorych na nowotwory, z kolei eksperci z Wielkiej Brytanii [42] wskazują na możliwość podania OXN w leczeniu bólu u chorych z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego. Podobne stanowisko przyjęła Grupa Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej (PTMP) [43]. Preparat OXN można stosować nie tylko w leczeniu chorych z bólem przewlekłym, u których wystąpiły objawy OIBD, ale także, prawdopodobnie z większą skutecznością, w zapobieganiu rozwojowi objawów tego zaburzenia [44]. Zatem dowody pochodzące z badań klinicznych OXN, przeprowadzonych u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia innego niż nowotwór i u chorych na nowotwory, wskazują na istotną rolę OXN w zapobieganiu i leczeniu OIBD u chorych, którzy wymagają leczenia opioidami z powodu bólu o silnym natężeniu.

Podsumowanie

Po opioidowe zaburzenia jelitowe stanowią częste powikłanie leczenia opioidami. Istotny postęp uzyskano, stosując terapie celowane w leczeniu objawów OIBD, mianowicie OXN i metylnaltreks. Kontrolowane badania kliniczne powinny być kontynuowane, aby zweryfikować długotrwałą skuteczność, bezpieczeństwo i efektywność kosztową nowych terapii, które mogą istotnie zmniejszyć potrzebę wykonywania nieprzyjemnych interwencji doodbytniczych, obniżyć koszty leczenia OIBD i poprawić zdyscyplinowanie chorych w zakresie stosowania opioidów. W końcowym efekcie stosowania bardziej efektywnych terapii celowanych OIBD może się poprawić skuteczność postępowania przeciwbólowego i profil działań niepożądanych opioidów, co pozytywnie wpływa na jakość życia chorych i pośrednio rodzin.

Piśmiennictwo

1. Brock C., Olesen S.S., Olesen A.E., Frøkjær J.B., Andresen T., Drewes A.M. Opioid-Induced Bowel Dysfunction. *Pathophysiology and Management. Drugs* 2012; 72: 1847–1865.
2. Olesen A.E., Drewes A.M. Validated Tools for Evaluating Opioid-Induced Bowel Dysfunction. *Adv. Ther.* 2011; 28: 279–294.
3. Larkin P.J., Sykes N.P., Centeno C. i wsp. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat. Med.* 2008; 22: 796–807.
4. Leppert W. The impact of opioid analgesics on the gastrointestinal tract function and the current management possibilities. *Współcz. Onkol.* 2012; 16: 125–131.
5. Holzer P., Ahmedzai S.H., Niederle N. i wsp. Opioid-induced bowel dysfunction in cancer-related pain: causes, consequences, and a novel approach for its management. *J. Opioid Manage.* 2009; 5: 145–195.
6. Bader S., Dürk T., Becker G. Methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation. *Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2013; 7: 13–26.
7. Centeno C., Carranza O., Zuriarrain Y., Portela M.A., Larumbe A., Canal J. A Prospective Study of Methylnaltrexone for Opioid-Induced Constipation in Advanced Illness: Should We Use It or Not. *J. Pain Symptom Manage.* 2013; 46: e1–e3.
8. Mackey A.C., Green L., Greene P., Avigan M. Methylnaltrexone and Gastrointestinal Perforation. *J. Pain Symptom Manage.* 2010; 40: e1–e3.
9. Watkins J., Eckmann K.R., Mace M.L., Rogers J., Langley G., Smith W. Utilization of Methylnaltrexone (Relistor) For Opioid-Induced Constipation in an Oncology Hospital. *P & T* 2011; 36: 33–36.
10. Webster L., Dhar S., Eldon M., Masuoka L., Lappalainen J., Sostek M. A Phase 2, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Dose-escalation Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Naloxegol in Patients With Opioid-Induced Constipation. *Pain* 2013; 154: 1542–1550.
11. Meissner W., Leyendecker P., Mueller-Lissner S. i wsp. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur. J. Pain* 2009; 13: 56–64.
12. Nadstawek J., Leyendecker P., Hopp M. i wsp. Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain. *Int. J. Clin. Pract.* 2008; 62: 1159–1167.
13. Meissner W., Schmidt U., Hartmann N. i wsp. Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain* 2000; 84: 105–109.
14. Riley J., Eisenberg E., Müller-Schwefe G., Drewers A.M., Arendt-Nielsen L. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 175–192.
15. Targin. Oksykodon/nalokson. Charakterystyka produktu leczniczego. Mundipharma Polska 16.08.2011.
16. Samer C.F., Daali Y., Wagner M. i wsp. Genetic polymorphism and drug interactions modulating CYP2D6 and CYP3A4 activities have a major effect on oxycodone analgesic efficacy and safety. *Br. J. Pharmacol.* 2010; 160: 919–930.
17. Smith K., Hopp M., Mundin G. i wsp. Naloxone as a part of a prolonged release oxycodone/naloxone combination reduces oxycodone-induced slowing of gastrointestinal transit in healthy volunteers. *Expert Opin. Invest. Drugs* 2011; 20: 427–439.
18. Liu M., Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J. Pain Symptom Manage.* 2002; 23: 48–53.
19. 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.

20. Smith K., Hopp M., Mundin G. i wsp. Single- and Multiple-Dose Pharmacokinetic Evaluation of Oxycodone and Naloxone in an Opioid Agonist/Antagonist Prolonged-Release Combination in Healthy Adult Volunteers. *Clin. Ther.* 2008; 30: 2051–2068.
21. Vondrackova D., Leyendecker P., Meissner W. i wsp. Analgesic Efficacy and Safety of Oxycodone in Combination With Naloxone as Prolonged Release Tablets in Patients With Moderate to Severe Chronic Pain. *J. Pain* 2008; 9: 1144–1154.
22. 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 noncancer pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2008; 24: 3503–3512.
23. Smith K., Hopp M., Mundin G. i wsp. Low absolute bioavailability of oral naloxone in healthy subjects. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2012; 50: 360–367.
24. Schang J.C., Devroede G. Beneficial effects of naloxone in a patient with intestinal pseudoobstruction. *Am. J. Gastroenterol.* 1985; 80: 407–411.
25. Löwenstein O., Leyendecker P., Hopp M. i wsp. Combined prolonged release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomized controlled trial. *Expert Opin. Pharmacother.* 2009; 10: 531–543.
26. 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.
27. 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.
28. Cloutier C., Taliano J., O'Mahony W. i wsp. Controlled-release oxycodone and naloxone in the treatment of chronic low back pain: A placebo-controlled, randomized study. *Pain Res. Manage.* 2013; 18: 75–82.
29. 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.
30. Hermanns K., Junker U., Nolte T. Prolonged-release oxycodone/naloxone in the treatment of neuropathic pain — results from a large observational study. *Exp. Opin. Pharmacother.* 2012; 13: 299–311.
31. Gatti A., Casali M., Lazzari M. i wsp. Prolonged-Release Oxycodone/Naloxone in Nonmalignant Pain: Single-Center Study in Patients with Constipation. *Adv. Ther.* 2013; 30: 41–59.
32. Dunlop W., Uhl R., Khan I., Taylor A., Barton G. Quality of life benefits and cost impact of prolonged release oxycodone/naloxone versus prolonged release oxycodone in patients with moderate-to-severe non-malignant pain and opioid-induced constipation: a UK cost-utility analysis. *J. Med. Econ.* 2012; 15: 564–575.
33. Coluzzi F., Ruggeri M. Clinical and economic evaluation of tapentadol ER and oxycodone/naloxone ER in comparison with CR oxycodone in musculoskeletal pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2014; opublikowano online 17 lutego 2014, doi: 10.1185/03007995.2014.894501.
34. Ahmedzai S.H., Nauck F., Bar-Sela G., Bosse B., Leyendecker P., Hopp M. 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.
35. Clemens K.E., Quednau I., Klaschik E. Bowel function during pain therapy with oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with advanced cancer. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 472–478.
36. Kuusniemi K., Zöllner J., Sjövall S. i wsp. Prolonged-release oxycodone/naloxone in postoperative pain management: from a randomized clinical trial to usual clinical practice. *J. Int. Med. Res.* 2012; 40: 1775–1793.
37. Comelon M., Wisloff-Aase K., Raeder J. i wsp. A comparison of oxycodone prolonged-release vs. oxycodone + naloxone prolonged-release after laparoscopic hysterectomy. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2013; doi: 10.1111/aas.12051.
38. Błaszczak F., Droń A. Pain therapy with oxycodone/naloxone prolonged-release combination: case report. *Współcz. Onkol.* 2013; 17: 404–406.
39. Chojnicki M., Leppert W. Zastosowanie oksykodonu/naloksonu w leczeniu bólu u chorego na nowotwór z zaparciem stolca wywołanym opioidami. *Ból* 2013; 14: 41–44.
40. Leppert W. The place of oxycodone/naloxone in chronic pain management. *Współcz. Onkol.* 2013; 17: 128–133.
41. Ripamonti C.I., Santini D., Maranzano E., Berti M., Roila F, on behalf of the ESMO Clinical Practice Guidelines. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2012 (supl. 7): vii139–vii154.
42. Snowden J.A., Ahmedzai S.H., Ashcroft J. i wsp. On behalf of the Haemato-oncology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology and UK Myeloma Forum. *Br. J. Haematol.* 2011; 154: 76–103.
43. Leppert W., Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A. i wsp. Postępowanie u chorych z zaparciem stolca w medycynie paliatywnej — zalecenia Grupy Roboczej Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. *Med. Paliat.* 2009; 1: 1–8.
44. Leppert W. Oxycodone/Naloxone in the Management of Patients with Pain and Opioid-Induced Bowel Dysfunction. *Curr. Drug Targets* 2014; 15: 124–135.