

Oksykodon/nalokson o przedłużonym uwalnianiu – innowacja w leczeniu bólu. Opis przypadku

Oxycodone/naloxone prolonged release tablets – innovation in the treatment of pain. Case report

Feliks Błaszczyk, Aleksandra Droń

Hospicjum Domowe, Poradnia Medycyny Paliatywnej, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Streszczenie

Ból dotyka pacjentów w wielu chorobach przewlekłych, wykazano również, że występuje u około 80% osób z zaawansowaną chorobą nowotworową. Celem terapii przeciwbólowej jest uzyskanie maksymalnego efektu analgetycznego przy jednoczesnym zminimalizowaniu działań niepożądanych. W przeszłości głównym środkiem przeciwbólowym była morfina, niestety terapii tej towarzyszą działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego. Wydaje się, że nową alternatywą jest połączenie oksykodonu z naloksonem dostępne w preparacie Targin® (Mundipharma). W pracy przedstawiono opis przypadku 68-letniej pacjentki, u której z powodzeniem zastosowano terapię preparatem oksykodonu z naloksonem o przedłużonym uwalnianiu. Lek ten okazał się skutecznym analgetykiem i zapewnił skuteczną kontrolę bólu i zaparcie.

Słowa kluczowe: ból, zaparcia, opioidy, oksykodon/nalokson.

Abstract

Pain afflicts patients suffering from chronic diseases, and accompanies 80% of patients with advanced cancer suffer from persistent pain. The aim of the pain treatment is to achieve maximum analgetic effect at the minimum side effects rate. The main antianalgesic in the past was morphine, however this therapy brings about gastrointestinal side effects. The alternative to that seems the combination of oxycodone and naloxone in the available medication Targin® (Mundipharma). In this article we present the case of 68 year-old patient, who was treated effectively with oxycodone/naloxone prolonged release tablets. This treatment succeeded in efficient pain and constipation control agent.

Key words: pain, constipation, opioids, oxycodone/naloxone.

Adres do korespondencji:

Feliks Błaszczyk, Hospicjum Domowe i Poradnia Medycyny Paliatywnej przy Dolnośląskim Centrum Onkologii, pl. Hirszfelda 12, 53-413 Wrocław

WSTĘP

Ból jest doznaniem czuciowym i psychicznym związanym z uszkodzeniem tkanek. Cechą charakterystyczną bólu są odczucia, które umożliwiają lokalizację oraz reakcję na doznany bodziec bólowy. Podstawową funkcją bólu w ustroju jest jego ostrzegająco-ochronne działanie.

Przyjmuje się, że przewlekły ból, czyli ból trwający dłużej niż 3 miesiące, dotyka 30% pacjentów ze zdiagnozowanym nowotworem i ok. 70–80% pacjentów z zaawansowaną postacią nowotworu [1]. W badaniu EPIC (*European Pain in Cancer*) 66–67% pacjentów okre-

śliło ból związany z chorobą nowotworową jako bardzo stresujący i w znacznym stopniu wpływający na aktywność zawodową oraz na życie społeczne. Ból ten powodował konieczność przerywania pracy i spadek jakości wykonywanych obowiązków. Podstawą terapii przeciwbólowej jest trójstopniowa drabina analgetyczna, na szczycie której są leki należące do grupy silnych opioidów. Opioidy stanowią podstawę terapii umiarkowanego i silnego bólu. W Stanach Zjednoczonych ok. 60% pacjentów, a w Europie ok. 43% chorych stosuje słabe lub silne opioidy do kontroli bólu [2–4].

Leki opioidowe wykazują udowodnione działanie przeciwbólowe, ale wywołują też szereg działań nie-

pożądanych, wśród których najczęstszym efektem ubocznym są zaparcia. Dotyczą one 40–80% pacjentów leczonych opioidami, a ryzyko ich występowania wzrasta dodatkowo u osób w schyłkowej fazie choroby nowotworowej [2, 5, 6]. Zaparcie nie jest jednostką chorobową, ale objawem. Grupa Robocza Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej w zaleceniach „Postępowanie u chorych z zaparciem stolca w medycynie paliatywnej” definiuje zaparcie stolca jako zmniejszoną częstość wypróżnień (poniżej 3 na tydzień) lub zgłaszane przez pacjenta objawy, takie jak: trudności w oddawaniu stolca, oddawanie twardego stolca, oddawanie stolca z wysiłkiem, poczucie niepełnego wypróżnienia [7]. Zaparcie stolca wywołane opioidami jest jednym z elementów szerszego zespołu zaburzeń funkcji jelit wywołanych opioidami (*opioid induced bowel dysfunction* – OIBD). Wynika on z mechanizmu działania tych leków – pobudzenie receptorów opioidowych w ścianie jelita prowadzi do zahamowania ruchów perystaltycznych, zmniejszenia motoryki jelit, spowolnienia opróżniania żołądka, zwiększenia napięcia zwieraczy odbytu i zwiększenia absorpcji wody z mas kałowych [8].

Zaburzenia funkcji jelit wywołane opioidami jako przyczynę zaparcia należy rozpoznać niezależnie od współwystępowania takich czynników ryzyka, jak ogólny stan pacjenta, warunki pielęgnacyjne, czynniki dietetyczne, przeszkody mechaniczne lub czynnościowe w układzie pokarmowym, zaburzenia metaboliczne i hormonalne, choroby neurologiczne czy psychiczne. Zespołowi OIBD towarzyszy dyskomfort i bóle w obrębie jamy brzusznej, jak również refluks żołądkowo-przełykowy. Przy stosowaniu opioidów w celu przeciwdziałania wymienionym powyżej skutkom niepożądanym konieczne jest profilaktyczne podawanie środków przeczyszczających [9]. Z danych europejskich wynika, że 25% pacjentów nie otrzymuje recepty na te środki i tylko niewielka część z nich decyduje się kupić te leki bez recepty [2].

Zaparcia znacząco obniżają jakość życia i utrudniają skuteczną kontrolę bólu. W badaniu przeprowadzonym w Szwecji wykazano, że stopień zadowolenia z terapii przeciwbólowej oraz jakość życia pacjentów wykazują ujemną korelację ze stopniem nasilenia objawów OIBD [10]. Zaparcia stanowią najistotniejsze i najczęstsze z obserwowanych działań niepożądanych w terapii opioidami [6, 12, 13]. W analizach ekonomicznych oceniających różnice w kosztach leczenia pacjentów cierpiących z powodu OIBD oraz pacjentów wolnych od tego zespołu wykazano wyższy koszt terapii pacjentów obciążonych OIBD. Pacjenci z OIBD wymagają więcej uwagi ze strony personelu medycznego, są częściej hospitalizowani i zwiększają koszty opieki paliatywnej [14].

OPIS PRZYPADKU

Kobieta, lat 68, po resekcji narządu rodowego i sieci większej z powodu raka jajnika w 2008 r. została następnie poddana chemioterapii w latach 2008–2011. W grudniu 2011 r. w badaniach laboratoryjnych stwierdzono zwiększenie stężenia markera CA 125. Wykonano tomografię komputerową jamy brzusznej i miednicy małej. W badaniach obrazowych nie wykryto zmian patologicznych. W związku z tym podjęto decyzję o zastosowaniu leczenia operacyjnego. Laparotomia potwierdziła wznowę procesu nowotworowego w postaci małych licznych wszczepów komórek nowotworowych w obszarze jamy brzusznej. Ze względu na dobry stan ogólny pacjentki i prawidłowe parametry laboratoryjne wznowiono leczenie onkologiczne.

W trakcie chemioterapii wystąpiły cechy progresji choroby. W badaniach obrazowych (ultrasonograficznym i tomografii komputerowej jamy brzusznej) stwierdzono przerzuty w wątrobie, a w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej przerzuty w płucach.

Ponadto odnotowano zwiększone stężenie markera nowotworowego, antygen CA 125 – 2855,00 U/ml (0,00–35,00). Z powodu wyczerpania u pacjentki możliwości leczenia onkologicznego, chora została skierowana do dalszego leczenia objawowego w Zespole Opieki Paliatywnej.

W chwili objęcia opieką zespołu hospicjum domowego stan ogólny pacjentki był dobry, a kontakt słowny logiczny. Pacjentka nie gorączkowała. Stwierdzono cechy wyniszczenia nowotworowego. Chora zgłaszała umiarkowany ból w okolicy nadbrzusza po stronie prawej, promieniujący na całą jamę brzuszną (NRS 3–5). Dodatkowo pacjentka sygnalizowała poczucie mrowienia, pieczenia, a także klucia w koniuszkach palców dłoni i stóp, co powodowało trudności w poruszaniu się (polineuropatia, najprawdopodobniej w związku z przebyłym leczeniem pochodnymi platyny i taksanów). W dniu przyjęcia ból kontrolowano za pomocą ketoprofenu 200 mg/dobę w regularnych dawkach. W badaniu fizykalnym w zakresie jamy brzusznej stwierdzono powiększoną wątrobę o ostrym brzegu, wystającą na 4 cm spod łuku żebrowego oraz cechy wodobrzusza. W badaniach laboratoryjnych wystąpiły cechy niedokrwistości [krwinki czerwone, 3,89 RBC, 3,89 L M/ μ l (4,04–5,20), hemoglobina HGB 10,5 L g/dl (12,0–16,0)], a wartości enzymów wątrobowych były w granicach normy. Nie stwierdzono również upośledzenia nerek (mocznik – 36 mg/dl, kreatynina 0,83 mg/dl). Z powodu nasilenia dolegliwości bólowych pacjentce podawano tramadol 100 mg 2 razy po 1 tabletkę i dodatkowo ketoprofen 100 mg 2 razy po 1 tabletkę wraz z inhibitorami pompy protonowej.

Po kolejnym tygodniu oceniono skuteczność wdrożonego postępowania. Ból był średnio kontrolowany,

a dodatkowo – pomimo stosowania metoklopramidu i laktulozy – wystąpiły nudności i nasilone zaparcia. Pacjentka zgłaszała uczucie pełności w jamie brzusznej, wypróżniała się dwa razy w ciągu tygodnia i po wypróżnieniu miała poczucie zalegania. Ze względu na obraz kliniczny po uzyskaniu zgody pacjentki podjęto próbę leczenia przeciwbólowego preparatem Targin® zawierającym oksykodon/nalokson w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu, we wstępnej dawce 5 mg + 2,5 mg (5 mg oksykodonu i 2,5 mg naloksonu). W czasie kolejnej wizyty, tydzień później, stwierdzono znaczną poprawę samopoczucia. Dolegliwości bólowe się zmniejszyły (NRS 1–2). Po zastosowaniu preparatu Targin® ustąpiły zaparcia, nudności i wymioty, nastąpiła też poprawa apetytu. Odstawiono ketoprofen.

Po kolejnym tygodniu stosowania leku Targin® w ocenie skuteczności leczenia stwierdzono dalszą, dobrą kontrolę bólu oraz prawidłowe i regularne wypróżnienia. Nudności nie wystąpiły ponownie. U chorej zauważono poprawę nastroju i utrzymującą się poprawę apetytu. Nie odnotowano żadnych poważnych działań niepożądanych zastosowanego leczenia. Tolerancja leczenia była dobra.

OMÓWIENIE

W analizie przypadku opisanego powyżej terapia przeciwbólowa została zastosowana zgodnie z zasadami leczenia bólu wg Światowej Organizacji Zdrowia. U pacjentki w pierwszej fazie zastosowano lek z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ), co nie było trafnym wyborem, biorąc pod uwagę obecność składowej neuropatycznej (polineuropatia po taksanach i pochodnych platyny) i występowanie cech niedokrwistości. U chorej nie stosowano leczenia wspomagającego z grupy trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych ani leków przeciwdrgawkowych. W drugim etapie leczenia objawowego zastosowano tramadol, który ma podwójny mechanizm działania – jest słabym opioidem na drugim szczeblu drabiny analgetycznej, a także antagonistą kompleksu receptorowego NMDA. Niestety, u pacjentki wystąpiły silne zaparcia. Chora skarżyła się na uczucie pełności w jamie brzusznej, w ciągu tygodnia były dwa wypróżnienia, po których odczuwała zaleganie. Zaleganie to, doprowadzając do niedrożności, mogłyby zagrozić życiu chorej. Zastosowanie oksykodonu z naloksonem o przedłużonym uwalnianiu było dobrym wyborem z uwagi na zapewnienie efektu analgetycznego przez oksykodon oraz wpływ na normalizację funkcji przewodu pokarmowego przez antagonistę opioidowego – nalokson. Nalokson przy podaniu doustnym zapobiega wiązaniu oksykodonu z receptorami w ścianie jelita, zanim jeszcze obie substancje przedostaną się do wątroby,

gdzie nalokson jest metabolizowany w ok. 97%. Do krążenia systemowego przechodzi 50–80% oksykodonu, wywołując efekt przeciwbólowy.

Zastosowanie połączenia oksykodonu z naloksonem w postaci preparatu Targin® u tej 68-letniej chorej okazało się skutecznym środkiem w leczeniu bólu o mieszanym charakterze – nocyceptywnym i neuropatycznym. Dodatkowo zastosowanie połączenia oksykodonu z naloksonem wykazało działanie przeciwzaparciowe, przy minimalnym działaniu emetogennym i sedatywnym, typowym dla innych opioidów.

PIŚMIENNICTWO

1. Phaio GH, Zhou L. Pharmacologic management of cancer pain. *J Am Osteopath Assoc* 2005; 105 (11 Suppl. 5): S2-S28.
2. Breivik H, Cherny N, Collett B, et al. Cancer-related pain: a pan-European survey of prevalence, treatment, and patient attitudes. *Ann Oncol* 2009; 20: 1420-1433.
3. Gershell L, Goater JJ. Making gains in pain. *Nat Rev Drug Discovery* 2006; 5: 889-890.
4. Bernabei R, Gambassi G, Lapane K, et al. Management of pain in elderly patients with cancer. SAGE Study Group. Systematic assessment of geriatric drug use via epidemiology. *JAMA* 1998; 279: 1877-1882.
5. Choi YS, Billings JA. Opioid antagonists: a review of their role in palliative care, focusing on use in opioid-related constipation. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 71-90.
6. Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, et al. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009; 10: 35-42.
7. 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: 1-10.
8. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regul Pept* 2009; 155: 11-17.
9. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al.; 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: e58-68.
10. Hjalte F, Berggren AC, Bergendahl H, Hjortsberg C. The direct and indirect costs of opioid-induced constipation. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: 696-703.
11. Candrilli SD, Davis KL, Iyer S. Impact of constipation on opioid use patterns, health care resource utilization, and costs in cancer patients on opioid therapy. *J Pain Palliat Care Pharmacother* 2009; 23: 231-241.
12. Fallon M. Constipation in cancer patients: prevalence, pathogenesis and cost-related issues. *Eur J Pain* 1999; 3: 3-7.
13. Cook SF, Lanza L, Zhou X, et al. Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 1224-1232.
14. Bell T, Annunziata K, Leslie JB. Opioid-induced constipation negatively impacts pain management, productivity, and health-related quality of life: findings from the National Health and Wellness Survey. *J Opioid Manag* 2009; 5: 137-44.
15. Gimbel J S., Richards P., Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy. *Neurology* 2003; 60: 927-934

16. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, et al. Controlled release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003; 105: 71-78.
17. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-1841.
18. International Association for Hospice & Palliative Care List of Essential Medicines for Palliative Care <http://www.hospice-care.com/resources/emedicine.html>.
19. Riley J, Eisenberg E, Müller-Schwefe G, et al. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 175-192.
20. Silvestri B, Bandieri E, Del Prete S, et al. Oxycodone controlled-release as first-choice therapy for moderate-to-severe cancer pain in Italian patients: results of an open-label, multicentre, observational study. *Clin Drug Investig* 2008; 28: 399-407.
21. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998; 50: 1837-1841.
22. Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997; 73: 37-45.
23. Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 639-646.
24. Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, et al. Controlled-release oxycodone compared with controlled-release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain* 1998; 2: 239-249.
25. Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47: 639-646.