

Czy możliwe jest leczenie opioidem bez wywoływania zaburzeń przewodu pokarmowego? Zastosowanie preparatu złożonego oksykodonu w połączeniu z naloksonem w świetle dowodów klinicznych

Is opioid therapy possible without opioid bowel disorder? Evidence for use of combined preparation of oxycodone and naloxone

Tomasz Dzierżanowski¹, Aleksandra Ciałkowska-Rysz²

¹Hospicjum Onkologiczne św. Krzysztofa w Warszawie

²Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Leczenie bólu nowotworowego ma na celu zapewnienie największej możliwej do uzyskania ulgi przy najmniejszej liczbie działań niepożądanych i zastosowaniu najdogodniejszej drogi podania leku. Stosowanie opioidów prowadzi często do wystąpienia uporczywych działań niepożądanych, spośród których najczęstszy problem w opiece paliatywnej stanowi zaparcie. W 2009 r. Grupa Robocza Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej (PTMP) opracowała wytyczne profilaktyki i leczenia zaparc u pacjentów objętych opieką paliatywną, w których jako jedną z metod wykorzystywanych u chorych wymagających podawania silnych opioidów zaleca się stosowanie preparatu złożonego z opioidu i antagonisty receptorów opioidowych. W niniejszym opracowaniu przedstawiono właściwości farmakologiczne preparatu oksykodonu z naloksonem oraz dokonano omówienia wybranych dobrej jakości badań klinicznych. Na podstawie tych badań można wnioskować, że zastosowanie tabletek o powolnym uwalnianiu oksykodonu z naloksonem stanowi postępek w kierunku zapewnienia skutecznej analgezji w bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego.

Słowa kluczowe: ból nowotworowy, opioidy, oksykodon, nalokson.

Abstract

Cancer pain treatment is aimed to provide the greatest pain relief possible with the fewest number of adverse events using the most convenient mode of administration of a medicine. The use of opioids often results in refractory adverse events, amongst which constipation is the most frequent problem in palliative care. In 2009 the Working Expert Group of the Polish Society of Palliative Medicine (PTMP) drew up the guidelines for prevention and treatment of constipation in palliative care patients, which recommends use of the composed formulation of an opioid and its antagonist. The pharmacological features and selected high quality clinical studies were discussed in this article. It may be concluded that the prolonged release tablets of oxycodone/naloxone presents the progress in providing effective analgesia in moderate to severe pain at limited gastrointestinal adverse events rate.

Key words: cancer pain, opioids, oxycodone, naloxone.

Adres do korespondencji:

Tomasz Dzierżanowski, Fundacja Hospicjum Onkologiczne św. Krzysztofa w Warszawie,
ul. Pileckiego 105, 02-781 Warszawa, tel. +48 601 334 001; e-mail: praktyka@adiutus.pl

WPROWADZENIE

Leczenie farmakologiczne bólu nowotworowego ma na celu zapewnienie największej możliwej do uzyskania ulgi w bólu przy najmniejszej liczbie działań niepożądanych oraz zastosowaniu najdogodniejszej drogi podania. Zasadnicze znaczenie w strategii leczenia bólu nowotworowego mają opioidy. Zgodnie z zasadami sformułowanymi w formie trójstopniowej drabiny analgetycznej przez WHO, w bólu o natężeniu łagodnym do umiarkowanego (stopień 2. drabiny) oraz w bólu umiarkowanym do ciężkiego (stopień 3.) należy zastosować analgetyk opioidowy w połączeniu z lekiem nieopiodowym oraz analgetykiem adiuwantowym [1]. Stosowanie opioidów może jednak prowadzić do wystąpienia uporczywych działań niepożądanych, z których większość ma charakter przemijający (nudności, wymioty, zawroty głowy, senność). Przy zachowaniu staranności leczenia rzadko są to działania groźne (depresja oddechowa).

Szczególną rolę odgrywają objawy niepożądane opioidów ze strony układu pokarmowego, takie jak zaparcie stolca, niepełne wypróżnienia, wzdęcia, utrata apetytu, refluks żołądkowo-przelykowy, bóle brzucha, nudności i wymioty. Wskazuje się, że najbardziej narażeni na te objawy są pacjenci starsi oraz leczeni paliatywnie. Stanowią one najczęstszy problem w opiece paliatywnej i dotyczą 70–90% pacjentów onkologicznych leczonych opioidami [2–5]. Około 2/3 przypadków stanowią zaburzenia łagodne lub umiarkowane, będące jednak ważnym problemem klinicznym, ponieważ aż w 85–95% przypadków zaparcia wiążą się z obniżeniem jakości życia, jak również z istotnie większym obciążeniem ekonomicznym dla systemu opieki zdrowotnej (w tym stosowane leki przeczyszczające i czas personelu). Mogą one znacznie utrudnić leczenie bólu [6–8].

Opioidy działają na przewód pokarmowy przez aktywację zarówno obwodowych, jak i ośrodkowych receptorów opioidowych. Główny mechanizm powstawania zaparć po zastosowaniu opioidów wynika z ich działania na receptory μ oraz κ zlokalizowane obwodowo – w splotach błony mięśniowej przewodu pokarmowego (Auerbacha) oraz splotach podśluzówkowych jelita cienkiego i grubego (Meissnera). Pobudzenie tych receptorów oraz receptorów na poziomie rdzenia kręgowego powoduje szereg efektów we wszystkich odcinkach przewodu pokarmowego. Dochodzi do zahamowania kurczliwości oraz wydłużenia czasu opróżniania się żołądka. W jelicie cienkim hamowane są skurcze propulsywne, wydłuża się czas pasażu żołądkowo-kątniczego oraz zwiększa się reabsorpcja wody ze światła jelita, co skutkuje odwodnieniem stolca. W jelicie grubym zahamowaniu ulega perystaltyka propulsywna, zwiększa się napięcie zwieracza

odbytu, a jednocześnie odbytnica staje się mniej wrażliwa na rozciąganie. Wskutek powyższych mechanizmów wydłuża się czas pasażu, dochodzi do tworzenia się i zalegania twardego stolca oraz osłabienia odruchowego odczucia potrzeby wypróżnienia [9–12].

Spośród poopiodowych zaburzeń przewodu pokarmowego, zaparcie stolca nie ma tendencji do ustępowania, lecz nasila się wraz z długością czasu stosowania opioidów [13]. Nielezione zaparcie pogarsza jakość życia pacjenta, a może być także przyczyną niedrożności przewodu pokarmowego i pogłębienia niewydolności oddechowej.

STRATEGIA POSTĘPOWANIA WEDŁUG OBOWIĄZUJĄCYCH WYTYCZNYCH

W 2009 r. Grupa Robocza Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej (PTMP) opracowała wytyczne profilaktyki i leczenia zaparć u pacjentów objętych opieką paliatywną. Zwraca się w nich szczególną uwagę na wielokierunkowe postępowanie profilaktyczne, które obejmuje przede wszystkim zalecenia dietetyczne, zwiększenie ilości przyjmowanych płynów, zwiększenie aktywności fizycznej, zapewnienie pozycji siedzącej podczas oddawania stolca (stosowanie fotela z sedesem) oraz intymnych warunków defekacji. U pacjentów leczonych opioidami zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeczyszczających i prokinetycznych. Jako postępowanie alternatywne u chorych wymagających podawania silnych opioidów zaleca się stosowanie preparatu złożonego z opioidu i antagonisty receptorów opioidowych [14].

Często podkreśla się niską skuteczność tradycyjnych leków przeczyszczających. Zaparcie spowodowane opioidami zazwyczaj słabo reaguje na standardowe leczenie objawowe środkami przeczyszczającymi [15]. Mimo to ich profilaktyczne stosowanie zalecane jest przez PTMP oraz inne uznane autorytety. Europejskie Stowarzyszenie Opieki Paliatywnej (*European Association for Palliative Care – EAPC*) także zaleca ich stosowanie, co znajdzie wyraz w najnowszej aktualizacji wytycznych leczenia bólu nowotworowego mającej się ukazać w formie publikacji w 2011 r., a przedstawionej na 12. Zjeździe EAPC w Lizbonie 18–21 maja 2011 r. [16]. Wynika to z dotychczasowego braku innych bardziej skutecznych metod zapobiegania zespołowi zaburzeń jelitowych wywołanych opioidami.

Przełomem może się okazać wprowadzenie w ostatnich latach do praktyki klinicznej antagonistów opioidowych, których zadaniem jest odwracanie obwodowych działań niepożądanych, związanych głównie z zaburzeniami jelitowymi. Od 2008 r. dostępny jest, także w Polsce, metylonaltrekson

w postaci iniekcji podskórnych do leczenia zaparcia wywołanego opioidami, niereagującego na standardowe leczenie objawowe (doświadczenia własne przedstawiono na łamach *Medycyny Paliatywnej* [17]). Rok później *Food and Drugs Administration* (FDA) dopuściła do obrotu w Stanach Zjednoczonych doustny złożony lek przeciwbólowy zawierający morfinę i naltrekson w stosunku wagowym 25 : 1. Doustny preparat złożony zawierający oksykodon i nalokson był dostępny w Niemczech już od 2006 r., a w pozostałych krajach, w tym w Polsce, jest dostępny od 2009 r.

To niemal jednoczesne wprowadzenie w Europie i Stanach Zjednoczonych doustnych preparatów złożonych stanowi wyraz dążenia do znalezienia takiego doustnego analgetyku opioidowego, który byłby pozbawiony istotnego działania zaparciowego. Dzięki temu rzadsze byłyby przypadki występowania zaparcia stolca, poprawiłaby się tolerancja leczenia opioidami doustnymi, a co za tym idzie – poprawiłaby się także jakość życia pacjenta.

FARMAKOLOGIA OKSYKODONU

Oksykodon, półsyntetyczna pochodna tebainy, należy do silnych leków opioidowych stosowanych w leczeniu bólu umiarkowanego do silnego. Zgodnie z wytycznymi EAPC, jest to silny opioid z wyboru – obok morfiny i hydromorfonu – do stosowania w leczeniu wszystkich typów przewlekłego bólu nowotworowego (somatycznego, trzewnego, neuropatycznego, mieszanego). Stosowany od prawie stu lat, a od piętnastu także w formie tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, ze względu na swoje korzystne właściwości farmakologiczne stał się jednym z preferowanych analgetyków opioidowych w medycynie paliatywnej [16, 18].

Działanie oksykodonu polega na pobudzeniu obwodowych i ośrodkowych receptorów μ oraz prawdopodobnie κ . Efekt analgetyczny zależy przede wszystkim od samego leku, a udział jego metabolitów pozostaje nieistotny. Powinowactwo oksymorfonu, jedyne aktywnego metabolitu oksykodonu, jest większe, ale jego stężenie – nieznaczne. W porównaniu z morfiną oksykodon wykazuje mniejsze powinowactwo do receptora μ i mniejszą aktywność wewnętrzną w stosunku do receptora μ , ale stężenie w tkance mózgowej jest sześciokrotnie wyższe niż morfiny i dlatego efekt analgetyczny jest większy. W przeciwieństwie do morfiny, oksykodon nie wykazuje działania immunosupresyjnego [19–21].

Farmakokinetyka oksykodonu jest odmienna niż morfiny. Biodostępność oksykodonu podanego doustnie wynosi 60–87%, jest znacznie wyższa niż dla morfiny (33%), przewidywalna oraz w mniej-

szym stopniu zmienna osobniczo. Oksykodon metabolizowany jest głównie w wątrobie, przy czym efekt pierwszego przejścia jest mniejszy niż w przypadku morfiny. U osób starszych oraz kobiet biodostępność jest wyższa, ze względu na mniejszą aktywność układu CYP2D6 [22, 23].

Tabletka oksykodonu z systemem AcroContin o zmodyfikowanym uwalnianiu składa się z szybko uwalniającego substancję czynną płaszczą oraz powoli uwalniającego substancję rdzenia. Charakteryzuje się dwuszczytowym czasem do stężenia maksymalnego – 38% leku uwalnia się szybko, osiągając szczyt stężenia w osoczu średnio po 37 min, pozostałe 62% leku powoli, z rdzenia tabletki, dając drugi szczyt stężenia średnio po ok. 6 godz. Stężenie leku w osoczu pomiędzy kolejnymi dawkami jest względnie stabilne. Dzięki takiej konstrukcji preparatu o kontrolowanym uwalnianiu uzyskuje się szybką i długotrwałą analgezję [24, 25].

Oksykodon wiąże się w ok. 40% z albuminami i słabo rozpuszcza się w tłuszczach [26].

Farmakokinetyka u dzieci i osób dorosłych jest podobna.

Metabolizm oksykodonu polega na *N*-demetylacji do noroksykodonu głównie poprzez CYP3A5 i CYP3A4 (w mniejszym stopniu przez CYP2D6). Noroksykodon może ulegać dalszej demetylacji poprzez CYP2D6 do noroksymorfonu. Noroksykodon i noroksymorfon wykazują nieznaczną aktywność przeciwbólową. Mniej istotnym szlakiem metabolicznym jest *O*-demetylacja przy udziale CYP2D6 do aktywnego analgetycznie oksymorfonu. Czas połowicznej eliminacji oksykodonu ($T_{1/2}$) wynosi $3,5 \pm 1,43$ godz. niezależnie od drogi podania. Oksykodon wydalany jest z moczem, głównie w formie metabolitów, noroksykodon w formie niezwiązanej, a oksymorfon w postaci skoniugowanej z kwasem glukuronowym. Jedynie 8–14% podanego oksykodonu wydalana się z moczem w formie niezmięnionej (wolnej lub glukuronizowanej) [27–29].

Oksykodon podany doustnie jest 1,5–2 razy silniejszy od morfiny *p.o.*, przy czym wskaźniki konwersji wszelkich opioidów należy przyjmować ostrożnie [30, 31].

Interakcje lekowe oksykodonu są rzadkie. Silne inhibitory CYP2D6 (paroksetyna, fluoksetyna, chinydyna) nie powodują istotnego wzrostu toksyczności i zwiększenia częstości występowania działań niepożądanych. U pacjentów leczonych sertralina i wyższymi dawkami oksykodonu może dojść do występowania drżenia i halucynacji. Oksykodon zmniejsza biodostępność cyklosporyny o połowę oraz, w przeciwieństwie do morfiny, nie wchodzi w interakcje z amitryptylina i ciprofloksacyna [32, 33].

Podobnie jak po zastosowaniu innych silnych opioidów, najczęstsze działania niepożądane to zaburzenia orientacji, zawroty głowy, senność, zapar-

cia, suchość w jamie ustnej, nudności i wymioty. Profil działań niepożądanych jest podobny jak po morfinie, ale nie odnotowano halucynacji i koszmarów sennych. Majaczenie, spowodowane neurotoksycznością morfiny, ustępuje po przestawieniu pacjenta na oksykodon. Zaburzenia poznawcze i umysłowe występują po pojedynczych podaniach leku i nie obserwuje się ich w trakcie leczenia przewlekłego oksykodonom. Zaparcie stolca jest podobnie częste jak w przypadku morfiny, rzadsze są nudności i wymioty, które obserwuje się częściej u kobiet, po zastosowaniu form szybko uwalnianych i parenteralnych. W przypadku przedawkowania oksykodonu, podobnie jak morfiny, mogą wystąpić depresja oddechowa, bradykardia, hipotonia i śpiączka. Ryzyko wystąpienia uzależnienia jest podobne jak w przypadku innych opioidów. Profil tolerancji jest ogólnie bardziej korzystny niż morfiny, a częstość działań niepożądanych maleje przy długotrwałym stosowaniu. Zapewnia to wyższy stopień akceptacji przez pacjenta włączonego leku [34–37].

Niewydolność wątroby ma istotny wpływ na eliminację oksykodonu i należy się spodziewać zmniejszenia efektu pierwszego przejścia przez wątrobę, zwiększenia biodostępności leku, większego o ok. 40% stężenia w osoczu i wydłużenia czasu eliminacji. Efekt pierwszego przejścia jest mniejszy w porównaniu z morfiną, zatem zmniejszenie przepływu krwi przez wątrobę, jak w marskości wątroby, w mniejszym stopniu wpływa na parametry farmakokinetyczne oksykodonu. W przypadku niewydolności wątroby, łagodnej do umiarkowanej, należy zmniejszyć dobową dawkę tego leku o połowę lub więcej, a w przypadku niewydolności wątroby znacznego stopnia uwzględnić ryzyko wystąpienia depresji oddechowej [38].

Ciężka niewydolność nerek zaburza wydalanie oksykodonu – wzrasta stężenie tego leku, słabo aktywnych metabolitów (noroksykodonu i noroksymorfonu) oraz aktywnego oksymorfonu [38].

Biodostępność u osób starszych zwiększa się o 15% i zazwyczaj nie ma potrzeby modyfikacji dawki oksykodonu w związku z podeszłym wiekiem chorego [18].

FARMAKOLOGIA NALOKSONU

Nalokson to czysty antagonist opioidowy, mający powinowactwo do wszystkich trzech typów receptorów, najsilniejsze do μ , słabsze do δ i κ . Nie wykazuje wobec nich praktycznie żadnej aktywności wewnętrznej. Konkuruje z agonistą, blokuje dostęp do receptorów i uniemożliwia agoniście (zarówno endogennemu, jak i egzogennemu) ich aktywację. W warunkach homeostazy nalokson nie wywołuje żadnego efektu, natomiast w stresie

i w przebiegu zapalenia powoduje zwiększenie wrażliwości na ból.

Po podaniu dożylnym okres półtrwania naloksonu wynosi ok. 1–1,5 godz. Po podaniu parenteralnym lek ten – osiągający odpowiednio duże stężenia we krwi i tkankach oraz dobrze przenikający przez barierę krew–mózg, znosi opioidowe efekty zarówno ośrodkowe, jak i obwodowe. Dochodzi do zniesienia wszystkich objawów wywołanych podaniem opioidów, w tym analgezji. Głównym wskazaniem do podania naloksonu w formie dożylnego bolusa, a następnie wlewu jest leczenie depresji oddechowej wskutek ostrego przedawkowania opioidów.

Podany doustnie nalokson wchłania się w 90%, ale ulega niemal zupełnej eliminacji w wątrobie na drodze glukuronizacji podczas pierwszego przejścia i jego biodostępność wynosi jedynie ok. 2%. Wówczas osiąga wystarczająco wysokie dawki jedynie w ścianach jelit, zanim ulegnie eliminacji podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Nie przedostając się do krążenia centralnego, nie osiąga stężeń wystarczających do odwrócenia działania agonisty. Można zatem przyjąć, że odwracający efekt naloksonu *p.o.* ograniczony jest wyłącznie do jelita. Wykazano skuteczność doustnego podawania naloksonu w leczeniu zaparcia u pacjentów przewlekle leczonych opioidami [39, 40].

Łączne podanie doustne oksykodonu i naloksonu nie ma wpływu na farmakokinetykę żadnego z tych leków [41].

BADANIA KLINICZNE PREPARATU ZŁOŻONEGO OKSYKODON PR/NALOKSON PR

W podwójnie zaślepionym badaniu z randomizacją pomiaru czasu pasażu jelitowego u zdrowych osób stwierdzono istotne jego wydłużenie po podaniu pojedynczej dawki 20 mg oksykodonu *p.o.* w porównaniu z grupą placebo (7,19 godz. wobec 5,15 godz.; $p = 0,0159$). W grupie przyjmującej oksykodon z naloksonem w dawce 20/10 mg czas pasażu nie różnił się jednak od czasu uzyskanego w grupie przyjmującej placebo (5,16 godz.) i był krótszy średnio o 2,1 godz. niż w grupie przyjmującej sam oksykodon 20 mg ($p = 0,0376$). Badanie to, z użyciem radioaktywnej żywicy, jest doświadczalnym dowodem wpływu opioidu na czynność jelit oraz skuteczności jednoczesnego podania antagonisty [42].

Przeprowadzono wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie z randomizacją (OXN 2401) z udziałem 202 pacjentów z bólem przewlekłym leczonych oksykodonom w dawce 40 mg, 60 mg lub 80 mg/dobę. Większość stanowili pacjenci z bólem niezwiązanym z nowotworem; ból nowotworowy występował jedynie u 2,5% osób objętych bada-

niem. Cele badania obejmowały sprawdzenie skuteczności oksykodonu podawanego doustnie łącznie z naloksonem w formach o zmodyfikowanym uwalnianiu (*prolonged release* – PR), wpływ naloksonu na funkcję jelit u pacjentów z ciężkim, przewlekłym bólem leczonych opioidem, a także ustalenie optymalnej proporcji oksykodonu do naloksonu. Po okresie miareczkowania i ustalania stabilnej dawki oksykodonu pacjenci byli randomizowani do 4 grup, w których podawano odpowiednio nalokson w dawkach 10 mg, 20 mg i 40 mg lub placebo. W grupach tych stosunek dawki oksykodonu do naloksonu wynosił od 1 : 1 do 8 : 1. Faza podwójnie zaślepią trwała 4 tygodnie i ukończyło ją 166 pacjentów. Skuteczność oceniano w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem (*intention-to-treat* – ITT) u 196 pacjentów. Podczas całej fazy randomizowanej w żadnej z grup pacjentów otrzymujących nalokson nie zaobserwowano różnicy w średnim nasileniu bólu w skali VAS [0–100] w porównaniu z grupą placebo. Oceny funkcji jelit dokonano z zastosowaniem indeksu czynności jelit (*Bowel Function Index* – BFI) [0–100]. Najniższe wartości odnotowano w grupach, w których stosunek dawki oksykodonu do naloksonu wynosił 1 : 1 do 2 : 1. Na zakończenie fazy randomizowanej istotną statystycznie różnicę indeksu BFI w stosunku do placebo stwierdzono dla dawek naloksonu 20 mg i 40 mg. Terapia była ogólnie dobrze tolerowana. U pacjentów otrzymujących wyższe dawki naloksonu zaobserwowano, zgodnie z oczekiwaniami, tendencję do występowania biegunki. Lepiej tolerowana była terapia, jeśli stosunek oksykodonu do naloksonu wynosił 2 : 1 niż 1,5 : 1. Działania niepożądane umiarkowane i ciężkie były częstsze u pacjentów przyjmujących wyższe dawki naloksonu, ale ustępowały szybko i stanowiły raczej objaw zbyt dużej początkowej dawki naloksonu. Badanie to dowodzi braku wpływu doustnego naloksonu na skuteczność analgetyczną podawanego jednocześnie oksykodonu, znacznej poprawy funkcji jelit oraz dobrej tolerancji takiego połączenia. Optymalny stosunek dawek oksykodonu do naloksonu ustalono na 2 : 1. Autorzy zwrócili uwagę, że nalokson może jedynie zredukować lub zapobiec wystąpieniu zaparcia stolca, w związku z tym w niektórych przypadkach nadal mogą być niezbędne leki przeczyszczające. Pod względem skuteczności i tolerancji leczenie skojarzone oksykodon PR/nalokson PR uzyskało także wyższe subiektywne oceny pacjentów w porównaniu z monoterapią oksykodonem [42, 43].

Skuteczność doustnej formy o przedłużonym uwalnianiu oksykodonu z naloksonem w ustalonej proporcji 2 : 1 była przedmiotem badania OXY3401, przeprowadzonego według podobnego do omówionego powyżej protokołu. 463 pacjentów podda-

no randomizacji do trzech grup otrzymujących odpowiednio: oksykodon z naloksonem PR w dawce 10/5 mg lub 20/10 mg, oksykodon PR w dawce 10 mg lub 20 mg oraz placebo. Wszyscy pacjenci dodatkowo otrzymali oksykodon o szybkim uwalnianiu (IR) jako lek ratunkowy. Pierwszorzędownym punktem końcowym był czas do nawrotu incydentu bólowego, definiowanego jako dwa kolejne dni z nieadekwatnie leczonym bólem. Wtórne punkty końcowe to średnie natężenie bólu w ciągu 24 godz., zaburzenie snu przez ból (zmodyfikowany formularz *Brief Pain Inventory* – BPI-SF) oraz ilość przyjętego oksykodonu IR (leku ratunkowego). Stwierdzono, że średni czas do nawrotu incydentu bólowego w grupie otrzymującej placebo wyniósł 19,3 dni, zaś w grupie oksykodon PR/nalokson PR – 32,2 dni ($p < 0,0001$). Względne zmniejszenie ryzyka wyniosło 42%, a ryzyko względne – 0,58 (CI 0,46–0,74; $p < 0,0001$). Nie było statystycznie istotnych różnic wyników pomiędzy grupami otrzymującymi oksykodon PR/nalokson PR oraz sam oksykodon PR. Podobnie w obu grupach przyjmujących oksykodon PR/nalokson PR oraz sam oksykodon PR stwierdzono istotnie niższe średnie natężenie bólu w ciągu 24 godz. oraz zaburzenie snu przez ból. Należy zatem przyjąć, że z dużą precyzją wykazano, iż preparat złożony oksykodon PR/nalokson PR oraz monoterapia oksykodonem PR okazały się skuteczne w leczeniu bólu, przy czym dodanie naloksonu nie miało istotnego wpływu na efektywność analgetyczną oksykodonu. Na uwagę zasługuje fakt, że w grupie przyjmującej oksykodon PR/nalokson PR u osób z początkowym indeksem BFI ≥ 50 (oznacza to zaparcie stolca umiarkowane do ciężkiego) zużycie środków przeczyszczających (liczba dni, kiedy podano środek przeczyszczający) zmniejszyło się w czasie całego badania o 18,4–15,6%, podczas gdy w analogicznej grupie otrzymującej sam oksykodon wzrosło o 13,7–24,3%. Jest to klinicznie doniosły fakt, gdyż dowodzi on wartości zamiany zwykłego opioidu na preparat złożony oksykodon PR/nalokson PR w przypadku wystąpienia zaparcia stolca pomimo standardowego leczenia przeczyszczającego. Przy tym częstość działań niepożądanych we wszystkich trzech grupach nie różniła się istotnie statystycznie (placebo 52,5%, oksykodon PR 53%, oksykodon PR/nalokson PR 55,8%). Zaparcie stolca było częstsze w grupie przyjmującej sam oksykodon PR (11,9%) niż oksykodon PR/nalokson PR (8,4%) czy placebo (5,1%). Inne rzadsze i zwykle łagodne lub przemijające objawy niepożądane to biegunka, nudności i wymioty, zmęczenie oraz bóle głowy, których częstość była podobna do częstości zaobserwowanej w grupie przyjmującej placebo. Większość działań niepożądanych była łagodna i bardzo mały odsetek osób wymagał z ich powodu zaprzestania terapii. Poprawa funkcji jelit przy bardzo dobrej

tolerancji preparatu oraz niezaburzonej, wysokiej skuteczności analgetycznej oksykodonu czynią preparat złożony oksykodon PR/nalokson PR cennym narzędziem w leczeniu bólu, szczególnie u osób objętych opieką paliatywną, obciążonych ryzykiem wystąpienia uporczywych zaparć stolca [44].

W innym wielośrodkowym badaniu, w którym randomizacji poddano 322 pacjentów z bólem nowotworowym przyjmujących oksykodon PR w dawce dobowej 20–50 mg, podawano nalokson PR w dawce stanowiącej połowę dawki oksykodonu lub placebo. Okres obserwacji fazy podwójnie zaślepionej był dłuższy i wynosił 12 tygodni. Stwierdzono istotnie większą poprawę indeksu BFI w grupie otrzymującej oksykodon PR/nalokson PR (o 15,2 punktu; $p < 0,0001$). Warte uwagi jest to, że już po pierwszym tygodniu od dołączenia naloksonu PR do oksykodonu nastąpiła znaczna poprawa indeksu czynności jelit (o 21,7 punktu w porównaniu z 7,1 punktu w grupie oksykodon PR/placebo). Istotnie rzadziej konieczne było podawanie środków przeczyszczających u pacjentów przyjmujących oksykodon PR/nalokson PR. Jednocześnie nie zauważono żadnej różnicy w skuteczności analgetycznej oksykodonu PR/naloksonu PR oraz oksykodonu PR/placebo – wartości natężenia bólu nie różniły się. Terapia oksykodonem z naloksonem PR była lepiej tolerowana niż monoterapia samym oksykodonem [45].

Podczas długotrwałego stosowania oksykodonu z naloksonem w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu zarówno skuteczność, jak i korzystny wpływ na funkcję jelit utrzymują się. W przeprowadzonym badaniu otwartym, będącym kontynuacją wcześniej opisanych badań, stwierdzono utrzymywanie się wartości indeksu funkcji jelit (BFI) na niskim poziomie (ok. 20) w ciągu całej 12-miesięcznej obserwacji [46].

W omówionych badaniach większość pacjentów stanowili chorzy bez bólu związanego z nowotworem, jednakże mniej liczne otwarte próby z udziałem pacjentów nowotworowych potwierdzają skuteczność analgetyczną oraz poprawę funkcji jelit uzyskiwaną po zastosowaniu preparatu złożonego oksykodon PR/nalokson PR [47].

WSKAZANIA I MIEJSCE PREPARATU OKSYKODONU PR/NALOKSONU PR W OPIECE PALIATYWNEJ

Podczas 12. Zjazdu EAPC w Lizbonie (18–21 maja 2011 r.) przedstawiono wytyczne, które zastąpią obecnie obowiązujące z 2001 r. (publikacji tych rekomendacji spodziewamy się jeszcze w 2011 r. w *Lancet Oncology*). Zgodnie ze stanowiskiem EAPC oksykodon zalecany jest obok morfiny i hydromorfonu (lek

niedostępny w Polsce) w formie doustnej jako silny opioid z wyboru. Wysoka, potwierdzona wieloma badaniami dobrej jakości skuteczność oraz dobra tolerancja pozwoliły Grupie Roboczej EAPC na postawienie oksykodonu na równi z morfiną jako leku z wyboru w leczeniu umiarkowanego do silnego bólu nowotworowego. Leki te mogą być stosowane w niskich dawkach już w leczeniu bólu łagodnego do umiarkowanego, alternatywnie do słabych opioidów (na II szczeblu drabiny analgetycznej), przy czym należy stosować się do wskazań podatnych w charakterystyce produktu leczniczego, a w przypadku leków refundowanych także do wskazań objętych refundacją [48, 49].

Biorąc pod uwagę wyniki omówionych powyżej badań klinicznych, zastosowanie oksykodonu z naloksonem w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu wydaje się milowym krokiem w kierunku zapewnienia skutecznej analgezji, szczególnie w bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego, przy jednoczesnym ograniczeniu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, gdyż lek ten jako jedyny spośród leków opioidowych nie pogarsza funkcji jelit, a u części pacjentów ją poprawia. U chorych objętych opieką paliatywną, szczególnie tych obciążonych licznymi czynnikami ryzyka zaparć, zastosowanie tego preparatu może się okazać cenne, prowadząc do poprawy jakości leczenia bólu, jakości życia pacjenta, ale także obniżenia kosztów leczenia zaparć poopioidowych. Podsumowując – preparat oksykodonu z naloksonem w formie tabletek o powolnym uwalnianiu powinien być rozważony przede wszystkim u wszystkich pacjentów leczonych opioidami, u których wystąpiło zaparcie stolca pomimo stosowanych środków przeczyszczających, ale także wcześniej u każdego pacjenta obciążonego ryzykiem wystąpienia zaparcia. Praktykę kliniczną często ogranicza system refundacyjny, jednakże wydaje się zasadne i oddające intencje stosowania profilaktyki przeciwwzparciowej wytycznych PTMP możliwie wczesne włączenie preparatu złożonego oksykodonu z naloksonem.

DOSTĘPNE PREPARATY

Aktualnie dostępne są następujące preparaty oksykodonu PR/naloksonu PR:

- Targin 5/2,5 tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 30 tabl.,
- Targin 10/5 tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 30 tabl.,
- Targin 20/10 tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 30 tabl.,
- Targin 40/20 tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 30 tabl.

PIŚMIENNICTWO

1. World Health Organisation. Cancer Pain Relief. WHO, Geneva 1986.
2. Bell T, Milanova T, Grove G i wsp. OBD symptoms impair quality of life and daily activities, regardless of frequency and duration of opioid treatment: Results of a US patient survey (PROBE survey). *J Pain* 2007; 8: S71.
3. Irving G, Hermanns K, Cousins M i wsp. Gastrointestinal adverse events (GIAEs) associated with long-term opioid analgesic therapy in a large, persistent non-cancer pain population. *J Pain* 2006; 7: S89.
4. Lucero M, Von Scheele B, Blackard R i wsp. The incidence and impact of gastrointestinal adverse events (GIAEs) associated with opioid analgesic use: a review of the literature. *J Pain* 2006; 7: S89.
5. Sykes NP. The relationship between opioid use and laxative use in terminally ill cancer patients. *Palliat Med* 1998; 12: 375-382.
6. Ueberall MA, Mueller-Schwefe G. Opioid-induced constipation – a frequent and distressing side effect in daily practice affecting oral and transdermal opioid applications. *Eur J Pain* 2006; 10: S172.
7. Bell T, Milanova T, Grove G i wsp. OBD symptoms impair quality of life and daily activities, regardless of frequency and duration of opioid treatment: results of a US patient survey (PROBE survey). *J Pain* 2007; 8: S71.
8. Annunziata K, Bell T. Impact of opioid-induced constipation on healthcare resource utilisation and patient functioning. *Eur J Pain* 2006; 10: S172.
9. Galligan JJ, Burks TF. Centrally mediated inhibition of small intestinal transit and motility by morphine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 226: 356-361.
10. Porreca F, Mosberg HL, Hurst R i wsp. Roles of mu, delta and kappa opioid receptors in spinal and supraspinal mediation of gastrointestinal transit effects and hot-plate analgesia in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230: 341-348.
11. Bohn LM, Raehal M. Opioid receptor signaling: relevance for gastrointestinal therapy. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 559-563.
12. Shahbazian A, Heinemann A, Schmidhammer H i wsp. Involvement of μ - and κ -, but not δ -, opioid receptors in the peristaltic motor depression caused by endogenous and exogenous opioids in the guinea-pig intestine. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 741-750.
13. Annunziata K, Freedman D, Janning S i wsp. Constipation is a predominant side effect of opioid treatment for persistent pain. *J Pain* 2006; 7: S89.
14. Postępowanie u chorych z zaparciem stolca w medycynie paliatywnej – zalecenia Grupy Roboczej Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej 2009. *Medycyna Paliatywna* 2009; 1: 1-10
15. Mercadante S, Villari P, Ferrera P i wsp. Opioid-induced or pain relief-reduced symptoms in advanced cancer patients? *Eur J Pain* 2006; 10: 153-159.
16. Caraceni A, Kaasa S, Hanks G. The EAPC Recommendations on Opioids in Cancer Pain. 12th Congress of the European Association for Palliative Care, Lisbon 18-21.05.2011. PS 15.1
17. Dzierżanowski T. Zastosowanie metylonaltreksonu u pacjenta z poopiodowym zaparciem stolca – opis przypadku. *Medycyna Paliatywna* 2009; 1: 53-56.
18. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Oksykodon – lek pierwszego rzutu w leczeniu silnego bólu nowotworowego. *Medycyna Paliatywna* 2010; 3: 123-131.
19. Lalovic B, Kharasch E, Hoffer C i wsp. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxycodone in healthy human subjects: role of circulating active metabolites. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79: 461-479.
20. Boström E, Hammarlund-Udenaes M, Simonsson U. Blood-Brain Barrier Transport Helps to Explain Discrepancies in In Vivo Potency between Oxycodone and Morphine. *Anesthesiology* 2008; 108: 495-505.
21. Sacerdote P, Manfredi B, Mantegazza P i wsp. Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs: a structure-related activity study. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 834-840.
22. Pöyhkä R, Vainio A, Kalso E. A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8: 63-67. Review.
23. Colucci RD, Swanton RE, Thomas GB i wsp. Relative variability in bioavailability of oral controlled-release formulations of oxycodone and morphine. *Am J Ther* 2001; 8: 231-236.
24. Mandema JW, Kaiko RF, Oshlack B i wsp. Characterization and validation of a pharmacokinetic model for controlled-release oxycodone. *Br J Clin Pharmacol* 1996; 42: 747-756.
25. Reder RF, Oshlack B, Miotto JB i wsp. Steady-state bioavailability of controlled-release oxycodone in normal subjects. *Clin Ther* 1996; 18: 95-105.
26. Pöyhkä R, Seppälä T. Liposolubility and protein binding of oxycodone in vitro. *Pharmacol Toxicol* 1994; 74: 23-27.
27. Lalovic B, Phillips B, Risler LL i wsp. Quantitative contribution of CYP2D6 and CYP3A to oxycodone metabolism in human liver and intestinal microsomes. *Drug Metab Dispos* 2004; 32: 447-454.
28. Leow KP, Smith MT, Watt JA i wsp. Comparative oxycodone pharmacokinetics in humans after intravenous, oral, and rectal administration. *Ther Drug Monit* 1992; 14: 479-484.
29. Leow KP, Cramond T, Smith MT. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oxycodone when given intravenously and rectally to adult patients with cancer pain. *Anesth Analg* 1995; 80: 296-302.
30. Heiskanen T, Kalso E. Controlled-release oxycodone and morphine in cancer related pain. *Pain* 1997; 73: 37-45.
31. Curtis GB, Johnson GH, Clark P i wsp. Relative potency of controlled-release oxycodone and controlled-release morphine in a postoperative pain model. *Eur J Clin Pharmacol* 1999; 55: 425-429.
32. Lurcott G. The effects of the genetic absence and inhibition of CYP2D6 on the metabolism of codeine and its derivatives, hydrocodone and oxycodone. *Anesth Prog* 1998; 45: 154-156.
33. Pöyhkä R, Vainio A, Kalso E. A review of oxycodone's clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Pain Symptom Manage* 1993; 8: 63-67. Review.
34. Saarialho-Kere U, Mattila MJ, Seppälä T. Psychomotor, respiratory and neuroendocrinological effects of a mu-opioid receptor agonist (oxycodone) in healthy volunteers. *Pharmacol Toxicol* 1989; 65: 252-257.
35. Leow KP, Smith MT, Watt JA i wsp. Comparative oxycodone pharmacokinetics in humans after intravenous, oral, and rectal administration. *Ther Drug Monit* 1992; 14: 479-484.
36. Leino K, Mildh L, Lertola K i wsp. Time course of changes in breathing pattern in morphine- and oxycodone-induced respiratory depression. *Anaesthesia* 1999; 54: 835-840.
37. Citron ML, Kaplan R, Parris WC i wsp. Long-term administration of controlled-release oxycodone tablets for the treatment of cancer pain. *Cancer Invest* 1998; 16: 562-571.
38. Kaiko RF. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of controlled-release opioids. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41 (1 Pt 2): 166-174.
39. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Farmakologia kliniczna*. Wielosz M (red.). Czelej, Lublin 2001; 371-372.
40. Meissner W, Schmidt U, Hartmann M i wsp. Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain* 2000; 84: 105-109.
41. 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.

42. 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.
43. 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.
44. 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.
45. 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.
46. 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.
47. Meissner W, Leyendecker P, Hopp M i wsp. Long-Term Efficacy and Safety of Oxycodone and Naloxone in a Prolonged Release (Pr) Fixed Combination Tablet in Patients with Moderate to Severe Chronic Pain. 5th World Congress – World Institute of Pain New York, USA March 13-16, 2009. *Pain Practice* 2009; 9 Suppl 1.
48. Clemens KE, 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.
49. Hanks GW, de Conno F, Cherny N i wsp. Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-593.