

Zastosowanie oksykodonu z naloksonem w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu jako leku opioidowego pierwszego rzutu u chorej z ciężkim zaparciem stolca i silnym bólem – opis przypadku

The use of oxycodone/naloxone prolonged release tablets as a first choice opioid in a patient with constipation and strong pain

Tomasz Dzierżanowski, Aleksandra Ciałkowska-Rysz

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Zaparcie stolca jest trudnym do leczenia działaniem niepożądanym analgetyków opioidowych, dlatego zaleca się postępowanie profilaktyczne wraz z rozpoczęciem stosowania opioidu. Przyczynowym postępowaniem jest podanie antagonisty opioidowego. W profilaktyce wtórnej skuteczne jest zastosowanie doustnego preparatu złożonego z opioidu i antagonisty opioidowego. W artykule przedstawiono przypadek jego zastosowania u chorej, która w momencie konieczności rozpoczęcia leczenia silnym opioidem cierpiała już na ciężkie zaparcie stolca. Podano jej oksykodon z naloksonem w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu, aby nie doszło do dalszego pogorszenia funkcji jelit. Uzyskano całkowite przywrócenie regularnego codziennego wypróżniania przy jednoczesnej dobrej analgezji i tolerancji leku. Zatem nie tylko nie doszło do pogorszenia funkcji jelit, lecz także ustąpiło zaparcie o etiologii innej niż opioidowa.

Słowa kluczowe: oksykodon, nalokson, ból nowotworowy, zaparcie stolca.

Abstract

Constipation is a difficult to treat side effect of opioid analgesics, therefore, prophylactic treatment is recommended with the commencement of the use of opioid. Causal treatment is the use of the opioid antagonist. The use of the oral formulation consisting of the opioid and opioid antagonist is effective in secondary prophylaxis. In this case, it was demonstrated its use in a patient who already suffered severe constipation when the treatment with a strong opioid appeared necessary. It was used oxycodone/naloxone prolonged release tablets, to prevent further worsening bowel dysfunction. As a result of the use of the formulation of an opioid antagonist, complete restoration of regular daily bowel movements along with good analgesia and tolerability have been accomplished. Not only the bowel function did not worsen, but the constipation of etiology other than attributable to opioids ceased.

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

Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz Dzierżanowski, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, e-mail: t.dzierzanowski@termedia.pl

OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, 69 lat, ze świeżo rozpoznaniem czerniakiem oka prawego oraz niedrobnokomórkowym rakiem płuc z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia oraz jamy brzusznej, kości klatki piersiowej i kręgosłupa, trzustki, nadnerczy, tkanek miękkich nadbrzusza oraz skóry okolicy pachowej lewej i prawej,

została objęta opieką z powodu nieuśmierzonego silnego bólu klatki piersiowej pod prawą łopatką oraz w okolicy lewego łuku żebrowego.

Nowotwór płuca rozpoznano na podstawie badania tomografii komputerowej (*computed tomography* – CT) klatki piersiowej. W badaniu tym oraz w wykonanym wcześniej badaniu rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) odcinka pier-

siewego kręgosłupa stwierdzono złamania blaszek granicznych i trzonów kręgow Th7 i Th8, z obrzękiem szpiku trzonów Th7–Th8 oraz Th10–Th11. Dodatkowo w badaniu CT stwierdzono nacieki opłucnej ściennej oraz zmiany osteolityczne żebra IV prawego w linii łopatkowej. Rozpoznanie potwierdzono badaniem histopatologicznym biopsji szczoteczki oskrzeli (w rozmazach płaty raka niedrobnokomórkowego) oraz guzków skóry okolicy pachowej prawej i lewej (ogniska gruczolakoraka). Chora została poddana brachyterapii ¹²⁵J oka prawego oraz paliatywnej radioterapii dawką jednorazową na obszar Th6–Th12.

Pierwszym objawem, który przyczynił się do wykonania badania MRI kręgosłupa piersiowego, a następnie CT klatki piersiowej, był ból zlokalizowany poniżej prawej łopatki, o charakterze ściskającym, piekącym i kłującym, o natężeniu w NRS (*Numeric Rating Scale*) 8, nasilający się podczas przyjmowania pozycji leżącej, z zaostrzeniami trwającymi zwykle kilkanaście minut – NRS 9–10. Chora przyjmowała ketoprofen w dawce 100 mg 4–5 razy dziennie oraz preparat kodeiny z paracetamolem, bez istotnej ulgi. Ponadto skarżyła się na uporczywe, trwające od wielu lat zaparcie stolca, z wypróżnieniami wyłącznie po interwencji, wymagające ręcznego wydobywania stolca.

W badaniu przedmiotowym z odchyłami stwierdzono świeżą bliznę na skórze głowy po resekcji kaszaka przed miesiącem, blizny w obu okolicach pachowych po resekcji guzków (opisanych powyżej w wyniku badania histopatologicznego jako przerzuty nowotworowe) oraz bolesność palpacyjną pod lewym łukiem żebrowym.

W badaniach dodatkowych odnotowano łagodną niedokrwistość normocytową (hemoglobina 10,3 g/dl), zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (589 IU/l) oraz hipoalbuminię (29,1 g/l).

U chorej rozpoznano silny ból z komponentem neuropatycznym i włączono oksykodon oraz pregabalinę. Z uwagi na ciężkie uporczywe zaparcie przepisano preparat oksykodonu z naloksonem w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, miareczkując do dawki 40 mg na dobę (Targin 20 + 10 mg co 12 godzin). Pregabalinę (Lyrica) zastosowano w dawce 75 mg 2 razy dziennie przez 7 dni, a następnie zwiększono dawkę do 150 mg 2 razy dziennie. Dodatkowo włączono tabletki morfiny o szybkim uwalnianiu (Sevredol) jako lek ratunkowy w zaostrzeniach bólu. Liczba zaostrzeń w pierwszych dwóch tygodniach leczenia wynosiła 3–6 z czasem trwania od kilkunastu do czterdziestu minut i ustępowały po przyjęciu leku ratunkowego. Chora, poza zaleconymi lekami, w pierwszym tygodniu opieki przyjmowała dodatkowo ketoprofen w dawce 100 mg (Ketonol forte) oraz dostępny bez recepty preparat kodeiny z paracetamolem (Antidol).

W 4. dobie zakończono miareczkowanie oksykodonu z naloksonem. Z powodu braku wypróżnienia od 9 dni chora wykonała wlewkę doodbytniczą, po której obficie się wypróżniła. Od tego dnia codziennie występowały wypróżnienia kompletne, bez konieczności interwencji. Uzyskano satysfakcjonującą ulgę w bólu, a chora powróciła do aktywnego trybu życia.

W 3. tygodniu opieki pacjentka włączyła tabletki niewiadomego pochodzenia, prawdopodobnie produkt chińskiej medycyny niekonwencjonalnej, w celu leczenia zaostrzeń bólu, zamiast morfiny krótko działającej, do której po kilku dniach powróciła, po znikomym efekcie nowego specyfiku i łagodnej perswazji lekarza. W 21. dniu opieki w trakcie zakupów w domu handlowym przewróciła się, wskutek czego doznała złamania patologicznego trzonu kości udowej lewej oraz zwichnięcia w stawie skokowym, złamania kostki bocznej i złamania tylnej krawędzi kości piszczelowej kończyny prawej. Była hospitalizowana przez 16 dni. W czasie pobytu w szpitalu kontynuowano dotychczasowe leczenie przeciwbólowe preparatami Targin oraz Lyrica, a w zaostrzeniach bólu otrzymywała w pierwszych dniach morfinę w iniekcjach podskórnych, a następnie doustną morfinę krótko działającą. Stan chorej z chwilą hospitalizacji znacznie się pogorszył, chora została całkowicie unieruchomiona w łóżku.

W trakcie hospitalizacji oraz po jej zakończeniu nawróciło ciężkie zaparcie stolca, z wypróżnieniami wyłącznie po wlewce doodbytniczej wykonywanej raz na tydzień. Natężenie bólu po stronie prawej klatki piersiowej utrzymywało się na poziomie NRS 4, z zaostrzeniami do NRS 8, średnio 2 razy na dobę – od 2 dni ewidentnie były to zaostrzenia o typie bólu końca dawki. Wobec powyższego w 51. dniu opieki zwiększono dawkę oksykodonu do 80 mg na dobę (Targin 40 + 20 mg co 12 godzin), utrzymano pregabalinę i morfinę krótkodziałającą. Od dnia zwiększenia dawki leku Targin wypróżnienia występowały regularnie 1–3 razy na dobę bez trudności, stolec był miękki.

Podczas ostatniej wizyty (w 61. dniu opieki) stwierdzono pogorszenie stanu ogólnego (Karnofsky 20), u chorej wystąpiły objawy przedagonalne, lęki nocne, zaburzenia orientacji allopsychicznej. Natężenie bólu było trudne do oceny przez chorą zarówno w skali numerycznej, jak i Likerta. Na podstawie obserwacji i podczas badania przedmiotowego nie zauważono objawów wskazujących na doznania bólowe. Utrzymano wobec powyższego ustalony reżim leków.

Chora zmarła 21 dni później. W okresie tym pozostawała pod opieką hospicjum domowego. W ostatnich dniach życia, z powodu niemożności przyjmowania leków doustnych, otrzymywała morfinę podskórnie, a także deksametazon w dawce do 8 mg/dobę. W tym ostatnim okresie wypróżnienia były codziennie. Wystąpiło nietrzymanie kału i moczu.

DYSKUSJA

Opisany przypadek był trudny przede wszystkim pod względem diagnostycznym. Ostatecznie rozpoznano niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami do kości, węzłów chłonnych, tkanek miękkich nadbrzusza i nadnerczy. Utrzymano rozpoznanie współwystępującego czerniaka oka prawego, ale nie można było wykluczyć, że był to przerzut raka płuca. Podobnie opisywany w badaniu CT guz trzustki mógł być przerzutem raka płuca, ale też niezależnym od niego pierwotnym nowotworem trzustki. Z uwagi na uzyskane wyniki badań histopatologicznych i bardzo dynamiczny postęp choroby ewentualna dalsza pogłębiona diagnostyka była niecelowa.

Opiekę paliatywną wdrożono bardzo wcześnie, już w pierwszych dniach od rozpoznania nowotworu. Wynikało to z faktu wystąpienia bólu jako pierwszego objawu choroby. Ze względu na skrajne natężenie bólu, pomimo przekraczania dozwolonych dawek maksymalnych ketoprofenu, konieczne było włączenie silnego opioidu. Dawki kodeiny przyjmowane w dostępnym bez recepty preparacie z paracetamolem były znikome, wobec czego uznano pacjentkę za nieprzyjmującą wcześniej opioidów (*opioid-naive*).

Ze względu na ból kostny z komponentem neuropatycznym rozważano zastosowanie oksykodonu lub morfiny w połączeniu z pregabalina. Zastosowanie oksykodonu i pregabaliny, w monoterapii i w połączeniu, w leczeniu bólu neuropatycznego jest dobrze udokumentowane. W wielośrodkowym badaniu otwartym obniżenie natężenia bólu neuropatycznego po 90 dniach leczenia oksykodonem wyniosło 76%, pregabalina – 46%, a terapią skojarzoną – 80%, istotnie większe w porównaniu z monoterapią którymkolwiek z tych leków ($p = 0,003$). Skojarzone stosowanie oksykodonu i pregabaliny pozwalało ponadto obniżyć dawki obu leków odpowiednio o 22% i 51%, co z kolei prowadziło do zmniejszenia się częstości występowania działań niepożądanych [1, 2].

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami *European Association for Palliative Care* z 2012 r. (EAPC 2012), rodzaj i dawki analgetyku należy dobrać w zależności od natężenia bólu. Opioidami pierwszego wyboru są morfina, oksykodon i hydromorfon w formie doustnej. Dodatkowo w przypadku bólu neuropatycznego na każdym szczeblu drabiny analgetycznej do analgetyku podstawowego należy dołączyć trójcykliczny lek przeciwdepresyjny lub lek przeciwdrgawkowy [3, 4].

Zastosowano preparat oksykodonu z naloksonem w tabletkach o powolnym uwalnianiu (Targin) jako lek z wyboru, ponieważ chora cierpiała od lat na ciężkie zaparcie stolca, z wypróżnieniami wyłącznie po interwencji (wlewki doodbytnicze, ręczne wydobywanie stolca). Uznano, że dodatkowy czynnik zaparciotwórczy, jakim jest włączenie leku opioidowego, pogorszy i tak znacznie zaburzoną funkcję jelit. Prawidłowe

postępowanie paliatywne wymagało kompleksowego leczenia wszystkich objawów obniżających jakość życia. W tym wypadku oprócz silnego bólu z komponentem neuropatycznym, głównym powodem cierpienia było właśnie zaparcie stolca. Dodatkowo chora stosowała się do zaleceń dietetycznych poprawiających funkcję jelit.

Po włączeniu oksykodonu z naloksonem w połączeniu z pregabalina uzyskano satysfakcjonującą analgezję, uzupełnioną morfiną w formie tabletek o szybkim uwalnianiu w wypadku zaostrzeń. Chora początkowo niechętnie przyjmowała morfinę i samodzielnie ją odstawiła, zamieniając na tabletki chińskiej medycyny tradycyjnej, prawdopodobnie o działaniu przeciwbólowym. Po kilku dniach ich stosowania powróciła do tabletek morfiny.

Na uwagę zasługuje fakt, że po 3 dobach od rozpoczęcia leczenia lekiem Targin zaczęły występować regularne kompletne wypróżnienia raz na dobę. W tym wypadku nie było to zaparcie poopiodowe, ale zaparcie u osoby rozpoczynającej leczenie silnym opioidem. Celem zalecenia leku Targin było osiągnięcie skutecznej analgezji przy niepogorszeniu funkcji jelit lub, o ile to możliwe, przy jej poprawie. Zaskakująca okazała się skuteczność leku w odniesieniu do przywrócenia regularnego codziennego wypróżnienia u osoby z wieloletnim zaparciem stolca w wywiadzie. Mógłby to być przyczynek do rozważenia zasadności zalecania preparatów złożonych opioid/antagonista w przypadku bólu i towarzyszącego zaparcia stolca, zarówno u osób z zaparciem poopiodowym, jak i u chorych z zaparciem stolca wymagających rozpoczęcia leczenia analgetykiem opioidowym. Co więcej, warte w przekonaniu autorów jest rozważenie zastosowania tych preparatów także u chorych potrzebujących leczenia przeciwbólowego z wysokim ryzykiem wystąpienia zaparcia stolca. Wynika to z faktu, że jeśli zaparcie wystąpi, to jest ono trudne do leczenia i nie poddaje się zwykłym środkom przeczyszczającym, obniża też istotnie jakość życia.

W opisanym przypadku sytuację chorej powikłał epizod ciężkiego urazu, jaki nastąpił podczas zwykłych czynności życiowych. Często się zdarza, że chorzy, którzy uzyskali adekwatną ulgę w cierpieniu, powracają do normalnej sprzed choroby aktywności życiowej. Tak też było i w tym wypadku – pacjentka, pomimo iż osłabiona chorobą, po uśmierzeniu bólu prowadziła aktywny tryb życia. Podczas dokonywania zwykłych zakupów, wychodząc ze sklepu, przewróciła się, wskutek czego nastąpiło złamanie kości kończyn dolnych i całkowite unieruchomienie chorej w łóżku. To unieruchomienie, znaczne pogorszenie stanu ogólnego, a także niemożność stosowania się do zaleceń dietetycznych spowodowały nawrót zaparcia pomimo kontynuacji leczenia preparatem Targin. Po kilkunastu dniach nasiliły się dolegliwości bólowe – wystąpił ból końca dawki. Podjęto wówczas decyzję

o zwiększeniu dawki leku podstawowego (Targin 40 + 20 mg co 12 godzin) z dobrym skutkiem analgetycznym. Jednocześnie od tego dnia powróciły spontaniczne wypróżnienia z tendencją do oddawania stolca miękkiego lub luźnego. Także w ostatnich dniach życia, po odstawieniu leczenia doustnego i włączenia morfiny w iniekcjach podskórnych, wypróżnienia utrzymywały się, a nawet pojawiło się nietrzymanie stolca.

Zdaniem autorów warto zwrócić uwagę na ten przypadek. W praktyce klinicznej lekarz rozpoczynający terapię bólu związanego z nowotworem analgetykiem opioidowym, zgodnie z aktualnymi zaleceniami EAPC i ESMO, dokonuje jego wyboru w zależności od natężenia bólu, współistnienia komponentu neuropatycznego, możliwości podania doustnego i preferencji chorego. Już w trakcie leczenia opioidem, gdy wystąpią objawy zaparcia poopiodowego, skuteczną metodą postępowania jest włączenie opioidu w preparacie złożonym z antagonistą opioidowym. Nadmienić należy, że niezależnie od tego, czy zostanie on zastosowany, czy też nie, obowiązuje kontynuowanie leczenia zwykłymi środkami przeczyszczającymi, pomimo ich niskiej skuteczności. Wynika to z faktu, że poopiodowe zaparcie stolca jest trudne do leczenia.

W opisanym przypadku preparat złożony opioid/antagonista został zastosowany jako lek z wyboru u osoby wcześniej nieleczonej opioidami, ponieważ zakładano, że zastosowanie samego opioidu z całą pewnością nasiliłoby dysfunkcję jelit. Uwzględnienie zatem współwystępowania innych objawów przy wyborze analgetyku zdaniem autorów winno być oczywiste. Podjęta decyzja kliniczna jest analogiczna do wyboru morfiny u osób z uporczywym kaszlem czy dusznością. Niemniej w przekonaniu autorów potrzeba dalszych badań z randomizacją preparatu oksykodonu z naloksonem jako leku z wyboru w grupie chorych z zaparciem stolca o przyczynie innej niż stosowanie opioidów oraz w grupie wysokiego ryzyka wystąpienia zaparcia.

Kwestią wartą zauważenia była skuteczność leku Targin w przywracaniu funkcji jelit u osoby, u której przyczyną zaparcia nie było stosowanie opioidu. Celem leczniczym była skuteczna analgezja bez pogorszenia lub z poprawą funkcji jelit. Brano pod uwagę możliwość nieuzyskania skutecznego efektu w odniesieniu do czynności jelit ze względu na wieloletni wywiad zaparcia i inną niż opioidowa etiologię. Uzyskano pełne przywrócenie spontanicznych wypróżnień w sytuacji początkowo ocenianej jako słabo rokująca.

Nalokson to czysty antagonist opioidowy. Podany doustnie wiąże się kompetycyjnie z wszystkimi typami receptorów opioidowych w przewodzie pokarmowym, nie wykazując wobec nich niemal żadnej aktywności wewnętrznej. Blokując je, uniemożliwia

podanemu równocześnie opioidowi (oksykodonowi) ich aktywację prowadzącą m.in. do powstania zaparcia (poprzez spowolnienie pasażu jelitowego, zwiększenie napięcia zwieraczy i zmniejszenie sekrecji soków trawiennych). Dzięki temu oksykodon omija swym działaniem jelitowy układ nerwowy, dostaje się do krążenia wrotnego, ulega częściowemu metabolizmowi wątrobowemu i 60–87% jego dawki przechodzi do krążenia centralnego, a następnie do tkanek obwodowych i mózgu. Nalokson natomiast po dysocjacji z połączeń receptorowych także dostaje się do krążenia wrotnego i wątroby, gdzie jest niemal w całości eliminowany (jego biodostępność wynosi 2%). Zatem ogranicza swe działanie jedynie do jelita, bez wpływu na analgezję obwodową i ośrodkową. Połączenie w preparacie doustnym oksykodonu i naloksonu nie wpływa wzajemnie na farmakokinetykę żadnego z nich.

Oksykodon z naloksonem w formie tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu poprawia funkcję jelit u chorych z zaparciem poopiodowym oraz istotnie zmniejsza zużycie środków przeczyszczających przy jednoczesnym braku wpływu na skuteczność analgetyczną oksykodonu. Leczenie tym preparatem jest lepiej tolerowane niż monoterapia samym oksykodonem. Na podkreślenie zasługuje fakt, że pomimo zastosowania naloksonu w połączeniu z opioidem konieczna jest kontynuacja zaleceń dietetycznych, behawioralnych oraz profilaktyczne stosowanie leków przeczyszczających [5–9].

Podsumowując – zastosowanie preparatu złożonego oksykodonu z naloksonem w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu okazało się skuteczne w leczeniu silnego bólu nowotworowego i przywróciło prawidłową czynność jelit u osoby z wieloletnim ciężkim zaparciem stolca.

PIŚMIENNICTWO

1. Gatti A, Sabato AF, Occhioni R i wsp. Controlled release oxycodone and pregabalin in the treatment of neuropathic pain: results of a multicenter Italian study. *Eur Neurol* 2009; 61: 129-137.
2. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Oksykodon – lek pierwszego rzutu w leczeniu silnego bólu nowotworowego. *Medycyna Paliatywna* 2010; 3: 123-131.
3. Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22 Suppl 6: vi69-77.
4. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S i wsp. for the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-e68.
5. 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.

6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Czy możliwe jest leczenie opioidem bez wywoływania zaburzeń przewodzenia pokarmowego? Zastosowanie preparatu złożonego oksykodonu w połączeniu z naloksonem w świetle dowodów klinicznych. *Medycyna Paliatywna* 2011; 3: 121-128.