

## Zastosowanie preparatu złożonego oksykodonu z naloksonem w dużych dawkach w leczeniu bólu u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową cierpiących z powodu dysfunkcji jelit (OBD) – opis przypadków

*Use of high doses of oxycodone-naloxone combination in the treatment of pain in patients with advanced cancer suffering from opioid bowel dysfunction (OBD) – case reports*

Łukasz Pietrzyński<sup>1</sup>, Mateusz Rajchel<sup>1</sup>, Tatiana Pietrzyńska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Oddział Medycyny Paliatywnej, Powiatowy Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej w Czeladzi

### Streszczenie

**Wstęp:** Długotrwała terapia opioidowa stosowana z powodu silnego bólu wywołanego chorobą nowotworową niesie ze sobą ryzyko wystąpienia licznych działań niepożądanych. Jednym z częściej występujących są zaburzenia czynności jelit (*opioid bowel dysfunction* – OBD). W artykule autorzy przedstawiają jedną z możliwości leczenia zaburzeń funkcji jelitowych wywołanych opioidami, polegającą na zamianie stosowanych leków opioidowych na preparat złożony (oksykodon z naloksonem) w formie doustnej o przedłużonym uwalnianiu.

**Opisy przypadków:** Autorzy prezentują opisy dwóch przypadków pacjentów cierpiących z powodu zaburzeń czynności jelit wywołanych długotrwałym leczeniem opioidami w dużych dawkach przewlekłego bólu nowotworowego. W obu przypadkach w celu eliminacji działań niepożądanych opioidów zamieniono dotychczas stosowany opioid na preparat oksykodonu z naloksonem, uzyskując ustąpienie objawów OBD oraz wzrost jakości życia pacjentów.

**Wnioski:** Prezentowane przypadki ilustrują wysoką skuteczność terapii preparatem złożonym oksykodonu z naloksonem w dużych dawkach, zarówno jeśli chodzi o zaburzenia funkcji jelit, jak i terapię analgetyczną przy jednoczesnym zachowaniu dobrej tolerancji leku przez pacjenta.

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

### Abstract

**Introduction:** Long-term opioid therapy for severe, chronic cancer pain is associated with a number of side effects. One of the most common is opioid bowel dysfunction (OBD). In this article, the authors present one of the options for treatment of this adverse effect by a combination of opioid analgesic formulation and opioid receptor antagonist (oxycodone and naloxone).

**Case reports:** The authors present reports of two patients suffering from bowel dysfunction due to long-term, high-dose, opioid chronic cancer-pain treatment. In both cases, strong opioid pharmacotherapy was changed to treatment with a combination of oxycodone and naloxone controlled-release tablets. It resulted in reduction of opioid bowel dysfunction symptoms and an increase in patient's quality of life.

**Conclusions:** The presented cases illustrate the efficacy of high-dose oxycodone-naloxone combination therapy in reducing opioid bowel dysfunction while maintaining effective analgesia and good toleration of treatment.

**Key words:** oxycodone, naloxone, chronic pain, constipation.

Adres do korespondencji:

Tatiana Pietrzyńska, PZZOZ Będzin, Oddział Medycyny Paliatywnej, ul. Małachowskiego 12, 42-500 Będzin, e-mail: tpietrzyńska@poczta.onet.pl

## WSTĘP

W leczeniu przewlekłego bólu u pacjentów z chorobą nowotworową zaleca się stosowanie schematu trzystopniowej drabiny analgetycznej, wprowadzonej przez WHO [1, 2]. Zgodnie z jej zasadami w przypadku średnio nasilonego oraz silnego bólu należy zastosować słabe bądź silne leki opioidowe podawane najmniej inwazyjną drogą [3]. Przewlekła terapia lekami opioidowymi może się wiązać z wystąpieniem licznych działań niepożądanych, takich jak hiperalgezia, rozwój tolerancji na opioidy, zaburzenia rytmu serca i depresja. Jednak najczęstszym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem leków opioidowych w przewlekłej terapii bólu są poopiodowe zaburzenia jelitowe (*opioid bowel dysfunction* – OBD). Występują one w ponad 70% przypadków [4, 5]. Do grupy tych zaburzeń należą mało charakterystyczne objawy, takie jak: refluks żołądkowo-jelitowy, utrata apetytu, wzdęcia czy bóle brzucha, a także najbardziej typowe po leczeniu opioidami – zaparcia [6]. Poopiodowe zaburzenia jelitowe stanowią poważny i szczególnie uciążliwy problem dla pacjentów, ponieważ w przeciwieństwie do większości pozostałych działań niepożądanych opioidów zaparcia nie mają tendencji do ustępowania wraz z czasem trwania terapii i prowadzą do znaczącego spadku jakości życia deklarowanego przez 80% pacjentów [7, 8]. Profilaktyka i leczenie OBD są nieodłącznym elementem przewlekłej terapii opioidowej i powinny być wprowadzane od samego początku terapii [9]. Jedną z najnowszych metod profilaktyki OBD jest wprowadzenie do terapii bólu preparatu złożonego z opioidowego leku przeciwbólowego i antagonisty receptora opioidowego. Autorzy prezentują opisy przypadków, w których z powodzeniem zamieniono dotychczasową monoterapię opioidową na preparat złożony z oksykodonu z naloksonem, dzięki czemu możliwe było ustalenie skutecznej terapii przeciwbólowej oraz eliminacja działań niepożądanych OBD utrzymujących się w monoterapii mimo stosowanej profilaktyki przeciwwzparciowej.

## OPIS PRZYPADKU 1

Sześćdziesięcioletni pacjent z rozpoznaną 5 lat temu chorobą nowotworową gruczołu krokowego i przerzutami do kości zgłosił się na oddział opieki paliatywnej w celu optymalizacji leczenia przeciwbólowego w związku z nasileniem dolegliwości. Dodatkowo pacjent był leczony z powodu astmy oskrzelowej oraz przewlekłej niewydolności krążenia. Z wywiadu: pacjent przeszedł radykalną prostatektomię, a następnie adjuwantową hormonoterapię. Rozpoznanie potwierdzono w wyniku pooperacyj-

nego badania histopatologicznego – *adenocarcinoma*, 3 + 4 w skali Gleasona. Po 2 latach od momentu rozpoznania choroby nowotworowej doszło do patologicznego złamania szyjki lewej kości udowej. W trakcie dalszej diagnostyki stwierdzono liczne przerzuty do kości kręgosłupa i żeber. Wykonano endoprotezoplastykę stawu biodrowego lewego, co umożliwiło choremu samodzielne poruszanie się, jednakże bóle utrzymywały się nadal. W trakcie ustalania terapii przeciwbólowej stosowano początkowo niesteroidowe leki przeciwzapalne, jednak z powodu niewystarczającej kontroli bólu włączono tramadol, a następnie silne leki opioidowe. Miareczkując dawkę ostateczną, ustalono dawkę plastrów fentanylu na 75 µg/godz. – uzyskując dobrą kontrolę bólu NRS 2 (*Numerical Rating Scale*). W wyniku zastosowanej terapii po 2 tygodniach pojawiły się jednak silne odczyny zapalne w miejscach naklejania plastrów. W związku z tym leczenie zmieniono na oksykodon w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu. W wyniku miareczkowania ostateczna dawka została ustalona na 80 mg oksykodonu co 12 godzin. Była to dawka, dzięki której otrzymano dobrą kontrolę bólu NRS 2. Po ok. miesiącu trwania terapii u chorego wystąpiły silne bóle brzucha, wzdęcia, okresowe nudności i wymioty. Stwierdzono przewlekłe zaparcia i dysfunkcję jelit, które prawdopodobnie były wynikiem prowadzonej terapii opioidowej. Chory stosował leki osmotycznie czynne, bisakodyl oraz inne preparaty przeciw zaparciom o charakterze ziołowym, jednak dopiero wlewy doodbytnicze umożliwiły pełne wypróżnienie. Wskaźnik czynności jelit (*bowel function index* – BFI) określono na 6,3 pkt. W dniu przyjęcia na oddział stwierdzono w badaniu *per rectum* liczne twarde masy kałowe w bańce odbytnicy. Pomimo ich usunięcia objawy dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej, nasilony ból oraz wzdęcia nadal się utrzymywały. W związku z utrzymywaniem się negatywnych objawów OBD zamieniono monoterapię oksykodonom w dawce 160 mg na dobę na równorzędną dawkę preparatu złożonego: oksykodonu z naloksonem w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu, uzyskując dobrą kontrolę bólu NRS 2. Po włączeniu tej terapii początkowo pojawiły się luźne stolce, które po 2 dniach ustąpiły samoistnie. Po kilku dniach bóle brzucha i wzdęcia ustąpiły, wypróżnienia ustabilizowały się – do 3 wypróżnień na tydzień bez stosowania leków stymulujących wypróżnienia. Poprawiło to znacznie jakość życia chorego, nie było dalszej potrzeby hospitalizacji. Pacjent przyjmuje od 4 miesięcy lek złożony o przedłużonym działaniu w formie tabletek w dawce 80 mg oksykodonu z 40 mg naloksonu stosowanych co 12 godzin, uzyskując zadowalającą kontrolę bólu NRS 2, regularne wypróżnienia (BFI 2,3) i zadowalającą jakość życia ocenioną w skali ESAS (*Edmonton Symptom Assessment System*) na 35 (przy przyjęciu 58).

## OPIS PRZYPADKU 2

Pacjentka, lat 59, z rozpoznaną chorobą nowotworową gruczołu piersiowego lewego w 2004 r., została przyjęta na oddział opieki paliatywnej w celu optymalizacji leczenia przeciwbólowego oraz eliminacji działań niepożądanych dotychczasowej terapii. Chora leczona radykalnie – lewostronna mastektomia oraz chemioradioterapia adjuwantowa. W badaniu histopatologicznym stwierdzono: *carcinoma ductale invasivum*. W 2016 r. zdiagnozowano u pacjentki przerzuty do kości kręgosłupa. Zastosowano radioterapię oraz wlewy dożylnie bisfosfonianów co 4 tygodnie. Mimo tego leczenia pacjentka skarżyła się na narastające dolegliwości bólowe. Włączono terapię przeciwbólową w postaci słabego opioidu – tramadolu podawanego doustnie. Z powodu niewystarczającej kontroli bólu włączono lek z trzeciego stopnia drabiny analgetycznej – morfina – ustalając ostateczną dawkę na 200 mg na dobę. W momencie przyjęcia na oddział opieki paliatywnej pacjentka przyjmowała 200 mg morfiny na dobę w dwóch dawkach podzielonych w formie tabletek, a także pregabalina w tabletkach 300 mg na dobę w dwóch dawkach, z powodu bólu o charakterze neuropatycznym. Doraźnie stosowała też niesteroidowe leki przeciwpalne.

W wyniku zebranego wywiadu i badania fizykalnego stwierdzono objawy OBD: bóle brzucha, nudności, brak apetytu, a także uciążliwe zaparcia stolca utrzymujące się od 3 miesięcy. Wypróżnienia występowały wyłącznie po wlewach doodbytniczych wykonywanych raz w tygodniu, pomimo stosowania przez pacjentkę leków osmotycznie czynnych oraz środków pobudzających motorykę jelit. Zmieniono preparat morfiny na lek złożony oksykodonu z naloksonem: początkowo w dawce 100 mg oksykodonu i 50 mg naloksonu na dobę w dwóch dawkach podzielonych, którą następnie zwiększono odpowiednio do 120 mg i 60 mg w dwóch dawkach co 12 godzin. Utrzymano również stosowanie pregabaliny w niezmienionej dawce. W wyniku wprowadzonego leczenia uzyskano dobrą kontrolę bólu bez konieczności przyjmowania krótko działających opioidowych leków przeciwbólowych, a także poprawę funkcji jelit – wypróżnienia bez konieczności stosowania wlewów doodbytniczych oraz leków przeciwzaparcyjnych. W skali BFI funkcję jelit oceniono na 2,7 przy wypisie pacjentki, co było znaczącą poprawą w porównaniu z oceną podczas przyjęcia na oddział – 6,0. Eliminacja działań niepożądanych terapii przeciwbólowej pozwoliła również na poprawę jakości życia pacjentki ocenionej w skali ESAS, która przy przyjęciu wyniosła 65, natomiast przy wypisie 45.

## DYSKUSJA

Powyższe opisy przypadków ilustrują typowe problemy występujące podczas przewlekłej terapii dużymi dawkami opioidów. Badania potwierdzają istnienie korelacji pomiędzy całkowitą dawką przyjmowanego opioidu a stopniem nasilenia zapać [10]. W związku z tym pacjenci przyjmujący duże dawki leków opioidowych należą do grupy szczególnie wysokiego ryzyka wystąpienia objawów OBD i muszą podlegać profilaktyce, kompleksowej ocenie oraz leczeniu tych objawów od samego początku terapii. Mechanizm powstawania poopiodowych zapać i zaburzeń jelitowych (OBD) jest wiązany głównie z aktywacją obwodowych receptorów opioidowych  $\mu$  oraz  $\kappa$  zlokalizowanych w przywspółczulnych splotach nerwowych przewodu pokarmowego. W wyniku aktywacji receptorów w splotach Auerbacha i Meissnera opróżnianie żołądka i pasaż treści jelitowej ulegają spowolnieniu, zwiększa się wchłanianie wody ze światła jelita, a napięcie zwieraczy wzrasta, co prowadzi do zalegania trudnych do wydalania mas kałowych [11]. Zgodnie z zaleceniami Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej w celu przeciwdziałania objawom OBD zaleca się przestrzeganie odpowiedniej diety, aktywność fizyczną oraz stosowanie leków przeczyszczających – głównie środków osmotycznych i pobudzających motorykę jelit. W przypadku nieskuteczności powyższych metod stosuje się wlewy doodbytnicze lub ręczne wydobicie kamieni kałowych. Często w celu eliminacji objawów OBD stosuje się zmianę leku na inny opioid lub zmianę doustnej drogi podawania leku na drogę przezskórną lub pozajelitową [12]. Jednakże wszystkie opioidy prowadzą do wystąpienia objawów OBD, w tym również preparaty podawane drogą przezskórną i pozajelitową. Jedną z najnowszych i najskuteczniejszych metod zapobiegania OBD jest wprowadzenie do terapii bólu preparatów złożonych z opioidowych leków przeciwbólowych i antagonistów receptora opioidowego, np. preparatu złożonego oksykodonu z naloksonem w formie doustnej. Nalokson, który ma wyższe powinowactwo do receptorów opioidowych, blokuje obwodowe receptory opioidowe w jelicie, dzięki czemu przyjmowany z nim oksykodon, nie działający na receptory w ścianie jelita, przez krwioobieg dociera do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie dzięki wysokiej biodostępności wywołuje efekt analgetyczny. Dodatkowo nalokson, dostając się za pośrednictwem żyły wrotnej do wątroby, ulega efektowi pierwszego przejścia oraz intensywnemu metabolizmowi (97%). W związku z tak niską biodostępnością jedynie nieznaczna ilość tego leku dostaje się do układu krążenia, dzięki czemu nie antagonizuje on działania analgetyczne-

go wywołanego przez lek opioidowy na poziomie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) [13]. Ponadto oksykodon to lek opioidowy, który w znacznie mniejszym stopniu niż morfina wpływa na funkcje jelitowe. Z tego powodu połączenie oksykodonu z naloksonem coraz częściej staje się lekiem w wyborze u pacjentów, u których podczas terapii opioidowej pojawiły się trudne zaburzenia defekacji, niereagujące na konwencjonalne leki poprawiające wypróżnienia. Udowodniono, że stosunek oksykodonu do naloksonu wynoszący 2 : 1 w formie tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu zapewnia zmniejszenie częstości występowania objawów OBD o ponad 45% w porównaniu z monoterapią oksykodonom, zapewniając skuteczne działanie przeciwbólowe, przy dobrej tolerancji leczenia przez pacjentów z silnym bólem przewlekłym [14, 15]. W Polsce preparat złożony oksykodonu z naloksonem jest dostępny w tabletkach w maksymalnej dawce 40 mg : 20 mg. Jednakże badania potwierdzają możliwość stosowania tego leku w większych dawkach, nawet do 160 mg : 80 mg odpowiednio oksykodonu i naloksonu na dobę. Terapia taka jest skuteczna, ponieważ zapobiega zaburzeniom funkcji jelitowych, zachowuje wysoki profil bezpieczeństwa i zapewnia efektywną analgezję [16].

Autorzy w celu oceny czynności jelit wykorzystali kwestionariusz BFI, który jest prostym kwestionariuszem składającym się z trzech pytań: 1) nasilenie trudności z wypróżnieniem, 2) poczucie niepełnego wypróżnienia i 3) ocena zaparcia stolca. Chory odpowiada na pytanie, wybierając liczbę w numerycznej skali analogowej (NAS) od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak występowania objawu, a 10 objaw najbardziej nasilony, ocena odnosi się do ostatnich 7 dni. Zgodnie z zaleceniami Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej wartość średnia odpowiedzi powyżej 2,9 wskazuje na występowanie zaparcia stolca [12].

W obu prezentowanych przypadkach w terapii bólu stosowano duże dawki opioidów. Pomimo skutecznej analgezji wystąpiły działania niepożądane w postaci objawów OBD w sposób znacząco obniżające jakość życia pacjentów. Aby dokonać oceny zmian jakości życia pacjentów przed modyfikacją leczenia i po niej, zastosowano zmodyfikowany kwestionariusz. Składa się on ze skal, w których pacjent ocenia natężenie 11 objawów znacząco wpływających na jakość życia, w tym zaparcie i wymioty, w skali od 0 do 10 [12]. Zastosowanie terapii preparatem złożonym oksykodonu z naloksonem w przedstawionych przypadkach pozwoliło w krótkim czasie poprawić funkcję jelit pacjentów. Potwierdza to spadek wartości BFI występujący u obojga opisanych chorych po zamianie terapii na preparat złożony, w pierwszym przypadku z 6,3 do 2,3, w drugim z przypadku z 6,0 do 2,7. Zmiana terapii na preparat złożony doprowa-

dziła również w obu opisanych przypadkach do znaczącego wzrostu jakości życia pacjentów wynikającej z ustąpienia objawów niepożądanych, przy zachowanej skutecznej analgezji. Potwierdza to wynik badania kwestionariuszem ESAS przeprowadzonego przed zmianą leczenia i po niej, który zmienił się dla przypadku pierwszego z 58 na 35, a dla przypadku drugiego z 67 na 45.

Podsumowując – na podstawie powyższych opisów przypadków można przyjąć, że zastosowanie preparatu złożonego oksykodonu z naloksonem jest efektywną i bezpieczną alternatywą w leczeniu bólu przewlekłego spowodowanego chorobą nowotworową i współistniejących zaburzeń funkcji jelit wywołanych lekami opioidowymi.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## PIŚMIENNICTWO

1. van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG i wsp. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-1449.
2. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E i wsp. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii139-154.
3. World Health Organization. *Cancer Pain Relief* (2<sup>nd</sup> ed). World Health Organization; Geneva 1996.
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. Villars P, Dodd M, West C i wsp. Differences in the prevalence and severity of side effects based on type of analgesic prescription in patients with chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 67-77.
7. Dennison C, Prasad M, Lloyd A i wsp. The health-related quality of life and economic burden of constipation. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 461-476.
8. Penning-van Beest FJ, van den Haak P, Klok RM i wsp. Quality of life in relation to constipation among opioid users. *J Med Econ* 2010; 13: 129-135.
9. Dzierżanowski T, Jarosz J. Zaparcia u chorych leczonych opioidami. *Onkol Prakt Klin* 2009; 5: 47-54.
10. Villars P, Dodd M, West C i wsp. Differences in the Prevalence and Severity of Side Effects Based on Type of Analgesic Prescription in Patients with Chronic Cancer Pain. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 67-77.
11. Camilleri M. Opioid-induced constipation: challenges and therapeutic opportunities. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 835-842.
12. 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.
13. Smith K, Hopp M, Anderson BJ i wsp. Single and multiple dose pharmacokinetics evaluation of pxicodone and naloxone in an opioid agonist/antagonist prolong – release combination in healthy adult volunteers. *Clin Therap* 2008; 30: 2051-2068.

14. Löwenstein O, Leyendecker P, Lux EA 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 randomized, double-blind clinical trials. *BMC Clin Pharmacol* 2010; 10: 12.
15. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G i wsp. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med* 2012; 26: 50-60.
16. Amato F, Ceniti S, Mamei S i wsp. High dosage of a fixed combination oxycodone/naloxone prolonged release: efficacy and tolerability in patients with chronic cancer pain. *Support Care Cancer* 2017; 25: 3051-3058.