

OPIS PRZYPADKU/CASE REPORT

Otrzymano/Submitted: 30.11.2015 • Zaakceptowano/Accepted: 13.12.2015

© Akademia Medycyny

Zastosowanie oksykodonu z naloksonem w terapii leczenia bólu i odwracaniu niekorzystnego wpływu opioidów na układ pokarmowy – opis przypadku***The application of oxycodone with naloxone in the therapy of pain management and the reversal of side effects of opioids on the human digestive system – case report*****Mateusz Bilski^{1,2,3}, Monika Bilska⁴, Paweł Klimkowicz³, Barbara Koszła⁵**¹ Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie² Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej im. Św. Jana z Dukli, Lublin³ Hospicjum Domowe „Geriamed”, Lublin⁴ I Klinika Ginekologii Onkologicznej i Ginekologii, Uniwersytet Medyczny, Lublin⁵ Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Lublin**Streszczenie**

Wstęp. W codziennej praktyce lekarze coraz częściej spotykają się z pacjentami cierpiącymi z powodu dolegliwości bólowych wynikających z obecności choroby nowotworowej. Analgetyki opioidowe wykazują wysoką skuteczność, ale problemem uciążliwym dla pacjentów leczonych opioidami są zaparcia rozpoczynające się bądź nasilające się na skutek prowadzonej terapii. Występują one u około 40% chorych, a w zaawansowanym stadium nowotworu nawet u 90% [1,2]. Przewlekłe zaparcia obniżają znacznie jakość życia chorych cierpiących na nowotwór, niejednokrotnie prowadząc do chęci odstawienia leków przeciwbólowych oraz pogorszenia współpracy na linii lekarz – pacjent. Należy pamiętać o tym, że zaparcia nie są jedynym działaniem niepożądanym dotyczącym układu pokarmowego wynikającym z zastosowanej terapii lekami opioidowymi. Są one częścią zespołu Opioid Induced Bowel Dysfunction (OIBD). Podejmowane przez lekarzy oraz pacjentów próby odwrócenia niepożądanego działania leków opioidowych są wielokrotnie nieskuteczne. **Opis przypadku.** W przedstawionej pracy prezentujemy przypadek pacjentki z zespołem OIBD, u której skutecznie zastosowano rozwiązanie, jakim jest połączenie chlorowodorku oksykodonu z chlorowodorkiem naloksonu, która to stwarza warunki do leczenia silnego bólu nowotworowego u pacjentów z towarzyszącymi zaparciami poopiodowymi. **Wnioski.** Zmiana opioidu na oksykodon z naloksonem, nie tylko zminimalizowała ból nowotworowy, ale także zmniejszyła intensywność składowych zespołu OIBD. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 395-399.*

Słowa kluczowe: ból nowotworowy, zaparcia indukowane opioidami, objawy dysfunkcji jelit indukowane opioidami, OIBD, oksykodon, nalokson

Abstract

Background. In their everyday practice doctors often encounter patients who suffer from pain caused by cancer. Opioid analgesics prove to be highly effective however, the arduous problem for the patients treated with opioids is constipation which starts or intensifies as a result of the therapy. 40% of patients suffer from constipation and in advanced stage of cancer even 90% [1,2]. Chronic constipation causes considerable decrease in patients' quality of

lives, which sometimes is the reason for discontinuation of pain treatment. Such situations worsen the cooperation between a patient and a doctor. It is worth noticing that opioid-induced constipation is not a sole side effect on the digestive system, it is a part of OIBD (Opioid Induced Bowel Dysfunction). The treatment of side effects of opioids is very often ineffective. **Case report.** This article introduces the case of a patient who was suffering from the symptoms of OIBD and who was effectively treated with combination of oxycodone with naloxone. This therapy creates good conditions for the management of strong pain occurring with the patients who suffer from opioid-induced constipation. **Results.** Not only have the change of opioids for oxycodone with naloxone minimalised the pain, but it also has decreased the intensity of OIBD. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 395-399.*

Keywords: cancer-induced pain, opioid-induced constipation, bowel dysfunction symptom, OIBD, oxycodone, naloxone

Wstęp

W codziennej praktyce medycznej, lekarze prawie każdej specjalności spotykają się z chorymi cierpiącymi z powodu dolegliwości bólowych wynikających z obecności choroby nowotworowej. Wiąże się to z potrzebą posiadania umiejętności leczenia bólu u tych pacjentów. Nie można dopuścić do sytuacji, aby w XXI wieku pacjent, u którego rozpoznano nowotwór cierpiał z powodu bólu wywołanego chorobą podstawową. Nadal trwają intensywne poszukiwania takiego leku przeciwbólowego, który nie tylko pomoże uśmierzyć ból nowotworowy, ale także będzie charakteryzował się minimalną ilością działań niepożądanych. Obecnie leczenie bólu umiarkowanego i silnego wywołanego przez chorobę nowotworową opiera się na stosowaniu terapii opioidowej oraz kojarzeniu terapii z koanalgetykami w zależności od skuteczności tych pierwszych. Leczenie silnymi opioidami w przewlekłym bólu nowotworowym staje się niezbędne przy natężeniu bólu ocenianym w skali VAS (Visual Analog Scale) > 5 [3]. W bólu o natężeniu umiarkowanym do silnego, według zaktualizowanych wytycznych leczenia bólu, silne opioidy doustne można już włączać w niskich dawkach na drugim stopniu drabiny analgetycznej [4]. Uciążliwym problemem dla pacjentów leczonych za pomocą opioidów są zaparcia indukowane opioidami (Opioid Induced Constipation - OIC), które występują u około 40% chorych, a w stadium zaawansowanym nowotworu nawet w 90% [1,2]. Stanowią one jeden z głównych objawów dysfunkcji jelit indukowanych opioidami (Opioid Induced Bowel Dysfunction - OIBD). Przewlekłe zaparcia obniżają jakość życia chorych cierpiących na nowotwór, niejednokrotnie prowadząc do chęci odstawienia leków przeciwbólowych oraz pogorszenia współpracy na linii lekarz – pacjent. Należy również pamiętać o tym, że

zaparcia nie są jedynym działaniem niepożądanym dotyczącym układu pokarmowego wynikającym z zastosowanej terapii lekami opioidowymi. Są one częścią zespołu OIBD (Opioid Induced Bowel Dysfunction). W jego skład wchodzi takie zaburzenia jak pogorszenie prawidłowej motoryki przełyku, zwiększone napięcie odźwiernika, zwiększona absorpcja płynów czy wzrost napięcia spoczynkowego zwieracza odbytu. Dla pacjenta objawia się to między innymi suchością w jamie ustnej, nudnościami, utratą apetytu, refluksiem żołądkowo-przełykowym oraz trudnościami z wypróżnieniem.

Innowacyjnym rozwiązaniem jest połączenie chlorowodoru oksykodonu z chlorowodorkiem naloksonu. Stwarza to warunki do leczenia silnego bólu nowotworowego u pacjentów z towarzyszącymi zaparciami wywołanymi słabymi lub silnymi opioidami [5]. Oksykodon - półsyntetyczny opioid, pochodna tebainy, klasyfikowany na II i III stopniu drabiny analgetycznej, jest obok morfiny jednym z silnych leków opioidowych, w odróżnieniu od morfiny pobudzającym obwodowe i ośrodkowe receptory μ i κ . Jest stosowany w zwalczaniu bólu o natężeniu od umiarkowanego do silnego. Oksykodon stosowany drogą doustną wykazuje działanie około dwa razy silniejsze niż morfina, można go także stosować w bólu przebiegającym (postać doustnego roztworu oksykodonu o szybkim działaniu). Jest lepiej tolerowany przez osoby w podeszłym wieku niż morfina [6]. Jak każdy lek opioidowy, także oksykodon może wywoływać działania niepożądane. Należą do nich przede wszystkim nudności, wymioty, oraz zaparcia. Nalokson jest czystym antagonistą wszystkich trzech receptorów opioidowych. Jest stosowany przede wszystkim jako antidotum do odwracania działania leków opioidowych. Znosi przy tym reakcje nimi spowodowane, zwłaszcza depresję oddechową. Działanie to jest obecne podczas podażu dożylnego leku.

Nie występuje ono po podaży per os, ponieważ nie wchłania się z przewodu pokarmowego. W połączeniu z oksykodonem w postaci preparatu o kontrolowanym uwalnianiu, nalokson po podaniu doustnym wiąże się z receptorami opioidowymi znajdującymi się w przewodzie pokarmowym. Uniemożliwia przez to działanie oksykodonu w ścianie jelit. Jednocześnie ze względu na efekt pierwszego przejścia i szybki metabolizm wątrobowy nie wywołuje działania ośrodkowego, tak więc efekt analgetyczny oksykodonu jest zachowany.

Opis przypadku

Kobieta, lat 85, z rozpoznaniem makrogruczolakiem przysadki mózgowej. W listopadzie 2014 r. w wykonanym rezonansie magnetycznym głowy i przysadki mózgowej w rzucie siodła tureckiego i przysadki mózgowej stwierdzono obecność obrazu odpowiadającego makrogruczolakowi. Chorobie podstawowej towarzyszyły objawy porażenia nerwu odwodzącego po stronie prawej w postaci podwójnego widzenia, zaburzenia równowagi a także epizody silnego bólu głowy. Po konsultacji neurochirurgicznej zalecono operację przy użyciu noża gamma, jednak w ostateczności chora nie zdecydowała się na zaproponowane leczenie. Pacjentka nie wyraziła również zgody na leczenie za pomocą teleradioterapii, w związku z czym została zakwalifikowana do leczenia objawowego. Dodatkowo była obciążona nadciśnieniem tętniczym, napadowym migotaniem przedsionków, nietrzymaniem moczu, zaburzeniami depresyjnymi, chorobą zwyrodnieniową stawów kręgosłupa, wielopoziomowym uwypukleniem krążków międzykręgowych odcinka L-S kręgosłupa. Pacjentka została przyjęta do hospicjum domowego w stanie WHO 4. W wywiadzie przy przyjęciu pacjentka skarżyła się na narastający od kilku tygodni ból głowy, kręgosłupa Th, L-S o charakterze bólu tępego. Dodatkowo zgłaszała mrowienie i pieczenie kończyn górnych oraz dolnych odpowiadający swojej charakterystyce bólowi neuropatycznemu. Ból tępy obecny był stale, pomimo włączonej przez lekarza rodzinnego miesiąc przed przyjęciem do hospicjum buprenorfiny w plastrach. Dawka buprenorfiny w dniu przyjęcia wynosiła 52,5 µg/h. Średnie natężenie dolegliwości bólowych w skali Visual Analog Scale (VAS) wynosiło 9. Pacjentka podała, że od momentu włączenia buprenorfiny ma problemy z oddawaniem stolca. W dniu przyjęcia podała, że stolec był nieobecny od około 3 tygodni. W leczeniu otrzymywała od 2 tygo-

dni Lactulozę 15 ml 2 x dziennie, czopki glicerynowe 1 x dziennie oraz Xennę Balance 1 x dziennie. Wyżej wymienione leczenie nie wywołało wypróżnienia. Po rozmowie z rodziną otrzymano informację, że obecny był ślad stolca po wykonaniu lewatywy. Ze względu na silne osłabienie pacjentka spędzała w łóżku 24h na dobę. Zgłaszała nudności oraz wymioty 1-2 razy dziennie. Od około 2 tygodni obecna była całkowita utrata apetytu oraz brak pragnienia. Pacjentka wypijała < 1 L płynów dziennie. Rodzina pacjentki podała, że od momentu włączenia terapii buprenorfiną pacjentka bywała splątana, nie poznawała członków rodziny. Wyżej wymienione objawy powodowały ewidentne obniżenie jakości życia chorej. W badaniu przedmiotowym perystaltyka była leniwa. Regularnie podawaną buprenorfinę odstawiono i wdrożono leczenie preparatem oksykodonu w połączeniu z naloksonem (20 mg + 10 mg dwa razy na dobę). Efekt przeciwbólowy był zadowalający (VAS 2/3) po 48h od włączenia leczenia. Po 3 tygodniach od zastosowania oksykodonu z naloksonem uzyskano całkowite ustąpienie dolegliwości bólowych (VAS 0). U pacjentki nie występował ból przebijający. Pierwszy uformowany stolec pojawił się po 7 dniach od wdrożenia terapii. Odstawiono Xennę Balance, Lactulozę oraz czopki glicerynowe. Po 3 tygodniach terapii przywrócono regularne wypróżnienia, pojawiające się co 2-3 dni. Po około 2 tygodniach pacjentka podała, że wrócił jej apetyt, odczuwała większe pragnienie oraz czuła się silniejsza. Od momentu wdrożenia terapii łączącej oksykodon z naloksonem rodzina nie obserwowała epizodów splątania. Tolerancja preparatu była dobra i nie wykazano z jego powodu działań niepożądanych. Ustąpienie dolegliwości bólowych, powrót regularnego wypróżnienia wiązało się z poprawą samopoczucia pacjentki. Po 4 tygodniach od momentu rozpoczęcia terapii pacjentka zaczęła siadać na łóżku i rozpoczęła rehabilitację. Znajduje się nadal pod opieką hospicjum domowego bez nawrotu dolegliwości.

Dyskusja

W niniejszym przypadku opisano pacjentkę z makrogruczolakiem przysadki, u której pomyślnie zamieniono buprenorfinę na preparat oksykodonu w połączeniu z naloksonem. Efekt był podwójny, ponieważ nie tylko osiągnięto uśmierzanie dolegliwości bólowych, ale także osiągnięto wyeliminowanie składowych zespołu OIBD. Można zauważyć, że

u pacjentki wcześniej występowały nudności, wymioty, zmniejszenie apetytu i pragnienia, które także wskazują na objawy dysfunkcji jelit. Dodatkową korzyścią była więc możliwość wyeliminowania stosowanej wcześniej terapii wspomagającej leczenie tych objawów (zaparć, nudności, wymiotów czy farmakoterapii poprawiającej apetyt). Możliwość redukcji ilości leków przyjmowanych przez pacjentów przewlekle chorych ma istotne znaczenie w poprawie ich komfortu życia oraz warunków ekonomicznych.

Istotnym problemem, który należy wymienić jest wpływ przewlekłej terapii opioidowej na funkcje poznawcze u osób starszych. Wiąże się to bezpośrednio z ryzykiem wystąpienia zaburzeń świadomości, zaburzeń motoryki prowadzących do urazów, co w najgorszym przypadku związane jest ze złamaniami kości. Przedstawiona pacjentka prezentowała objawy zaburzeń świadomości i nasilonych zawrotów głowy po wprowadzeniu terapii opioidowej. Zamiana opioidu z postaci transdermalnej na doustną tabletkę łączącą oksykodon z naloksonem w ustalonym stosunku 2:1 wpłynęła wyraźnie na ustąpienie wyżej opisywanych dolegliwości. Potwierdzeniem dobrej tolerancji terapii z włączeniem oksykodonu u osób starszych może być również badanie przeprowadzone przez Fabio Guerriero i wsp., w którym to badacze nie zauważyli negatywnego wpływu oksykodonu na stan funkcjonalny osób starszych, a jego stosowanie wiązało się z dobrą tolerancją i minimalną ilością działań niepożądanych występujących podczas terapii opioidowej [7].

Skuteczność leczenia oksykodonem z naloksonem wykazano również w terapii bólu neuropatycznego [8]. Jednak ze względu na uwarunkowania refundacyjne pacjenci, u których myślimy o włączeniu połączenia oksykodonu z naloksonem, są to pacjenci, u których występuje ból nowotworowy oraz poopiodowe zaparcia. Opisywane połączenie oksykodonu z naloksonem zostało skutecznie zastosowane w przedstawionym przypadku pacjentki. Pozwoliło to wyeliminować ból neuropatyczny kończyn górnych oraz dolnych bez konieczności włączania innych leków standardowo stosowanych w jego terapii. Skuteczność terapii oksykodonem z naloksonem w leczeniu bólu neuropatycznego została opisana w badaniu Lazzari M. i wsp., w którym to badacze udowodnili istotne korzyści wynikające z zastosowania niskich dawek wyżej wymienionego połączenia dodanych do leków przeciwdrgawkowych u pacjentów z bólem neuropatycznych o różnej etiologii. Prowadzona terapia wiązała się również z polep-

szaniem jakości snu pacjentów i dobrą tolerancją ze strony układu pokarmowego [9].

Coraz częściej w badaniach poruszany jest temat zastosowania terapii oksykodonem w bólu nienowotworowym. W opisanym przypadku pacjentki obecny był ból kręgosłupa L-S związany z zaawansowaną chorobą zwyrodnieniową. Udowodniono korzystny wpływ terapii oksykodonem w terapii choroby zwyrodnieniowej stawów jak również w przewlekłych bólach kręgosłupa [10,11]. Biorąc pod uwagę pojawienie się nowych wytycznych stosowania silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego - zalecenia Polskiego Towarzystwa Badań Bólu, Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej oraz korzystny profil działania połączenia oksykodonu z naloksonem, należy rozważyć tę terapię również w tej grupie pacjentów. Szczególnie w tej sytuacji, w której mamy do czynienia z wystąpieniem jednocześnie bólu nowotworowego i nienowotworowego [12]. W badaniu Simpson i wsp. z 2008 r. odnotowano, że już po jednym tygodniu stosowania kombinacji oksykodonu z naloksonem nastąpiło istotne zmniejszenie dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego w porównaniu z samym oksykodonem. Leczenie stosowano u pacjentów z nienowotworowymi dolegliwościami bólowymi wymagającymi zastosowania terapii opioidowej. W trakcie badania ustąpiły zaparcia i poprawiła się perystaltyka jelit, natomiast działanie przeciwbólowe pozostało na niezmiennym poziomie. Efekt leczenia został utrzymany do końca obserwacji, czyli przez 12 tygodni [13]. W podobnym badaniu z 2015 r. Ueberall i wsp. udowodnili, że w trakcie 12-tygodniowej terapii preparatem łączącym oksykodon z naloksonem zmniejszyły się dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego u pacjentów w 3 stopniu wg skali WHO z przewlekłymi bólami kręgosłupa. Poza tym uzyskano lepszy efekt analgetyczny w porównaniu z zastosowaniem samego oksykodonu lub morfiny [14].

Wnioski

Opisany przez nas przypadek pacjentki, u której zastosowano połączenie oksykodonu z naloksonem pozwolił na wyeliminowanie obecnych równocześnie różnych postaci bólu nowotworowego i nienowotworowego. Dodatkowo pozwoliło to na odwrócenie niekorzystnych działań niepożądanych związanych

z wcześniej stosowaną terapią opioidową. Ustąpienie dolegliwości bólowych i wyeliminowanie zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego przyniosło znaczną poprawę samopoczucia pacjentki, co przełożyło się na lepszy kontakt z rodziną oraz lepszą współpracę z personelem medycznym.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

✉ Mateusz Bilski
Katedra Onkologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie
ul. Jaczewskiego 7; 20-090 Lublin
☎ (+48 81) 747 56 82
✉ bilskimat@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Fanelli G, Fanelli A. Developments in managing severe chronic pain: role of oxycodone-naloxone extended release. *Drug Des Devel Ther.* 2005;9:3811-6.
2. Drewes AM. Assessing opioid-induced constipation and bowel-dysfunction. *PainEurope.com* 16 September 2015.
3. Wielgus M, Lisowska B. The place of oxycodone in the management of osteoarthritis pain. *Anest Ratow* 2014;8:100-5.
4. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N i wsp. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol.* 2012;13:e58-e68.
5. Mercadante S, Giarratano A. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in chronic pain management. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013;22(1):161-6.
6. Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J. Chory na nowotwór - kompendium leczenia bólu. Warszawa: Medical Education; 2014. str. 122.
7. Guerriero F, Sgarlata C, Marcassa C, Ricevuti G, Rollone M. Efficacy and tolerability of low-dose oral prolonged-release oxycodone/naloxone for chronic nononcological pain in older patients. *Clin Interv Aging.* 2014;10:1-11.
8. Hermanns K, Junker U, Nolte T. Prolonged-release oxycodone/naloxone in the treatment of neuropathic pain - results from a large observational study. *Expert Opin Pharmacother.* 2012;13(3):299-311.
9. Lazzari M, Sabato AF, Caldarulo C, Casali M, Gafforio P, Marcassa C i wsp. Effectiveness and tolerability of low-dose oral oxycodone/naloxone added to anticonvulsant therapy for noncancer neuropathic pain: an observational analysis. *Curr Med Res Opin.* 2014;30(4):555-64.
10. Wielgus M, Lisowska B. Miejsce oksykodonu w leczeniu bólu w chorobie zwyrodnieniowej stawów. *Anest Ratow.* 2014;8:100-5.
11. Małgorzata Czernichowska-Kotiuszko. Zastosowanie oksykodonu w przewlekłym bólu kręgosłupa – opis przypadku. *Anest Ratow.* 2014;8:177-80.
12. Dobrogowski J, Wordliczek J, Szczudlik A, Stępień A, Drobnik J, Leppert W i wsp. Zasady stosowania silnie działających opioidów u pacjentów z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego - przegląd piśmiennictwa i zalecenia Polskiego Towarzystwa Badania Bólu, Polskiego Towarzystwa Neurologicznego i Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. *Ból.* 2015;16(3):9-30.
13. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, Muller-Lissner S, Lowenstein O, De Andres J 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(12):2008;3503-12.
14. Ueberall M, Mueller-Schwefe G. Development of opioid-induced constipation: post hoc analysis of data from a 12-week prospective, open-label, blinded endpoint streamlined study in low-back pain patients treated with prolonged-release WHO step III opioids. *J Pain Res.* 2015;8:459-75.