

OPIS PRZYPADKU/CASE REPORT

Otrzymano/Submitted: 24.10.2017 • Zaakceptowano/Accepted: 07.12.2017

© Akademia Medycyny

Zastosowanie leczenia skojarzonego oksykodon/nalokson u pacjenta z bólem nowotworowym – opis przypadku***Prolonged-release oxycodone/naloxone in management of chronic cancer pain – case report*****Magdalena Cisko¹, Magdalena Skórzewska¹, Łukasz Kwietniewski², Piotr Kozłowski³**¹ Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie² Zakład Radiologii Lekarskiej, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 w Lublinie³ Katedra Anatomii Człowieka, Zakład Anatomii Prawidłowej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie**Streszczenie**

Wstęp. Potencjalne działania niepożądane wywołane przez leki opioidowe mogą znacząco utrudniać właściwe leczenie przewlekłego bólu u chorych na nowotwór. Wzmożenie napięcia mięśniówki przewodu pokarmowego oraz osłabienie perystaltyki jelit, prowadzące do występowania zaparć, jest jednym z najczęściej zgłaszanych objawów ubocznych terapii przeciwbólowej opartej na opioidach. Oksykodon/nalokson podawany drogą doustną w preparacie o kontrolowanym uwalnianiu eliminuje zaparcia i jest skuteczną alternatywą w leczeniu bólu. **Opis przypadku.** Przedstawiony przypadek potwierdza, że stosowanie w wysokich dawkach preparatu oksykodon/nalokson u chorego na nowotwór jest bezpieczne i skutecznie zapobiega występowaniu objawów ubocznych ze strony układu pokarmowego. **Wniosek.** Preparaty o niskiej zawartości naloksonu działają antagonistycznie na receptory opioidowe w przewodzie pokarmowym, zapewniając ustąpienie zaparć wywołanych opioidami. . *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 385-389.*

Słowa kluczowe: ból przewlekły, nowotwór, oksykodon, nalokson, zaparcia wywołane opioidami

Abstract

Background. Palliation of chronic cancer pain with opioids can be complicated by adverse effects. Opioid-induced constipation is the most common adverse effect associated with prolonged use of opioids. Oxycodone/naloxone prolonged-release is indicated for severe pain requiring treatment with opioids. **Case report.** The present case indicates that combination of oxycodone/naloxone can be safely administered in high daily dosage without significant side effects from the gastrointestinal tract and good pain control. **Conclusion.** Formulation with a low dose of naloxone antagonizes opioid receptors in the gastrointestinal tract, providing relief of opioid-induced constipation. *Anestezjologia i Ratownictwo 2017; 11: 385-389.*

Keywords: cancer, pain, oxycodone, naloxone, opioid-induced bowel dysfunction, opioid induced constipations

Skuteczna terapia umiarkowanego i silnego bólu nowotworowego, który dotyka nawet 70% chorych onkologicznych, oparta jest o zastosowanie leczenia skojarzonego, w którym podstawową rolę odgrywają leki z grupy opioidów [1,2]. Istnieje rosnąca potrzeba wdrażania wczesnej i skutecznej profilaktyki działań niepożądanych związanych z długotrwałym stosowaniem leków opioidowych u chorych z przewlekłym bólem w przebiegu choroby nowotworowej. Leki opioidowe często są przyczyną zaburzeń funkcji jelit (OIBD, opioid induced bowel dysfunction) objawiających się występowaniem refluksu żołądkowo-przełykowego, nudności, wymiotów, wzdęć, skurczowych bólów brzucha oraz zaparc [1]. Występowanie OIBD jest, w głównej mierze, wynikiem współdziałania egzogennych opioidów z jelitowymi receptorami zlokalizowanymi w przewodzie pokarmowym. Może to powodować zahamowanie opróżniania żołądka, spowolnienie perystaltyki, rozluźnienie jelita grubego i cienkiego, zmniejszenie wydzielania soku żołądkowego, trzustkowego i żółci, zwiększenie wchłaniania wody w jelicie, wydłużenie czasu pasażu treści pokarmowej, jak również zaburzenie funkcji zwieraczy przełyku i odbytu [1-3].

Zaparcia poopoidowe (OIC, opioid induced constipations) to najczęściej zgłaszany niekorzystny wpływ opioidów występujący nawet u 70-95% pacjentów z bólem nowotworowym, który wiąże się z występowaniem bólów brzucha, wzdęć i niekompletnych wypróżnień [1,2,4]. Znaczący i negatywny wpływ na jakość życia chorych z chorobą nowotworową mają zaparcia uznawane za powodujące większy dyskomfort niż sam ból [5]. W miarę stosowania opioidów objaw ten nie ustępuje, ani jego nasilenie nie ulega zmniejszeniu [1]. Uciążliwe zaparcia należą do głównych przyczyn rezygnacji chorych z tej formy terapii. Pomimo stosowania środków przeczyszczających, przeszło 30% pacjentów zmniejsza dawkę lub rezygnuje z kontynuacji stosowania leków opioidowych w celu powrotu prawidłowej funkcji jelit, kosztem skutecznej terapii bólu [3,4]. Stosowanie środków przeczyszczających w połączeniu z opioidowymi lekami przeciwbólowymi jest zalecanym postępowaniem, jednak brakuje jednoznacznych dowodów na temat typu, sposobu dawkowania i czasu trwania terapii przeczyszczającej [3]. Długotrwałe stosowanie środków przeczyszczających może przyczyniać się do uszkodzenia tkanek lub nerwów w przewodzie pokarmo-

wym, zaburzeń równowagi elektrolitowej, utracie witamin i składników mineralnych, powstawania kamieni nerkowych, a nawet rozwoju niewydolności nerek [3,5]. Środki przeczyszczające nie są skuteczne u ponad połowy chorych, ponieważ nie wpływają na podstawowy mechanizm zaparc poopoidowych [2].

Jedną z najskuteczniejszych strategii zapobiegania i leczenia OIC, przy jednoczesnym zachowaniu skuteczności przeciwbólowej, jest blokada receptorów opioidowych w jelitach [4]. Celem zastosowania antagonisty opioidowego u pacjentów z zaparciami jest próba hamowania działań opioidów w jelitach bez wpływu na ich centralne działanie oraz zachowanie działania przeciwbólowego [2,4]. Nalokson jest konkurencyjnym antagonistą receptorów opioidowych, którego pierwotne zastosowanie stanowiło leczenie dożylnie w przypadku przedawkowania opioidów. Podawany doustnie nalokson antagonizuje receptory opioidowe w ścianie jelita, co potencjalnie redukuje zaparcia. Jego intensywny metabolizm w wątrobie podczas pierwszego przejścia zapewnia szybką eliminację, a tym samym brak antagonistycznego działania wobec ośrodkowego efektu analgetycznego [1,2,4,5]. Jedynie niewielka ilość naloksonu przechodzi do krążenia, a jego biodostępność po podaniu doustnym wynosi zaledwie 2-3% [1].

Preparat o przedłużonym uwalnianiu składający się z oksykodonu i naloksonu w stosunku 2:1 został opracowany w celu zmniejszenia częstości występowania OIC, przy zachowaniu pełnego efektu przeciwbólowego oksykodonu [2]. Oksykodon/nalokson stanowi aktualnie skuteczną alternatywę terapeutyczną dla innych opioidów, u chorych z silnym bólem nowotworowym, która pozwala na osiągnięcie zadowalającej redukcji bólu przy minimalizacji ryzyka wystąpienia OIC [1,3,4].

W 2015 roku opublikowano wyniki badania obserwacyjnego porównującego oksykodon/nalokson i oksykodon o przedłużonym uwalnianiu (w dawkach równoważnych), wobec efektu przeciwbólowego i częstości występowania zaparc u chorych z przewlekłym silnym bólem. Badanie wykazało przewagę oksykodonu/naloksonu w zakresie złagodzenia bólu, redukcji zaparc i poprawy jakości życia. Według autorów, obserwowany lepszy efekt przeciwbólowy zastosowania oksykodonu/naloksonu, wynikał prawdopodobnie z większej chęci pacjentów do ścisłego przestrzegania zaleceń terapii opioidowej, co wynikało z redukcji objawów ubocznych [4].

Pacjenci leczeni z powodu bólu nowotworowego mogą wymagać wysokich dawek i szybkiego miareczkowania opioidów [1]. Oksykodon/nalokson okazał się być bardzo skuteczny i dobrze tolerowany, nawet w wysokich dawkach, u chorych z przewlekłym bólem nowotworowym. W wieloośrodkowym, prospektywnym badaniu obserwacyjnym oceniano skuteczność i tolerancję leczenia wysokimi dawkami oksykodon/nalokson u chorych z przewlekłym bólem nowotworowym. Do badania włączano chorych, którzy cierpieli z powodu niedostatecznie kontrolowanego bólu przewlekłego lub nietolerujących innych opioidów. W momencie włączenia do badania większość chorych zgłaszała silny ból (NRS ≥ 7 w 79,8%). Odsetek odpowiedzi po 30 dniach terapii wyniósł 79,8%. oksykodon/nalokson przyczynił się do istotnego zmniejszenia dolegliwości bólowych oraz liczby epizodów bólu przebijającego ($p < 0,001$). Średnie dzienne dawki oksykodon/nalokson w tym badaniu wyniosły 80-120 mg. Po rotacji z innego opioidu na oksykodon/nalokson liczba chorych uskarżających się na występowanie działań niepożądanych stosowania opioidów zmniejszyła się, podobnie jak zużycie środków przeczyszczających i przeciwwymiotnych ($p < 0,0001$) [6].

Na przestrzeni ostatniej dekady przeprowadzone były liczne badania, w których analizowano skuteczność i tolerancję różnych dobowych dawek oksykodon/nalokson [1]. Dupoirion i wsp. [8] w badaniu randomizowanym III fazy udowodnili, że oksykodon/nalokson w dawkach dobowych do 160/80 mg jest bezpieczny w leczeniu umiarkowanego i silnego bólu. W porównaniu z preparatem oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu, znacząco poprawia funkcje jelit przy jednoczesnym zapewnieniu porównywalnej skuteczności przeciwbólowej i dobrej tolerancji leczenia [5]. Kombinacja agonistyczno-antagonistyczna w preparacie oksykodon/nalokson szybko złagodzi ból, istotnie poprawiając jakość życia chorych, zmniejszając liczbę epizodów bólu przebijającego i przyczyniając się do redukcji działań niepożądanych opioidów u blisko 90% chorych [4]. Zastosowanie preparatu oksykodon/nalokson wydaje się wykazywać korzystny profil korzyści do ryzyka w terapii przeciwbólowej, jednocześnie zapobiegając i lecząc objawy zaparc [1]. W skutecznej terapii bólu przewlekłego niezwykle istotna jest wytrwałość i konsekwencja w prowadzeniu terapii. Rozpoczynanie terapii od najniższych wyjściowych dawek jest właściwym postępowaniem, jednak konieczne jest zwiększanie dawki w miarę

trwania leczenia i jej dostosowanie do aktualnego natężenia bólu.

Opis przypadku

Chora, lat 57, została przyjęta do Poradni Onkologicznej z powodu rozpoznania na raka kątnicy. W dniu przyjęcia chora w dość dobrym stanie ogólnym (ECOG 1). W wywiadzie utrata masy ciała, około 3 kg w ciągu 3 miesięcy, osłabienie, zmniejszenie tolerancji wysiłku fizycznego oraz dolegliwości bólowe okolicy podbrzusza 3-4 w 10-stopniowej skali NRS (*Numerical Rating Scale*). W 2007 roku chora była leczona radykalnie (panhisterektomia, radioterapia) z powodu raka trzonu macicy. Pacjentka pozostawała w stałej kontroli ginekologicznej, bez cech wznowy procesu nowotworowego. Z powodu anemii w kontrolnych badaniach laboratoryjnych (Hb 8,9 g/dl) oraz na podstawie zgłaszanych dolegliwości chorą skierowano na kolonoskopię. W wykonanym w grudniu 2015 roku badaniu endoskopowym stwierdzono obecność nacieku kątnicy, pobrano materiał do badania histopatologicznego, na podstawie którego postawiono rozpoznanie gruczolakoraka G1 i G2 jelita grubego. Tomografia komputerowa wykonana w grudniu 2015 roku wykazała nieregularne pogrubienie ściany kątnicy i wstępnicy na odcinku długości około 8 cm ze wzmoczoną densyjnością otaczającej tkanki tłuszczowej i obecnością powiększonych regionalnych węzłów chłonnych oraz konglomerat patologicznych guzków w dolnej części sieci większej. Po konsultacji w ramach zespołu wielodyscyplinarnego chorą zakwalifikowano do zabiegu operacyjnego. W dniu 05.01.2016 wykonano hemikolektomię prawostronną, częściową resekcję sieci większej oraz ileokolostomię. W protokole pooperacyjnym badania histopatologicznego stwierdzono gruczolakoraka kątnicy z przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych i otrzewnej. Chorą zakwalifikowano do chemioterapii w oparciu o schemat FOLFIRI. W badaniu tomografii komputerowej z dnia 22.04.2016 stwierdzono okrężne pogrubienie ścian okrężnicy w miejscu zespolenia, nieznacznie wzmoczoną densyjność okolicznej tkanki tłuszczowej oraz umiarkowanie liczne, niepowiększone regionalne węzły chłonne – bez uchwytnych cech wznowy. Chora kontynuowała terapię. Po 7 cyklu leczenia chora zgłosiła pogorszenie samopoczucia, wzdęcia oraz bóle jamy brzusznej 6-7 w skali NRS. Z powodu nasilenia dolegliwości bólowych zalecono zastosowanie fentanylu

25 µg/h w systemie transdermalnym oraz drotawerynę 240 mg w trzech dawkach podzielonych. Chorą skierowano na kontrolne badania obrazowe. Badanie tomografii komputerowej z dnia 15.07.2016 wykazało obecność wypełnionego niejednorodnymi masami z pojedynczymi zwapnieniami pęcherza moczowego oraz przylegającą do jego ściany pętlę jelitową bez wyraźnej granicy. Obraz TK odpowiadał naciekowi pęcherza moczowego z przetoką pęcherzowo-jelitową. Z powodu progresji choroby chorą w lipcu 2016 roku zakwalifikowano do II linii leczenia w oparciu o schemat FOLFOX-4, w dawkach zredukowanych z uwagi na pogorszenie stanu ogólnego. Stosowanym dotychczas leczeniem nie uzyskano optymalnej kontroli dolegliwości bólowych. Zwiększono dawkę fentanylu w systemie transdermalnym do 50 µg/h, zalecono stosowanie pregabaliny 75 mg dwa razy na dobę oraz amitryptyliny 10 mg raz dziennie. W sierpniu 2016 roku u chorej wystąpiły objawy dyzuryczne, które nie ustępowały po leczeniu farmakologicznym. Badania cystoskopyczne potwierdziły obecność guza w szczycie pęcherza moczowego. W dniu 12.09.2016 wykonano laparotomię i wyłoniono stomię na poprzecznicy. W kontrolnych badaniach obrazowych (tomografia komputerowa z dnia 17.02.2017) stwierdzono stabilizację procesu nowotworowego wg kryteriów Recist 1.1. Chora kontynuowała leczenie w oparciu o schemat FOLFOX-4. Z powodu zgłaszanych przez chorą uporczywych zaparć zdecydowano o modyfikacji leczenia przeciwbólowego. Odstąpiono od podawania fentanylu w systemie transdermalnym i zalecono zastosowanie ekwiwalentnych dawek oksykodonu w połączeniu z naloksonem. Chora od 10.2016 roku przyjmowała oksykodon z naloksonem 80 + 40 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych (co 12 godzin). Po około dwóch dniach od zmiany terapii zaparcia ustąpiły, a kontrola bólu była zadowalająca. W marcu 2017 roku, z uwagi

na stabilizację choroby u chorej podjęto próbę ponownego zabiegu operacyjnego. 24.04.2017 roku wykonano laparotomię. Wobec braku możliwości resekcji guza na poprzecznicy wyłoniono obustronna nefrotomię. W maju 2017 roku z uwagi na pogorszenie stanu ogólnego odstąpiono od kontynuacji chemioterapii, a chorą objęto opieką paliatywną. Z powodu nasilenia dolegliwości bólowych w 05.2017 roku zwiększono dawkę oksykodonu z naloksonem do 120 + 60 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych oraz pregabaliny do 75 mg trzy razy na dobę. Zastosowana terapia nie uzyskano zadowalającej kontroli bólu. Zdecydowano o zwiększeniu dawki oksykodonu z naloksonem do 160 + 80 mg na dobę w dwóch dawkach podzielonych, osiągając niemalże całkowite ustąpienie zgłaszanych przez chorą dolegliwości. Terapia oksykodon/nalokson u chorej, pomimo długiego okresu trwania, nie wiązała się z wystąpieniem istotnych działań niepożądanych.

Podczas gdy fentanyl jest czystym agonistą receptora μ , oksykodon wykazuje powinowactwo do receptorów κ , obecnych między innymi w obszarze trzewnym. Stąd oksykodon wykazuje wysoką skuteczność w leczeniu bólu trzewnego, natomiast dodatek naloksonu zmniejsza ryzyko występowania działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Preparat oksykodon/nalokson jest skuteczną metodą terapii silnego bólu nowotworowego z jednoczesnym zmniejszeniem częstości występowania opornych na typowe leczenie zaparć opioidowych.

Adres do korespondencji:

✉ Magdalena Cisło
Klinika Chirurgii Onkologicznej
SP SK nr 1 w Lublinie
ul. Staszica 11; 20-081 Lublin
☎ (+48 81) 534 43 13
✉ mag.cislo@gmail.com

Piśmiennictwo

1. DePriest AZI, Miller K. Oxycodone/Naloxone: role in chronic pain management, opioid-induced constipation, and abuse deterrence. *Pain Ther.* 2014 Jun;3(1):1-15.
2. Fanelli G, Fanelli A. Developments in managing severe chronic pain: role of oxycodone-naloxone extended release. *Drug Des Devel Ther.* 2015 Jul 22;9:3811-6.
3. Koopmans G, Simpson K, De Andrés J, et al. Fixed ratio (2:1) prolonged-release oxycodone/naloxone combination improves bowel function in patients with moderate-to-severe pain and opioid-induced constipation refractory to at least two classes of laxatives. *Curr Med Res Opin.* 2014 Nov;30(11):2389-96.
4. Poelaert J, Koopmans-Klein G, Diah A, et al. Treatment with prolonged-release oxycodone/naloxone improves pain relief and opioid-

- induced constipation compared with prolonged-release oxycodone in patients with chronic severe pain and laxative-refractory constipation. *Clin Ther.* 2015 Apr 1;37(4):784-92.
5. Dupoirion D, Stachowiak A, Loewenstein O, et al. A phase III randomized controlled study on the efficacy and improved bowel function of prolonged-release (PR) oxycodone-naloxone (up to 160/80 mg daily) vs oxycodone PR. *Eur J Pain.* 2017 Jun 22.
 6. Amato F, Ceniti S, Mameli S, et al. High dosage of a fixed combination oxycodone/naloxone prolonged release: efficacy and tolerability in patients with chronic cancer pain. *Support Care Cancer.* 2017 May 3.
 7. Löwenstein OT, Stachowiak A, Ellery A, et al. Long-term pain relief with high dose oxycodone/ naloxone prolonged release formulation (OXN PR). EFIC - 9th conference of the European Pain Federation, Vienna, Austria, 2–5 September 2015
 8. Dupoirion D, Stachowiak A, Loewenstein O, et al. Long-term efficacy and safety of oxycodone-naloxone prolonged-release formulation (up to 180/90 mg daily) - results of the open-label extension phase of a phase III multicenter, multiple-dose, randomized, controlled study. *Eur J Pain.* 2017 May 4.
 9. Malec-Milewska M, Krajnik M, Wordliczek J (red.). Chory na nowotwór. Kompendium leczenia bólu. Warszawa: Medical Education; 2014. str. 77-95.