

Zastosowanie połączenia oksykodonu z naloksonem u pacjentów z bólem w przebiegu choroby nowotworowej i współistniejącymi zaburzeniami funkcji jelit wywołanymi opioidami – opisy przypadków

The use of oxycodone/naloxone in patients with cancer-associated pain and opioid-induced bowel dysfunction: case reports

Rafał J. Kurzawa^{1,2}, Grzegorz Słomian^{1,3}, Artur Kłusek¹

¹Oddział Opieki Paliatywnej, Hospicjum im. Jana Pawła II w Żorach

²Oddział Onkologii, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 7 Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

³Oddział Onkologii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 3 w Rybniku

Streszczenie

Ból przewlekły o średnim i dużym nasileniu to jeden z głównych objawów choroby nowotworowej. U większości chorych wymaga zastosowania silnych środków przeciwbólowych z trzeciego stopnia drabiny analgetycznej wg zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO). Zaburzenia czynności jelit, w tym zaparcia, występujące u chorych leczonych opioidami należą do typowych działań niepożądanych tych leków. W artykule przedstawiono jedną z form leczenia przyczynowego zaburzeń funkcji jelit wywołanych opioidami. Polegała ona na zamianie dotychczas stosowanych opioidów na preparat oksykodonu z naloksonem w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu. Dodatkowo poruszano problem współistnienia czynników ryzyka zaparcia oraz diagnostyki i leczenia bólu u osób z zaburzeniami funkcji poznawczych.

Słowa kluczowe: ból, zaparcie stolca wywołane opioidami, oksykodon/nalokson.

Abstract

Moderate to severe chronic pain is one of the main symptoms of cancer. Most of the patients require strong analgesics administration from the third degree of the analgesic ladder as recommended by the World Health Organization (WHO). Bowel dysfunctions, such as constipation are typical side effects during treatment with opioids. In this article one form of causal treatment was presented. It consisted in replacing previously used opioids to oxycodone/naloxone as prolonged release tablets. In addition the problem of co-existing risk factors of constipation and the treatment of pain in patients with cognitive impairment were submitted.

Key words: pain, opioid-induced constipation, oxycodone/naloxone.

Adres do korespondencji:

Rafał J. Kurzawa, Oddział Opieki Paliatywnej, Hospicjum im. Jana Pawła II w Żorach,
e-mail: rafal.kurzawa.med@gmail.com

WSTĘP

Jednym z głównych objawów zgłaszanych przez pacjentów w chorobie nowotworowej jest ból przewlekły. Towarzyszy on ponad połowie chorych z tym rozpoznaniem, niezależnie od zaawansowania nowotworu, a jego kontrola nadal stanowi istotny problem terapeutyczny [1]. Współczesne wytyczne zalecają dostosowanie leczenia przeciwbólowego do natężenia bólu, z uwzględnieniem tzw. drabiny analgetycznej [2]. Silne opioidy, takie jak morfina lub oksykodon

w formie doustnej, fentanyl i buprenorfina w systemie transdermalnym, pozostają głównym narzędziem w walce z bólem w umiarkowanym i dużym nasileniu [3]. Terapia tymi lekami wiąże się również z dość licznymi działaniami niepożądanymi, wśród których zaparcia stolca wywołane opioidami dotyczą 60–80% chorych na nowotwory złośliwe [4]. Jest to konsekwencją obecności receptorów opioidowych typu μ w ścianie przewodu pokarmowego [5]. Dolegliwości te należą do szerszej grupy tak zwanych poopioioidowych zaburzeń jelitowych, które mogą się przyczynić

do pogorszenia jakości życia oraz współpracy między lekarzem a pacjentem i w konsekwencji prowadzić do nieskutecznej terapii przeciwbólowej [6–8].

PRZYPADEK PIERWSZY

Trzydziestodwuletnia chora z rozpoznaniem trzy lata wcześniej rakiem szyjki macicy w stadium IIIB i rozsiewem do węzłów chłonnych biodrowych po stronie prawej została przyjęta na oddział opieki paliatywnej celem optymalizacji leczenia przeciwbólowego oraz objawów współistniejących. Rozpoznanie potwierdzono badaniem histopatologicznym materiału z abrazji ściany kanału szyjki macicy oraz jamy macicy (*carcinoma planoepitheliale foci*). Pacjentka była leczona przyczynowo w Instytucie Onkologii z wykorzystaniem radioterapii, chemioterapii oraz brachyterapii. Po roku od leczenia radykalnego w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography* – PET) stwierdzono progresję w obrębie ogniska pierwotnego oraz rozsiew choroby do węzłów chłonnych biodrowych po stronie prawej, pochwy oraz przerzuty do węzłów chłonnych pachwinowych po stronie prawej. Zastosowano wówczas przeciwbólową i przeciwkrwotoczną radioterapię paliatywną oraz paliatywną chemioterapię.

W chwili przyjęcia na oddział opieki paliatywnej stan ogólny chorej określano jako ciężki. Kontakt logiczny był zachowany. Stan sprawności wg skali *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) oceniono na 3. stopień. Odnotowano spadek masy ciała o 12 kg w ciągu 8 miesięcy. Występowały również znaczne problemy z oddawaniem stolca. Pacjentka zgłaszała dolegliwości bólowe w okolicy kroczka – ocena w *Numerical Rating Scale* (NRS) na 3 punkty, będąc w trakcie leczenia fentanylem w systemie transdermalnym w dawce 25 µg/godz. włączonym w warunkach hospicjum domowego. W badaniu przedmiotowym stwierdzono znacznie powiększone węzły chłonne w obrębie prawej pachwiny tworzące twardy, nieprzesuwalny konglomerat o średnicy ok. 4 cm. Obserwowano niewielkiego stopnia krwawienie z okolicy cewki moczowej. W podstawowych badaniach laboratoryjnych stwierdzono: stężenie hemoglobiny 9,4 g/dl, liczba płytek krwi $411 \times 10^3/\mu\text{l}$, stężenie kreatyniny 1,69 mg/dl. Wskaźnik filtracji kłębuszkowej (*glomerular filtration rate* – GFR) obliczony z użyciem wzoru wg *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) wynosił 35,8 ml/min/1,73 m² (przewlekła choroba nerek w stadium 3b). Stężenie elektrolitów w surowicy mieściło się w granicach norm laboratoryjnych. W zakresie układu krzepnięcia czas kaolinowo-kefalinowy (*activated partial thromboplastin time* – APTT) wynosił 43,4 s, a międzynarodowy współczynnik znormalizowany (*international normalised ratio* – INR) – 1,26. W badaniach obrazowych

ujawniono cechy zastoju moczu z wodonerczem 1. stopnia. Wdrożono leki przeciwkrwotoczne: etamsylat i kwas traneksamowy, uzyskując ustąpienie krwawienia z tkanek okołocewkowych. Zalecono również profilaktykę zaparc z wykorzystaniem środków osmotycznych do stałego zastosowania i czopków doodbytniczych podawanych okresowo. Zmodyfikowano terapię przeciwbólową – wprowadzono gabapentynę w dawce 100 mg dwa razy dziennie doustnie oraz morfinę w dawce 5 mg co 4 godz. podskórnie z utrzymaniem fentanylu w dawce 25 µg/godz. w systemie transdermalnym, uzyskując optymalną kontrolę dolegliwości bólowych (w skali NRS 0 punktów). W kolejnych dobach hospitalizacji obserwowano narastające problemy z wypróżnianiem. Wskaźnik czynności jelit (*Bowel Function Index* – BFI) osiągnął wartość 9,3 (zakres punktacji 0–10), a w kwestionariuszu *Edmonton Symptom Assessment System* (ESAS) liczba punktów wyniosła 47. Dodatkowo pacjentka zgłaszała suchość w jamie ustnej, objawy refluksu żołądkowo-przelykowego oraz wzdęcia. Rozpoznano poopoidowe zaburzenia funkcji jelit. Zalecono wykonanie wlewki doodbytniczej. Dodatkowo wymiareczkowaną dawkę morfiny (podskórnie, 30 mg/dobę) zastąpiono preparatem oksykodonu z naloksonem w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu w ilości 20 mg oksykodonu z 10 mg naloksonu dwa razy na dobę (wskaźnik przelicznika dla morfiny podskórnie/doustnie: 0,3, orientacyjna, równoważna dawka morfiny podawana doustnie to ok. 90 mg/dobę; wskaźnik przelicznika morfina doustnie/oksykodon doustnie: 2, orientacyjna, równoważna dawka oksykodonu podawana doustnie to ok. 45 mg/dobę) [9]. Po dwóch dniach stosowania uzyskano zadowalający efekt kliniczny w postaci regularnych wypróżnień z ustąpieniem innych towarzyszących objawów ze strony układu pokarmowego (wzdęcia, uczucie zgagi oraz suchości w jamie ustnej). Kontrolę bólu utrzymano w skali NRS na poziomie 0 punktów. Wskaźnik BFI obniżył się do wartości 3,3 (zakres punktacji 0–10). Poprawiła się również jakość życia oceniana w kwestionariuszu ESAS – 18 punktów. W trakcie leczenia preparatem oksykodonu z naloksonem zredukowano, a następnie odstawiono leki osmotyczne stosowane w celu profilaktyki zaparc. U pacjentki stosowano okresowo jedynie preparaty laktulozy w dawce 10 ml raz na dobę. W ciągu kolejnych 72 dni leczenia preparatem oksykodonu/naloksonu w dawce 20 mg/10 mg dwa razy na dobę nie obserwowano problemów z oddawaniem stolca przy zadowalającej kontroli dolegliwości bólowych.

PRZYPADEK DRUGI

Siedemdziesięciosześcioletni chory z zaawansowanym procesem nowotworowym w obrębie obu

płuc, węzłów chłonnych przywnekowych oraz części bliższej prawej kości udowej bez ustalonego rozpoznania histopatologicznego oraz pierwotnego punktu wyjścia. W badaniu tomografii komputerowej klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy mniejszej stwierdzono rozsiane zmiany nowotworowe. Pacjent był obciążony licznymi chorobami współistniejącymi (otyłość, przewlekła choroba niedokrwienna serca, przewlekła niewydolność krążenia, napadowe arytmie nadkomorowe, wieloogniskowe naczyniopochodne uszkodzenie mózgu, przewlekła niewydolność nerek, cukrzyca typu 2 – w trakcie insulinoterapii). Chory przekazany z oddziału urazowo-ortopedycznego na oddział opieki paliatywnej celem optymalizacji leczenia przeciwbólowego i współistniejących jakościowych zaburzeń świadomości. W chwili przyjęcia stan pacjenta określano jako ciężki, w skali sprawności ECOG – 4. stopień. Chory bez kontaktu logicznego, leżący z rozległą odleżyną w okolicy kości krzyżowej III stopnia w skali Torrance'a. Obserwowano znacznego stopnia niepokój psychoruchowy. W podstawowych badaniach laboratoryjnych: stężenie sodu w surowicy 137 mmol/l, stężenie potasu 5,3 mmol/l, stężenie kreatyniny 1,75 mg/dl. Wartość eGFR wyniosła 46,2 ml/min/1,73 m² wg wzoru MDRD (przewlekła choroba nerek w stadium G3a). Stężenie hemoglobiny wynosiło 10,4 g/dl, wskaźnik INR – 1,07. W badaniu podmiotowym chory był zdezorientowany alo- i autopsychicznie. Występowały behawioralne wskaźniki bólu w mimice twarzy, werbalizacji oraz ruchach ciała. Dalsza diagnostyka bólu przewlekłego była znacznie ograniczona ze względu na współwystępujące zaburzenia funkcji poznawczych. W terapii utrzymano niezbędne leczenie w zakresie chorób współistniejących oraz wdrożono farmakoterapię z wykorzystaniem tramadolu w dawce 300 mg/dobę w trzech dawkach podzielonych oraz haloperidolu w dawce 2 mg trzy razy na dobę w formie preparatów doustnych. Dodatkowo pacjent przyjmował kwetiapinę w dawce 50 mg/dobę oraz promazynę 300 mg/dobę w trzech dawkach podzielonych. Nie obserwowano poprawy w zakresie kontroli dolegliwości bólowych. W związku z powyższym zmieniono leczenie przeciwbólowe, wprowadzając morfinę. W drodze miareczkowania ustalono dawkę morfiny na 5 mg co 4 godziny w formie wstrzyknięć podskórnych. W odpowiedzi na zmodyfikowane leczenie zaobserwowano znaczną poprawę w zakresie behawioralnych wskaźników bólu. Wdrożono również profilaktykę zaparć, stosując środki osmotycznie czynne. W kolejnych dobach hospitalizacji, pomimo wdrożonego leczenia profilaktycznego zaparć, u chorego wystąpiły znaczne problemy z wypróżnianiem. W dokumentacji medycznej odnotowano brak oddawania stolca w ciągu 7 dni pomimo stosowania czopków doodbytniczych i preparatów

doustnych. Zastosowanie wlewek doodbytniczych pozwoliło osiągnąć jedynie efekt krótkofalowy. Ze względu na brak występowania podobnych zaburzeń przed zastosowaniem leków z trzeciego stopnia drabiny analgetycznej rozpoznano zaparcia stolca wywołane opioidami. Zmieniono leczenie morfiną na preparat oksykodonu z naloksonem w formie tabletek o przedłużonym uwalnianiu w dawce 40 mg oksykodonu i 20 mg naloksonu na dobę w dwóch dawkach podzielonych, osiągając optymalny efekt przeciwbólowy. W kolejnych dniach stwierdzono znaczną poprawę w zakresie wypróżnień. Nie obserwowano wcześniej towarzyszących zaparciom wzdęć i dolegliwości bólowych brzucha. Chory regularnie oddawał stolec o prawidłowej konsystencji i zabarwianiu. Preparat oksykodonu z naloksonem stosowano z dobrym skutkiem przez 29 dni. Ostatecznie pacjent zmarł w 47. dobie hospitalizacji w wyniku progresji choroby nowotworowej.

DYSKUSJA

Opisane przypadki pacjentów ilustrują typowe problemy, z jakimi może się spotkać lekarz praktyk w trakcie terapii opioidami. W obu przypadkach wystąpiły zaparcia stolca wywołane opioidami, pomimo stosowania profilaktyki pierwotnej zaparć z użyciem środków osmotycznych i pobudzających zalecanych przez Grupę Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej [10]. Definicja zaparcia stolca obejmuje: spadek częstości wypróżnień do mniej niż trzech w ciągu 7 dni lub zgłaszanie takich objawów, jak problemy z oddaniem stolca, poczucie niepełnego wypróżnienia oraz oddawanie twardego stolca z wysiłkiem [11–13]. Rentz i wsp. [14] w swojej pracy wskazali, iż wskaźnik BFI powyżej 12 wiąże się z istotnie nasilonymi zaparciami. U przedstawionej chorej wskaźnik BFI wynosił 9,3, co świadczy o bardzo nasilonych zaparciach wywołanych opioidami. Monitorowano również jakość życia chorej przy użyciu kwestionariusza ESAS, który wykazał znaczący wpływ występowania zaparć na obniżenie jakości życia. Podobne obserwacje potwierdzono zarówno w badaniach Bella i wsp., jak i Majkovicza i wsp. [15, 16]. Dopiero zastosowanie preparatu oksykodonu z naloksonem (proporcja 2 : 1) w formie tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu w dawkach równoważnych do wcześniej stosowanej morfiny pozwoliło w krótkim czasie zmniejszyć nasilenie zaparć (spadek wartości BFI) oraz przyczyniło się do poprawy jakości życia z zachowaniem akceptowalnej kontroli bólu. Podobne obserwacje zostały przedstawione przez Simpson i wsp. [17]. Tak dużą skuteczność połączenia tych substancji tłumaczy się celowanym mechanizmem ich działania oraz charakterystyczną farmakokinetyką [18].

Dzięki wysokiemu powinowactwu naloksonu do receptorów opioidowych oksykodon przyjmowany łącznie z nim w formie tabletek nie wiąże się z receptorami μ w jelicie, ale przenika do krwiobiegu. Dzięki wysokiej biodostępności oksykodon dociera do ośrodkowego układu nerwowego, gdzie wywołuje efekt przeciwbólowy, nie działając jednocześnie w ścianie jelita. Nalokson natomiast, dostając się za pośrednictwem żyły wrotnej do wątroby, jest niemal całkowicie metabolizowany (97%). Tylko nieznaczna jego ilość przedostaje się do układu krążenia, dzięki czemu nie wywołuje efektu antagonistycznego [19]. Dużą skuteczność zastosowanej terapii obserwowano pomimo współistnienia innych czynników mogących powodować zaparcia. Są to m.in.: przeszkody mechaniczne w obrębie układu pokarmowego spowodowane zaawansowaniem choroby podstawowej u pierwszej pacjentki czy też unieruchomienie, choroby neurologiczne oraz zaburzenia funkcji poznawczych u drugiego chorego [20]. Przy okazji warto podkreślić problem diagnostyki i leczenia bólu przewlekłego u chorych z zaburzeniami neurologicznymi i psychicznymi w starszym wieku [21]. U przedstawionego 76-letniego chorego zaburzenia funkcji poznawczych oraz cechy naczyniopochodnego uszkodzenia mózgu uniemożliwiły precyzyjną ocenę dolegliwości bólowych i jednocześnie stanowiły dodatkowe przyczyny zaparcia stolca. Zaproponowane przez *American Geriatrics Society* behawioralne wskaźniki bólu u osób starszych z upośledzeniem funkcji poznawczych pozwoliły na pośrednią ocenę dolegliwości bólowych oraz skuteczności leczenia [22]. Podsumowując powyższe zagadnienia, można przyjąć, iż zastosowanie preparatów oksykodonu z naloksonem jest skuteczną i bezpieczną alternatywą w leczeniu bólu przewlekłego u pacjentów z bólem w przebiegu choroby nowotworowej i współistniejącymi zaburzeniami funkcji jelit wywołanymi opioidami.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- van den Beuken-van Everdingen MH, de Rijke JM, Kessels AG, et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-1449.
- Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, et al. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 Suppl 7: vii139-154.
- <http://wygrajmyzbolem.pl/>.
- Dzierżanowski T, Stachowiak A, Ciałkowska-Rysz A. Zaparcie stolca w populacji chorych objętych opieką paliatywną – wyniki wstępne badania kohortowego. *Med Paliat* 2013; 5: 114-119.
- Panchal SJ, Müller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1181-1187.
- Dzierżanowski T. Zaburzenia jelitowe wywołane opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową. *Med Paliat* 2012; 4: 57-66.
- Dzierżanowski T, Jarosz J. Zaparcia u chorych leczonych opioidami. *Onkol Prakt Klin* 2009; 5: 47-54.
- Dzierżanowski T, Rydzewska G. Zaparcie stolca – trudny problem leczniczy. *Przeł Gastroenterol* 2012; 7: 249-263.
- http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_17_Postepowanie%20w%20bolach%20nowotworowych.pdf
- Leppert W, Dzierżanowski T, Stachowiak A i wsp. Zaparcie stolca u chorych na nowotwory – zalecenia postępowania Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. *Med Paliat* 2014; 6: 117-126.
- Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001; 182: 115-185.
- 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.
- Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Ocena przydatności definicji zaparcia stolca u chorych objętych opieką paliatywną według Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. *Med Paliat* 2011; 3: 33-38.
- Rentz AM, Yu R, Müller-Lissner S, et al. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *J Med Econ* 2009; 12: 371-383.
- Majkovic M, Czuszyńska Z, Leppert W i wsp. Praktyczne wykorzystanie skali ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) w opiece paliatywnej. *Nowotwory* 1998; 48: 847-857.
- Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, et al. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009; 10: 35-42.
- Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, et al. 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.
- Candy B, Jones L, Goodman ML, et al. Laxatives or methylal-trexone for the management of constipation in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (1): CD003448.
- Brock C, Olesen SS, Olesen AE, et al. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and management. *Drugs* 2012; 72: 1847-1865.
- Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, et al. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med* 2008; 22: 796-807.
- Pickering G, Jourdan D, Dubray C. Acute versus chronic pain treatment in Alzheimer's disease. *Eur J Pain* 2006; 10: 379-384.
- AGS Panel on Persistent Pain in Older Persons. The management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50 (6 Suppl): S205-224.