

## Zastosowanie leku zawierającego oksykodon/nalokson po zmianie z morfiny – opis przypadku

### *The use of a drug containing oxycodone/naloxone after changing from morphine – case report*

Romana D. Ługin

Stowarzyszenie Hospicjum im. św. Wawrzyńca w Gdyni

#### Streszczenie

W artykule opisano przypadek pacjentki, u której z powodu procesu ekspansywnego wychodzącego z płuca doszło do ucisku rdzenia kręgowego w odcinku szyjnym, którego skutkiem była tetrapareza z towarzyszącym silnym bólem okolicy potylicy. Zwrócono szczególną uwagę na sposób doboru leku opioidowego, biorąc pod uwagę najbardziej powszechne i zarazem bardzo douczliwe działanie niepożądane opioidów, jakim jest poopoidowe zaparcie stolca. Jak wiadomo, pacjenci z uciskiem na rdzeń kręgowy są szczególnie narażeni na problemy z wypróżnieniami z powodu atonii jelit, a dbałość o regularne wypróżnienia jest bardzo ważna. Po zmianie morfiny na preparat złożony oksykodon/nalokson uzyskano lepszy efekt przeciwbólowy i jednocześnie dobrą profilaktykę zaparć.

Podsumowując – jest grupa pacjentów onkologicznych, u których należy zwrócić szczególną uwagę na profilaktykę zaparć stolca, i u tych pacjentów preparat złożony oksykodon/nalokson wydaje się lekiem pierwszego rzutu.

**Słowa kluczowe:** ból, zaparcie, nowotwór, oksykodon, nalokson.

#### Abstract

The article describes a case of a patient with a history of extensive lung cancer compressing the spinal cord in the cervical part, resulting in tetraparesis accompanied by severe occipital pain. Special attention was paid to the selection of the opioid drug, taking into account the most common and distressing adverse effect of opioid which is constipation. It is known that patients with compression of the spinal cord are particularly prone to constipation, because of bowel atony. Care for regular bowel movement is very important. After changing morphine to a combination of oxycodone/naloxone a better analgesic effect was achieved and at the same time good prevention of constipation was attained.

Conclusion: there is a group of cancer patients, whose treatment should pay special attention to the prevention of constipation. For such patients combined preparation of oxycodone/naloxone seems to be a first-line drug.

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

Adres do korespondencji:

Romana D. Ługin, Stowarzyszenie Hospicjum im. św. Wawrzyńca, ul. Dickmana 6, 81-109 Gdynia, e-mail: rdlugin@gmail.com

Ból jako doznanie subiektywne towarzyszące chorobie nowotworowej staje się objawem niezwykle niekorzystnym, wpływającym na każdy aspekt życia pacjenta, odbierającym nadzieję, prowadzącym do depresji i lęku, wyniszczenia i pragnienia śmierci. Obecnie nikt nie ma wątpliwości co do tego, że ból towarzyszący chorobie nowotworowej nale-

ży leczyć. Nie ma też wątpliwości, że środki, jakie są stosowane do jego leczenia, muszą być odpowiednio skuteczne i dobrze tolerowane. Nie podlega też dyskusji, czy stosować opioidy czy nie. Obecnie raczej zadajemy sobie pytanie, który opioid dla którego pacjenta i jakie właściwie cechy powinien mieć odpowiedni lek przeciwbólowy, a może raczej jakich

cech nie powinien posiadać. Większość opioidów wywołuje: senność, nudności, wymioty, zaparcia stolca, euforię, dysfurię, świąd skóry, depresję oddechową i wiele innych działań niepożądanych [1–3]. Szczególnie uciążliwe dla pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową jest zaparcie stolca. Objaw ten, sam w sobie, może być przyczyną znacznych cierpień pacjentów, poczynając od nasilenia dolegliwości bólowych, poprzez uczucie pełności i związanego z tym niepokoju, braku łaknienia, do refluksu żołądkowego, a nawet wymiotów włącznie [1, 4]. Zaparcie stolca jest objawem niepożądanym dotyczącym wszystkich opioidów, jest niezależne od dawki i niestety jest objawem nieprzemijającym [3], co oznacza, że trwa tak długo, jak długo stosowany jest opioid. Uważa się, że morfina i kodeina są lekami w większym stopniu niż inne opioidy wywołującymi zaparcia stolca [3]. Problem ten może dotyczyć nawet 90% pacjentów przyjmujących opioidy z powodu bólu wywołanego chorobą nowotworową [1]. Przy wdrażaniu opioidu do leczenia konieczne jest zatem jednoczesne włączenie profilaktyki przeciwaparciowej [3]. Należy pamiętać, że nawet dla pacjentów onkologicznych leki przeczyszczające nie są refundowane, a na domiar złego nie zawsze są skuteczne, a czasem wręcz szkodliwe [3]. U pacjentów onkologicznych, u których z powodu choroby zasadniczej zaparcia są niemal regułą, stosowanie opioidów, a zwłaszcza morfiny, może spowodować ich dodatkowe cierpienie. Rozwiązaniem tego problemu powinno być zastosowanie odpowiednio silnego leku przeciwbólowego pozbawionego tego przykrego działania niepożądanego. Na rynku polskim dostępny jest obecnie jeden preparat, który spełnia to kryterium, zawierający w swoim składzie oksykodon i nalokson.

## OPIS PRZYPADKU

Pacjentka, lat 75, została przyjęta na oddział onkologiczny 28 września 2015 r. w trybie pilnym, z powodu szybko postępującej tetraparezy. W wykonanym badaniu tomografii komputerowej (TK) klatki piersiowej zaobserwowano w segmentach 2. i 3. płuca prawego zmianę litą o wymiarach 3 × 2 cm. Również w płucu prawym stwierdzono obwodowo dwa guzki o wymiarach 0,5 cm, najprawdopodobniej przerzutowe. Poza tym odnotowano powiększone węzły chłonne śródpiersia oraz zmiany o charakterze przerzutowym w trzonach kręgów szyjnych (C) od trzeciego do piersiowego (Th) pierwszego oraz żebra dziewiątego po stronie prawej.

Pacjentka była leczona wcześniej przez wiele lat z powodu astmy oskrzelowej. Jak się okazało, już w badaniu rentgenowskim klatki piersiowej wykonanym 15 kwietnia 2014 r. opisano zmianę w polu

środkowo-górnym płuca prawego, kwalifikującą się do dalszej diagnostyki w TK. Odstąpiono jednak od dalszej diagnostyki obrazowej, interpretując obraz radiologiczny jako zmiany związane z wieloletnim wywiadem pulmonologicznym.

Z powodu dwukrotnej (w marcu i lipcu 2015 r.) utraty przytomności chora była diagnozowana w kierunku przemijających ataków niedokrwiennych (*transient ischemic attack* – TIA), różnicowanych z napadami padaczkowymi. Dwukrotnie wykonano EEG po obu wypadkach – badania nie wykazały zmian, pacjentce zlecono leczenie przeciwpadaczkowe. Wykonano również badanie dopplerowskie tętnic szyjnych i kręgowych 20 kwietnia 2015 r., stwierdzając ograniczenie przepływu w zakresie tętnic szyjnych wspólnych i zewnętrznych oraz prawidłowy przepływ w zakresie tętnic kręgowych.

W tym samym czasie pacjentka cierpiała z powodu silnego bólu w zakresie potylicy i kręgosłupa szyjnego ze stopniowym osłabieniem siły mięśniowej kończyn górnych. Dolegliwości te przypisano upadkom i leczono je różnymi lekami z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). W związku z powyższymi dolegliwościami pacjentka wykonała płatne badanie rezonansu magnetycznego (*magnetic resonance imaging* – MRI) kręgosłupa szyjnego, bez kontrastu. Badanie zostało wykonane dwadzieścia dni przed przyjęciem pacjentki do szpitala i wykazało wielopoziomowe zmiany zwyrodnieniowo-dyskopatyczne w zakresie kręgosłupa szyjnego z uciskiem na worek oponowy i z modelowaniem rdzenia kręgowego. Stwierdzono również guz szczytu płuca prawego i prawdopodobne zmiany przerzutowe w trzonach i łukach kręgów C4, C6, C7 i Th2. Nie stwierdzono zmian ogniskowych w rdzeniu kręgowym.

W związku z obrazem TK klatki piersiowej oraz dostarczonymi przez pacjentkę wynikami obrazowych badań dodatkowych w szpitalu zastosowano natychmiast radioterapię paliatywną na kręgosłup szyjny C2–C7 we frakcjach przez 5 dni. Wykonano biopsję aspiracyjną cienkoigłową (BAC) węzła chłonnego szyjnego, potwierdzając rozpoznanie raka niedrobnokomórkowego płuca.

Pacjentkę leżącą, z niedowładem czterokończynowym, zacewnikowaną, wypisano do domu 7 października 2015 r. z zaleceniami:

- formoterol 12 mg – 2 razy dziennie,
- budezonid 200 mg – 2 razy dziennie,
- deksametazon 8 mg – 4 razy *i.v.*,
- pantoprazol 40 mg – 1 raz dziennie,
- enoksaparyna 0,4 ml – 1 raz dziennie *s.c.*,
- morfina o zmodyfikowanym uwalnianiu – 10 mg 2 razy dziennie,
- Nutridrink – 2 razy dziennie,
- Protifar – 3 miarki do każdego posiłku.

Wydano skierowanie do hospicjum domowego.

W karcie wypisowej brak informacji o tym, jakie leczenie przeciwbólowe pacjentka otrzymywała w szpitalu.

Pierwsza wizyta lekarska w ramach opieki hospicyjnej odbyła się 10 października 2015 r. W dniu poprzednim, z powodu zaparcia stolca trwającego od 10 dni, została wykonana lewatywa, z dobrym skutkiem.

Pacjentka przyjmowała leki zgodnie z zaleceniami. W momencie najsilniejszych dolegliwości, ból oceniała na 5 w numerycznej skali oceny bólu (NRS). Chora była zadbana i rehabilitowana. W badaniu przedmiotowym stwierdzono niedowład wiotki czterokończynowy, przy zachowanym czuciu dotyku i ucisku. W chwili badania główne skargi chorej dotyczyły bólu potylicy i szyi, nasilającego się przy zmianie pozycji ciała oraz wielodniowych zaparć. Pacjentka była w nastroju depresyjnym. Nie akceptowała choroby zasadniczej, była rozżalona z powodu przebiegu leczenia oraz faktu, że jest obecnie skazana na opiekę innych osób, będąc dotychczas osobą energiczną i samodzielną.

U pacjentów z urazami kręgosłupa (a tak należało rozumieć sytuację kliniczną pacjentki), w pierwszej fazie, tzn. przez kilka pierwszych tygodni, może występować zjawisko atonii jelit, dlatego należy dbać o ich dobre opróżnianie. W tej fazie zaleca się stosowanie środków przeczyszczających oraz dbałość o zapobieganie nadmiernemu rozciąganiu odbytu przez zalegające masy kałowe [2]. Czasami konieczne bywa zastosowanie metod inwazyjnych. Stosowanie morfiny jako leku przeciwbólowego, wywołującego zaparcia poopiodowe mogło dodatkowo pogorszyć stan jelit pacjentki. W związku z tym zdecydowano o zmianie leczenia. Odstawiono morfinę o przedłużonym uwalnianiu, do leczenia włączono preparat złożony zawierający oksykodon i nalokson w dawce 5/2,5 mg (równoważnej do stosowanej dawki morfiny) podawany co 12 godzin. Do leczenia przeciwbólowego dołączono też preparat pregabaliny w dawce 75 mg 2 razy na dobę (biorąc pod uwagę nie tylko działanie uśmierzające w bólu neuropatycznym tego preparatu, lecz jego działanie przeciwlękowe). Zmieniono też sposób dożylnego podawania deksametazonu z 4 razy po 8 mg na 16 mg rano i 8 mg o godzinie 15.00.

Na kolejnej wizycie po 6 dniach pacjentka oceniła swój ból na 0 w skali NRS bez względu na to, czy była w spoczynku, czy zmieniano pozycję jej ciała. Nadal jednak nie doszło do wypróżnienia. W związku z tym polecono zastosowanie preparatu senesu. Zalecono też dalszą redukcję dawki steroidu do 12 mg rano i 4 mg o godzinie 15.00 oraz podjęcie próby przyjmowania ketoprofenu doustnie z ewentualną redukcją jego dawki do 1 tabletki lub 1 iniekcji po 100 mg na dobę.

Na wizycie po kolejnych 5 dniach pacjentka nadal nie zgłaszała bólu, była jednak depresyjna, płaczliwa i rozżalona. Do leczenia włączono citalopram, początkowo w dawce 5 mg na dobę z zaleceniem zwiększenia dawki po 6 dniach do 10 mg. W czasie od ostatniej wizyty doszło do dwukrotnego wypróżnienia. Zalecono dalsze zmniejszanie dawki steroidu do 8 mg rano i 4 mg o godzinie 15.00.

Po ośmiu dniach podczas rozmowy telefonicznej z córką uzyskano informacje o utrzymywaniu się: bardzo dobrej kontroli bólu i regularnych, codziennych wypróżnieniach. Odnotowano poprawę apetytu i nastroju. Pacjentka przyjmowała wtedy ketoprofen (100 mg raz na dobę doustnie), dawkę steroidu zredukowano do 4 mg rano i 2 mg o godzinie 15.00.

Dalszy plan leczenia obejmuje całkowite odstawienie lub zredukowanie dawki steroidu do wystarczającej oraz takiej, jaką pacjentka mogłaby przyjmować doustnie. Planuje się zwiększenie dawki citalopramu do pełnej dawki przeciwdepresyjnej i w razie potrzeby zwiększenie dawki preparatu złożonego przeciwbólowego.

W przypadku tej pacjentki niemałe znaczenie ma doskonała współpraca z rodziną. Córka pacjentki jest wykwalifikowanym pracownikiem opieki zdrowotnej, dzięki czemu istnieje możliwość podawania leków dożylnie, a plan leczenia, w tym przeciwbólowego, spotyka się z bardzo dobrym zrozumieniem.

Na podstawie tego przykładu wydaje się, że można wyłonić szczególne przypadki, w których stosowanie leku łączącego w sobie działanie przeciwbólowe i przeciwzaparciowe (czyli pozbawionego jednego z podstawowych działań niepożądanych opioidów) jest szczególnie cenne. Z całą pewnością należą do nich pacjenci z nowotworami dolnego odcinka przewodu pokarmowego, u których dbałość o regularne wypróżnienia jest bardzo ważna. Należy też brać pod uwagę to, że stosowanie dodatkowych leków (przeczyszczających) wiąże się dla pacjenta zarówno z koniecznością przyjmowania jeszcze jednego lekarstwa (już na stałe), jak i z kolejnym wydatkiem. Ponadto środki przeczyszczające nie wykazują wysokiej skuteczności w przypadku zaparć po opioidach; chociaż w przypadku występowania czynników zaparcia „konwencjonalnego” nadal powinny być stosowane.

Fakt połączenia w jednym preparacie agonisty i antagonisty receptora opioidowego może wywoływać wątpliwości co do jego skuteczności w leczeniu bólu. Niska biodostępność naloksonu po podaniu doustnym (poniżej 3%) nie ma jednak wpływu na efekt przeciwbólowy [4]. Zarówno opis powyższego przypadku, jak i obserwacje własne autorki związane z innymi pacjentami objętymi opieką hospicyjną wskazują, że opisywany preparat złożony oksykodonu i naloksonu jest lekiem bardzo dobrze

tolerowanym, o niezaprzecalnie dobrym działaniu przeciwbólowym [1]. Preparat ten ma wszelkie zalety oksykodonu (włącznie z dużą skutecznością w leczeniu bólu trzewnego i neuropatycznego), nie wywołując jednocześnie zaparć, jednego z najistotniejszych problemów pacjentów leczonych dotychczasowymi formami leków opioidowych [1, 4]. Można wręcz stwierdzić, że lek ten powinien być stosowany w pierwszej kolejności u pacjentów obarczonych, z racji choroby zasadniczej, ryzykiem utrudnienia pasażu treści pokarmowej.

*Autorka deklaruje brak konfliktu interesów.*

## PIŚMIENNICTWO

---

1. Ahmedzai SH, Leppert W, Janecki M i wsp. Long-term safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate-to-severe chronic cancer pain. *Support Care Cancer* 2015; 23: 823-830.
2. *Neurologia Merritta*. Rowland LP (red.). Wyd. Med. Urban & Partner, Wrocław 2004; 422.
3. Wordliczek J, Dobrogowski J. Leczenie bólu. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011; 520-524.
4. Woron J, Filipczak-Bryniarska I, Wordliczek J i wsp. Skojarzenie oksykodonu z naloksonem – skuteczna opcja leczenia bólu i prewencji zaparć. *Ból* 2014; 15: 48-51.