

Miejsce oksykodonu/naloksonu w leczeniu bólu przewlekłego

Wojciech Leppert

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej,
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu, Poznań, Polska

Tłumaczenie artykułu: *The place of oxycodone/naloxone in chronic pain management*. *Współczesna Onkol* 2013; 17 (2): 128–133.

Opioidowe środki przeciwbólowe zazwyczaj są skuteczne w leczeniu silnego bólu przewlekłego. Jednakże często obserwuje się objawy poopiodowych zaburzeń funkcji jelit (POZFJ) w trakcie stosowania terapii opioidami. Poopiodowe zaburzenia funkcji jelit są często niedostatecznie leczone ze względu na ograniczoną skuteczność i liczne działania niepożądane tradycyjnych środków przeczyszczających. Nowsze możliwości leczenia, skierowane na patomechanizm POZFJ, obejmują preparat złożony – tabletki oksykodonu o przedłużonym uwalnianiu z naloksonem o przedłużonym uwalnianiu (oksykodon/nalokson). Oksykodon/nalokson zapewnia skuteczne działanie przeciwbólowe z ograniczonym wpływem na czynność jelit, ponieważ oksykodon wykazuje wysoką biodostępność po podaniu drogą doustną, a nalokson działa jako miejscowy antagonist receptorów opioidowych w przewodzie pokarmowym, w związku z niemal całkowitą inaktywacją w wątrobie. Oksykodon/nalokson podaje się pacjentom cierpiącym z powodu silnego bólu, którzy nie przyjmowali wcześniej opioidów, oraz tym, których bez powodzenia leczono słabymi opioidami. Oksykodon/nalokson może być również stosowany u pacjentów leczonych silnymi opioidami, u których występują nasilone objawy POZFJ. Przeprowadzone do tej pory badania wskazują, że oksykodon/nalokson jest ważnym lekiem w leczeniu bólu przewlekłego, zapobieganiu i leczeniu POZFJ.

Słowa kluczowe: ból przewlekły, nalokson, poopiodowe zaburzenia funkcji jelit, oksykodon, oksykodon/nalokson, leczenie bólu.

Wstęp

Leczenie bólu przewlekłego opiera się na drabinie analgetycznej opracowanej w 1986 r. przez Zespół Ekspertów Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) [1]. U większości pacjentów z chorobą nowotworową ból jest z powodzeniem leczony przy użyciu opioidów, w monoterapii lub w połączeniu z adiuwantami analgetycznymi (koanalgetykami), zgodnie z drabiną analgetyczną WHO. Opracowano polskie wytyczne w leczeniu bólu u chorych na

nowotwory [2]. Morfina i oksykodon (hydromorfon nie jest obecnie dostępny w Polsce) podawane drogą doustną są zalecane przez Europejskie Stowarzyszenie Opieki Paliatywnej (*European Association for Palliative Care* – EAPC) jako opioidy pierwszego rzutu, na 3. stopniu drabiny analgetycznej WHO, do którego przynależą również preparaty przezskórne fentanylu i buprenorfiny, metadon i tapentadol (obecnie niedostępny w Polsce) przeznaczone do leczenia bólu przewlekłego o nasileniu umiarkowanym do silnego.

Dodatek do *Współczesnej Onkologii*

Redaktor naczelny
Andrzej Mackiewicz

Wydawnictwo
Termedia sp. z o.o.
ul. Kleeberga 2, 61-615 Poznań
tel./faks +48 61 822 77 81

Marketing
Małgorzata Prętka
tel./faks +48 61 822 77 81 w. 507
e-mail: m.pretka@termedia.pl

U pacjentów z bólem łagodnym do umiarkowanego możliwe jest zastosowanie dwóch strategii: słabe opioidy lub niskie dawki silnych opioidów; można podawać morfinę w dawce do 30 mg lub oksykodon w dawce do 20 mg dziennie (dawki odnoszą się do drogi doustnej) [3]. Opioidy są zazwyczaj podawane wraz z adiuwantami analgetycznymi, w celu zwiększenia działania przeciwbólowego [np. z bisfosfonianami w bólu kostnym, lekami przeciwdrgawkowymi, przeciwdepresyjnymi, miejscowo znieczulającymi i antagonistami receptora NMDA (*N*-methyl-D-aspartate) w bólu neuropatycznym] [4, 5]. Leki wspomagające, takie jak środki przeczyszczające i leki przeciwwymiotne, mogą zapobiec wystąpieniu lub zmniejszyć nasilenie działań niepożądanych opioidów [6]. Użycie metod niefarmakologicznych, takich jak radioterapia i zabiegi inwazyjne (blokady nerwów i neurolyzy splotów nerwowych), należy rozpatrywać razem ze środkami farmakologicznymi, w celu poprawy skuteczności leczenia bólu [7].

Opioidy wpływają na czynność przewodu pokarmowego i ich stosowanie wiąże się z wystąpieniem wielu objawów nazywanych poopiodowymi zaburzeniami funkcji jelit (POZFI). Poopiodowe zaburzenia funkcji jelit odzwierciedlają złożony wpływ opioidów na przewód pokarmowy i obejmują nie tylko zaparcie stolca wywołane opioidami (ZSWO), lecz także suchość w ustach, objawy związane z refluksiem żołądkowo-przełykowym (pieczenie w przełyku), nudności, wymioty, przewlekłe bóle brzucha, wzdęcia, objawy związane z zaparciami: oddawanie stolców twardych lub z wysiłkiem, bolesne, rzadkie oddawanie stolca i poczucie niepełnego wypróżnienia oraz objawy powiązane z biegunką: parcie na stolec, luźne wypróżnienia i częste wypróżnienia [8]. Konieczna jest kompleksowa ocena pacjentów z objawami POZFI, by móc zastosować skuteczne leczenie [9].

Tradycyjne środki przeczyszczające przepisuje się w celu zapobiegania i leczenia POZFI, a zwłaszcza ZSWO. Wykazują one jednak ograniczoną skuteczność i powodują wiele działań niepożądanych [10]. Co więcej, leczenie środkami przeczyszczającymi powinno być ograniczone do krótkiego okresu. Mimo tego u pacjentów z przewlekłym bólem nieonkotworowym i u chorych na nowotwory zwykle muszą one być przyjmowane długoterminowo, ponieważ nie rozwija się tolerancja na zaparciowe działanie opioidów [11]. Innym podejściem jest zamiana na inny opioid lub zmiana doustnej drogi podawania opioidów na drogę przezskórną lub pozajelitową. Jednakże wszystkie opioidy prowadzą do wystąpienia POZFI, w tym również preparaty podawane drogą przezskórną [12].

Opracowano kilka nowszych strategii postępowania u chorych z objawami POZFI. Obejmują one podawanie działających obwodowo antagonistów receptora opioidowego (metylonaltrekson) i kombinacji opioidowych leków przeciwbólowych z antagonistami opioidów. Metylonaltrekson podawany jest w postaci wstrzyknięć podskórnych, gdy leczenie ZSWO tradycyjnymi doustnymi środkami przeczyszczającymi nie zapewnia wypróżnienia, co powoduje wypróżnienia u ok. 50–60% leczonych pacjentów [13].

Oksykodon/nalokson

Jedną z metod zmniejszenia częstości występowania i nasilenia POZFI u pacjentów wymagających podawania silnych opioidów w związku z bólem umiarkowanym do silnego jest stosowanie opioidowego leku przeciwbólowego wraz z antagonistą receptora opioidowego. Preparat doustny oksy-

kodonu o przedłużonym uwalnianiu (*prolonged release* – PR)/naloksonu o przedłużonym uwalnianiu (OXN) łączy oba leki w jednej tabletkce [14]. Optymalny stosunek oksykodonu PR/naloksonu PR wynoszący 2 : 1 wykazano w badaniu II fazy, jako zapewniający skuteczne działanie przeciwbólowe i poprawę czynności jelit, przy dobrej tolerancji leczenia przez pacjentów z ciężkim bólem przewlekłym [15, 16]. Preparat OXN jest zarejestrowany dla wskazania silnego bólu, który może być skutecznie leczony jedynie za pomocą opioidowych leków przeciwbólowych; nalokson przeciwdziała rozwojowi POZFI poprzez hamowanie wpływu oksykodonu na receptory opioidowe w ścianie jelita. Przeciwwskazania do stosowania OXN obejmują niedrożność jelit, ostre schorzenia jamy brzusznej, biegunkę i uczulenie na lek. Preparat OXN jest dostępny w kilku krajach europejskich, w tym także w Polsce. Jedno opakowanie zawiera 30 tabletek OXN w dawkach 5 mg/2,5 mg, 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg oraz 40 mg/20 mg [17].

Po podaniu drogą doustną oksykodon wykazuje wysoką biodostępność (60–87%) i zapewnia skuteczne działanie przeciwbólowe. System Acrocontin® oksykodonu PR zapewnia działanie przeciwbólowe trwające 12 godzin. Za natychmiastowe działanie przeciwbólowe odpowiada 38% dawki (okres półtrwania w osoczu wynosi 37 min), po czym następuje faza przedłużonego uwalniania, zapewniana przez 62% dawki (czas półtrwania w osoczu – 6,2 godz.). Oksykodon jest metabolizowany głównie w wątrobie do nieaktywnego noroksykodonu przez enzym CYP3A4 i w mniejszym stopniu do aktywnego oksymorfonu przez enzym CYP2D6. Zarówno noroksykodon, jak i oksymorfon są następnie przekształcane do noroksymorfonu, odpowiednio przez enzymy CYP2D6 i CYP3A4 [18].

Nalokson podlega w znacznym stopniu metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie, z utworzeniem naloksono-3-glukuronidu, i wykazuje niską biodostępność po podaniu doustnym (< 2%). Nalokson nie odwraca przeciwbólowego działania oksykodonu, nie obserwowano również objawów odstawienia opioidów [19]. Nalokson wiąże się z receptorami opioidowymi μ z wyższym powinowactwem niż agoniści receptorów opioidowych [20]. Istnieje klinicznie zaobserwowana różnica pomiędzy preparatami naloksonu o natychmiastowym uwalnianiu (*immediate release* – IR) a preparatami typu PR. Nalokson IR może u niektórych pacjentów osłabiać działanie przeciwbólowe lub wywoływać objawy odstawienia opioidów [21]. Nalokson PR zapewnia ciągłe wiązanie z receptorami opioidowymi w jelicie i zapobiega nasyceniu układu enzymatycznego wątroby, odpowiedzialnego za metabolizm naloksonu, co zmniejsza ryzyko antagonizmu opioidów w ośrodkowym układzie nerwowym [22]. Działanie podawanego doustnie naloksonu zależy od prawidłowej czynności wątroby, dlatego należy dokładnie rozważyć jakiegokolwiek zaburzenia czynności wątroby; nie zaleca się stosowania OXN u pacjentów cierpiących na niewydolność wątroby [23]. Badania farmakokinetyczne dawek pojedynczych i wielokrotnych, przeprowadzone na zdrowych osobach dorosłych, wykazały biorównoważność preparatu złożonego OXN względem oksykodonu PR i naloksonu PR podawanych w monoterapii. Wykazano również brak niekorzystnych oddziaływań pomiędzy oksykodonom PR i naloksonem PR w preparacie złożonym, co oznacza, że dostępność biologiczna któregośkolwiek z tych dwóch związków się nie zmienia [24]. W kontrolowanym badaniu przeprowadzonym u zdrowych ochotników dawka pojedyncza OXN 20 mg/10 mg spowodowała znaczne skrócenie czasu pasażu jelitowego (o 2,1 godz., $p = 0,0376$) w porównaniu z dawką oksykodonu PR 20 mg w monoterapii [25].

Początkowa dawka OXN u pacjentów, których nie leczono wcześniej opioidami, jest równa 5 mg/2,5 mg – 10 mg/5 mg dwa razy dziennie. Pacjentom niereagującym na słabe opioidy (tramadol, kodeina, dihydrokodeina) zazwyczaj podaje się dawki początkowe 10 mg/5 mg lub 20 mg/10 mg dwa razy dziennie. Przy dokonywaniu zmiany z silnych opioidów na OXN dawki początkowe są ustalane indywidualnie, w zależności od dawki podawanego uprzednio opioidu, efektu przeciwbólowego, działań niepożądanych i chorób współistniejących. Maksymalna zalecana obecnie dawka dzienna OXN wynosi 80 mg/40 mg na dobę [14]. Jednakże analizowano wyższe dawki dobowe leku, do 120 mg/60 mg. Należy zmniejszyć dawkę OXN w przypadku niewydolności nerek; u pacjentów z niewydolnością nerek można rozważyć podawanie innych opioidów, takich jak buprenorfina czy fentanyl. Po zakończeniu leczenia OXN i zmianie na inny opioid czynność jelit może ulec pogorszeniu [26].

Działania niepożądane OXN są na ogół podobne do oksykodonu PR; częstość występowania biegunki jest nieco większa w przypadku OXN w porównaniu z oksykodonem PR w monoterapii (5,2% vs 2,6%) [27]. Oksykodon PR/nalokson PR rzadziej indukuje nudności (6,3% vs 10,5%), wymioty (1,3% vs 4,3%), ból brzucha (1,3% vs 4,3%) i niestrawność (0,6% vs 2,5%) w porównaniu z oksykodonem PR w monoterapii [28]. Różnice te można wyjaśnić za pomocą działania antagonistycznego naloksonu na receptory opioidowe żołądka i jelit [29], a w konsekwencji właściwościami prokinetycznymi naloksonu [30].

Badania kliniczne oksykodonu/naloksonu

Pacjenci z przewlekłym bólem nienowotworowym

Badania kontrolowane

Meissner i wsp. [15] w badaniu z randomizacją przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, w którym oceniali skuteczność analgetyczną OXN oraz wpływ tego preparatu na ZSWO, zidentyfikowali optymalny stosunek dawki oksykodonu i naloksonu. Randomizowano ogółem 202 pacjentów z bólem przewlekłym (głównie nienowotworowym, 2,5% chorych z bólem nowotworowym) przyjmujących stałą dawkę oksykodonu (40, 60 lub 80 mg dziennie) do grup otrzymujących 10, 20 i 40 mg naloksonu dziennie lub przyjmujących placebo. Po 4 tygodniach fazy leczenia podtrzymującego pacjenci otrzymywali oksykodon PR przez 2 tygodnie. Nasilenie bólu oceniano za pomocą NRS, a funkcję jelit za pomocą indeksu czynności jelit (*Bowel Function Index – BFI*). Nie zaobserwowano pogorszenia efektu analgetycznego po zastosowaniu naloksonu PR. Czynność jelit poprawiała się wraz ze zwiększaniem dawki naloksonu PR. Przed randomizacją stwierdzano średnie wyniki punktowe 48,0, 52,8, 49,4 i 46,2, odpowiednio dla placebo, w grupach 10 mg, 20 mg i 40 mg naloksonu PR, a pod koniec fazy leczenia podtrzymującego równorzędne wyniki punktowe wynosiły 45,4, 40,3, 31,3 i 26,1 ($p < 0,05$ dla 20 mg i 40 mg naloksonu PR vs placebo). W modelu kwadratowej regresji powierzchni odpowiedzi – dla dawek naloksonu PR i oksykodonu PR jako czynników – obserwowano poprawę przy obniżającym się stosunku oksykodon/nalokson, z osiągnięciem *plateau* dla stosunku 2 : 1, z uogólnionym działaniem dla 2 : 1 w przybliżeniu o 50% silniejszym w porównaniu ze stosunkiem 4 : 1. Nie zaobserwowano żadnej utraty skuteczności analgetycznej po zastosowaniu naloksonu. Dodanie do 40 mg doustnego preparatu naloksonu PR znacząco zmniejszyło POZFI u pacjentów z ciężkim bólem przewlekłym, którzy przyjmo-

wali ustalone dawki oksykodonu PR. Nalokson w dawkach 20 mg i 40 mg poprawiał funkcje jelit w porównaniu z placebo ($p < 0,05$). Leczenie było dobrze tolerowane bez niespodziewanych działań niepożądanych. W przypadku stosowania większych dawek naloksonu obserwowano tendencję do częstszego występowania biegunek. Określono, że stosunek oksykodon/nalokson rzędu 2 : 1 jest najbardziej odpowiedni.

Nadstawek i wsp. [16] badali skuteczność i tolerancję leczenia oksykodonem PR z naloksonem PR drogą doustną dokonywaną przez chorych. Randomizowano ogółem 202 pacjentów z bólem nowotworowym i nienowotworowym przyjmujących stałą dawkę oksykodonu PR (40 mg, 60 mg lub 80 mg dziennie) do grup otrzymujących 10 mg, 20 mg i 40 mg naloksonu PR lub przyjmujących placebo. Po 4 tygodniach fazy leczenia podtrzymującego pacjenci otrzymywali leczenie oksykodonem PR przez 2 tygodnie. Skuteczność była dobra lub bardzo dobra u 50%, 67,4% i 72,5% pacjentów z grupy naloksonu PR, odpowiednio 10 mg, 20 mg i 40 mg, w porównaniu z 43,5% pacjentów w grupie placebo. W dokonywanej przez pacjentów ocenie tolerancji preparat był dobry lub bardzo dobry wg 83,3%, 79,1% i 82,5% pacjentów z grupy naloksonu PR, odpowiednio 10 mg, 20 mg i 40 mg, w porównaniu z 71,7% pacjentów w grupie placebo. Fazę leczenia podtrzymującego preferowali pacjenci z grup naloksonu PR. Skuteczność stosunku dawki oksykodonu do naloksonu rzędu 2 : 1 była oceniana przez 70,4% pacjentów jako dobra lub bardzo dobra, w porównaniu z 43,5% wśród osób leczonych placebo. Tolerancję stosunku dawki 2 : 1 w opinii 81,5% pacjentów oceniano jako dobrą lub bardzo dobrą, w porównaniu z 71,1% dla grupy placebo, a pacjenci preferowali fazę leczenia podtrzymującego.

Löwenstein i wsp. [19] w podwójnie pozorowanym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, wielośrodowym badaniu z randomizacją prowadzonym w grupach równoległych oceniali stosowanie wyższych dawek OXN (zamiana z oksykodonu PR 60–80 mg dziennie, z dopuszczeniem zwiększania dawki do 120 mg dziennie) u pacjentów z bólem nienowotworowym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego i ZSWO. W okresie przed randomizacją zmieniono leczenie ogółem 265 pacjentom przyjmującym opioidy w związku z bólem nienowotworowym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego na oksykodon PR, którego dawkę miareczkowano do momentu osiągnięcia skutecznej analgezji. W dalszej kolejności przeprowadzono randomizację pacjentów do leczenia OXN lub oksykodonem PR w monoterapii. Odnotowano znaczącą poprawę czynności jelit wg BFI ($p < 0,0001$) po tygodniu, zwiększenie częstotliwości spontanicznych, pełnych wypróżnień (CSBM) na tydzień (mediana 3,0 vs 1,0) po 4 tygodniach leczenia i zmniejszenie spożycia środków przeczyszczających w okresie trwania badania w grupie OXN, w porównaniu z grupą przyjmującą oksykodon PR. Wyniki punktowe skali nasilenia bólu były porównywalne w obu grupach i spójne w trakcie prowadzenia badania. Nie stwierdzono niespodziewanych działań niepożądanych przypisywanych OXN. Leczenie OXN dawało lepsze efekty w porównaniu z oksykodonem PR podawanym w monoterapii w odniesieniu do czynności jelit, zapewniając jednocześnie wystarczające działanie przeciwbólowe.

Vondrackova i wsp. [27] w przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo i substancją czynną badaniu z randomizacją, prowadzonym w grupach równoległych, wykazali przewagę preparatu złożonego OXN w porównaniu z placebo pod względem skuteczności anal-

getycznej u pacjentów z bólem przewlekłym krzyża, o natężeniu umiarkowanym do ciężkiego. Analizowana populacja liczyła ogółem 463 pacjentów. Czasy do nawrotu zdarzeń bólowych były istotnie dłuższe w grupie OXN w porównaniu z placebo ($p < 0,0001$ – $0,0003$). Preparat OXN zmniejszył ryzyko wystąpienia zdarzeń bólowych o 42% ($p < 0,0001$). Obecność zdarzeń bólowych była porównywalna dla OXN vs oksykodon PR, co potwierdziło, że dodanie naloksonu PR do oksykodonu PR nie wpłynęło w negatywny sposób na działanie przeciwbólowe oksykodonu. Preparat OXN zapewnia pacjentom skuteczne działanie przeciwbólowe i poprawę OIBD. Profil bezpieczeństwa OXN jest porównywalny z innymi opioidami, z wyjątkiem ZSWO, co wskazuje, że dodanie naloksonu PR poprawia tolerancję leczenia.

Simpson i wsp. [28] przeprowadzili wielośrodkowe badanie metodą podwójnie ślepej próby, z udziałem 322 dorosłych pacjentów cierpiących na ból nienowotworowy o natężeniu umiarkowanym do ciężkiego, którzy wymagali przyjmowania opioidów, tj. oksykodonu w dawce 20–50 mg dziennie. Pacjentów randomizowano do grup przyjmujących OXN lub oksykodon PR przez 12 tygodni. Wynikiem pierwszorzędowym była poprawa w zakresie zaparcia (BFI). Oceny drugorzędowe koncentrowały się na natężeniu bólu i dodatkowych parametrach jelitowych. Odnotowano znaczącą poprawę wyników BFI dla OXN w porównaniu z oksykodonom PR po 4 tygodniach leczenia z podwójnym zaślepieniem ($-26,9$ vs $-9,4$, odpowiednio; $p < 0,0001$), co stwierdzono już po tygodniu leczenia, aż do momentu zakończenia badania. Obserwowano również znaczący wzrost liczby CSBM i spadek zużycia środków przeczyszczających. Skuteczność analgetyczna oksykodonu nie uległa pogorszeniu, ponieważ natężenie bólu pozostało stałe przez cały okres prowadzenia badania. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach i typowa dla opioidowych leków przeciwbólowych. Preparat OXN w stałej dawce jest lepszy niż oksykodon PR w monoterapii i oferuje skuteczne działanie przeciwbólowe ze znaczną poprawą ZSWO.

Badania obserwacyjne

Sandner-Kiesling i wsp. [31] prowadzili przez 52 tygodnie długoterminową analizę terapii OXN u pacjentów z przewlekłym bólem, którzy ukończyli 12 tygodni w obu powyższych badaniach III fazy [27, 28]. Początkowe wyniki w skali BPI-SF (*Brief Pain Inventory – Short Form*) wynoszące $3,9 \pm 1,52$ dla natężenia bólu średnio w ciągu ostatnich 24 godz. pozostawały niskie po 6 miesiącach ($3,7 \pm 1,59$) i 12 miesiącach ($3,8 \pm 1,72$) leczenia. Wyniki BPI-SF dla negatywnego oddziaływania bólu na aktywność i sen pozostawały niskie przez cały okres badania. Średni wynik BFI zmniejszył się z wyjściowego $35,6 \pm 27,74$ do $20,6 \pm 24,01$ po 12 miesiącach leczenia. Leczenie było dobrze tolerowane, z typowymi dla opioidów działaniami niepożądanymi. W badaniu tym wykazano, że leczenie OXN przy dawkach dziennych do 80 mg/40 mg było bezpieczne i skuteczne.

Schutter i wsp. [32] oceniali skuteczność OXN oraz bezpieczeństwo w codziennej praktyce klinicznej. Do analizy włączono ogółem 7836 pacjentów z 6496 ośrodków i obserwowano ich przez 4 tygodnie. Większość z nich była w przeszłości leczona opioidami (74,6%), podczas gdy u 25,1% nie stosowano takiego leczenia. Ból był spowodowany schorzeniami układu mięśniowo-szkieletowego (85,9%) i chorobą nowotworową (17,3%) z wieloma możliwymi przyczynami. Średni okres obserwacji wyniósł $33,6 \pm 13,2$ dnia. Ponad dwie

trzecie pacjentów (68,3%) rozpoczęło leczenie OXN od dawki 10 mg/5 mg dwa razy dziennie (minimalna przepisywana dawka dzienna – 10 mg/5 mg; maksymalna przepisywana dawka dzienna – 60 mg/30 mg).

Działanie przeciwbólowe (BPI-SF) poprawiło się; najsilniejszy ból w ciągu 24 godzin przed pierwszą wizytą wynosił $6,8 \pm 1,8$ i obniżył się do poziomu $3,9 \pm 2,1$ na ostatniej wizycie kontrolnej – zmniejszenie o 2,9 punktu (95% CI: 2,8–3,0; $p < 0,001$). Osiągnięto podobne wyniki dla bólu o najmniejszym natężeniu, bólu uśrednionego i bólu bieżącego ($p < 0,001$ dla wszystkich różnic). Poprawiła się czynność jelit – średni globalny BFI zmniejszył się z $38,2 \pm 30,7$ w dniu pierwszej wizyty do $15,1 \pm 18,5$ na trzeciej wizycie kontrolnej, obniżył się on zarówno u pacjentów wcześniej nieleczonych, jak i leczonych opioidami, ale zgodnie z oczekiwaniami różnica była bardziej wyraźna w tej drugiej grupie.

Poprawiły się również intensywność i częstość występowania innych objawów, co stwierdzono, porównując pierwszą wizytę i trzecią wizytę kontrolną pod kątem: nudności, wymiotów, zaparcia, biegunki, bólu brzucha, zawrotów głowy i spadku apetytu. Na etapie pierwszej wizyty środki przeczyszczające przyjmowało 28,2% pacjentów (5,5% nieleczonych opioidami i 35,9% leczonych wcześniej opioidami); na ostatniej wizycie środki przeczyszczające przyjmowało 12,4% pacjentów (3% nieleczonych opioidami i 18% leczonych wcześniej opioidami). Jakość życia (JŻ) poprawiła się o 43%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności i zaparcia (3,8% pacjentów dla każdego z nich) i zawroty głowy (2,8%). Odnotowano ogółem 244 ciężkie zdarzenia niepożądane (*serious adverse events – SAE*) u 177 pacjentów (2,3%). U większości pacjentów z SAE, w opinii lekarzy prowadzących i sponsora, nie było związku przyczynowego ze stosowaniem OXN.

Jako część badania [32], Hermanns i wsp. [33] przeprowadzili analizę OXN (dla zakresu dawek dziennych 20 mg/10 mg do 40 mg/20 mg) podawanych do 4 tygodni 1488 pacjentom z ciężkim neuropatycznym bólem nienowotworowym. Podczas leczenia OXN doszło do obniżenia średniego natężenia bólu, zarówno u pacjentów wcześniej leczonych, jak i nieleczonych opioidami. Po 4 tygodniach leczenia wyniki BFI obniżyły się z wyjściowego poziomu $41,6 \pm 31,6$ do $16,5 \pm 19,6$ ($p < 0,001$), odzwierciedlając normalną czynność jelit. Ponadto JŻ poprawiła się o 47%. Preparat OXN zapewnił skuteczny efekt przeciwbólowy i poprawę czynności jelit mierzoną BFI i znaczną poprawę JŻ w ciągu 4 tygodni leczenia.

Gatti i wsp. [34] w retrospektywnym, jednośrodkowym badaniu obserwacyjnym oceniali skuteczność i bezpieczeństwo stosowania OXN u kolejnych pacjentów z zaparciami i przewlekłym bólem nienowotworowym, zarówno u tych wcześniej nieleczonych opioidami, jak i z tolerancją wobec opioidów. Skuteczność oceniano na podstawie nasilenia bólu, funkcji jelit, skutecznej dawki OXN, skali ogólnego wrażenia zmiany stanu w ocenie pacjenta (*Patient Global Impression of Change – PGIC*), doraźnego stosowania paracetamolu i środków przeczyszczających. Spośród 1051 pacjentów rozpoczynających leczenie OXN 1012 ukończyło 2-miesięczne leczenie. Oksykodon PR/nalokson PR znacząco zmniejszał nasilenie bólu ($p < 0,001$), a także na ilość stosowanego doraźnie paracetamolu ($p < 0,001$); wynik wg PGIC jako o wiele lepszy lub lepszy ocenili 84,0% pacjentów. Zaparcia znacznie się zmniejszyły ($p < 0,001$), pomimo ograniczenia zużycia środków przeczyszczających ($p < 0,001$ vs poziom podstawowy). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były senność (2,0%), zawroty głowy (1,1%) i dezorientacja (1,0%).

Obserwowano różnice kliniczne w punktach końcowych pomiędzy pacjentami, którzy nie przyjmowali wcześniej opioidów, a pacjentami z tolerancją na opioidy, a także wśród grup stratyfikowanych pod względem wieku, ale skuteczność była podobna do tej z ogólnej populacji. Oksykodon PR/nalokson PR był skuteczny i dobrze tolerowany u pacjentów z zaparciami, z bólem przewlekłym umiarkowanym do ciężkiego, zapewniając działanie przeciwbólowe i ulgę od zaburzeń czynności jelit. Konsekwentna skuteczność we wszystkich podgrupach pacjentów zapewnia wytyczne w codziennym leczeniu przewlekłego bólu, gdy możliwości leczenia są ograniczone ze względu na zaburzenia czynności jelit, bez względu na wiek lub stosowane uprzednio leki.

Dunlop i wsp. [35] porównywali opłacalność stosowania i JŻ po podaniu OXN i oksykodonu PR u pacjentów z bólem nienowotworowym o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, cierpiących na ZSWO. Chociaż bezpośrednie koszty leczenia za pomocą OXN były nieznacznie wyższe od oksykodonu PR, co wykazano, analizując koszty leczenia zaparć i korzyści ze stosowania OXN w zakresie poprawy liczby lat po skorygowaniu jego jakością (wskaźnik QUALY: *quality-adjusted life-year*), OXN okazał się opłacalną opcją w Wielkiej Brytanii.

Pacjenci z bólem w przebiegu choroby nowotworowej

Ahmedzai i wsp. [36] w przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu wielośrodkiem oceniali skuteczność przeciwbólową, tolerancję leczenia oraz wpływ na zaparcia w porównaniu z oksykodonom PR u pacjentów z bólem nowotworowym umiarkowanym do ciężkiego. Randomizowano ogółem 185 pacjentów do grup otrzymujących do 120 mg/60 mg OXN dziennie lub 120 mg oksykodonu PR przez 4 tygodnie. Po 4 tygodniach wyniki średniego BFI i oceny objawów zaparcia w opinii pacjenta (*Patient Assessment of Constipation Symptoms – PAC-SYM*) były znacznie niższe dla OXN, a średnie całkowite spożycie środków przeczyszczających było o 20% niższe niż w przypadku oksykodonu PR. Średnie wyniki BPI-SF były podobne w obu grupach, a zużycie doraźnych leków przeciwbólowych było niskie i porównywalne w obu grupach pacjentów. Wyniki badania JŻ (ocenianej za pomocą EORTC QLQ-C30 i EuroQoL) wykazały lepsze wyniki punktowe w odniesieniu do objawów

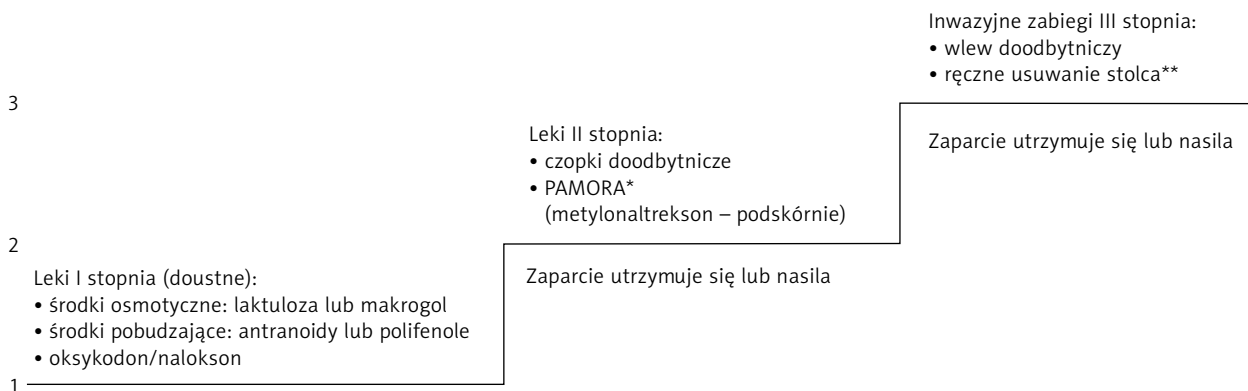
powiązanych z zaparciami w grupie leczonej OXN. Działania niepożądane były podobne w obu grupach pacjentów. W szczególności nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami pacjentów w punktacji według zmodyfikowanej skali SOWS (subiektywnej skali odstawienia opioidów). Wyniki sugerują, że OXN w dawkach do 120 mg/60 mg dziennie może zapewnić skuteczne działanie przeciwbólowe i poprawę pracy jelit.

Clemens i wsp. [37] prowadzili badanie niekontrolowane z udziałem 26 pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, którzy otrzymywali różne opioidy z powodu silnego bólu. Wcześniejsze leczenie opioidami zamieniono na OXN przy maksymalnej dawce dziennej 40 mg/20 mg, którą podawano przez 14 dni. Czynność jelita oceniano za pomocą BFI, bristolskiej skali uformowania stolca (BSFS) i PGIC. U 21 pacjentów odnotowano poprawę w zakresie zaparć wg pomiarów BFI, BSFS i PGIC, przy jednoczesnym zapewnieniu odpowiedniego działania przeciwbólowego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (9 chorych) i bóle brzucha (5 chorych). Dwoch pacjentów doświadczyło biegunki. Nie zaobserwowano objawów odstawienia opioidów. U 5 pacjentów konieczne było dokonanie zmiany leczenia na hydromorfon z powodu niedostatecznego uśmierzania bólu.

W opisie przypadku Mercadante i wsp. [38] przedstawili pacjenta z chorobą nowotworową, z silnym bólem, wymagającego wysokich dziennych dawek OXN (240 mg/120 mg), które były nieskuteczne. Przejście na oksykodon PR w monoterapii w dawce 240 mg zapewniło satysfakcjonujące działanie przeciwbólowe. Wydaje się, że w wyższych dawkach (240 mg/120 mg na dzień) OXN zapewnia słabsze uśmierzanie bólu w porównaniu z oksykodonom PR w monoterapii w dawce dziennej 240 mg na dobę.

Miejsce oksykodonu/naloksonu w leczeniu bólu przewlekłego i zaburzeń czynności jelit wywołanych opioidami

Kombinacja OXN zapewnia podobne działanie przeciwbólowe jak oksykodon PR, z poprawą funkcji jelit, co udokumentowano lepszymi wynikami BFI, PAC-SYM, częstszymi CSBM i mniejszym zużyciem środków przeczyszczających w porównaniu z oksykodonom PR. Preparat OXN zapewnia podobne działanie przeciwbólowe i odwraca ZSWO w stosunku do oksykodonu PR podawanego samodzielnie u pa-



Podawanie OXN należy rozważyć u pacjentów, którzy wymagają zastosowania opioidów z powodu bólu i którzy są w wysokim stopniu narażeni na ryzyko rozwoju POZFJ.

*PAMORA: antagoniści receptorów opioidowych μ o działaniu obwodowym (metylonaltrekson podawany drogą podskórną) wskazani dla pacjentów, którzy nie reagują na tradycyjne doustne środki przeczyszczające, bez niedrożności jelit i ostrych schorzeń jamy brzusznej [43].

**Zabieg powinien być stosowany tylko wtedy, gdy inne środki nie skutkują, a zaleganie mas kałowych powoduje znaczny ból i cierpienie pacjenta. Zabieg należy poprzedzić podaniem środków uspokajających i przeciwbólowych (miejscowo i systemowo), które zapewnią skuteczne łagodzenie nasilonego bólu i stresu związanego z ręcznym usuwaniem stolca.

Ryc. 1. Trójstopniowa drabina leczenia zaparć opioidowych [40]

cientów z przewlekłym bólem nienowotworowym [27, 28], u chorych na nowotwory [36] i z bólem pooporacyjnym [39]. Poza tym OXN poprawia przestrzeganie przez pacjentów zaleceń i JŻ. Obecnie lek jest zarejestrowany w dawkach dziennych do 80 mg/40 mg. Jednakże kontrolowane badanie przeprowadzone u chorych na nowotwory wykazało, że dzienne dawki 120 mg/60 mg mogą być bezpieczne i skuteczne [36]. Preparat OXN można stosować u pacjentów wcześniej nieleczonych opioidami, cierpiących na ból umiarkowany do ciężkiego, u pacjentów niereagujących na słabe opioidy i u pacjentów przyjmujących wcześniej inne opioidy, które powodują nasilone objawy POZFI.

Grupa Robocza Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej opracowała trójstopniową drabinę leczenia ZSWO (ryc. 1.) [40]. Badania przeprowadzone u pacjentów z przewlekłym bólem nowotworowym i nienowotworowym podtrzymują opinię o ważnej roli OXN w zapobieganiu i leczeniu ZSWO u pacjentów, którzy wymagają zastosowania opioidów w leczeniu bólu o nasileniu umiarkowanym do silnego, a zatem sugeruje się rozważenie OXN na pierwszym stopniu drabiny leczenia ZSWO. Najnowsze zalecenia Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w leczeniu bólu u chorych na nowotwory [41] oraz zalecenia ekspertów brytyjskich dotyczące leczenia chorych na szpiczaka mnogiego [42] sugerują zastosowanie OXN.

Preparat OXN odgrywa istotną rolę w leczeniu chorych z objawami POZFI, ponieważ tradycyjne leki przeciwszczające często są nieskuteczne. Kombinacja OXN stanowi terapię celowaną na źródło POZFI, ponieważ nalokson blokuje receptory opioidowe w jelitach, a oksykodon zapewnia skuteczną analgezję. Te wyjątkowe i specyficzne mechanizmy kontroli POZFI to potencjalna korzyść, gdyż OXN nie tylko leczy, lecz także zapobiega rozwojowi POZFI. Zastosowanie OXN może być rozważane u chorych na nowotwory z bólem i z wysokim ryzykiem rozwoju POZFI, takich jak pacjenci z nowotworami przewodu pokarmowego czy chorzy wymagający równoczesnego leczenia opioidami i innymi lekami zaburzającymi czynność przewodu pokarmowego. Dotyczy to szczególnie chorych z grup wysokiego ryzyka, takich jak pacjenci z zaawansowaną chorobą nowotworową, u których istnieje wiele czynników odpowiedzialnych za zaburzenia czynności jelit. Przyszłe badania mogą dotyczyć skuteczności analgetycznej, bezpieczeństwa i wpływu leczenia OXN na JŻ chorych, a także analizy kosztów terapii.

Piśmiennictwo

- World Health Organisation: Cancer Pain Relief and Palliative Care. Geneva: World Health Organisation, 1996.
- Krajnik M, Wordliczek J, Dobrogowski J. Standards of cancer pain treatment – state of the art in 2012 (in Polish). *Terapia* 2012; 20: 6-13.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al. for the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC): Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-e68.
- Hanks GW, de Conno F, Cherny N, et al. Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care: Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. *Br J Cancer* 2001; 84: 587-93.
- Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant Analgesics in Cancer Pain Management. *Oncologist* 2004; 9: 571-91.
- Leppert W. Pain Management in patients with cancer: focus on opioid analgesics. *Curr Pain Headache Rep* 2011; 15: 271-9.
- Eidelman A, White T, Swarm RA. Interventional therapies for cancer pain management: important adjuvants to systemic analgesics. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5: 753-60.
- Brock C, Olesen SS, Olesen AE, Frøkjaer JB, Andresen T, Drewes AM. Opioid-Induced Bowel Dysfunction. *Pathophysiology and Management. Drugs* 2012; 72: 1847-65.
- Rentz AM, Yu R, Müller-Lissner S, Leyendecker P. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *J Med Econ* 2009; 12: 371-83.
- Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, et al. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med* 2008; 22: 796-807.
- Holzer P, Ahmedzai SH, Niederle N, et al. Opioid-induced bowel dysfunction in cancer-related pain: causes, consequences, and a novel approach for its management. *J Opioid Manage* 2009; 5: 145-95.
- Leppert W. The impact of opioid analgesics on the gastrointestinal tract function and the current management possibilities. *Wspolczesna Onkol* 2012; 16: 125-31.
- Bader S, Dürk T, Becker G. Methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013; 7: 13-26.
- Leppert W. Role of oxycodone and oxycodone/naloxone in cancer pain management. *Pharmacol Rep* 2010; 62: 578-91.
- Meissner W, Leyendecker P, Mueller-Lissner S, et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain* 2009; 13: 56-64.
- Nadstawek J, Leyendecker P, Hopp M, Ruckers C, Wirz S, Fleischer W, Reimer K. Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1159-67.
- Anonymous. Oxycodone/naloxone prolonged release tablets, questions and answers. *PainEurope supplement*, February 2009.
- Riley J, Eisenberg E, Müller-Schwefe G, Drewers AM, Arendt-Nielsen L. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 175-92.
- Löwenstein O, Leyendecker P, Hopp M, et al. Combined prolonged release oxycodone and naloxone improves bowel function in patients receiving opioids for moderate-to-severe non-malignant chronic pain: a randomized controlled trial. *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 531-43.
- Clemens KE, Mikus G. Combined oral prolonged-release oxycodone and naloxone in opioid-induced bowel dysfunction: review of efficacy and safety data in the treatment of patients experiencing chronic pain. *Expert Opin Pharmacother* 2010; 11: 297-310.
- Liu M, Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 48-53.
- Leppert W. The management of patients with gastrointestinal symptoms in palliative medicine (in Polish). *Terapia* 2011; 19: 59-66.
- Reimer K, Hopp M, Zenz M, et al. Meeting the challenges of opioid-induced constipation in chronic pain management – a novel approach. *Pharmacology* 2009; 83: 10-7.
- Smith K, Hopp M, Mundin G, Leyendecker P, Bailey P, Grothe B, Uhl R, Reimer K. Single- and multiple-dose pharmacokinetic evaluation of oxycodone and naloxone in an opioid agonist/antagonist prolonged-release combination in healthy adult volunteers. *Clin Ther* 2008; 30: 2051-68.
- Smith K, Hopp M, Mundin G, et al. Naloxone as a part of a prolonged release oxycodone/naloxone combination reduces oxycodone-induced slowing of gastrointestinal transit in healthy volunteers. *Expert Opin Invest Drugs* 2011; 20: 427-39.
- Oxycodone/naloxone. *Medical Product Characteristics* (in Polish). Mundipharma Polska 16.08.2011.
- Vondrackova D, Leyendecker P, Meissner W, et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 2008; 9: 1144-54.
- 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: 3503-12.
- Smith K, Hopp M, Mundin G, Bond S, Bailey P, Woodward J, Bell D. Low absolute bioavailability of oral naloxone in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50: 360-7.
- Schang JC, Devroede G. Beneficial effects of naloxone in a patient with intestinal pseudoobstruction. *Am J Gastroenterol* 1985; 80: 407-11.
- Sandner-Kiesling A, Leyendecker P, Hopp M, et al. Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and nalox-

- one in the management of non-cancer chronic pain. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 763-74.
32. Schutter U, Grunert S, Meyer C, Schmidt T, Nolte T. Innovative pain therapy with a fixed combination of prolonged-release oxycodone/naloxone: a large observational study under conditions of daily practice. *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1377-87.
 33. Hermanns K, Junker U, Nolte T. Prolonged-release oxycodone/naloxone in the treatment of neuropathic pain – results from a large observational study. *Exp Opin Pharmacother* 2012; 13: 299-311.
 34. Gatti A, Casali M, Lazzari M, Tufaro G, Gafforio P, Silvestri C, Marcassa C, Sabato AF. Prolonged-release oxycodone/naloxone in nonmalignant pain: single-center study in patients with constipation. *Adv Ther* 2013; 30: 41-59.
 35. Dunlop W, Uhl R, Khan I, Taylor A, Barton G. Quality of life benefits and cost impact of prolonged release oxycodone/naloxone versus prolonged release oxycodone in patients with moderate-to-severe non-malignant pain and opioid-induced constipation: a UK cost-utility analysis. *J Med Econ* 2012; 15: 564-75.
 36. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, Bosse B, Leyendecker P, Hopp M. 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.
 37. Clemens KE, Quednau I, Klaschik E. Bowel function during pain therapy with oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with advanced cancer. *Int J Clin Pract* 2011; 65: 472-8.
 38. Mercadante S, Ferrera P, Adile C. High doses of oxycodone-naloxone combination may provide poor analgesia. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1471-72.
 39. Kuusniemi K, Zöllner J, Sjövall S, et al. Prolonged-release oxycodone/naloxone in postoperative pain management: from a randomized clinical trial to usual clinical practice. *J Int Med Res* 2012; 40: 1775-93.
 40. Leppert W, Dzierzanowski T, Cialkowska-Rysz A, Jarosz J, Pyszkowska J, Stachowiak A. The management of constipation in palliative medicine – recommendations of the Expert Working Group of the Polish Association for Palliative Medicine (in Polish). *Med Palliat* 2009; 1: 1-8.
 41. Ripamonti CI, Santini D, Maranzano E, Berti M, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012 (supplement 7): vii139-54.
 42. Snowden JA, Ahmedzai SH, Ashcroft J, et al.; Haemato-oncology Task Force of British Committee for Standards in Haematology and UK Myeloma Forum. Guidelines for supportive care in multiple myeloma 2011. *Br J Haematol* 2011; 154: 76-103.
 43. Leppert W. The role of opioid receptor antagonists in the treatment of opioid-induced constipation – a review. *Adv Ther* 2010; 27: 714-30.

Adres do korespondencji

dr hab. n. med. **Wojciech Leppert**
Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej
Uniwersytet Medyczny w Poznaniu
Osiedle Rusa 25 A
61-245 Poznań, Polska
tel./faks +48 61 8738 303
e-mail: wojciechleppert@wp.pl

Nadestano: 25.03.2013

Zaakceptowano do druku: 16.04.2013

