

Nalokson podawany doustnie zmniejsza zaparcia wywołane stosowaniem opioidów

Oral naloxone reverses opioid-associated constipation
Pain 2000 Jan; 84(1): 105–109

Winfried Meissner^a, Uta Schmidt^a, Michael Hartmann^b, Roland Kath^c, Konrad Reinhart^a

^aClinic of Anaesthesiology and Intensive Care, Friedrich-Schiller-University Jena, Germany

^bHospital Pharmacy, Friedrich-Schiller-University Jena, Germany

^cClinic of Internal Medicine II, Friedrich-Schiller-University Jena, Germany

Abstract: Opioid-related constipation is one of the most frequent side effects of chronic pain treatment. Enteral administration of naloxone blocks opioid action at the intestinal receptor level but has low systemic bioavailability due to marked hepatic first-pass metabolism. The aim of this study was to examine the effects of oral naloxone on opioid-associated constipation in an intraindividually controlled manner. Twenty-two chronic pain patients with oral opioid treatment and constipation were enrolled in this study. Constipation was defined as lack of laxation and/or necessity of laxative therapy in at least 3 out of 6 days. Laxation and laxative use were monitored for the first 6 days without intervention (control period). Then, oral naloxone was started and titrated individually between 3 x 3 to 3 x 12 mg/day depending on laxation and withdrawal symptoms. After the 4-day titration period, patients were observed for further 6 days (naloxone period). The Wilcoxon signed rank test was used to compare number of days with laxation and laxative therapy in the two study periods. Of the 22 patients studied, five patients did not reach the naloxone period due to death, operation, systemic opioid withdrawal symptoms, or therapy-resistant vomiting. In the 6 day naloxone compared to the control period, the mean number of days with laxation increased from 2.1 to 3.5 ($p < 0.01$) and the number of days with laxative medication decreased from 6 to 3.8 ($p < 0.01$). The mean naloxone dose in the naloxone period was 17.5 mg/day. The mean pain intensity did not differ between these two periods. Moderate side effects of short duration were observed in four patients following naloxone single dose administrations between 6 and 20 mg, resulting in yawning, sweating, and shivering. Most of the patients reported mild or moderate abdominal propulsions and/or abdominal cramps shortly after naloxone administration. All side effects terminated after 0.5–6 h. This controlled study demonstrates that orally administered naloxone improves symptoms of opioid associated constipation and reduces laxative use. To prevent systemic withdrawal signs, therapy should be started with low doses and patients carefully monitored during titration.

Keywords: Oral naloxone; Opioid-associated constipation

Streszczenie: Zaparcia są jednym z najczęstszych objawów, które towarzyszą stosowaniu opioidów w leczeniu bólu przewlekłego. Nalokson podawany dojelitowo blokuje działanie opioidów na poziomie receptorów jelitowych, lecz ma niską systemową biodostępność w związku z metabolizowaniem leku w wątrobie podczas pierwszego przejścia. Celem tej pracy było zbadanie efektów doustnego przyjmowania naloksonu na związane z opioidami zaparcia, w porównaniu z kontrolą, którą stanowili sami chorzy. Do badania zostało włączonych dwudziestu dwóch chorych z bólem przewlekłym, leczonych podawanymi doustnie opioidami i z występującymi zaparciami. Zaparcie zdefiniowano jako brak wypróżnień lub konieczność stosowania leków przeczyszczających w ciągu przynajmniej 3 z 6 dni. Wypróż-

nienia i stosowanie leków przeczyszczających monitorowano przez pierwsze 6 dni bez interwencji (okres kontrolny). Następnie rozpoczęto leczenie naloksonem w dawkach wzrastających od 3 x 3 do 3 x 12 mg dziennie w zależności od wypróżnień i objawów odstawienia. Po czterodniowym okresie zwiększania dawki pacjenci byli obserwowani przez kolejne 6 dni (okres naloksonu). Test kolejności par Wilcozona zastosowano do porównania liczby dni z wypróżnieniami i z leczeniem przeczyszczającym w ciągu dwóch okresów badania. Z 22 badanych chorych, pięciu nie osiągnęło okresu naloksonu z powodu zgonu, systemowych objawów odstawienia opioidów, zabiegu operacyjnego lub opornych na leczenie wymiotów. W 6-tym dniu okresu naloksonu, w porównaniu z okresem kontrolnym, średnia liczba dni z wypróżnieniami wzrosła z 2,1 do 3,5 ($p < 0,01$) a liczba dni ze stosowaniem środków przeczyszczających zmniejszyła się z 6 do 3,8 ($p < 0,01$). Średnia dawka naloksonu w okresie naloksonu wynosiła 17,5 mg/dobę. Średnie nasilenie bólu nie różniło się pomiędzy dwoma okresami. Umiarkowane i krótkotrwałe objawy uboczne obserwowano u 4 chorych po podaniu pojedynczych dawek naloksonu pomiędzy 6 a 20 mg, i były to: ziewanie, pocenie się i dreszcze. Większość chorych podawała łagodne lub umiarkowane nasilenie perystaltyki i/lub skurcze brzucha na krótko po podaniu naloksonu. Wszystkie objawy uboczne ustępowały po 0,5–6 godzinach. To kontrolowane badanie wykazuje, że podawany doustnie nalokson przynosi poprawę w zakresie zaparć wywołanych stosowaniem opioidów i zmniejsza używanie leków przeczyszczających. Aby zapobiec systemowym objawom odstawienia, należy rozpocząć leczenie od małych dawek i monitorować chorych podczas zwiększania dawki leku.

Słowa kluczowe: Nalokson podawany doustnie; Zaparcia wywołane opioidami