

Tomasz Dzierżanowski<sup>1, 2</sup>, Jerzy Jarosz<sup>3, 1</sup>

<sup>1</sup>Hospicjum Onkologiczne im. św. Krzysztofa w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii CSK MSWiA w Warszawie

<sup>3</sup>Zakład Medycyny Paliatywnej. Centrum Onkologii — Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

# Zaparcia u chorych leczonych opioidami

Constipation in opioid-treated patients

## Adres do korespondencji:

dr med. Jerzy Jarosz  
Zakład Medycyny Paliatywnej  
Centrum Onkologii — Instytut  
im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie  
ul. W.K. Roentgena 5, 02–781 Warszawa  
Tel.: +48 (22) 546 20 00  
e-mail: jarosz@coi.waw.pl

lek. Tomasz Dzierżanowski  
Hospicjum Onkologiczne im. św. Krzysztofa  
w Warszawie  
ul. Pileckiego 105, 02–781 Warszawa  
Tel.: +48 (22) 643 57 10  
e-mail: praktyka@adiutus.pl

Onkologia w Praktyce Klinicznej  
2009, tom 5, nr 2, 47–54  
Copyright © 2009 Via Medica  
ISSN 1734–3542  
www.opk.viamedica.pl

## STRESZCZENIE

Zaparcia występujące u chorych leczonych opioidami należą do typowych działań niepożądanych i istotnie obniżają jakość życia pacjentów. Podstawowym mechanizmem powstawania zaparć jest działanie agonistów na receptory opioidowe zlokalizowane obwodowo, w ścianie jelit. Na obraz kliniczny zaparć wpływają także inne czynniki związane z zaawansowaniem choroby, zniechęceniem, ograniczeniami dietetycznym. Leczenie zaparć jest postępowaniem wielokierunkowym. Tradycyjnie stosowane leki przeczyszczające są relatywnie mało skuteczne w zwalczaniu zaparć wywołanych lekami opioidowymi. Skutecznym rozwiązaniem jest zastosowanie antagonistów opioidowych, ale takich, które nie mają zdolności pokonania bariery krew–mózg, a przez to — antagonizowania centralnego efektu analgetycznego, ani wywoływania objawów abstynencyjnych. Takie cechy wykazuje zarejestrowany ostatnio w Europie i dostępny w Polsce — metylonaltrekson.

**Słowa kluczowe:** opioidy, zaparcia, opieka paliatywna, ból nowotworowy

## ABSTRACT

Constipation in opioid treated patients is typical side effect of opioid use of negative impact on the patients' quality of life. The main mechanism of its occurrence is the activity of opioid peripherally localized in the intestine wall receptors agonists. There are other factors influencing the clinical status e.g. an advanced disease, mobility limits and dietary restrictions. The constipation management requires a multidisciplinary approach. The traditional laxatives are of limited efficacy in the opioid-related constipations. An effective treatment could be a use of opioid agonists that are not passing the blood-brain barrier so they are unable to antagonize central analgesic effect nor cause the abstinence symptoms. These are exactly the features of recently registered in Europe and available in Poland metylnaltrexone.

**Key words:** opioids, constipation, palliative care, cancer pain

Onkol. Prak. Klin. 2009; 5, 2: 47–54

## Wstęp

Stosowanie opioidów wiąże się z występowaniem działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, takich jak zaparcia, zatwardzenie stolca, niepełne wypróżnienia, wzdęcia, utrata apetytu, refluks żołądkowo-przełykowy, bóle brzucha, nudności, wymioty [1, 2]. Wskazuje się, że najbardziej narażeni na działania

niepożądane opioidów ze strony układu pokarmowego są pacjenci starsi oraz leczeni paliatywnie.

Zaparcie (*constipatio*) oznacza zbyt małą częstość wypróżnień lub twarde stolce, oddawane z wysiłkiem, często z towarzyszącym uczuciem niepełnego wypróżnienia. Zwyczajowo zaparcia rozpoznaje się, gdy liczba wypróżnień nie przekracza 3 tygodniowo. Jako ciężkie określa się zaparcia, gdy częstość wypróżnień nie przekracza

2 na miesiąc [3]. Skonstruowano wiele skal oceniających nasilenie zaparć. Oprócz częstotliwości wypróżnień ocenia się konsystencję stolca, wysiłek podczas wypróżnienia, objawy towarzyszące, uczucie niepełnego wypróżnienia, konieczność stosowania leków przeczyszczających, lewatyw czy ręcznego wydobycia stolca.

W tabeli 1 przedstawiono jedno z narzędzi używanych do oceny ciężkości zaparć: 12-punktowy kwestionariusz *The Patient Assessment of Constipation Symptoms* (PAC-SYM) [4]. Kwestionariusz ten dobrze ilustruje odczucia subiektywne związane w występowaniem zaparć.

Zaparcia mają wielorakie przyczyny. Najważniejsze zestawiono w tabeli 2 (opracowanie własne wg Bieleckiego [5], Richmond [6], Hsieh [7]). Zazwyczaj u chorych występuje jednocześnie kilka przyczyn powodujących lub nasilających zaparcia. Należy rozpoznawać wagę poszczególnych elementów, a leczenie powinno być kompleksowe, wielokierunkowe.

U chorych przyjmujących opioidy, chociaż podstawowa przyczyna wydaje się oczywista, należy przeciwdziałać także innym przyczynom nasilającym obstrukcję, wynikającym ze zniedołężnienia, spowodowanym ograniczeniami dietetycznymi, brakiem aktywności fizycznej, odwodnieniem, polipragmazją itp.

Zaburzenia jelitowe związane ze stosowaniem leków opioidowych (OBD, *opioid bowel dysfunction*) są najczęstszym problemem w terapii paliatywnej i dotyczą 70–90% pacjentów onkologicznych leczonych opioidami [8, 9]. Stanowią największy problem podczas leczenia morfiną. W przypadkach stosowania innych opioidów zaparcia występują nieco rzadziej, choć muszą być traktowane jako typowe działanie niepożądane, cha-

rakterystyczne dla tej grupy leków. Lekarze, a jeszcze częściej pielęgniarki wymieniają zaparcia jako najważniejszy problem podczas leczenia opioidami. Na dalszych miejscach wskazuje się na nudności i wymioty, możliwość uzależnienia, sedacji i depresję oddechową (dane własne).

W przypadku zaparć spowodowanych opioidami zazwyczaj zwykle leczenie objawowe jest mało skuteczne [10]. W stosunku do występowania zaparć wywołanych opioidami nie obserwuje się rozwijania zjawiska tolerancji. W przeciwieństwie do takich objawów, jak senność, nudności, wymioty, zaparcia nie mają tendencji do ustępowania wraz z czasem stosowania opioidów, ale narastają [11]. Dwie trzecie przypadków są to zaparcia łagodne lub umiarkowane [12], niemniej stanowią one istotny problem kliniczny, ponieważ aż w 85–95% przypadków zaparcia wiążą się z obniżeniem jakości życia (*health-related quality of life*) [13]. O ile powszechna jest świadomość występowania zaparć jako częstego i uporczywego działania niepożądanego stosowania opioidów, to kwestia ich wpływu na jakość życia jest niedoceniana, a nawet pomijana. Świadczyć o tym może choćby fakt, że aż u 26% pacjentów przyjmujących silne opioidy w 11 hospicjach w Wielkiej Brytanii, pomimo obowiązujących wytycznych, nie stosowano żadnych leków przeczyszczających [14]. Zaparcia wiążą się również ze znacząco większym obciążeniem ekonomicznym dla systemu opieki zdrowotnej [15].

Różne opioidy wydają się powodować zaparcia w różnym stopniu, choć w dużym przekrojowym badaniu z udziałem 4613 pacjentów nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania zaparć po-

**Tabela 1. Kwestionariusz oceny ciężkości zaparć *The Patient Assessment of Constipation Symptoms* (PAC-SYM)**

**Table 1. PAC-SYM — Assessment of constipation severity questionnaire**

**Jak ciężkie były następujące objawy w ciągu ostatnich 2 tygodni?**

**0 — brak objawu; 1 — łagodny; 2 — umiarkowany; 3 — ciężki; 4 — bardzo ciężki**

1. Dyskomfort w brzuchu
2. Ból brzucha
3. Wzdęcia brzucha
4. Bolesne wypróżnienia
5. Uczucie ściskania w brzuchu
6. Pieczenie odbytu podczas lub po wypróżnieniu
7. Krwawienie lub wysiłek podczas lub po wypróżnieniu
8. Niezupełne wypróżnienie, tak jakby „nieukończone”
9. Zbyt twardy stolec
10. Zbyt mało stolca
11. Napinanie się i wysiłek w celu wypróżnienia
12. Uczucie parcia na stolec bez wypróżnienia („falszywy alarm”)

**Tabela 2. Najważniejsze przyczyny zaparcć****Table 2. Main constipation causes****Czynniki dietetyczne**

Nieprzyjmowanie posiłków — zbyt mało treści jelitowej  
 Niedostateczne spożycie błonnika  
 Niedostateczne przyjmowanie płynów

**Czynniki pielęgnacyjne**

Unieruchomienie  
 Mała aktywność fizyczna

**Leki**

Zobojętniające kwas solny (zawierające wapń)  
 Suplementy: żelaza, wapnia  
 Przeciwwymiotne  
 Przeciwhistaminowe (difenhydramina)  
 Rozkurczowe (antycholinergiczne)  
 Przeciwbiegunkowe (loperamid)  
 Antagoniści kanałów wapniowych (np. werapamil)  
 Diuretyki (furosemid)  
 Psychotropowe (np. chlorpromazyna)  
 Przeciw chorobie Parkinsona  
 Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina)  
 Chemioterapeutyki: cytotoksyczne, alkaloidy barwinka  
 Niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. ibuprofen)  
 Opioidowe leki przeciwbólowe

**Przeszkoda mechaniczna**

Nowotwór jelita grubego  
 Guz pochodzący ze struktur sąsiadujących uciskający jelito  
 Zrosty po zapaleniu uchyłków jelita grubego lub powstałe w wyniku niedokrwienia  
 Wypadanie odbytnicy  
 Powikłania po zabiegu chirurgicznym na jelicie grubym  
 Jelito olbrzymie (megacolon)  
 Szczelina odbytu

**Choroby i zaburzenia metaboliczne**

Cukrzyca  
 Niedoczynność tarczycy  
 Hiperkalcemia  
 Hipokaliemia  
 Hipomagnezemia  
 Mocznicza

**Miopatie**

Amyloidoza  
 Twardzina układowa

**Choroby neurologiczne**

Choroba Parkinsona  
 Uszkodzenie lub guz rdzenia kręgowego  
 Choroby naczyniowe mózgu  
 Stwardnienie rozsiane  
 Neuropatia współczulna po chemioterapii

Tabela 2. Najważniejsze przyczyny zaparc — kontynuacja

Table 2. Main constipation causes — continuation

**Zaburzenia i czynniki psychiczne**

Lęk  
 Depresja  
 Degeneracyjna choroba stawów  
 Neuropatia autonomiczna  
 Zaburzenia funkcji poznawczych, demencja

**Inne**

Choroby serca  
 Zatrucie metalami ciężkimi

między grupami leczonymi doustnymi opioidami oraz w postaci systemów transdermalnych [16]. Fentanyl stosowany w formie plastrów (systemów transdermalnych) rzadziej niż morfina wywołuje zaparcie [17, 18]. Z kolei w polskim otwartym prospektywnym badaniu dihydrokodeina częściej niż tramadol odpowiadała za zaparcia poopioidowe, a rzadziej za nudności [19]. W retrospektywnym badaniu z udziałem 1836 pacjentów fentanyl przezskórny wiązał się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zaparc niż długodziałające doustne formy oksykodonu i morfiny (wynik nie był istotny statystycznie,  $p > 0,05$ ) [20]. Z kolei małe dawki morfiny okazały się bardziej zapierające niż duże dawki tramadolu [21]. Nie wszystkie jednak badania potwierdzają tę obserwację [22]. Odkryto istotną korelację pomiędzy całkowitą dawką opioidu a ciężkością zaparcia [23].

Na częstość występowania zaparc wpływa również droga podania opioidu. Zmiana podawania morfiny z doustnej na podskórną spowodowała zmniejszenie odsetka zaparc [24]. Biorąc pod uwagę powyższe, warto rozważyć rotację opioidu lub zmianę drogi podawania na parenteralną jako jedną z metod w leczeniu zaparc spowodowanych opioidami.

**Patomechanizm zaparc poopioidowych**

Motoryka przewodu pokarmowego regulowana jest przez ośrodkowy układ nerwowy, jelitowy układ nerwowy oraz hormony. Opioidy poprzez aktywację receptorów opioidowych działają zarówno ośrodkowo, jak i obwodowo. Działając na poziomie rdzenia kręgowego, spowalniają pasaż jelitowy oraz czynność wydzielniczą [25, 26]. Podstawowy mechanizm powstawania zaparc podczas stosowania opioidów wynika głównie z ich działania [27] na receptory  $\mu$  oraz  $\kappa$  (ale nie  $\delta$ ) zlokalizowane obwodowo — w mięśniówce i spłotach błony mięśniowej przewodu pokarmowego (Auerba-

cha) oraz splocie podśluzówkowym jelita cienkiego i grubego (Meissnera), co udowodniono na modelach zwierzęcych [28].

Aktywność opioidów dotyczy różnych pięter układu pokarmowego. Na poziomie żołądka obserwuje się zahamowanie kinetyki i wydłużenie czasu opróżniania się żołądka. W jelicie cienkim hamowane są skurcze propulsywne, zwiększa się wchłanianie wody ze światła jelita, istotnie wydłuża się czas pasażu żołądkowo-kątniczego. W jelicie grubym hamowana jest perystaltyka propulsywna, wzrasta napięcie zwieracza odbytu, a jednocześnie odbytnica staje się mniej wrażliwa na rozciąganie. W efekcie wydłuża się czas pasażu, zwiększa wchłanianie wody, co skutkuje tworzeniem się twardego stolca, osłabione jest odruchowe odczucie potrzeby wypróżnienia.

**Obecnie dostępne metody lecznicze**

Zapobieganie zaparciom należy traktować jako element leczenia opioidami i powinno się je stosować od samego początku leczenia [29, 30]. W profilaktyce i leczeniu zaparc spowodowanych opioidami wykorzystuje się metody typowe dla leczenia zaparc w ogóle, które omówiono poniżej.

**Dieta**

Podstawą profilaktyki zaparc jest dieta bogata w błonnik (20–30 g/dobę) — zawarty w warzywach, owocach oraz ciemnym pieczywie. Zatrzymuje on wodę w świetle jelita, formuje masy kałowe i poprzez wypełnienie jelita pobudza perystaltykę.

Podobnie suszone śliwki, morele, rodzynki, daktyle, figi czy nasiona lnu zatrzymują wodę, dzięki czemu zwiększają swoją objętość i wypełniają jelita.

Ważne jest dostateczne dzienne spożycie płynów, najlepiej kompoty i soki owocowe (za wyjątkiem grejfr-

towego), woda mineralna. Można uzupełnić dietę o jogurty, kefir, czy maślanekę.

#### Aktywność fizyczna

Leczenie opioidami często dotyczy pacjentów obłożnie chorych, co wiąże się z unieruchomieniem bądź też znacznym ograniczeniem aktywności ruchowej. Niemniej u wszystkich pacjentów mogących sobie na to pozwolić warto zalecać nieforsowany spacer lub ćwiczenia fizyczne.

#### Leki przeczyszczające [31]

##### **Środki zwiększające objętość mas kałowych**

Są to środki lecznicze lub dietetyczne zawierające włókna (błonnik, metyloceluloza). Ich przyjmowanie zwiększa objętość mas kałowych, przy czym dla ich skuteczności niezbędne jest wystarczająco obfite doustne przyjmowanie płynów, co nie zawsze jest możliwe u pacjentów terminalnych. Brakuje badań klinicznych potwierdzających skuteczność tych środków w zaparciach poopiodowych.

##### **Środki o działaniu osmotycznym**

Zatrzymują wodę i zwiększają objętość treści jelitowej, co przyspiesza pasaż jelitowy, powoduje dotarcie większej objętości mas kałowych do okrężnicy i jej rozciągnięcie, a w następstwie tego przyspieszenie defekacji. Należy wymienić sole magnezu oraz związki cukrowe: laktulozę, sorbitol i glikol polietylenowy. Sól gorzka (siarczan magnezu) ma już raczej znaczenie historyczne. Laktuloza jest to niewchłaniany disacharyd, który pod wpływem bakterii jelitowych rozpada się na fruktozę i galaktozę, ulegające fermentacji z uwolnieniem osmotycznie czynnego kwasu octowego i kwasu mlekowego. Pełny efekt leczniczy uzyskuje się po 2–3 dniach, ale po pewnym czasie rozwija się efekt tolerancji. Należy uwzględnić możliwość wystąpienia kolki, wzdęć, biegunki i zaburzeń elektrolitowych.

##### **Środki zmiękczone kał**

Są to detergenty, których celem jest zmiękczenie mas jelitowych oraz zwiększenie ich objętości, a przez to ułatwienie ich wydalenia oraz zapobieganie tworzeniu się kamieni kałowych, na przykład dokuzan sodowy.

##### **Leki o działaniu drażniącym (kontaktowym)**

Działanie ich polega na zwiększeniu wydzielania wody i elektrolitów przez błonę śluzową jelita, a poprzez pobudzanie zwojów śródściennych — wzmaganie perystaltyki. Jednakże długotrwałe stosowanie prowadzi do atonii jelit. Należy wymienić:

- bisakodyl (drażetki, czopki);
- senes;

- związki antranoidowe: aloes, kora kruszyny, korzeń rzewienia, korzeń lukrecji;
- olej rycynowy;
- pikosiarczan sodowy;
- czopki glicerynowe.

Brakuje prospektywnych badań klinicznych nad stosowaniem leków przeczyszczających. Wiedza opiera się na powszechnej opinii, jednak w praktyce preferuje się łączne stosowanie leków zwiększających objętość kału i preparatów kontaktowych [32, 33]. Należy pamiętać, że wszystkie leki przeczyszczające mają ograniczoną skuteczność w leczeniu zaparcí wywołanych opioidami [34].

#### Leki zwiększające motorykę przewodu pokarmowego

Metoklopramid to nie tylko antagonistą receptorów dopaminowych  $D_2$ , ale również częściowy agonista  $5HT_4$ . Działa głównie na żołądek i jelito cienkie i tylko w niewielkim stopniu na okrężnicę. Stąd jego znaczenie w leczeniu zaparcí jest ograniczone, ale pozostaje on podstawowym lekiem stosowanym w leczeniu nudności związanej ze stosowaniem opioidów.

Cyzapryd — agonista  $5HT_4$  — wzmaga perystaltykę jelitową poprzez pobudzenie wydzielania acetylocholin w splocie śródściennym górnego odcinka przewodu pokarmowego. Należy pamiętać jednak o kardiologicznych działaniach niepożądanych tego leku.

#### Leki poślizgowe

W celu łatwiejszego wydalenia stolca doustnie podaje się parafinę, pokrywającą cienką warstwą ściany jelita i masy jelitowe. Jest to środek niesmaczny i należy spożyć większą jego ilość, aby był on skuteczny.

#### Lewatywa (enema)

Polega na zaaplikowaniu doodbytniczo wlewki, po której w ciągu 5–15 minut uzyskuje się efekt wypróżnienia. Najczęściej stosuje się wlewki z soli fizjologicznej (100–200 ml) lub gotowe wlewki (Enema) w ilości 120–150 ml, zawierającej fosforany drażniące błonę śluzową odbytnicy.

#### Ręczne opróżnienie odbytnicy

W przypadku nieskuteczności konwencjonalnych metod ręczne wydobywanie kamieni kałowych jest jedyną metodą, szczególnie w przypadku atonii odbytnicy. Jest to zabieg bolesny, dlatego należy pamiętać o uprzednim podaniu środków przeciwbólowych miejscowo (żel z lignokainą) lub ogólnoustrojowo (np. morfina, ewentualnie z midazolamem).

## Czynniki psychologiczne

Niemожność dotarcia samodzielnie do toalety, konieczność wypróżnienia w łóżku (do basenu) mogą budzić uczucie upokorzenia, pogłębiają frustrację poprzez uświadomienie całkowitej zależności od innych osób i brak intymności. Chory wstydząc się lub nie chcąc sprawiać kłopotu rodzinie, powstrzymuje swoje potrzeby fizjologiczne. Aspekty te powinno się uwzględniać, planując leczenie zaparć. Bezwzględnie należy zapewnić choremu warunki intymności podczas wypróżnienia. O ile to możliwe, dążyć do umożliwienia wypróżnienia w pozycji siedzącej. Taka pozycja jest lepiej akceptowana, a wypróżnienie może być łatwiejsze ze względu na wykorzystanie sił tłoczni brzusznej. Dla zachowania pozycji siedzącej dla chorych bardzo zniedołężniałych pomocne jest użycie specjalnych fotelików–sedesów.

## Nowe kierunki leczenia zaparć związanych ze stosowaniem opioidów

Skuteczność leczenia zaparć pozostaje nadal niezadowalająca. Poszukiwania skutecznej metody leczenia ukierunkowane są na różne poznane mechanizmy związane w regulację wypróżnień. Wiele leków w trakcie przeprowadzonych badań nie spełniło pokładanych w nich nadziei. Przykładem może być misoprostol, syntetyczny analog prostaglandyny E1, który okazał się skuteczny w przewlekłych zaparciach czynnościowych, ale tylko jedna trzecia pacjentów go tolerowała [35, 36]. Podobnie kolchicyna spowodowała skrócenie czasu pasażu w jelicie grubym [37].

W przeciwieństwie do powyższych lubiproston (*lubiprostone*), selektywny aktywator kanałów chlorkowych, otrzymał zgodę Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) w leczeniu przewlekłych zaparć czynnościowych. Lek powoduje sekrecję chlorków do światła jelita, a co się z tym wiąże — gromadzenie płynu i rozpulchnienie mas kałowych. U większości pacjentów wywołuje perystaltykę w ciągu 24–48 godzin od pierwszej dawki i rozwija swój efekt w ciągu 4 tygodni [38]. Lek nie jest dostępny w Polsce.

Tegaserod, częściowy agonista receptora 5-hydroksytryptaminy-4 (5HT<sub>4</sub>), wprawdzie został w 2007 roku wycofany z rynku z powodu wywoływania incydentów sercowo-naczyniowych, to jednak badania nad nim ujawniły kluczowe znaczenie presynaptycznych receptorów 5HT<sub>4</sub> w procesie aktywacji perystaltyki oraz wydzielaniu jelitowym [39].

Większą wybiórczością w stosunku do receptora wykazał się prucalopryd (*prucalopride*), nie odnotowano działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego w 12-tygodniowym badaniu dotyczącym

leczenia ciężkich przewlekłych zaparć [40]. Lek jest obecnie w fazie III badań klinicznych.

Potencjalne działanie przeciw zaparciom może wykazać linaklotyd (*linaclotide*), agonista cykazy guanylowej oraz neurotrofiny (zwłaszcza neurotrofina 3), które są jest we wczesnych fazach badań [41].

Żadne z wyżej wymienionych leków nie były badane w kierunku zaparć wywołanych stosowaniem opioidów.

## Antagoniści receptora opioidowego

Idealnym rozwiązaniem w leczeniu zaparć spowodowanych opioidami powinny być leki swoiście antagonizujące działanie opioidów na receptory zlokalizowane w jelitach, pozostające jednak bez wpływu na działanie przeciwbólne. Ideałem byłby lek o działaniu antagonistycznym, jednak niezdolny do pokonania bariery krew–mózg i nieodwracający centralnego działania przeciwbólne opioidów.

Stosowanie konwencjonalnych antagonistów opioidowych — naloksonu i naltreksonu — okazało się ograniczone. Działają one zarówno obwodowo, jak i ośrodkowo, a przez to wprawdzie skutecznie odwracają efekt zapierający [42, 43], jednak prowadzą do niwelowania efektu przeciwbólne opioidów, a nawet do wystąpienia zespołu odstawienia [44]. Nalokson podany pozajelitowo nie ulega glukuronizacji w wątrobie, przenika przez barierę krew–mózg i w wysokim stopniu znosi analgezję ośrodkową. Podany doustnie ma niską biodostępność z powodu szybkiego metabolizmu w wątrobie. Sugerowano, że dzięki tym cechom może osiągać wysokie stężenia w ścianie jelita bez osiągania stężeń mogących spowodować odwrócenie analgezji ośrodkowej. Wprawdzie uzyskuje się ustąpienie objawów ze strony układu pokarmowego, to jednak odsetek nawrotu bólu i objawów abstynencyjnych jest trudny do zaakceptowania. Pacjenci przyjmujący wysokie dawki opioidów byli bardziej wrażliwi na wystąpienie efektu odstawienia. Obecnie w trakcie procesu rejestracyjnego w Europie znajduje się doustny preparat złożony oksykodonu i naloksonu w proporcji oksykodonu do naloksonu 2:1, co być może pozwoli na zminimalizowanie incydentów zniesienia analgezji.

Na świecie dostępne są dwa preparaty antagonistów opioidowych o wybiórczym działaniu obwodowym [45]: alwimopan [46, 47] oraz metylnaltrekson [48].

Alwimopan (*alvimopan*, Entereg®), dostępny w Stanach Zjednoczonych, nie jest zarejestrowany w Polsce. Lek charakteryzuje słaba biodostępność po podaniu doustnym oraz słabym przenikaniem przez barierę krew–mózg. Takie właściwości uniemożliwiają osiągnięcie stężeń wystarczających do pojawienia się efektów ośrodkowych. Stosowanie alwimopanu zostało ograniczone przez FDA do krótkotrwałego leczenia pacjentów po czę-

ściowej resekcji jelita cienkiego lub grubego w leczeniu szpitalnym, u których przed operacją nie stosowano opioidów. Zaobserwowano bowiem w 12-miesięcznym badaniu większą częstość zawałów serca u osób stosujących jednocześnie opioidy i alwimopan w dawce 2 razy dziennie 0,5 mg w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo [49]. W innych badaniach, w których stosowano alwimopan nawet w dawce 12 mg 2 razy dziennie, nie odnotowano zwiększenia częstości incydentów sercowo-naczyniowych. Nie wyjaśniono dotychczas związku przyczynowo-skutkowego stosowania alwimopanu i zawałów serca. Na razie lek jest przeciwwskazany u osób leczonych pochodnymi morfiny.

Metylonaltrekson (*methylnaltrexone*, Relistor®) jest to lek dostępny w Polsce od marca 2009 roku. Preparat jest pochodną stosowanego od dawna antagonisty receptorów opioidowych — naltreksonu. Dodanie grupy metylowej do pierścienia azotowego spowodowało zmniejszenie lipofilności substancji, a co się z tym wiąże — utratę możliwości przechodzenia przez barierę krew–mózg. Lek podawany pacjentom przewlekłym przyjmującym metadon wywoływał wypróżnienie u 11 spośród 12 chorych. W tej samej próbie placebo nie spowodowało wypróżnienia u żadnego z badanych. Nie obserwowano objawów abstynencyjnych.

W badaniu Thomasa i wsp. [50] przeprowadzonym w warunkach ślepej próby, obejmującym 133 chorych w terminalnej fazie choroby nowotworowej lub innych przewlekłych chorób, porównującym skuteczność metylonaltreksonu z placebo po pierwszym podaniu, w ciągu pierwszych 4 godzin uzyskano wypróżnienie u 48% chorych leczonych z zastosowaniem metylonaltreksonu vs. 15% w grupie przyjmującej placebo). Wykazano także, że lek ten ma bardzo dobry, porównywalny z placebo, profil bezpieczeństwa. Kolejne podania wykazywały jeszcze większą skuteczność, jednak nie uzyskano tak wysokiej efektywności jak w badaniu pacjentów — uczestników programów metadonowych. Znacznie mniejsza skuteczność, jaką zaobserwowano, świadczy przede wszystkim o tym, że zaparcia w grupie chorych z zaawansowaną chorobą, poddawanych leczeniu paliatywnemu wywołane są całą gamą różnych czynników i w konsekwencji wymagają wielokierunkowego leczenia. Antagonizowanie obwodowych receptorów opioidowych jest jednym z elementów strategii leczenia.

W innym badaniu u 48% pacjentów otrzymujących preparat doszło do opróżnienia jelita w ciągu 4 godzin od podania pierwszego zastrzyku, zaś wypróżnienie w ciągu 24 godzin wystąpiło u 61% pacjentów [50]. Preparat podawano co 2 dni. Po trzeciej dawce wypróżnienie wystąpiło u 69% badanych. Na uwagę zasługuje fakt, że pacjenci otrzymywali wysokie dawki opioidów, średnio 289,9 mg/dobę w przeliczeniu na morfinę (mediana 180 mg/dobę, zakres 9–1207 mg/dobę). Nie stwierdzono ani jednego przypadku zniesienia efektu prze-

ciwobólowego ani efektu odstawienia opioidów. Lek był dobrze tolerowany. Najczęstszym działaniem niepożądanym był ból brzucha.

W doświadczeniu własnym (Hospicjum Onkologiczne i Centrum Onkologii), obejmującym grupę 18 chorych, skuteczne działanie uzyskano u 16 pacjentów. W 14 przypadkach wypróżnienie nastąpiło po pierwszej dawce (u 8 chorych w pierwszej godzinie od podania leku, u 2 pacjentów po drugiej dawce). Po skutecznym wypróżnieniu kontynuowano leczenie tradycyjnymi sposobami. Obserwowanym działaniem niepożądanym po podaniu metylonaltreksonu były bóle brzucha.

Metylonaltrekson stosuje się w postaci iniekcji podskórnych. Można go podawać w razie potrzeby — w celu wywołania wypróżnienia lub regularnie co 2 dni w leczeniu uporczywych zaparć poopiodowych. Zarówno wyniki badań klinicznych, jak i własne obserwacje wskazują, że podskórne podanie metylonaltreksonu powoduje szybkie działanie przeczyszczające u pacjentów z zaawansowaną chorobą oraz zaparciem spowodowanym stosowaniem opioidów. Leczenie nie wydaje się wpływać na efekt przeciwbólowy opioidów.

W badaniach na zwierzętach zaobserwowano, że długotrwałe stosowanie obwodowych antagonistów opioidowych wiązało się ze zwiększeniem liczby i wrażliwości receptorów opioidowych, co paradoksalnie potęgowało zapierający efekt opioidów [51]. Dotychczas jednak nie ma wystarczająco długich obserwacji w badaniach klinicznych nad alwimopanem i metylonaltreksonem. Obecnie trwają badania nad nowymi lekami (jak na przykład 6-β-naltreksol), niewykazującymi wyżej opisanego niekorzystnego działania.

## Podsumowanie

Zaburzenia jelitowe wywołane opioidami stanowią istotny problem kliniczny w leczeniu pacjentów onkologicznych, a w szczególności chorych terminalnych. Często pomija się ich wpływ na obniżenie jakości życia. W diagnostyce zaparć należy uwzględnić wszystkie możliwe przyczyny, aby skutecznie im zapobiegać i je leczyć. Leczenie zaparć spowodowanych opioidami jest postępowaniem kompleksowym. W postępowaniu tym, obok stosowania tradycyjnych metod i środków przeczyszczających, należy uwzględnić użycie obwodowo działających antagonistów receptorów opioidowych. Metylonaltrekson wykazuje wysoką skuteczność. W Europie lek ten zarejestrowano ze wskazaniem: „Leczenie zaparć wywołanych opioidami u osób z zaawansowanymi chorobami, otrzymujących leczenie paliatywne, u których odpowiedź na środki przeczyszczające nie była wystarczająca”. Przeciwwskazaniem do stosowania leku jest mechaniczna niedrożność lub konieczność interwencji chirurgicznej.

## Piśmiennictwo

1. Bell T., Milanova T., Grove G., Williamson R., Bolge S. OBD symptoms impair quality of life and daily activities, regardless of frequency and duration of opioid treatment: Results of a US patient survey (PROBE survey). *The Journal of Pain* 2007; 8: S71.
2. Irving G., Hermanns K., Cousins M. i wsp. Gastrointestinal adverse events (GIAEs) associated with long-term opioid analgesic therapy in a large, persistent non-cancer pain population. *The Journal of Pain* 2006; 7: S89.
3. Szczekliki A. Choroby wewnętrzne. *Medycyna Praktyczna* 2006; Rozdz. III.A.5.
4. Slappendel R., Simpson K., Dubois D., Keininger D.L. Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain. *Eur. J. Pain* 2006; 10: 209–217.
5. Bielecki K., Trytko I. Zaparcia u ludzi w wieku podeszłym. *Postępy Nauk Medycznych* 2008; 11: 760–766.
6. Richmond J.P., Wright M.E. Development of a constipation risk assessment scale. *J. Orthopaedic Nurs.* 2006; 10: 186–197.
7. Hsieh C. Treatment of Constipation in Older Adults. *Am. Fam. Physician* 2005; 72: 2277–2285.
8. Lucero M., Von Scheele B., Blackard R., Milanova T., Bell T. The incidence and impact of gastrointestinal adverse events (GIAEs) associated with opioid analgesic use: A review of the literature. *The Journal of Pain* 2006; 7: S89.
9. Sykes N.P. The relationship between opioid use and laxative use in terminally ill cancer patients. *Palliat. Med.* 1998; 12: 375–382.
10. Mercadante S., Villari P., Ferrera P., Casuccio P. Opioid-induced or pain relief-reduced symptoms in advanced cancer patients? *Eur. J. Pain* 2006; 10: 153–159.
11. Annunziata K., Freedman D., Janning S. i wsp. Constipation is a predominant side effect of opioid treatment for persistent pain. *The Journal of Pain* 2006; 7: S89.
12. Ueberall M.A., Mueller-Schwefe G. Opioid-induced constipation — a frequent and distressing side effect in daily practice affecting oral and transdermal opioid applications. *Eur. J. Pain* 2006; 10: S172.
13. Bell T., Milanova T., Grove G., Williamson R., Bolge S. OBD symptoms impair quality of life and daily activities, regardless of frequency and duration of opioid treatment: Results of a US patient survey (PROBE survey). *The Journal of Pain* 2007; 8: S71.
14. Goodman M., Low J., Wilkinson S. Constipation management in palliative care: a survey of practices in the United Kingdom. *J. Pain Symptom Manage* 2005; 29: 238–244.
15. Annunziata K., Bell T. Impact of opioid-induced constipation on healthcare resource utilisation and patient functioning. *Eur. J. Pain* 2006; 10: S172.
16. Ueberall M.A., Mueller-Schwefe G. Opioid-induced constipation — a frequent and distressing side effect in daily practice affecting oral and transdermal opioid applications. *Eur. J. Pain* 2006; 10: S172.
17. Payne R., Mathias S.D., Pasta D.J., Wanke L.A., Williams R., Mahmoud R. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J. Clin. Oncol.* 1998; 16: 1588–1593.
18. Clark A.J., Ahmedzai S.H., Allan L.G. i wsp. Efficacy and safety of transdermal fentanyl and sustained-release oral morphine in patients with cancer and chronic non-cancer pain. *Curr. Med. Res. Opin.* 2004; 20: 1419–1428.
19. Leppert W., Majkowicz M. Ocena analgezji i objawów niepożądanых tramadolu i dihydrokodeiny o kontrolowanym uwalnianiu u chorych z bólem nowotworowym — na podstawie zmodyfikowanej skali ESAS. *Współczesna Onkologia* 2008; 12: 246–254.
20. Staats P., Markowitz J., Schein J. Incidence of Constipation Associated with Long-acting Opioid Therapy: A Comparative Study. *Southern Medical Journal* 2004; 97: 129–134.
21. Grond S. High-Dose Tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. *Journal of Pain and Symptom Management* 2003; 18: 174–179.
22. Hopkins D., Shipton E.A., Potgieter D. i wsp. Comparison of tramadol and morphine via subcutaneous PCA following major orthopaedic surgery. *Can. J. Anesthesia* 1998; 45: 435–442.
23. Villars P., Dodd M., West C. i wsp. Differences in the Prevalence and Severity of Side Effects Based on Type of Analgesic Prescription in Patients with Chronic Cancer Pain. *J. Pain Symptom Manage.* 2007; 33: 67–77.
24. Drexel H., Dzien A., Spiegel R.W. i wsp. Treatment of severe cancer pain by low-dose continuous subcutaneous morphine. *Pain* 1989; 36: 169–176.
25. Galligan J.J., Burks T.F. Centrally mediated inhibition of small intestinal transit and motility by morphine in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1983; 226: 356–361.
26. Porreca F., Mosberg H.I., Hurst R., Hruba V.J., Burks T.F. Roles of mu, delta and kappa opioid receptors in spinal and supraspinal mediation of gastrointestinal transit effects and hot-plate analgesia in the mouse. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1984; 230: 341–348.
27. Bohn L.M., Raehal M. Opioid receptor signaling: relevance for gastrointestinal therapy. *Curr. Opin. Pharmacol.* 2006; 6: 559–563.
28. Shahbazian A., Heinemann A., Schmidhammer H., Beubler E., Holzer-Petsche U., Holzer P. Involvement of m- and k-, but not d-, opioid receptors in the peristaltic motor depression caused by endogenous and exogenous opioids in the guinea-pig intestine. *Br. J. Pharmacol.* 2002; 135: 741–750.
29. Cherny N. Opioids and the management of cancer pain. *Eur. J. Cancer Suppl.* 2005; 3: 61–75.
30. Max E.K., Hernandez J.J., Sturpe D.A., Zuckerman I.H. Prophylaxis for opioid-induced constipation in elderly long-term care residents: a cross-sectional study of medicare beneficiaries. *Am. J. Geriatr. Pharmacother.* 2007; 5: 129–136.
31. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. *Farmakologia kliniczna*. Wielosł M. (red.). Czelej, Lublin 2001: 371–372.
32. Sykes N.P. A volunteer model for the comparison of laxatives in opioid-related constipation. *J. Pain Symptom Manage* 1996; 11: 363–369.
33. Thomas J. Opioid-Induced Bowel Dysfunction. Review article. *J. Pain Symptom Manage* 2008; 1: 103–112.
34. Kurz A., Sessler D.I. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003; 63: 649–671.
35. Soffer E.E., Metcalf A., Launspach J. Misoprostol is effective treatment for patients with severe chronic constipation. *Dig. Dis. Sci.* 1994; 39: 929–933.
36. Roarty T.P., Weber F., Soykan I., McCallum R.W. Misoprostol in the treatment of chronic refractory constipation: results of a long-term open label trial. *Aliment Pharmacol. Ther.* 1997; 11: 1059–1066.
37. Verne G.N., Davis R.H., Robinson M.E. i wsp. Treatment of chronic constipation with colchicine: randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Am. J. Gastroenterol.* 2003; 98: 1112–1116.
38. Johanson J.F., Morton D., Geenen J., Ueno R. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am. J. Gastroenterol.* 2008; 103: 170–177.
39. Galligan J.J., Pan H., Messori E. Signalling mechanism coupled to 5-hydroxytryptamine<sub>4</sub> receptor-mediated facilitation of fast synaptic transmission in the guinea-pig ileum myenteric plexus. *Neurogastroenterol. Motil.* 2003; 15: 523–529.
40. Camilleri M. i wsp. A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2344–2354.
41. Pohl D., Tutuian R., Fried M. Pharmacologic treatment of constipation: what is new? *Curr. Opin. Pharmacol.* 2008; 8: 724–728.
42. Meissner W., Schmidt U., Hartmann M., Kath R., Reinhart K. Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain* 2000; 84: 105–109.
43. Liu M., Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J. Pain Symptom. Manage* 2002; 23: 48–53.
44. Culppepper-Morgan J.A., Inturrisi C.E., Portenoy R.K. i wsp. Treatment of opioid-induced constipation with oral naloxone: a pilot study. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1992; 52: 90–95.
45. Linn A.J., Steinbrook R.A. Peripherally restricted  $\mu$ -opioid receptor antagonists: a review. *Techniques in Regional Anesthesia & Pain Management* 2007; 11: 27–32.
46. Azodo I.A., Ehrenpreis E.D. Alvimopan (Adolor/GlaxoSmithKline). *Curr. Opin. Investig. Drugs* 2002; 3: 1496–1501.
47. Udeh E., Goldman M. Alvimopan, a peripherally selective opioid mu receptor antagonist. *Formulary* 2005; 40: 176–183.
48. Yuan C.S., Israel R.J. Methylnaltrexone, a novel peripheral opioid receptor antagonist for the treatment of opioid side effects. *Expert Opin. Investig. Drugs* 2006; 15: 541–552.
49. Data on file. Adolor, GSK. Dostępne na: [www.entereg.com](http://www.entereg.com).
50. Thomas J., Karver S., Cooney G.A. i wsp. Methylnaltrexone for Opioid-Induced Constipation in Advanced Illness. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 2332–2343.
51. Portenoy R.K., Thomas J., Moehl Boatwright M.L. i wsp. Subcutaneous methylnaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J. Pain Symptom Manage* 2008; 5: 458–468.
52. Yoburn B.C., Nunes F.A., Adler B., Pasternak G.W., Inturrisi C.E. Pharmacodynamic supersensitivity and opioid receptor upregulation in the mouse. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1986; 239: 132–135.