

Postępowanie u chorych z zaparciem stolca w medycynie paliatywnej – zalecenia Grupy Roboczej Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej

The management of constipation in palliative medicine – recommendations of the Expert Working Group of the Polish Association for Palliative Medicine

Wojciech Leppert¹, Tomasz Dzierżanowski^{2,3}, Aleksandra Ciałkowska-Rysz⁴, Jerzy Jarosz⁵,
Jadwiga Pyszkowska⁶, Andrzej Stachowiak⁷

¹Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Hospicjum Onkologiczne w Warszawie

³Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, CSK MSWiA w Warszawie

⁴Pracownia Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁵Zakład Medycyny Paliatywnej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁶Zakład Medycyny i Opieki Paliatywnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

⁷Dom Sue Ryder w Bydgoszczy

Streszczenie

Zalecenia dotyczące postępowania u chorych z zaparciem stolca w medycynie paliatywnej opracowano na podstawie przeglądu dostępnego piśmiennictwa – przeszukano bazy PubMed i Medline, podając frazy: „zaparcie stolca”, „zaparcie stolca wywołane opioidami”, „leki przeczyszczające”, „antagoniści receptorów opioidowych” i „opieka paliatywna”. Pozycje piśmiennictwa, z których korzystano podczas przygotowywania zaleceń, podano na końcu artykułu. W opracowaniu uwzględniono własne doświadczenia autorów i dostępność poszczególnych leków w Polsce. Ponadto, każdy z autorów potwierdził zgodność własnych poglądów z poszczególnymi zaleceniami poprzez przeprowadzenie procedury Delphi. Należy podkreślić, że poniższe zalecenia mają charakter ogólny i każdorazowo wymagają dostosowania do indywidualnych potrzeb i stanu klinicznego chorych.

Słowa kluczowe: antagoniści receptorów opioidowych, leczenie, leki przeczyszczające, opioidy, zaparcie stolca, zaparcie stolca wywołane opioidami.

Abstract

These recommendations on the management of constipation in palliative medicine patients were elaborated based on a review of the available literature – PubMed and Medline databases were searched with the headings: “constipation”, “opioid-induced constipation”, “laxatives”, “opioid receptor antagonists” and “palliative care”. References to literature used for these recommendations are listed at the end of the paper. The authors’ own experience and availability of drugs in Poland were taken into consideration when preparing these recommendations. Moreover, all authors were asked to judge each recommendation using the Delphi procedure. It should be emphasized that these recommendations are general and in each individual they should be adjusted according to the clinical condition and patients’ needs.

Key words: constipation, laxatives, opioids, opioid-induced constipation, opioid receptor antagonists, treatment.

Adres do korespondencji:

Zarząd Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny i Opieki Paliatywnej
ŚUM, ul. Medyków 12, 40-752 Katowice, e-mail: ptmp@medycynapaliatywna.org

1. DEFINICJE, EPIDEMIOLOGIA I PRZYCZYNY

1.1. Definicje

Zaparcie stolca definiuje się jako zmniejszoną częstość wypróżnień (poniżej 3 na tydzień) lub zgłaszane przez pacjenta objawy, takie jak: trudności w oddawaniu stolca, oddawanie twardego stolca, oddawanie stolca z wysiłkiem, poczucie niepełnego wypróżnienia [1]. Zaparcie stolca nie jest jednostką chorobową, ale objawem. Zaparcie stolca wywołane opioidami (*opioid-induced constipation* – OIC) oznacza zaparcie, którego prawdopodobną przyczyną jest stosowanie opioidów [2].

1.2. Epidemiologia

Zaparcie stolca występuje u ok. 10–20% zdrowej populacji i u ok. 50% chorych z zaawansowaną

chorobą [3]. Zaparcie stolca wywołane opioidami dotyczy ok. 70–90% chorych na nowotwory leczonych opioidami i stanowi poważny problem kliniczny, ponieważ często jest odporne na leczenie objawowe, a u ok. 90% chorych powoduje znaczne obniżenie jakości życia [4].

1.3. Przyczyny

Zaparcia u chorych objętych opieką paliatywną są wywołane licznymi przyczynami i mają złożony patomechanizm (tab. 1.) [5, 6]. Należy rozważyć wszystkie możliwe przyczyny, a leczenie powinno być wielokierunkowe. W przypadku zaparcí wywołanych opioidami trzeba uwzględnić również wszystkie możliwe współistniejące przyczyny zaparcia.

Tabela 1. Przyczyny zaparcia stolca (opracowano na podstawie [5, 6])

<p>Czynniki dietetyczne</p> <ul style="list-style-type: none"> ograniczenie ilości przyjmowanych posiłków <ul style="list-style-type: none"> – zbyt mało treści jelitowej niedostateczne spożycie błonnika niedostateczne przyjmowanie płynów 	<p>Zaburzenia metaboliczne i hormonalne</p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca niedoczynność tarczycy hiperkalcemia hipokaliemia hipomagnezemia mocznica amyloidoza niedoczynność przysadki nadczynność przytarczyc porfirie
<p>Stan ogólny i warunki pielęgnacyjne</p> <ul style="list-style-type: none"> unieruchomienie mała aktywność fizyczna uzależnienie od opiekunów brak intymności podczas defekacji 	<p>Choroby neurologiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> choroba Parkinsona uszkodzenie lub guz rdzenia kręgowego choroby naczyń mózgu stwardnienie rozsiane neuropatia autonomiczna neuropatia współczulna po chemioterapii choroba Hirschsprunga choroba Chagasa
<p>Stosowane leki</p> <ul style="list-style-type: none"> zobojętniające kwas solny suplementy: żelaza, wapnia przeciwwymiotne przeciwhistaminowe antycholinergiczne przeciwbiegunkowe antagoniści kanałów wapniowych diuretyki psychotropowe przeciw chorobie Parkinsona trójcykliczne leki przeciwdepresyjne chemioterapeutyki: cytotoksyczne, alkaloidy barwinka niesteroidowe leki przeciwzapalne analgetyki opioidowe 	<p>Zaburzenia i czynniki psychiczne</p> <ul style="list-style-type: none"> lęk depresja zaburzenia funkcji poznawczych demencja
<p>Przeszkody mechaniczne lub czynnościowe w obrębie układu pokarmowego</p> <ul style="list-style-type: none"> nowotwór jelita grubego guz struktur sąsiadujących uciskający jelito zrosty po zapaleniu uchyłków jelita grubego lub powstałe w wyniku niedokrwienia wypadanie odbytnicy wodobrzusze jądrogenne uszkodzenie przewodu pokarmowego (radioterapia, chemioterapia, chirurgia) 	<p>Inne</p> <ul style="list-style-type: none"> choroby serca degeneracyjna choroba stawów zatrucie metalami ciężkimi twardzina układowa zapalenie skórno-mięśniowe cięża

2. ROZPOZNANIE I OCENA

2.1. Rozpoznanie

2.1.1. Badanie podmiotowe powinno uwzględniać:

- częstość wypróżnień,
- konsystencję i barwę stolca,
- objawy towarzyszące (tab. 2.) [7],
- dietę i ilość przyjmowanych płynów,
- stosowane leki (w tym środki przeczyszczające),
- ocenę innych objawów.

2.1.2. Badanie przedmiotowe obejmuje:

- badanie palpacyjne jamy brzusznej (ocena, czy występują opory patologiczne, wzdęcia, bolesność, objawy otrzewnowe),
- osłuchiwanie jamy brzusznej (ocena perystaltyki jelit),
- ręczne badanie odbytnicy (*per rectum*).

Badania odbytnicy nie przeprowadza się u chorych z neutropenią oraz trombocytopenią; w tej grupie chorych należy również unikać stosowania czopków i wlewów doodbytniczych.

2.1.3. Badania dodatkowe:

- laboratoryjne,
- obrazowe jamy brzusznej i miednicy małej,
- endoskopowe przewodu pokarmowego.

W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić możliwość występowania niedrożności przewodu pokarmowego.

2.2. Ocena

Ocena ciężkości i nasilenia zaparcia powinna opierać się na dostępnych skalach wzrokowo-analogowych (VAS) lub numerycznych (NRS).

Tabela 2. Objawy towarzyszące wg *The Patient Assessment of Constipation Symptoms (PAC-SYM)* [7]*

1. Dyskomfort w jamie brzusznej
2. Bóle brzucha
3. Wzdęcia brzucha
4. Skurcze brzucha
5. Bolesne oddawanie stolca
6. Pieczenie odbytu podczas lub po wypróżnieniu
7. Krwawienie lub zranienie odbytu podczas lub po wypróżnieniu
8. Niepełne, jakby „niedokończone” wypróżnienie
9. Zbyt twarde stolce
10. Zbyt małe stolce
11. Napinanie się i wysiłek w celu wypróżnienia
12. Uczucie konieczności oddania stolca bez wypróżnienia („fałszywy alarm”)

* Ocena objawów towarzyszących dotyczy ostatnich 14 dni i dokonywana jest przez chorych wg 5-stopniowej skali Likerta: 0 – brak objawu, 1 – słaby, 2 – umiarkowany, 3 – silny, 4 – bardzo silny. Poszczególne grupy pytań tworzą trzy wymiary: pytania 1.-4. – objawy brzuszne, pytania 5.-7. – objawy dotyczące odbytu, pytania 8.-12. – objawy dotyczące stolca

Indeks czynności jelit (*bowel function index* – BFI) to proste narzędzie służące do monitorowania skuteczności leczenia zaparcia stolca (ryc. 1.). Chory wybiera jedną spośród 11 liczb, która najlepiej określa nasilenie trudności wypróżnienia, poczucie niepełnego wypróżnienia, ciężkość zaparcia stolca oraz ocenę średnią; w każdej ze skal 0 oznacza brak danego objawu, 10 – objaw najbardziej nasilony, ocena odnosi się do ostatnich 7 dni. Na podstawie uzyskanych wyników wymienionych trzech skal można obliczyć średnią czynność jelit (*mean bowel function*) [8].

3. POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

3.1. Profilaktyka

3.1.1. U pacjentów objętych opieką paliatywną należy ocenić ryzyko wystąpienia zaparcia stolca i wdrożyć adekwatne do stanu ogólnego chorego postępowanie profilaktyczne [9, 10]:

- zalecenia dietetyczne (zwiększenie ilości przyjmowanych warzyw i owoców),
- zwiększenie ilości przyjmowanych płynów,
- zwiększenie aktywności fizycznej,
- pozycja siedząca podczas oddawania stolca (stosowanie fotela z sedesem),
- zapewnienie intymnych warunków defekacji.

3.1.2. U pacjentów leczonych opioidami należy stosować profilaktycznie leki przeczyszczające i prokinetyczne (metoklopramid lub domperidon) [11].

3.1.3. Inną metodą zmniejszenia częstości występowania zaparcia stolca u chorych wymagających podawania silnych opioidów jest stosowanie preparatu złożonego z opioidu oraz antagonisty receptorów opioidowych.

Komentarz: W Europie dostępny jest preparat złożony z oksykodonu i naloksonu w proporcji 2 : 1, w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu obu leków (preparat *Targin®*) [8]. Oksykodon zapewnia analgezję dzięki wysokiej biodostępności po podaniu doustnym (60–85%) [12, 13], a nalokson

Rycina 1. Indeks czynności jelit – *Bowel Function Index* (BFI) [8]

1. Trudność wypróżnienia

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

2. Poczucie niepełnego wypróżnienia

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

3. Ocena ciężkości zaparcia

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

przeciwdziała występowaniu zaparcia stolca wywołanego opioidami, poprzez blokowanie połączenia oksykodonu z receptorami opioidowymi ściany jelit [14]. Nalokson cechuje niska biodostępność po podaniu drogą doustną (poniżej 2%), dlatego zwykle nie obserwuje się objawów odstawienia i osłabienia efektu analgetycznego oksykodonu [15]. Oksykodon/nalokson zapewnia analgezję podobną do oksykodonu, z poprawą w zakresie wypróżnień [8, 16–18].

3.2. Leczenie przyczyn odwracalnych

3.2.1. Należy dążyć do wyrównania zaburzeń metabolicznych, wodno-elektrolitowych oraz innych przyczyn odwracalnych.

3.2.2. Powinno się rozważyć odstawienie lub zmniejszenie dawek leków, które mogą powodować zaparcie stolca.

3.2.3. U chorych leczonych opioidami, gdy leczenie doustnymi lekami przeczyszczającymi nie przynosi efektu, należy rozważyć podanie metylnaltreksonu.

Komentarz: Metylnaltrekson (Relistor®) stosuje się w leczeniu zaparcia stolca wywołanego opioidami w zaawansowanej fazie choroby u dorosłych chorych, gdy odpowiedź na leczenie środkami przeczyszczającymi jest niewystarczająca. Preparat jest dostępny w postaci ampułek zawierających 12 mg bromku metylnaltreksonu w objętości 0,6 ml, przeznaczonych do iniekcji podawanych drogą podskórną. Lek podaje się w dawce 8 mg u chorych z masą ciała do 61 kg lub w dawce 12 mg, jeżeli masa ciała przekracza 61 kg; podczas leczenia nie należy zwiększać dawki leku [19]. Wypróżnienie w czasie 4 godz. od podania leku następuje u 50–60% chorych (mediana 30 min) [20]. W przypadku braku efektu iniekcje można powtórzyć po 24–48 godz. lub w razie potrzeby ponownie, po dłuższym czasie. Metylnaltrekson może powodować objawy niepożądane: bóle brzucha, wzdęcia, nudności, rzadziej zawroty głowy i biegunkę, które najczęściej mają charakter łagodny lub umiarkowany i są zwykle związane z aktem defekacji [21]. Ze względu na to, że lek nie przekracza bariery krew–mózg nie obserwuje się osłabienia analgezji ani objawów odstawienia opioidów [22]. Stosowanie metylnaltreksonu jest przeciwwskazane u chorych z objawami niedrożności jelit i w ostrych schorzeniach jamy brzusznej. Należy podkreślić, że stosowanie leku jest ograniczone do chorych objętych opieką paliatywną, u których zaparcie stolca jest wywołane podawaniem opioidów, gdy leczenie doustnymi lekami przeczyszczającymi nie przynosi efektu [23–26].

3.3. Leczenie objawowe

3.3.1. W tab. 3. przedstawiono najczęściej stosowane leki przeczyszczające.

3.3.2. Stosowanie środków zwiększających objętość stolca: błonnika, otręb, metylocelulozy, nasion psyllium, można rozważyć u chorych w dobrym stanie ogólnym, którzy przyjmują znaczne ilości pokarmu i płynów drogą doustną (co najmniej 2 l na dobę) i u których nie rozpoznano zespołu anoreksja–kacheksja. Skuteczność takiego postępowania jest niewielka (w celu zwiększenia o połowę częstości wypróżnień konieczne jest spożycie 4,5-krotnie większej ilości błonnika), przy braku dostatecznej ilości płynów może dojść do utworzenia czopu i objawów niedrożności jelit. Wraz z postępem choroby pacjenci przyjmują mniej pokarmu i płynów, dlatego w medycynie paliatywnej środki te nie są zwykle zalecane [27–30].

3.3.3. Nie zaleca się również stosowania oleju rycynowego, który pobudza perystaltykę jelita cienkiego i grubego, działa gwałtownie i często powoduje bóle kurczowe w jamie brzusznej [10].

3.3.4. Postępowanie inwazyjne

3.3.4.1. Wlewy doodbytnicze.

- Wlewy doodbytnicze z soli fizjologicznej (100–200 ml) lub zawierające fosforany (enema 120–150 ml).

3.3.4.2. Ręczne wydobicie stolca.

- Zabieg bardzo bolesny i obciążający. Jeżeli jest niezbędny, powinien być przeprowadzony bardzo delikatnie, a przed zabiegiem niezbędne jest podanie analgetyków (miejscowo i systemowo) oraz leków przeciwłękowych.

3.3.5. Leczenie zaparcia stolca wywołanego opioidami wg trójstopniowej drabiny (ryc. 2.).

3.3.5.1. Ogólna zasada leczenia zaparcia stolca wywołanego opioidami polega na podawaniu leków o działaniu osmotycznym (laktuloza bądź makrogol) drogą doustną samodzielnie lub razem ze środkami pobudzającymi sploty nerwowe śluzówki jelita grubego (antranoidy lub polifenole), co stanowi pierwszy stopień terapii [4].

3.3.5.2. W przypadku braku efektu powyższego postępowania należy rozważyć leczenie doodbytnicze (czopki) [5] bądź podanie metylnaltreksonu (drugi stopień terapii) [19].

Tabela 3. Najczęściej podawane leki przeczyszczające, na podstawie [1–6], zmodyfikowano

Grupa leków	Przykłady, postać	Mechanizm działania	Dawka początkowa	Okres działania	Działania niepożądane	Przeciwwskazania
Doustne leki przeczyszczające						
Leki głównie zmiękczające stolec						
• leki osmotyczne	laktuloza (syrop)	zwiększenie ilości wody w jelitach i masy stolca	2 × 15 ml	1–2 dni	bolesne wzdęcia i kurcze brzucha, zaburzenia elektrolitowe, odwodnienie	niedrożność jelit, galaktozemia
• glikol polietylenowy	makrogol (proszek, saszetki)	zwiększa zawartość wody w stolcu, nasila ruchy propulsywne j.g. i odruch defekacji	1 saszetka dziennie	1–3 dni	bóle brzucha, nudności	niedrożność jelit i choroby zapalne jelit
• sole magnezu	siarczan magnezu (zawiesina)	zwiększają sekrecję jelitową i perystaltykę	30–45 ml	1–6 godz.	biegunka, zależna od dawki	choroby serca i niewydolność nerek
• detergenty	dokusan sodowy (kapsułki)	zwiększają penetrację wody i zmiękczają stolec	do 500 mg na dobę w dawkach podzielonych	1–3 dni	biegunka, nudności, skurcze brzucha, zmiany skórne	bóle brzucha, objawy niedrożności jelit, wrodzona nietolerancja fruktozy
• środki poślizgowe	mentoparafina (syrop)	ułatwiają przesuwanie i zmiękczają masy katowe	10–30 ml w dawkach podzielonych	1–3 dni	wyciek i podrażnienie okolicy odbytu, możliwe wystąpienie tłuszczowego zapalenia płuc	bóle brzucha, n. i w.
Leki głównie stymulujące						
• antranoidy	senes (tabletki, proszek do przygotowania roztworu) Alax (tabletki) preparat złożony	leki z tej grupy zwiększają perystaltykę jelit poprzez bezpośrednie pobudzenie zakończeń nerwowych w śluzówce j.g.	1–2 tabletki 1–2 tabletki	8–12 godz.	biegunka	bóle brzucha, niedrożność jelit, n. i w.
• polifenole	Bisacodyl (tabletki)		1–2 tabletki	6–12 godz.	bóle i skurcze brzucha, czasami biegunka	niedrożność jelit, objawy „ostrego brzucha”, znaczne odwodnienie
• pikosiarشان sodowy	Regulax (krople)		15–25 kropli	6–12 godz.	bóle i skurcze brzucha, czasami biegunka	niedrożność jelit, objawy „ostrego brzucha”, znaczne odwodnienie
Doodbytnicze leki przeczyszczające						
Leki głównie zmiękczające stolec						
• środki poślizgowe	olej arachidowy (roztwór do wlewu)	zwiększa penetrację wody i zmiękcza stolec	1 wlew	do 1 godz.	miejscowe podrażnienie	nadwrażliwość na olej arach. lub orzeszki ziemne, choroba zapalna jelit
	dokusan sodowy (roztwór do wlewu)	zwiększa penetrację wody i zmiękcza stolec	1 wlew	5–20 min	miejscowo pieczenie i ból, krótkotrwała biegunka, możliwe zaburzenie funkcji wątroby przy podawaniu innych leków przeczyszczających	guzki krwawnicze i przetoki odbytu, <i>rectocolitis</i> , krwawienie, bóle brzucha, niedrożność jelit, n. i w., choroba zapalna jelit
• leki osmotyczne	czopki glicerynowe	zwiększenie ilości wody w jelitach i masy stolca	1–2 czopki	15–60 min	miejscowe podrażnienie	rzadko reakcje nadwrażliwości

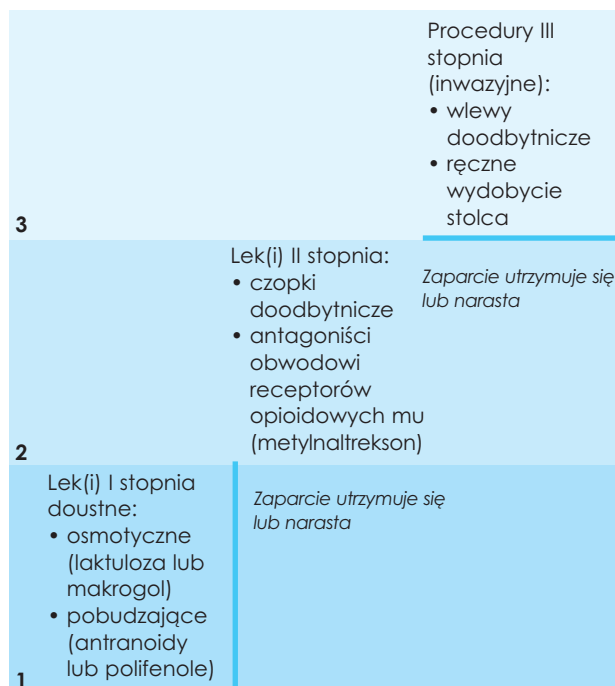
j.g. – jelito grube, wcht. – wchtanie, n. i w. – nudności i wymioty, zak. nerw. – zakończenia nerwowe

Tabela 3. cd.

Grupa leków	Przykłady, postać	Mechanizm działania	Dawka początkowa	Okres działania	Działania niepożądane	Przeciwskazania
Doodbytnicze leki przeczyszczające						
Leki głównie zmiękczające stolec						
• sole	fosforany (roztwór do wlewu)	wykazują własności osmotyczne i zwiększają usuwanie mas kałowych	1 wlew	15 min	miejscowe podrażnienie	choroby zapalne i owrzodzenie j.g., ↑ wchł. z j.g. (choroba Hirschsprunga), objawy „ostrego brzucha”, niewydolność nerek
	cytrynian sodowy (roztwór do wlewu)	zwiększa sekrecję wody do jelit i pobudza perystaltykę	1 wlew	30–60 min	zbyt częste stosowanie może wywołać biegunkę i utratę płynów	choroba zapalna jelit
Leki głównie stymulujące						
• polifenole	Bisacodyl (czopki)	zwiększa perystaltykę jelit poprzez bezpośrednie pobudzenie zak. nerw. w śluzówce j.g.	1–2 czopki	15–60 min	bóle i skurcze brzucha, biegunka, miejscowe podrażnienie	niedrożność jelit, „ostry brzuch”, przetoki, owrzodzenia i uszkodzenia śluzówki odbytu
Antagoniści obwodowi receptorów opioidowych mu	Metynaltrekson (ampułki 12 mg/0,6 ml)	blokuje receptory opioidowe mu w przewodzie pokarmowym	8–12 mg podskórnie	5–240 min	bóle i skurcze brzucha, wzdęcia, nudności	niedrożność jelit, objawy „ostrego brzucha”

j.g. – jelito grube, wchł. – wchłanianie, n. i w. – nudności i wymioty, zak. nerw. – zakończenia nerwowe

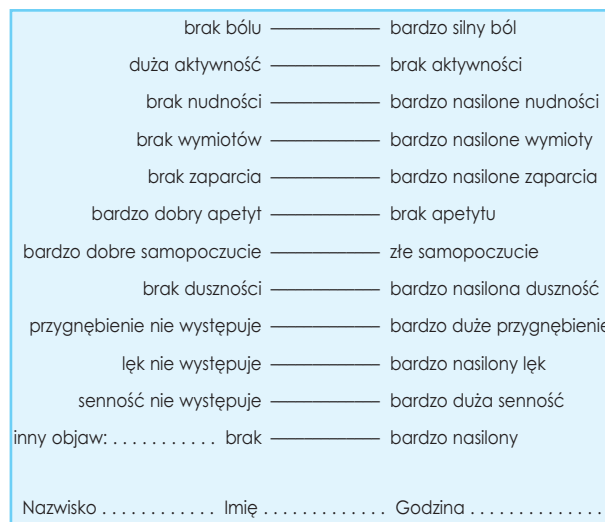
Rycina 2. Trójstopniowa drabina leczenia zaparcia stolca wywołanego podawaniem opioidów



3.3.5.3. Jeżeli leczenie jest nieskuteczne, wdrażany jest trzeci stopień terapii, czyli wykonywanie procedur inwazyjnych: wlewów doodbytniczych lub ręcznego wydobycia stolca [2].

3.3.5.4. Zaleca się łączenie leków osmotycznych i pobudzających [29, 30].

Rycina 3. Zmodyfikowana skala ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) [32]



3.3.5.5. Możliwe jest kojarzenie terapii lekami doustnymi z lekami II stopnia drabiny lub z procedurami inwazyjnymi [2].

3.3.5.6. W strategii leczenia zaparcia wywołanego opioidami należy rozważyć zamianę (rotację) opioidów, które wywołują zaparcie stolca w większym

stopniu (morfina, oksykodon, hydromorfon) na opioid o słabszym efekcie zapierającym na stolec (fentanyl, buprenorfina, metadon) [31].

3.4. Monitorowanie

3.4.1. Należy monitorować skuteczność postępowania przeciw zaparciom, zaleca się stosowanie indeksu czynności jelit (BFI) [8].

3.4.2. Leczenie zaparcia stolca jest jednym z elementów całościowej opieki nad chorym. W monitorowaniu skuteczności leczenia objawowego zaleca się stosowanie zmodyfikowanej skali ESAS (*Edmonton Symptom Assessment System*) (ryc. 3.) [32], zawierającej – w porównaniu z wersją oryginalną – dwie dodatkowe skale oceny nasilenia zaparcia stolca i wymiotów.

4. EDUKACJA CHORYCH I RODZIN (OPIEKUNÓW)

4.1. Koniecznym warunkiem skutecznego postępowania jest edukacja chorych, rodzin i opiekunów, uwzględniająca rozpoznanie, profilaktykę i leczenie [33]. Edukacja powinna obejmować chorych i opiekunów, może być przekazywana słownie i w formie ulotki, z możliwością zadawania pytań i uzyskania należytej odpowiedzi. Edukacja uwzględnia najważniejsze informacje dotyczące:

- zaparcia stolca jako objawu, który istotnie pogarsza jakość życia i powoduje znaczne cierpienie chorych,
- konsekwencji niepodejmowania leczenia zaparcia stolca,
- profilaktyki, przede wszystkim stosowania właściwej diety i prób zwiększenia aktywności ruchowej chorych,
- dokonywania oceny wypróżnień przez pacjentów i opiekunów,
- celów terapii oraz korzyści wynikających ze skutecznego leczenia zaparcia stolca,
- nefarmakologicznych metod leczenia, ze szczególnym uwzględnieniem diety,
- leczenia farmakologicznego zaparcia stolca,
- zwrócenia uwagi na możliwość wystąpienia objawów niepożądanych, które mogą być konsekwencją terapii zaparcia stolca.

PIŚMIENNICTWO

1. Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001; 182: 11S-18S.
2. Larkin P.J., Sykes N.P., Centeno C. i wsp. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med* 2008; 22: 796-807.
3. Sykes N. The pathogenesis of constipation. *J Support Oncol* 2006; 4: 213-218.
4. Sykes N. The relationship between opioid use and laxative use in terminally ill cancer patients. *Palliat Med* 1998; 12: 375-382.
5. Leppert W., Kozikowska J., Łuczak J. i wsp. Objawy ze strony układu pokarmowego u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową. *Nowa Med* 2000; 97: 18-39.
6. Dzierżanowski T., Jarosz J. Zaparcia u chorych leczonych opioidami. *Onkol Prakt Klin* 2009; 5: 47-54.
7. Slappendel R., Simpson K., Dubois D. i wsp. Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain. *Eur J Pain* 2006; 10: 209-217.
8. Meissner W., Leyendecker P., Mueller-Lissner S. i wsp. 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.
9. Benson A.B., Stein R. Diarrhea and constipation: supportive oncology management. W: *Supportive Care in Cancer Therapy*. Ettinger D.S. [red.]. Humana Press, New York 2009; str. 213-225.
10. Klaschik E., Nauck F., Ostgathe C. Constipation – modern laxative therapy. *Support Care Cancer* 2003; 11: 679-685.
11. Bruera E., Brenneis C., Michand M. i wsp. Continuous subcutaneous infusion of metoclopramide for treatment of narcotic bowel syndrome. *Cancer Treat Rep* 1987; 71: 1121-1122.
12. Kalso E. Oxycodone. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29 (5 Suppl): S47-S56.
13. Biancofiore G. Oxycodone controlled release in cancer pain management. *Therap Clin Risk Manage* 2006; 2: 228-234.
14. Liu M., Wittbrodt E. Low-dose oral naloxone reverses opioid-induced constipation and analgesia. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23: 48-53.
15. Sykes N.P. An investigation of the ability of oral naloxone to correct opioid-related constipation in patients with advanced cancer. *Palliat Med* 1996; 10: 135-144.
16. Vondrackova D., Leyendecker P., Meissner W. i wsp. 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: 1144-1154.
17. Simpson K., Leyendecker P., Hopp M. i wsp. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate to severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3503-3512.
18. Nadstawek J., Leyendecker P., Hopp M. i wsp. Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1159-1167.
19. Portenoy R.K., Thomas J., Moehl-Boathwright 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; 35: 458-468.
20. Chamberlain B.H., Cross K., Winston J.L. i wsp. Methylnaltrexone treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness. *J Pain Symptom Manage* 2009; online 26 sierpnia 2009; doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.02.234.
21. 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.
22. Slatkin N., Thomas J., Lipman A.G. i wsp. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol* 2009; 7: 39-46.
23. Becker G., Galandi D., Blum H.E. Peripherally acting opioid antagonists in the treatment of opiate-related constipation: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 547-565.
24. McNicol E.D., Boyce D., Schumann R. i wsp. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD006332.
25. McNicol E., Boyce D.B., Schumann R. i wsp. Efficacy and safety of mu-opioid antagonists in the treatment of opioid-induced

- ced bowel dysfunction: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain Med* 2008; 9: 634-659.
26. Yuan C.S. Methylantrexone mechanisms of action and side effects on opioid bowel dysfunction and of the opioid adverse effects. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 984-993.
27. Sykes N.P. Current approaches to the management of constipation. *Cancer Surv* 1994; 21: 137-146.
28. Mancini I., Bruera E. Constipation in advanced cancer patients. *Support Care Cancer* 1998; 6: 356-364.
29. Sykes N.P. Constipation and diarrhoea. W: *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Doyle D., Hanks G., Cherny N., Calman K. (red.). Oxford University Press, Oxford 2004; str. 483-496.
30. Mancini I., Bruera E. Constipation. W: *Gastrointestinal symptoms in advanced cancer patients*. Ripamonti C., Bruera E. (red.). Oxford University Press, Oxford 2004; str. 193-206.
31. Leppert W. Postępy w leczeniu farmakologicznym bólu nowotworowego analgetykami opioidowymi. *Współcz Onkol* 2009; 13: 66-73.
32. Majkowicz M., Czuszyńska Z., Leppert W. i wsp. Praktyczne wykorzystanie skali ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) w opiece paliatywnej. *Nowotwory* 1998; 48: 847-857.
33. Basta S., Anderson D.L. Mechanisms and management of constipation in the cancer patient. *J Pharmaceut Care Pain Symptom Control* 1998; 6: 21-40.

Komentarz

Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej podjęło próbę opracowania zaleceń dotyczących postępowania w najczęściej występujących zaburzeniach u chorych objętych opieką paliatywną. W celu ustalenia zaleceń dotyczących zaparcia stolca powołano Grupę Roboczą Ekspertów, do prac której zaproszono osoby na co dzień zajmujące się medycyną paliatywną i gastroenterologią. Pierwsze powstały zalecenia postępowania w przypadku zaparcia stolca, ze względu na fakt, że problem ten pozostaje w niedostatecznym stopniu oceniany i leczony.

Problem zaparcia stolca jest bardzo powszechny – wiadomo, że szczególnie często dotyczy chorych leczonych opioidami (ok. 85% przypadków) [1]. W przeciwieństwie do większości działań niepożądanych opioidów, w przypadku zaparcia stolca pojawia się niewielka tolerancja na ten efekt. Ponadto, objaw ten bywa często lekceważony przez personel medyczny, a do niedawna nie było możliwości zastosowania skutecznego leczenia przyczynowego. Niekontrolowane zaparcie stolca grozi rozwojem licznych powikłań, takich jak: wyciek płynnego stolca z odbytu (*overflow diarrhoea*), nietrzymanie moczu, dolegliwości bólowe brzucha, zaburzenia trawienia oraz wchłaniania pokarmu i leków, a nawet objawy mechanicznej niedrożności jelit (nudności i wymioty) [2]. Nasilone zaparcie stolca powoduje również niewłaściwe dawkowanie opioidów, a w konsekwencji – brak skutecznej terapii bólu i innych objawów.

W zaleceniach zwrócono uwagę na leczenie przyczyn odwracalnych. W przypadku zaparcia opioidowego zaproponowano zastosowanie metylnaltreksonu (MNTX), antagonisty receptorów opioidowych, który wykazuje wyłącznie efekt obwodowy [3]. Potwierdzono wysoką skuteczność leczenia u chorych, u których zaparcie stolca wywołane jest podawaniem opioidów również wtedy, gdy pierwsza lub pierwsze dwie dawki MNTX nie były

skuteczne. Skuteczność leku u chorych, którzy odpowiedzieli na uprzednie leczenie, szacuje się na 57–100%; w przypadku braku efektu pierwszej lub pierwszych dwóch dawek, 35% chorych odpowiada na drugą, a 26% na trzecią dawkę leku [4]. Z praktycznego punktu widzenia istotne jest, aby chorzy zostali poinformowani, że po podaniu leku we wstrzyknięciu wypróżnienie może nastąpić w krótkim czasie, co może być szczególnie istotne w przypadku pacjentów przychodzących do poradni. Metylnaltrekson jest zwykle dobrze tolerowany przez chorych, ale może też powodować takie działania niepożądane, jak bóle brzucha (28% chorych), wzdęcia (13%), nudności (11%), zawroty głowy (7%) i biegunkę (5%), najczęściej związane z aktem defekacji [5, 6].

Drugi kierunek rozwoju badań klinicznych dotyczy połączenia opioidów i antagonistów receptorów opioidowych. Do tej pory w Europie wprowadzono jeden lek z tej grupy, połączenie oksykodonu (OXY) i naloksonu (NAL) o kontrolowanym uwalnianiu [7]. Wydawałoby się to nielogiczne z punktu widzenia mechanizmu działania NAL, który oprócz efektu odwracającego zaparcie stolca wykazuje również efekt ośrodkowy, czyli powoduje osłabienie analgezji i objawy odstawienia opioidów. Okazało się, że efekt ten jest obserwowany bardzo rzadko, jeżeli NAL podawany jest drogą doustną w postaci o kontrolowanym uwalnianiu, gdyż bardzo intensywny metabolizm leku w wątrobie zapobiega dostaniu się większych ilości leku do krążenia systemowego. Ważnym elementem praktycznym jest wydolność wątroby, co zapewnia właściwy metabolizm leku i system kontrolowanego uwalniania NAL, który zapobiega efektowi wysycenia enzymów wątrobowych. Na podstawie przeprowadzonych badań ustalono, że optymalna proporcja dawek OXY do NAL w preparacie wynosi 2 : 1. Wykazano istotną poprawę w zakresie wypróżnień, porównując chorych leczonych OXY/NAL z pacjentami otrzymującymi wyłącznie OXY [8]. Obecnie lek jest w trakcie rejestracji. Należy dodać, iż przeprowadzone do tej pory badania kliniczne dotyczą głównie chorych

z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego. Kończy się rekrutacja do międzynarodowego badania klinicznego OXY/NAL, z udziałem chorych z bólem nowotworowym, w którym uczestniczy kilka polskich ośrodków (OXN 2001).

Pewne kontrowersje dotyczą stosowania różnych opioidów i ich wpływu na funkcję przewodu pokarmowego. Autorzy zaleceń zaproponowali kilka leków, które ich zdaniem w większym (dihydrokodeina, morfina, oksykodon) lub mniejszym (tramadol, fentanyl, buprenorfina) stopniu wywołują zaparcie stolca. Problem ten wymaga dalszych badań, zwłaszcza w świetle ostatnich doniesień, w których nie wykazano różnic w zakresie wpływu na czynność przewodu pokarmowego podczas stosowania opioidów drogą przezskórną (fentanyl i buprenorfina) i doustną (hydromorfon) [9]. Inny dość kontrowersyjny problem stanowi stosowanie środków zwiększających objętość stolca i włókniaka; wg zaleceń międzynarodowych nie jest ono polecane u chorych w medycynie paliatywnej, ze względu na ograniczoną skuteczność i możliwe działania niepożądane [2, 10].

Zaletą nowych sposobów leczenia zaparcia stolca wywołanego podawaniem opioidów jest niewątpliwie możliwość łączenia z tradycyjnymi metodami (doustne leki przeczyszczające, leczenie doodbytnicze). Jednoczesne zastosowanie terapii przyczynowej spowoduje prawdopodobnie rzadszą konieczność używania źle akceptowanych przez chorych metod inwazyjnych: wlewów doodbytniczych, a zwłaszcza najbardziej przykrych procedury – ręcznego wydobycia stolca. Zabieg ten musi być wykonany po wyczerpaniu wszystkich innych metod terapii zaparcia stolca i po właściwym doborze leków przeciwbólowych i sedatywnych, które skutecznie zmniejszą ból związany z wykonaniem procedury [11].

Postępowanie wobec zaparcia stolca wywołanego opioidami powinno również uwzględniać aspekty farmakoekonomiczne, ponieważ nowe leki są – ogólnie rzecz ujmując – drogie, co wskazuje na konieczność przestrzegania wskazań do ich stosowania. Trzeba jednak pamiętać, że koszt terapii niekontrolowanego zaparcia stolca może znacznie przekraczać koszty nowych metod leczenia. Nie można tutaj, oczywiście, pomijać kwestii najważniejszej, czyli kosztów ponoszonych przez samych chorych w postaci dokuczliwych objawów bądź uciążliwości terapii inwazyjnej i w konsekwencji znacznego pogorszenia jakości życia [12].

W podsumowaniu zaleceń zaproponowano schemat terapii zaparcia stolca w postaci trójstopniowej drabiny. Ponadto, poświęcono dużo miejsca przedstawieniu najczęściej stosowanych narzędzi oceny zaparcia stolca i bardziej ogólnie – monitorowania objawów u chorych w medycynie paliatyw-

nej. W odniesieniu do oceny zaparcia stolca indeks czynności jelit (*bowel function index* – BFI) wydaje się prostym narzędziem uwzględniającym nasilenie trudności wypróżniania, uczucia niepełnego wypróżniania i nasilenia zaparcia stolca [8].

W szerszym aspekcie monitorowania objawów zaproponowano stosowanie ESAS (*Edmonton Symptom Assessment System*). To proste narzędzie zostało zaadaptowane do polskich warunków przed ponad 10 laty przez Majkowicza i wsp. [13]. Obecna, zmodyfikowana wersja kwestionariusza wzbogacono o dwie skale, służące do oceny nasilenia dwóch częstszych objawów, których nie uwzględnia wersja oryginalna – wymiotów i zaparcia stolca. Kwestionariusz obejmuje obecnie dwanaście objawów: ból, aktywność, nudności, wymioty, zaparcie, aktywność, samopoczucie, duszność, przygnębienie, lęk, senność i objaw wybrany przez chorego. Choć narzędzie to koncentruje się głównie na somatycznym aspekcie opieki, może służyć do oceny jakości opieki paliatywnej dzięki zadowalającym własnościom psychometrycznym (trafności i rzetelności) i prostocie wypełniania, a także możliwości przedstawienia wyników w postaci wykresu podobnego do temperatury ciała chorych.

Zalecenia dotyczące postępowania u chorych z zaparciem stolca w medycynie paliatywnej opracowano na podstawie przeglądu piśmiennictwa i własnych doświadczeń autorów. Uwzględniono również dostępność poszczególnych leków w naszym kraju, a ostateczny kształt ustalono w oparciu o procedurę Delphi, co polegało na wyrażeniu zgodności (lub niezgodności) każdego autora z każdym punktem zaleceń. Choć postępowanie takie wydłuża nieco procedurę przygotowania zaleceń, pozwala na zwiększenie wiarygodności oraz eliminację najbardziej kontrowersyjnych poglądów.

Opracowane zalecenia stanowią ogólne zasady postępowania, które każdorazowo odnoszą się do indywidualnego chorego i powinny być dostosowane do konkretnej sytuacji klinicznej oraz preferencji pacjenta [14]. Zalecenia będą modyfikowane, z uwzględnieniem doświadczeń codziennej praktyki, jak również wyników badań eksperymentalnych i klinicznych. Celowe jest, aby jak najwięcej osób związanych z medycyną paliatywną w naszym kraju wyraziło swoją opinię na temat dokumentu, co pozwoli na opracowanie w przyszłości nowych wytycznych. Zapraszamy Czytelników *Medycyny Paliatywnej* do dyskusji.

Wojciech Leppert
Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu
e-mail: wojciechleppert@wp.pl

PIŚMIENNICTWO

1. Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001; 182: 115-185.
2. Larkin P.J., Sykes N.P., Centeno C. i wsp. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med* 2008; 22: 796-807.
3. Portenoy R.K., Thomas J., Moehl-Boathwright 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; 35: 458-468.
4. Chamberlain B.H., Cross K., Winston J.L. i wsp. Methylnaltrexone Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Advanced Illness. *J Pain Symptom Manage* 2009; doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.02.234.
5. 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.
6. Slatkin N., Thomas J., Lipman A.G. i wsp. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol* 2009; 7: 39-46.
7. Nadstawek J., Leyendecker P., Hopp M. i wsp. Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1159-1167.
8. Meissner W., Leyendecker P., Mueller-Lissner S. i wsp. 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.
9. Wirz S., Witmann M., Schenk M. i wsp. Gastrointestinal symptoms under opioid therapy: a prospective comparison of oral sustained-release hydromorphone, transdermal fentanyl, and transdermal buprenorphine. *Eur J Pain* 2009; 13: 737-743.
10. Sykes N.P. Constipation and diarrhoea. W: *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Doyle D., Hanks G., Cherny N., Calman K. (red.). Oxford University Press, Oxford 2004; 483-496.
11. Duggan A.K. The cost of constipation in morphine patients and the economic possibilities with tramadol. *Br J Med Econ* 1995; 9: 21-29.
12. Leppert W., Kozikowska J., Łuczak J. i wsp. Objawy ze strony układu pokarmowego u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową. *Nowa Med* 2000; 97: 18-39.
13. Majkowicz M., Czuszyńska Z., Leppert W. i wsp. Praktyczne wykorzystanie skali ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) w opiece paliatywnej. *Nowotwory* 1998; 48: 847-857.
14. Dzierżanowski T., Jarosz J. Zaparcia u chorych leczonych opioidami. *Onkol Prakt Klin* 2009; 5: 47-54.