

Ocena dostępnych narzędzi diagnostycznych zaparcia stolca u pacjentów objętych opieką paliatywną

The assessment of the diagnostic tools for constipation in palliative care patients

Tomasz Dzierżanowski¹, Aleksandra Ciałkowska-Rysz², Jerzy Jarosz³

¹Hospicjum Onkologiczne FHO w Warszawie

²Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³Zakład Medycyny Paliatywnej, Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie

Streszczenie

Zaparcie stolca, choć należy do najczęstszych objawów zgłaszanych przez pacjentów objętych opieką paliatywną, stwarza problem diagnostyczny i terapeutyczny. Główną przyczyną trudności jest wieloczynnikowa etiologia, lecz również brak wystandaryzowanych narzędzi diagnostycznych i monitorujących skuteczność leczenia. Zalecenie stosowania takich narzędzi znajduje się w aktualnych wytycznych Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej.

Celem pracy była ocena wiarygodności i przydatności dostępnych narzędzi diagnostycznych i monitorujących zaparcia stolca w populacji pacjentów objętych opieką paliatywną w codziennej praktyce. Dodatkowym celem jest ocena rozkładu stosowanych dawek leków opioidowych i ustalenie definicji dużych i małych dawek opioidów, aby umożliwić dalsze badanie związków pomiędzy stosowaniem leków opioidowych a częstością występowania zaparć. Badanie polegało na wypełnieniu *Kwestionariusza oceny funkcji jelit (KOFJ)*, pilotażowego narzędzia wdrożonego w celu rutynowej diagnostyki i monitorowania leczenia zaparć, u wszystkich pacjentów objętych opieką paliatywną. Narzędzie to obejmowało pytania o objawy obiektywne zaparcia, jak również dostępne skale BFI i PAC-SYM. Grupa badanych chorych obejmowała 232 pacjentów objętych opieką paliatywną domową (poradnia medycyny paliatywnej, hospicjum domowe) i stacjonarną (oddział medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarne). Analizie poddano 196 kwestionariuszy. Wykazano związek liniowy z obiektywnymi kryteriami zaparcia oraz wysokie stopnie wypełnienia dla pytań skali BFI. W przypadku PAC-SYM taki związek został wykazany jedynie dla indeksu całkowitego oraz dla pytania o zbyt twarde stolce. Rozkład dawek leków opioidowych w badanej populacji w przeliczeniu na ekwiwalentną dawkę morfiny jest prawoskośny, z zaznaczonymi dwoma podgrupami z medianą 90 mg/dobę oraz wyraźnym obniżeniem w zakresie dawek 90–120 mg/dobę.

Wnioski: BFI oraz PAC-SYM są dobrze skorelowane z częstością wypróżnień oraz odznaczają się wzajemną zależnością liniową, ale ze względu na rozbudowaną strukturę oraz nieużyteczność niektórych pytań mogą jednak być nieprzydatne w codziennej praktyce. Rutynowym pytaniem powinno być pytanie o częstość wypróżnień w ciągu ostatnich 7 dni oraz o trudność wypróżnienia i oddawanie twardych stolców, najlepiej z zastosowaniem prostszej skali.

Słowa kluczowe: zaparcie stolca, opioidy.

Abstract

Constipation, although it is the most frequent symptoms in palliative care patients, remains diagnostic and therapeutic problem. The main difficulty derives from its multifactorial etiology, as well as in shortness of standardized diagnostic and treatment monitoring tools. Using such tools is recommended by the Polish Society for Palliative Medicine. The aim of this study was the assessment of reliability and usefulness of available constipation diagnostic and monitoring tools in routine palliative practice. The additional goal was establishing definitions of small and large opioid doses, as to enable further investigating the correlation with frequency of constipation. The study consisted in filling out Bowel Function Assessment Questionnaire (BFAQ), the pilot tool implemented in routing diagnosing and monitoring of constipation in patients. The tool consisted of

questions on the objective symptoms of constipation, as well as the available BFI and PAC-SYM scales. The sample contained 232 patients in home and ambulatory care as well as in the hospice and palliative care ward. 196 questionnaires were included in the analysis. The linear correlation was revealed between the objective symptoms of constipation and BFI questions, at high rates of completion. For PAC-SYM, only for the total index and the question about hard stools, such correlation was proved. The opioid doses distribution, as equianalgetic morphine dose, appeared right-sloped with median at 90 mg/day, and with distinct gap between 90 and 1200 mg/day doses.

Conclusions: BFI and PAC-SYM appeared well correlated with frequency of bowel movements and are linearly correlated with each other, however due to their complexity and uselessness of some questions, they may not be useful in routine practice. The routine questions should be about the number of bowel movements in the last 7 days, difficulty of bowel movements and hard stools, using simplified scale.

Key words: constipation, opioids.

Adres do korespondencji:

Tomasz Dzierżanowski, Hospicjum Onkologiczne FHO w Warszawie, ul. Pileckiego 105, 02-781 Warszawa, tel. +48 601 334 001, e-mail: praktyka@adiutus.pl

WPROWADZENIE

Zaparcie stolca oznacza 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], i należy do najczęstszych objawów występujących u pacjentów objętych opieką paliatywną oraz u pacjentów w podeszłym wieku w opiece długoterminowej [2, 3]. Ma złożone, wieloczynnikowe podłoże etiologiczne i najczęściej wynika z wielu przyczyn występujących jednocześnie [4]. Przyczyny behawioralne, szczególnie związane z unieruchomieniem i zniedołężnieniem pacjenta oraz niedostatecznym przyjmowaniem płynów i pokarmów, wydają się najistotniejsze w procesie wywoływania i nasilania zaparć. Jednakże nie jest jeszcze oceniona waga poszczególnych czynników środowiskowych, chociaż są one uwzględniane w konstruowaniu narzędzi oceniających ryzyko wystąpienia zaparć [5]. Drugą grupę najczęstszych przyczyn, współlistniejących z czynnikami behawioralnymi, stanowią czynniki jatrogenne, związane z procedurami medycznymi i stosowanymi lekami. Wśród nich na pierwszym miejscu należy wymienić opioidowe leki przeciwbólowe [3, 6]. Częstość zaparć wywołanych opioidami (*opioid-induced constipation* – OIC) wynosi 70–90% i jest przedmiotem licznych badań obserwacyjnych [7]. Ze względu na częstość występowania zaparć po stosowaniu opioidów oraz na fakt, że zaparcia te trudno poddają się leczeniu, zaleca się stosowanie profilaktyki, w tym polegającej na równoczesnym podawaniu leku prokinetycznego oraz standardowych leków przeczyszczających [1]. Pomimo wdrożenia takiej profilaktyki

u kilku procent pacjentów występują zaparcia obniżające jakość życia. Wówczas możliwe jest postępowanie interwencyjne – wlewki doodbytnicze, a także bolesne i obciążające pacjenta oraz obarczone ryzykiem ręczne wydobycie stolca. Dostępne jest również leczenie przyczynowe, polegające na podaniu podskórnym selektywnie obwodowego antagonisty opioidowego, metylonaltreksonu.

Powyższe wytyczne postępowania znalazły miejsce również w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej z 2009 r. [1]. Są one niewątpliwie przełomowym wydarzeniem, ponieważ po raz pierwszy w sposób uporządkowany zebrano dostępną wiedzę i opracowano rekomendacje postępowania wobec zaparcia stolca u pacjentów objętych opieką paliatywną. Zalecenia te mają słabą siłę wg systemu GRADE, ponieważ w większości powstały na podstawie uzgodnionej opinii ekspertów lub badań retrospektywnych. Wynika to z braku dobrej jakości danych pochodzących z badań z randomizacją oraz dużych badań obserwacyjnych.

CELE

Celem badania jest:

- ocena wiarygodności i przydatności dostępnych narzędzi diagnostycznych i monitorujących zaparcia stolca w populacji pacjentów objętych opieką paliatywną w codziennej praktyce,
- ocena rozkładu stosowanych dawek leków opioidowych.

W wyniku przeprowadzenia tego badania mają być wskazane narzędzia diagnostyczne najbardziej przydatne w rozpoznawaniu zaparcia u pacjentów objętych opieką paliatywną oraz takie, które mogły-

by być wykorzystane w następnych etapach badania, mających na celu ustalenie siły związków pomiędzy poszczególnymi czynnikami ryzyka a częstością i nasileniem zaparcia.

METODY

Źródło danych

Badanie polega na wypełnieniu *Kwestionariusza oceny funkcji jelit (KOFJ)*, pilotażowego narzędzia wdrożonego w celu rutynowej diagnostyki i monitorowania leczenia zaparcia. *Kwestionariusz oceny funkcji jelit* stanowi rozbudowany kwestionariusz podzielony na grupy pól, jak w tabeli 1. Oceniający, stosując KOFJ, miał zalecenie pełnego wypełnienia wszystkich pól, ale w sytuacji niemożności uzyskania odpowiedzi od pacjenta, wątpliwości lub rzetelnej oceny badający powinien był odstąpić od wypełniania pól.

Oceniający zgłaszali swoje uwagi co do trudności uzyskania poszczególnych informacji lub oceny.

Kwestionariusz oceny funkcji jelit został wdrożony w trzech ośrodkach: Hospicjum Onkologicznym FHO w Warszawie, Zakładzie Medycyny Paliatywnej Instytutu Onkologii w Warszawie oraz Pracowni Medycyny Paliatywnej Łódzkiego Uniwersytetu Medycznego i Hospicjum Domowym NZOZ przy Stowarzyszeniu Hospicjum Łódzkie. *Kwestionariusz* wypełniał przeszkolony lekarz lub pielęgniarka. Zebrano obserwacje w czterech podgrupach populacyjnych: opieka domowa (hospicjum domowe), poradnia leczenia bólu/medycyny paliatywnej, hospicjum stacjonarne i oddział opieki paliatywnej.

Kryteria włączenia

Kwestionariusz oceny funkcji jelit był wypełniany u wszystkich pacjentów objętych opieką paliatywną w danym okresie, niezależnie od rozpoznania:

- w pierwszym dniu objęcia opieką,
- w trakcie każdej wizyty (poradnia),
- w trakcie kolejnych dni opieki, jeśli wymagane było monitorowanie stosowanego leczenia.

Nie wypełniano KOFJ u pacjentów w stanie bardzo ciężkim oraz agonalnym. Do analizy przyjęto wyłącznie pierwszy wypełniony kwestionariusz dla danego pacjenta.

Oceny i wypełnienia kwestionariusza dokonywały przeszkolone osoby.

Subiektywne skale oceny zaparcia

Zgodnie z przyjętą definicją, zaparcie stolca można rozpoznać na podstawie parametru obiektywne-

Tabela 1. Elementy *Kwestionariusza oceny funkcji jelit*

1. Dane przeprowadzającego badanie
2. Dane pacjenta
a) wiek
b) płeć
c) rozpoznanie podstawowe ICD-10
d) prawdopodobna waga (kg)
e) data badania
f) dzień opieki (numer lub w przypadku kolejnych wizyt: R)
g) miejsce opieki (opieka domowa, poradnia, hospicjum stacjonarne)
h) przyjmowana chemioterapia
i) czas od przyjętej radioterapii
3. Obiektywne miary wypróżnienia
a) czas od ostatniego wypróżnienia (dni)
b) liczba wypróżnień w ciągu ostatnich 7 dni (dni z wypróżnieniem)
4. Indeks czynności jelit (<i>Bowel Function Index – BFI</i>) w ciągu ostatnich 7 dni (ocena według pacjenta w skali numerycznej 0–10; 0 – brak trudności, 10 – skrajna trudność/ciężkość)
a) trudność wypróżnienia
b) poczucie niepełnego wypróżnienia
c) ocena pacjenta ciężkości zaparcia
5. Objawy towarzyszące (PAC-SYM) w ciągu ostatnich 7 dni (według tabeli 3.)
6. Czynniki obciążające w ciągu ostatnich 7 dni
a) unieruchomienie/pozostawanie w łóżku (% czasu aktywności dziennej)
b) niedostateczne przyjmowanie płynów (w skali Likerta 0–4)
c) niedostateczne przyjmowanie pokarmów (w skali Likerta 0–4)
d) niedostateczne warunki zachowania intymności podczas defekacji (w skali Likerta 0–4)
e) brak samodzielności / uzależnienie od opiekunów (w skali Likerta 0–4)
7. Ocena ogólnej sprawności wg Karnofsky'ego (w skali 0–100)
8. Opioidy stosowane w ciągu ostatnich 7 dni
a) nazwa międzynarodowa
b) dawka
9. Profilaktyka i leczenie zaparcia w ciągu ostatnich 7 dni
a) rodzaj preparatu (zalecenia dietetyczne, doustny lek przeczyszczający, czopki, wlewka, metylonal-trekson, ręczne wydobycie stolca)
10. Inne leki

go – liczby wypróżnień na tydzień, oraz parametru subiektywnego – oceny natężenia objawów związanych z wypróżnieniem wg pacjenta. *Kwestionariusz oceny funkcji jelit* obejmuje rejestrację miary obiektywnej oraz dwa dostępne narzędzia diagnostyczne: indeks czynności jelit (*Bowel Function Index – BFI*) [8] oraz ocenę pacjenta objawów zaparcia (*The Patient Assessment of Constipation Symptoms – PAC-SYM*) [9].

Indeks czynności jelit to proste narzędzie diagnostyczne (prawa patentowe należą do firmy

Mundipharma) składające się z trzech pytań ocenianych przez pacjenta w numerycznej skali analogowej (NAS) 0–100. Do celów badania przyjęto numeryczną skalę werbalną (*numeric verbal scale – NVS*) 0–10.

The Patient Assessment of Constipation Symptoms to 12-punktowy kwestionariusz ocen objawów zaparcia, ocenianych w 5-stopniowej skali Likerta (tab. 2.). Dla potrzeb badania przyjęto okres ostatnich 7 dni, zamiast 14 dni, jak w oryginalnym narzędziu. W ten sposób wszystkie pytania odnoszą się w sposób jednolity do ostatnich 7 dni przed dniem oceny. Prawa patentowe PAC-SYM należą do firmy Johnson & Johnson. Oceny trafności tego kwestionariusza dokonano na populacji pacjentów leczonych opioidami z powodu przewlekłego bólu okolicy krzyżowej i nie był on walidowany w populacji pacjentów objętych opieką paliatywną.

Współczynnik zgodności wewnętrznej α -Cronbacha dla obydwu skal wyniósł $> 0,7$. Niewątpliwie są więc dobrymi narzędziami do monitorowania badań klinicznych, natomiast nie ma oceny przydatności tych narzędzi w codziennej praktyce. Postanowiono sprawdzić stopień kompletności tych kwestionariuszy oraz związek pomiędzy poszczególnymi pytaniami obydwu skal a miarą obiektywną, jaką jest liczba wypróżnień na tydzień.

Przyjęte definicje i założenia

Zaparcie – zmniejszona częstość wypróżnień (poniżej 3 na tydzień) lub zgłaszane przez pacjenta

Tabela 2. Kwestionariusz oceny ciężkości zaparć PAC-SYM. Jak ciężkie były następujące objawy w ciągu ostatnich 7 dni? (0 = brak objawu, 1 = łagodny, 2 = umiarkowany, 3 = ciężki, 4 = bardzo ciężki). Pytania podzielone na domeny: objawy brzuszne (ABD), odbytnicze (REC) oraz związane ze stolcem (STO)

ABD	1. Dyskomfort w brzuchu 2. Ból brzucha 3. Wzdęcia brzucha 4. Bolesne wypróżnienia
REC	1. Uczucie ściskania w brzuchu 2. Pieczenie odbytu podczas wypróżnienia lub po nim 3. Krwawienie lub wysięk podczas wypróżnienia lub po nim
STO	1. Niezupełne wypróżnienie, tak jakby „nieukończony” 2. Zbyt twarde stolec 3. Zbyt mało stolca 4. Napinanie się i wysiłek w celu wypróżnienia 5. Uczucie parcia na stolec bez wypróżnienia („falszywy alarm”)

objawy, takie jak: trudności w oddawaniu stolca, oddawanie twardego stolca, oddawanie stolca z wysiłkiem, poczucie niepełnego wypróżnienia. Definicja ta została przyjęta w zaleceniach PTMP i oddaje sens definicji występujących w rekomendacjach towarzystw międzynarodowych. Przyjęto za istotne nasilenie objawu wartość powyżej 4 w skali 0–10 oraz powyżej 1 w skali 0–4.

Częstość zaparć – odsetek pacjentów z rozpoznany zaparciem w populacji badanej.

Nasilenie zaparć – ocena ciężkości zaparcia mierzona miarą obiektywną (liczbą wypróżnień na tydzień) lub subiektywną (oceną w skali BFI, PAC-SYM lub poszczególnymi objawami).

Sposób przeliczania dawek równoważnych opioidów przedstawiono w tabeli 3.

Analiza statystyczna

Badane parametry poddano analizie opisowej. Siłę liniowej zależności pomiędzy parametrami

Tabela 3. Ekwianalgetyczne dawki opioidów

Lek	Dawka leku	Dawka doustnej morfiny
tramadol p.o./s.c.	100 mg	15 mg
kodeina	60 mg	10 mg
dihydrokodeina	60 mg	10 mg
morfina krótko działająca p.o.	10 mg	10 mg
morfina długo działająca p.o.	10 mg	10 mg
morfina s.c. (Morphini Sulfas)	10 mg	30 mg
fentanyl plastry	pierwsze 25 µg/godz. każde następne 25 µg/godz.	90 mg 60 mg
fentanyl krótko działający	100 µg	10 mg
buprenorfina plastry	35 µg/godz.	60 mg
buprenorfina	0,2 mg	15 mg
oksykodon p.o. (OxyContin)	10 mg	20 mg
oksykodon/nalokson (Targin)	10 mg oksykodonu	20 mg
metadon	dawka metadonu na dobę	stosunek dawki morfiny p.o. do dawki metadonu
	< 100 mg	3 : 1
	101–300 mg	5 : 1
	301–600 mg	10 : 1
	601–800 mg	12 : 1
	801–1000 mg	15 : 1
	> 1001 mg	20 : 1

o charakterze ciągłym zbadano za pomocą korelacji Pearsona.

Obliczenia wykonano w programie Statistica 9 oraz Excel 2007.

WYNIKI

Spośród 232 zebranych kwestionariuszy do analizy przyjęto wyłącznie pierwszy wypełniony dla każdego pacjenta (bez powtórzeń). Z analizy wykluczono:

- 29 kwestionariuszy prawidłowo wypełnionych przez dwóch oceniających, z powodu wypełniania ich wybiórczo, wyłącznie u pacjentów z częstością wypróżnień 0–1 na tydzień; włączenie tych kwestionariuszy miałyby wpływ na ocenę częstości i nasilenia zaparcć,
- 6 kwestionariuszy wypełnionych nieprawidłowo (dane wewnętrznie sprzeczne) oraz wypełnionych prawidłowo dwukrotnie u tego samego pacjenta,
- 1 kwestionariusz wypełniony (częściowo) dla pacjenta z wyłonionym sztucznym odbytem.

Uzyskano w ten sposób 196 kwestionariuszy.

Struktura badanej grupy

Strukturę badanej grupy przedstawiono w tabeli 4. Do analizy włączono 99 kobiet i 97 mężczyzn, w wieku średnio 68 lat (95% CI: 66–70). Wykazano istnienie istotnych statystycznie różnic pomiędzy wiekiem pacjentów poddawanych różnej formie opieki paliatywnej ($p < 0,0001$). Pacjenci leczeni w poradni (średnio 61 lat; odchylenie standardowe 11,6) byli młodsi w sposób istotny statystycznie od pacjentów z hospicjum stacjonarnego (średnio 72 lat; odchylenie standardowe 11,6) oraz opieki domowej (średnio 70 lat; odchylenie standardowe 13,3), odpowiednio $p < 0,0001$ oraz $p = 0,0042$. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy średnim wiekiem pacjentów leczonych ambulatoryjnie i hospitalizowanych na oddziale medycyny paliatywnej (średnio 60 lat; odchylenie standardowe 8,5, $p = 0,79$), podobnie jak pomiędzy średnim wiekiem pacjentów objętych opieką domową i leczonych w hospicjum stacjonarnym ($p = 0,33$). Zakres 26–94 lat.

Podobnie stopień ogólnej sprawności, w skali Karnofsky'ego, pacjentów objętych badaniem różnił się istotnie statystycznie pomiędzy podgrupami ($p < 0,0001$). Stopień ten jest zależny przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby oraz od wieku pacjenta. Najwyższy stopień, zgodnie z oczekiwaniami, odnotowano u pacjentów zgłaszających się do poradni (średnio 74; odchylenie standardowe 11,0). Był on wyższy w sposób istotny statystycznie

od stopnia ogólnej sprawności pacjentów hospitalizowanych okresowo na oddziale medycyny paliatywnej (średnio 62; odchylenie standardowe 13,4, $p = 0,00018$). Najniższy stopień ogólnej sprawności charakteryzował pacjentów z hospicjum stacjonarnego oraz pacjentów opieki domowej, z uwagi na zaawansowanie procesu chorobowego (odpowiednio: średnio 44; odchylenie standardowe 14,9 oraz 50; odchylenie standardowe 12,5, $p = 0,04$).

Ocena przydatności dostępnych narzędzi diagnostycznych

Odsetek pacjentów, którzy odpowiedzieli na pytania kwestionariusza KOFJ, przedstawiono w tabeli 5.

Wszyscy pacjenci mieli wypełnione pola miar obiektywnych: liczby dni od ostatniego wypróżnienia oraz liczby dni z wypróżnieniem w ciągu ostatnich 7 dni. Nie sprawiało trudności ustalenie dokładnej liczby wypróżnień, jeżeli była ona niższa od 4, natomiast pojawiała się trudność w ustaleniu dokładnej liczby wypróżnień, gdy wartość ta przekraczała 4. Wielu pacjentów określało taką częstość wypróżnień jako „prawie codziennie” i doprecyzowanie wymagało dodatkowego wysiłku.

Odsetek udzielonych odpowiedzi na pytania w kwestionariuszu BFI przekroczył 96%, przy czym na wszystkie trzy pytania odpowiedziało 93,4%. Jest to wynik zaskakująco dobry, biorąc pod uwagę, że część pacjentów, szczególnie o niższym stopniu sprawności ogólnej oraz w zaawansowanym wieku, nie mogła wyrazić samodzielnie odpowiedzi lub nie rozumiała pytania. Największą trudność sprawiło pytanie trzecie: *W ciągu ostatnich 7 dni, jak oceniliby Pan swoje zaparcie w skali od 0 do 10, gdzie 0 oznacza „brak zaparcia”, a 10 – „skrajnie ciężkie”?* Dla pacjentów było ono zwykle równoważne z pytaniem pierwszym o trudność wypróżnienia. Z kolei pytanie drugie, o nasilenie objawu niepełnego wypróżnienia, uzyskiwało z reguły niższe wartości. Niemniej jednak wszystkie trzy pytania wykazywały liniową zależność z wynikiem całkowitym, a współczynnik korelacji Pearsona wyniósł powyżej 0,87 ($p < 0,0001$), podobnie do wartości referencyjnych [8]. Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli 6.

Odsetek udzielonych odpowiedzi na pytania w kwestionariuszu PAC-SYM wyniósł 91,8–98,5, a kompletnych odpowiedzi udzieliło 90,3% pacjentów. Podobnie jak w przypadku kwestionariusza BFI, szczególne trudności w udzieleniu odpowiedzi napotkali pacjenci w podeszłym wieku. Łatwiejsza w percepcji okazała się skala Likerta w stosunku do skali NVS 0–10. Dla wszystkich pytań wykazano liniową zależność ($p < 0,0001$) z ich domenami oraz z całkowitym wynikiem punktacji PAC-SYM, jednak istnieje istotna różnica pomiędzy średnimi war-

Tabela 4. Struktura badanej populacji

	n					[%]				
	opieka domowa	hospicjum stacjonarne	oddział medycyny paliatywnej	poradnia	suma	opieka domowa	hospicjum stacjonarne	oddział medycyny paliatywnej	poradnia	suma
pleć										
K	15	58	7	19	99	48	57	29	48	51
M	16	43	17	21	97	52	43	71	53	49
wiek [lata]										
< 55	1	8	7	12	28	3	8	29	30	14
55–64	10	21	10	13	54	32	21	42	33	28
65–74	7	20	5	8	40	23	20	21	20	20
> 74	13	52	2	7	74	42	51	8	18	38
średnia	70	72	60	61	68					
SD	13,3	11,6	8,5	11,6	12,6					
ocena ogólna sprawności wg Karnofsky'ego										
20–40	14	45	2	2	63	45	45	8	5	32
50–60	14	49	11	3	77	45	49	46	8	39
70–90	3	3	11	35	52	10	3	46	88	27
BD		4			4	0	4	0	0	2
średnia	50	44	62	74	53					
SD	12,5	14,9	13,4	11,0	18,2					
rozpoznanie główne										
C00-C14 wargi, jamy ustnej i gardła		7	2	2	11	0	7	8	5	6
C15-C26 narządów trawiennych	2	16	1	4	23	6	16	4	10	12
C30-C39 układu oddechowego i narządów klatki piersiowej	11	31	12	5	59	35	31	50	13	30
C40-C49 kości, chrząstki, skóry, tkanek miękkich	4	3		4	11	13	3	0	10	6
C50 sutka	5	7	3	7	22	16	7	13	18	11
C51-C68 narządów płciowych i układu moczowego	3	21	3	13	40	10	21	13	33	20
C69-C90 OUN i pozostałe	3	15	3	4	25	10	15	13	10	13
inne i nie- określone	3	1		1	5	10	1	0	3	3
suma	31	101	24	40	196	100	100	100	100	100

tościami dla poszczególnych pytań (tab. 7.). Wyniki zbliżone z uzyskanymi w badaniu walidacji tego narzędzia u pacjentów z przewlekłym bólem okolicy krzyżowej leczonych opioidami, z wyjątkiem dwóch objawów odbytniczych (pieczenie i krwawienie), dla których uzyskano wartości współczynnika korelacji znacznie niższe (odpowiednio 0,39 i 0,32) w porównaniu z wartościami referencyjnymi (odpowiednio 0,60 i 0,47) [9], niemniej i w tym przypadku uzyskano istotność statystyczną ($p < 0,0001$).

Indeksy BFI oraz PAC-SYM są wzajemnie silnie skorelowane (ryc. 1.), a współczynnik korelacji Pearsona wynosi 0,78 ($p < 0,0001$). Zgodnie z oczekiwaniami, pytanie drugie BFI („Poczucie niepełnego wypróżnienia”) najsilniej korelowało z objawem PAC-SYM „niepełne wypróżnienie”, spośród wszystkich pytań (0,67, $p < 0,0001$).

Korelacja pomiędzy obiektywnymi objawami zaparcia a wartościami skal subiektywnych

W celu weryfikacji znaczenia poszczególnych pytań skal BFI oraz PAC-SYM w diagnostyce zaparcia stolca sprawdzono związek pomiędzy wartościami odpowiedzi na te pytania a liczbą wypróżnień na tydzień, będącą obiektywnym objawem zaparcia (tab. 8.). Wszystkie trzy pytania z kwestio-

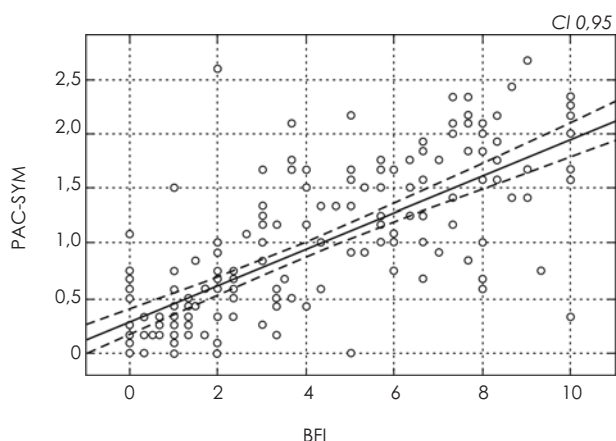
nariusza BFI oraz sam indeks BFI uzyskały wartości współczynnika korelacji Pearsona istotne statystycznie ($p < 0,0001$), a dwa z nich osiągnęły wartości najwyższe: pierwsze o nasileniu trudności wypróżnienia (-0,56) i trzecie o ocenę nasilenia zaparcia (-0,54). Podobnie dla tych pytań wykazano związek liniowy z liczbą dni od ostatniego wypróżnienia ($p < 0,0001$).

Tylko dla jednego pytania z kwestionariusza PAC-SYM, o zbyt twarde stolce, wykazano związek liniowy

Tabela 5. Kompletność pól kwestionariusza KOFJ

Miary obiektywne		Odpowiedzi [%]
	ostanie wypróżnienie	100,0
	liczba wypróżnień	100,0
BFI	1. Trudność wypróżnienia	99,0
	2. Poczucie niepełnego	96,4
	3. Ocena ciężkości	96,4
	kompletność kwestionariusza	93,4
PAC-SYM	1. Dyskomfort	98,5
	2. Bóle	96,4
	3. Wzdęcia	98,5
	4. Skurcze	96,9
	5. Bolesne	96,4
	6. Pieczenie	96,4
	7. Krwawienie	95,9
	8. Niepełne	96,4
	9. Zbyt twarde	96,4
	10. Zbyt miękkie	96,4
	11. Napinanie się	95,9
	12. „Fatszywy alarm”	91,8
	kompletność kwestionariusza	90,3
Czynniki ryzyka	unieruchomienie	98,0
	niedostateczne płyny	99,5
	niedostateczne pokarmy	99,5
	niedostateczne warunki	99,0
	brak samodzielności	100,0
Ocena sprawności w skali Karnofsky'ego		98,0

Ryc. 1. Związek pomiędzy wartością indeksu BFI a PAC-SYM



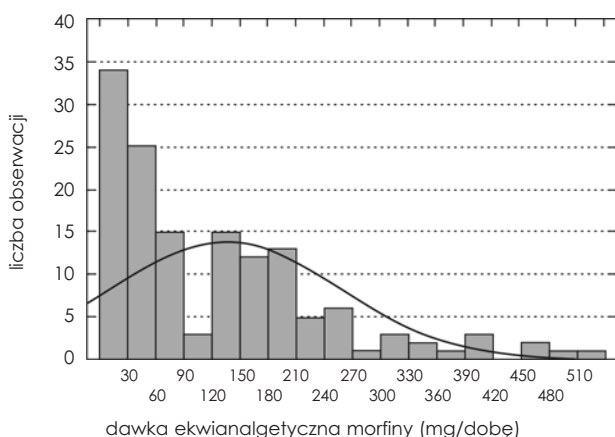
Wykres rozrzutu: BFI vs PAC-SYM (BD usuwano przypadki PAC-SYM = 0,28490 + 0,16561*BFI
Korelacja: $r = 0,73974$

Tabela 6. Analiza zgodności kwestionariusza BFI

	Średnia	95% CI	Współczynnik korelacji względem BFI	p
1. Trudność wypróżnienia	4,3	3,8–4,7	0,95	< 0,0001
2. Poczucie niepełnego	2,9	2,5–3,4	0,87	< 0,0001
3. Ocena ciężkości	4,0	3,5–4,6	0,96	< 0,0001
BFI	3,7	3,5–3,9	1,00	

Tabela 7. Analiza zgodności kwestionariusza PAC-SYM

	Średnia	95% CI	Współczynnik korelacji Pearsona ($p < 0,0001$)			
			ABD	REC	STO	PAC-SYM
1. Dyskomfort	1,1	0,9–1,3	0,84			0,69
2. Bóle	0,8	0,6–0,9	0,70			0,56
3. Wzdęcia	1,1	0,9–1,2	0,75			0,54
4. Skurcze	0,6	0,5–0,7	0,73			0,51
ABD	0,9	0,8–1,0				0,77
5. Bolesne	0,9	0,7–1,0		0,86		0,52
6. Pieczenie	0,4	0,2–0,5		0,74		0,39
7. Krwawienie	0,1	0,1–0,2		0,60		0,32
REC	0,5	0,4–0,5				0,57
8. Niepełne	1,3	1,1–1,5			0,72	0,73
9. Zbyt twarde	1,4	1,2–1,6			0,80	0,71
10. Zbyt małe	1,3	1,1–1,5			0,77	0,70
11. Napinanie się	1,5	1,3–1,7			0,84	0,76
12. Uczucie konieczności	0,8	0,6–1,0			0,72	0,63
STO	1,2	1,1–1,4				0,92
PAC-SYM	0,9	0,8–1,0				0,92

Ryc. 2. Histogram rozkładu dobowej dawki leków opioidowych ($n = 142$)

z liczbą wypróżnień na tydzień z zakładanym stopniem istotności statystycznej ($-0,43$, $p < 0,0001$). Odpowiedzi na pozostałe pytania były słabo skorelowane z liczbą wypróżnień na tydzień lub związek ten jest niepewny, natomiast aż dla 5 spośród 12 objawów ocenianych w PAC-SYM (w tym dla wszystkich odbytnicznych) nie wykazano liniowego związku z częstością wypróżnień (ból, skurcze, bolesne oddawanie stolca, pieczenie i krwawienie). Korelacja dla indeksu PAC-SYM wyniosła $-0,34$ ($p < 0,0001$).

Ocena rozkładu stosowanych dawek leków opioidowych

Opioidowe leki przeciwbólowe zastosowano u 142 osób (72,4%) ze 196 badanych w dawkach 5–700 mg

w przeliczeniu na dobową dawkę ekwianalgetyczną morfiny. Rozkład stosowanych dawek jest prawoskośny (skośność 1,55) z zaznaczonymi dwoma podgrupami, z wyraźnym obniżeniem w zakresie dawek 90–120 mg/dobę (ryc. 2.). Mediana wynosi 90 mg/dobę, a wartości dolnego i górnego kwartyla wynoszą odpowiednio 35 i 200 mg/dobę. Biorąc pod uwagę kształt histogramu oraz wyżej wymienione średnie, można przyjąć jako dawki niskie wartości do 120 mg/dobę, a jako dawki wysokie – powyżej 120 mg/dobę w przeliczeniu na ekwianalgetyczną dawkę morfiny.

OMÓWIENIE

W celu wdrożenia zaleceń PTMP [1], w szczególności w zakresie monitorowania skuteczności postępowania, oraz optymalizacji postępowania diagnostycznego, profilaktycznego i leczniczego w trzech ośrodkach wdrożono KOFJ. Projekt podzielono na kilka etapów:

1. Badanie obserwacyjne mające na celu walidację KOFJ, ocenę populacji, dostępnych narzędzi diagnostycznych i stosowanych dawek leków opioidowych.
2. Badanie retrospektywne wpływu czynników środowiskowych i behawioralnych na częstość i nasilenie zaparcia stolca, na podstawie danych zebranych za pomocą KOFJ.
3. Badanie prospektywne wpływu wysokości dawki leków opioidowych na skuteczność zastosowania antagonisty opioidowego u pacjentów z zaparciem stolca w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej.

Tabela 8. Korelacja pomiędzy objawami obiektywnymi i subiektywnymi (BFI, PAC-SYM) zaparcia stolca (współczynnik korelacji Pearsona)

	Ostatnie wypróżnienie [dni]	p	Liczba wypróżnień [dni]	p
ostatnie wypróżnienie	1,00		-0,68	< 0,0001
liczba wypróżnień	-0,68	< 0,0001	1,00	
Kwestionariusz BFI				
1. Trudność wypróżnienia	0,48	< 0,0001	-0,56	< 0,0001
2. Poczucie niepełnego	0,34	< 0,0001	-0,32	< 0,0001
3. Ocena ciężkości	0,48	< 0,0001	-0,54	< 0,0001
BFI	0,47	< 0,0001	-0,52	< 0,0001
Kwestionariusz PAC-SYM				
dyskomfort	0,33	< 0,0001	-0,26	0,0006
bóle	0,07	0,3703	0,01	0,8968
wzdęcia	0,18	0,0195	-0,21	0,0071
skurcze	0,02	0,7602	-0,03	0,7034
ABD	0,21	0,0054	-0,18	0,0192
bolesne	0,05	0,5208	-0,16	0,0348
pieczenie	0,05	0,4897	-0,09	0,2717
krwawienie	0,03	0,7074	0,02	0,8416
REC	0,06	0,4035	-0,13	0,0839
niepełne	0,28	0,0002	-0,29	0,0001
zbyt twarde	0,29	0,0001	-0,43	<0,0001
zbyt miękkie	0,16	0,0327	-0,24	0,0015
napinanie się	0,20	0,0084	-0,29	0,0001
„fałszywy alarm”	0,16	0,0371	-0,27	0,0004
STO	0,29	0,0002	-0,39	<0,0001
PAC-SYM	0,27	0,0003	-0,34	<0,0001

Niniejsze opracowanie stanowi pierwszy etap projektu.

Wdrożenie jednolitego KOFJ jako narzędzia rutynowego pozwoliło na ocenę badanej grupy w warunkach rzeczywistych, z pominięciem pacjentów w stanie bardzo ciężkim i agonalnym. Aby uzyskać możliwie reprezentatywną grupę chorych objętych opieką paliatywną, wdrożono KOFJ w kilku niezależnych ośrodkach, obejmujących pacjentów w różnej fazie zaawansowania choroby. W tej części, stanowiącej etap pilotażowy projektu, wdrożono KOFJ w trzech ośrodkach w Łodzi i w Warszawie, sprawujących opiekę nad pacjentami we wczesnym okresie opieki paliatywnej (poradnia i oddział medycyny paliatywnej) oraz w schyłkowej (opieka domowa, hospicjum stacjonarne). Należy podkreślić, że badaniem, z przyczyn oczywistych, nie objęto pacjentów w stanie bardzo ciężkim i agonalnym, dlatego badana grupa nie przedstawia rzeczywistego rozkładu ogólnego stopnia sprawności w populacji pacjentów leczonych w hospicjum stacjonarnym i opiece domowej. W próbie objętej badaniem znalazły się wszystkie podgrupy pacjentów, w zależności od płci, wieku, stopnia sprawności oraz rozpo-

znania zasadniczego, wobec których podejmuje się czynności diagnostyczne i lecznicze w zakresie zaparcia stolca, co spełniło oczekiwania projektu. Zebrane dane pozwolą na zbadanie różnic w zależności od wieku pacjentów i stopnia zaawansowania choroby.

Oceny przydatności w codziennej praktyce dostępnych narzędzi diagnostycznych i monitorujących w populacji pacjentów objętych opieką paliatywną dokonano m.in. poprzez zmierzenie kompletności odpowiedzi dla poszczególnych pytań o objawy obiektywne i subiektywne.

Najbardziej uniwersalnym i prostym do uzyskania parametrem okazała się liczba dni z wypróżnieniem w ciągu ostatnich 7 dni. Jest to szczególnie cenne, gdyż informacji tej może dostarczyć także opiekun, szczególnie w przypadku pacjentów niemających wyrazić logicznie swoich dolegliwości, splątanych lub skrajnie zniedołężniałych. Otwartą sprawą okazała się jednak kwestia definicji zaparcia, gdyż już przy liczbie dni z wypróżnieniem poniżej 4, a nie poniżej 3, obserwowano zgłaszanie dolegliwości. Związek ten zostanie zbadany w kolejnym etapie niniejszego projektu.

Alternatywnym pytaniem w stosunku do liczby wypróżnień w ostatnim tygodniu wydaje się liczba dni od ostatniego wypróżnienia.

Główne cele badania, polegające na ocenie dostępnych narzędzi diagnostycznych, zostały osiągnięte. Trzypunktowy kwestionariusz BFI wydaje się narzędziem szybkim i prostym, a także odznacza się korelacją z częstością wypróżnień. W przypadku osób w bardzo podeszłym wieku czy w zaawansowanej chorobie uzyskanie odpowiedzi może być jednak bardzo trudne. Osobną trudnością wówczas jest również skala NVS 0–10, niestanowiąca zwykle problemu dla pacjenta młodszego i z zachowaną pełną zdolnością oceny logicznej. Zapewne licząca już 70 lat pięciostopniowa skala Likerta 0–4 wydaje się praktyczniejsza. Przydatne byłoby porównanie obu skal w badaniu prospektywnym.

Skala BFI okazała się bardzo skuteczna i silnie związana z obiektywnym miernikiem zaparcia – częstością wypróżnień na tydzień. Zaobserwowano jednak konfuzję pacjentów w przypadku zadawania pytania trzeciego („Ciężkość zaparcia”), wielu bowiem uważało je za powtórzenie pytania pierwszego („Trudność wypróżnienia”). Natomiast pytanie drugie („Poczucie niepełnego wypróżnienia”) wydaje się nie wносить dodatkowej informacji ani polepszać jakości predykcyjnej indeksu BFI. Zatem już samo pytanie pierwsze o ocenę trudności wypróżnienia może być wystarczające do ustalenia właściwego rozpoznania zaparcia.

Dwunastopunktowy kwestionariusz PAC-SYM okazał się trudniejszy do wypełnienia, ponieważ wymaga spędzenia nad nim większej ilości czasu. Niemniej dostarcza informacji bardziej kompletnej niż BFI, uporządkowanej w trzech domenach: objawów brzusznych (4), odbytniczych (3) oraz związanych ze stolcem (5). Nie wykazano związku objawów odbytniczych oraz punktacji łącznej domeny odbytniczej z objawami obiektywnymi. Sam kwestionariusz, choć wewnętrznie zgodny i kompletny, mógł być zbyt długi do przeprowadzenia u osób w gorszym stanie ogólnym. Znacznym ułatwieniem okazała się skala Likerta. Spośród wszystkich pytań najsilniej skorelowane z częstością wypróżnień okazały się pytania o twarde stolce oraz o napinanie się w czasie wypróżnienia (to drugie podobne do pytania o trudność wypróżnienia w skali BFI).

Obydwie wyżej wymienione skale są silnie skorelowane wzajemnie i dobrze nadają się do rozpoznania objawów zaparcia stolca. Jednakże wielokrotnie osoby oceniające zgłaszały kłopotliwość obydwu skal, co może mieć wpływ na stosowanie ich w praktyce codziennej, tym bardziej że niektóre pytania (kwestionariusza PAC-SYM) wydają się wносить nieistotną dla rozpoznania informację. Wobec powyższego warto uprościć narzędzia, z uwzględnieniem subiektywnej oceny nasilenia zaparcia oraz miary

obiektywnej. Takie narzędzie będzie przedmiotem walidacji w kolejnych etapach projektu.

Ostatnią kwestią rozpatrywaną w powyższym badaniu było ustalenie rozkładu stosowanych dawek leków opioidowych. Jest to istotne, gdyż nie dokonano dotąd oceny, czy niskie dawki opioidów wywołują podobny efekt zapierający jak dawki wysokie, czy też nasilenie zaparcia jest zależne od dawki opioidowego leku przeciwbólowego. Wykazanie takiej zależności może mieć wpływ na postępowanie terapeutyczne, szczególnie polegające na podaniu antagonisty opioidowego, a co za tym idzie – optymalizację wydatków na leczenie. Badanie takiego związku będzie przedmiotem analizy w kolejnych etapach projektu. Na podstawie rozkładu dawek przyjęto dawkę 120 mg/dobę morfiny jako górną granicę dawek niskich. Z podobnym problemem zmierzli się wielokrotnie inni badacze, jednak przyjmowali oni arbitralnie granice przedziałów, bez uprzedniej analizy rozkładu, co mogło mieć później wpływ na wyciąganie wniosków istotnych klinicznie.

WNIOSKI

Przeprowadzone badanie retrospektywne pozwala na wysunięcie następujących wniosków:

1. BFI oraz PAC-SYM są dobrze skorelowane z częstością wypróżnień oraz odznaczają się wzajemną zależnością liniową. Ze względu na rozbudowaną strukturę oraz nieużyteczność niektórych pytań mogą jednak być nieprzydatne w codziennej praktyce.
2. Rutynowym pytaniem stawianym podczas obejmowania opieką oraz monitorowania terapii w medycynie paliatywnej powinno być pytanie o częstość wypróżnień (liczbę dni z wypróżnieniem w ciągu ostatnich 7 dni) oraz o trudność wypróżnienia i oddawanie twardego stolca, najlepiej z zastosowaniem prostszej skali (Likerta).
3. W celu rozpoznania zaparcia u pacjentów objętych opieką paliatywną najbardziej wiarygodne okazały się pytania 1. („Trudność wypróżnienia”) z kwestionariusza BFI oraz liczba dni z wypróżnieniem w ciągu ostatnich 7 dni.

PIŚMIENNICTWO

1. Leppert W., Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A. i wsp. Postępowanie u chorych z zaparciem stolca w medycynie paliatywnej – zalecenia Grupy Roboczej Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej 2009. *Medycyna Paliatywna* 2009; 1.
2. Sykes N.P. The relationship between opioid use and laxative use in terminally ill cancer patients. *Palliat Med* 1998; 12: 375-382.

3. 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.
4. Hsieh C. Treatment of constipation in older adults. *Am Fam Physician* 2005; 72: 2277-2285.
5. Richmond J.P., Wright M.E. Development of a constipation risk assessment scale. *Journal of Orthopaedic Nursing* 2006; 10: 186-197.
6. Annunziata K., Freedman D., Janning S. i wsp. Constipation is a predominant side effect of opioid treatment for persistent pain. *J Pain* 2006; 7: S89.
7. Lucero M., Von Scheele B., Blackard R. i wsp. 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.
8. Rentz A.M., 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: 371-383.
9. 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.