

Leczenie bólu u chorych z zaparciem stolca wywołanym opioidami – opis przypadku

Pain management in patients with opioid induced constipation – case report

Tomasz Dzierżanowski, Aleksandra Ciałkowska-Rysz

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

Streszczenie

Zaparcie stolca wywołane opioidami może wystąpić po zastosowaniu analgetyku opioidowego niezależnie od jego rodzaju oraz drogi podania. W pracy przedstawiono przypadek pacjentki, u której rozpoznano zaparcie poopiodowe związane z leczeniem fentanylem w postaci systemu transdermalnego. Jego zamiana na preparat oksykodonu z naloksonem w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu zapewniła skuteczność przeciwbólową oraz przywróciła prawidłową czynność jelit.

Słowa kluczowe: opieka paliatywna, opioidy, zaparcie, oksykodon, nalokson.

Abstract

Opioid induced constipation may be caused by any opioid analgesics, in spite of their type and route of administration. In this paper, there was reported a case of a patient with opioid-induced constipation induced by transdermal fentanyl. Its switch to oxycodone/naloxone controlled release tablets provided analgesic effectiveness and restored proper bowel function.

Key words: palliative care, opioids, constipation, oxycodone, naloxone.

Adres do korespondencji

dr n. med. Aleksandra Ciałkowska-Rysz, Pracownia Medycyny Paliatywnej,
Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, e-mail: olarysz@rmed.pl

WSTĘP

Pacjentka, lat 57, z rakiem nerki prawej w IV stopniu zaawansowania, z przerzutami do płuc (hist.-pat. *carcinoma papillare*), została objęta opieką poradni medycyny paliatywnej. Rozpoznanie choroby ustalono ponad 5 lat wcześniej, wówczas wykonano prawostronną nefrektomię, jednak rok później pojawiła się wznowa w łoży po nefrektomii, której nie udało się usunąć radykalnie. Pomimo zastosowania radio- i chemioterapii nastąpiła progresja choroby, pojawiły się przerzuty do płuc. Pacjentka została poddana terapii biologicznej, dzięki której uzyskano stabilizację choroby. Powodem zgłoszenia się chorej do poradni medycyny paliatywnej były dolegliwości bólowe. W arkuszu oceny bólu pacjentka zaznaczyła kilka lokalizacji: okolica lędźwiowa po stronie prawej, pod prawą łopatką, jama brzuszna poniżej prawego łuku żebrowego oraz oba stawy barkowe. Ból miał charakter tępy, przytłumiony. W czasie pierwszej wizyty natężenie bólu w skali numerycznej (*Numerical Rating Scale* – NRS) wyniosło 5. Po-

wyższe natężenie bólu utrzymywało się pomimo stosowania fentanylu TTS w dawce 50 $\mu\text{g}/\text{godz}$. zleconego przez onkologa. Pacjentka miała w domu morfinę w tabletkach o szybkim uwalnianiu, jednak nie przyjmowała ich, gdyż twierdziła, że po ich zastosowaniu wystąpiły u niej nudności i wymioty. Drugim problemem było zaparcie stolca pomimo regularnego stosowania leków przeczyszczających. Wypróżnienia występowały 1–2 razy w tygodniu, najczęściej po zastosowaniu czopków lub wlewów doodbytniczych, rzadko spontanicznie. Pacjentka oceniała natężenie trudności z wypróżnieniem jako średnie. Czas wystąpienia trudności z wypróżnieniami kojarzyła z włączeniem leczenia przeciwbólowego za pomocą fentanylu TTS. W badaniu przedmiotowym nie stwierdzano odchyień. Stan ogólny pacjentki był dobry, chora zachowywała pełną zdolność poruszania się oraz codzienną aktywność. W czasie wizyty zaproponowano pacjentce zmianę leczenia: odstawienie fentanylu transdermalnego, a włączenie preparatu oksykodonu z naloksonem w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu

w dawce 60 mg + 30 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych (powyższe dawki uzyskano z połączenia Targin 20 mg + 10 mg oraz Targin 10 mg + 5 mg). W sytuacji niewystarczającej analgezji pacjentka miała możliwość zwiększenia dawki leku. Na ból przebijający zalecono fentanyl w tabletkach podopiecznikowych w dawce 100 µg z możliwością zwiększenia dawki. Na kolejnej wizycie, która odbyła się po 10 dniach, natężenie bólu NRS wynosiło 2, chora stosowała Targin w zaleconych wstępnie dawkach, przyjmowała także średnio 2 razy w ciągu doby fentanyl dopoliczkowy w dawce 200 µg. Nastąpiła też znaczna poprawa w zakresie częstości wypróżnień (wypróżnienia codziennie).

DYSKUSJA

Pacjenci w schyłkowym okresie choroby nowotworowej stanowią populację szczególnie narażoną na zaparcie. Należy ono do najczęstszych objawów obserwowanych w tej grupie pacjentów, a jego częstość wynosi 42,4%. Przyczyną tego jest obecność wielu czynników ryzyka, które współwystępują zwykle jednocześnie, składając się na złożony obraz etiopatologiczny. Niezależnie od podstawowego procesu chorobowego oraz chorób współwystępujących, najistotniejszą rolę odgrywają czynniki pielęgnacyjne, behawioralne i jatrogenne. Wykazano związek pomiędzy natężeniem zaparcia mierzonym częstością wypróżnień a niedostatecznym przyjmowaniem pokarmów i płynów, niedostatecznymi warunkami intymności podczas wypróżnienia oraz stopniem uzależnienia od opiekunów. Niezależnym czynnikiem ryzyka jest stopień ogólnej sprawności (Karnofsky'ego), gdyż częstość wypróżnień zmniejsza się wraz z pogarszaniem się ogólnego stanu pacjenta [1, 2].

Czynnikiem, na który lekarz ma największy wpływ, jest stosowanie wielu leków o działaniu zapierającym, spośród których najistotniejszą rolę odgrywają analgetyki opioidowe. Należy podkreślić jednakże, iż opioidy rzadko są wyłączną przyczyną zaparcia u pacjenta. Zwykle nakłada się kilka różnych czynników, jak choćby wymienione wyżej czynniki pielęgnacyjne i dietetyczne, co nakazuje postępowanie wielokierunkowe, przede wszystkim profilaktyczne i przyczynowe.

Część chorych, niezależnie od choroby nowotworowej, ma zaparcie pierwotne, związane ze zwolnionym pasażem, dyssynergią wypróżnień, lub też postać zaparciową zespołu jelita nadwrażliwego. W takim wypadku czynniki jatrogenne nakładają się i dodatkowo nasilają natężenie zaparcia, przez co pogarszają rokowanie co do skuteczności postępowania objawowego. Konieczność zastosowania u takich chorych analgetyków opioidowych, których immanentnym efektem jest spowolnienie

pasażu jelitowego, zwiększenie napięcia zwieraczy oraz odwodnienie stolca, wymaga intensywnego postępowania profilaktycznego, a w szczególności rozważenia zastosowania preparatu w połączeniu z antagonistą opioidowym.

Głównym efektem leków opioidowych jest analgeza poprzez pobudzenie obwodowych, rdzeniowych i ponadrdzeniowych receptorów μ , κ i δ . Oprócz działania przeciwbólowego dochodzi jednocześnie do wystąpienia pożądaných oraz niepożądanych objawów ze strony innych układów: nerwowego (np. zawroty głowy, senność, znużenie, sedacja), krążenia (hipotonia), oddechowego (tłumienie poczucia duszności, hamowanie odruchu kaszlowego, rzadko – depresja oddechowa), moczowego (zatrzymanie moczu), skóry (świąd, potliwość), immunologicznego (immunosupresja) czy narządu wzroku (zwięźnienie źrenic). Większość efektów niepożądanych ma charakter łagodny i przemijający, o ile zachowywane są podstawowe zasady stosowania tych leków [3, 4].

Zespół objawów ze strony układu pokarmowego, określane jako zaburzenia jelitowe wywołane opioidami (ZJWO; *opioid-induced bowel dysfunction, opioid bowel syndrome*), obejmujący zaparcie stolca, ból brzucha, utratę apetytu, wzdęcie i refluks żołądkowo-przełykowy, jest najczęstszym działaniem niepożądanym u chorych leczonych analgetykami opioidowymi. Występuje u prawie połowy chorych leczonych opioidami, pomimo stosowania leków przeczyszczających. Zaburzenia jelitowe wywołane opioidami rozwijają się już w pierwszych dniach od rozpoczęcia ich stosowania. Niemal wszystkie działania niepożądane ustępują samoistnie po kilku dniach od rozpoczęcia leczenia opioidami. Jedynie w stosunku do zaparcia nie rozwija się tolerancja. Przeciwnie, częstość występowania ZJWO oraz natężenie objawów ze strony przewodu pokarmowego zwiększają się wraz z czasem trwania terapii opioidami [5–8].

Opioidy działają na układ pokarmowy zarówno w mechanizmie obwodowym, jak i ośrodkowym. Pobudzenie receptorów opioidowych neuronów w rdzeniu kręgowym powoduje zwolnienie pasażu jelitowego i zmniejszenie czynności wydzielniczej układu pokarmowego (mechanizm ośrodkowy). Zasadniczą rolę odgrywa jednak mechanizm obwodowy, poprzez pobudzenie receptorów opioidowych komórek nerwowych splotów błony mięśniowej przewodu pokarmowego (Auerbacha) oraz podśluzówkowych jelita cienkiego i grubego (Meissnera), co prowadzi do hamowania skurczów perystaltycznych. Zahamowane zostają kinetyka żołądka (wydłuża się czas opróżniania), skurcze propulsywne jelita cienkiego (wydłuża się czas pasażu żołądkowo-kątniczego) i jelita grubego. Zwiększa się napięcie zwieracza odbytu, przy jednocześnie zmniejszonej wrażliwości odbytnicy na rozciąganie (osłabienie poczucia potrzeby wypróżnienia). Zwiększa się ab-

sorpcja wody ze światła jelita, co skutkuje tworzeniem się suchych mas kałowych. W efekcie spowolnienia pasażu, zwiększonego odwodnienia mas kałowych i nadmiernego napięcia zwieracza odbytu tworzą się i zalegają w świetle jelita suche i twarde masy kałowe, w konsekwencji będące nawet przyczyną niedrożności przewodu pokarmowego [9, 10].

Wszystkie opioidy, choć w różnym stopniu, powodują wystąpienie ZJWO. Nie ma jednoznacznych danych porównawczych, ale wydaje się, że tramadol rzadziej powoduje zaparcie niż małe dawki morfiny podawanej doustnie. Postacie doustne oksykodonu są lepiej tolerowane niż morfiny. Częstość zaparcia po oksykodonie i morfinie jest podobna, natomiast wymioty i nudności są rzadsze po oksykodonie [11–13].

Postacie opioidów podawanych z ominięciem przewodu pokarmowego (formy parenteralne i systemy transdermalne) w mniejszym stopniu hamują motorykę przewodu pokarmowego niż postacie podawane doustnie. Zarówno fentanyl, jak i buprenorfina rzadziej powodują zaparcie niż morfina, aczkolwiek należy podkreślić, że mimo to jest to ich główne działanie niepożądane [14–18].

Wspomniane powyżej korzystniejsze od opioidów doustnych działanie na przewód pokarmowy systemów transdermalnych nie potwierdziło się w dużych badaniach populacyjnych. W dużym przekrojowym badaniu z udziałem 4613 pacjentów nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w częstości występowania zaparcia pomiędzy grupami leczonymi doustnymi opioidami oraz w postaci systemów transdermalnych. W retrospektywnym badaniu z udziałem 1836 pacjentów fentanyl podawany przezskórnie wiązał się z mniejszym ryzykiem wystąpienia zaparcia niż długo działające doustne formy oksykodonu i morfiny w stopniu nieistotnym statystycznie. Prawdopodobną przyczyną braku różnic w oddziaływaniu na przewód pokarmowy pomiędzy transdermalnymi i doustnymi postaciami opioidów, jakie obserwowano wcześniej w małych badaniach klinicznych, jest to, że opioidy są tylko jedną ze współwystępujących przyczyn zaparcia u chorych objętych opieką paliatywną. Nie należy zatem oczekiwać, że systemy transdermalne opioidów są wolne od efektu zapierającego, tak jak w opisanym powyżej przypadku chorej z uogólnionym rakiem nerki [19, 20].

Wraz z rozpoczęciem stosowania leków opioidowych u chorych objętych opieką paliatywną należy wdrożyć postępowanie profilaktyczne, zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej z 2014 r. Obejmuje ono przeciwdziałanie pielęgnacyjno-żywnościowym czynnikiem ryzyka, choć u wielu chorych może się to okazać niemożliwe do osiągnięcia (np. brak możliwości przyjmowania wystarczającej ilości pokarmu) [21].

Dodatkowo, zgodnie z aktualnymi wytycznymi uznanych towarzystw naukowych związanych

z medycyną paliatywną, zaleca się profilaktyczne stosowanie środków przeczyszczających równolegle z analgetykami opioidowymi, pomimo ograniczonej skuteczności tych środków. Wlewka doodbytnicza oraz ręczne opróżnienie odbytnicy stanowią metody interwencyjne, wykorzystywane w razie nieskuteczności podjętego postępowania przeczyszczającego, gdyż są one bolesne i mogą prowadzić do nagłego pogorszenia stanu klinicznego, a nawet zgonu [22].

Alternatywną metodą zapobiegania i leczenia zaparcia u chorych wymagających terapii opioidami jest zastosowanie tabletek zawierających analgetyk opioidowy w połączeniu z antagonistą opioidowym (oksykodon z naloksonem w postaci o zmodyfikowanym uwalnianiu). Oksykodon jest silnym opioidem pierwszego wyboru (obok morfiny) w leczeniu silnego bólu nowotworowego oraz – w małych dawkach – bólu umiarkowanego (alternatywnie do słabych opioidów). Przewidywalna farmakokinetyka, wysoka skuteczność oraz dobra tolerancja oksykodonu spowodowały, iż obecnie jest to najczęściej stosowany silny opioid na świecie i jeden z najczęściej stosowanych w Polsce. Dostępne dane kliniczne dowodzą wyższej skuteczności oksykodonu nad morfiną w leczeniu bólu trzewnego oraz wysokiej skuteczności w leczeniu bólu neuropatycznego [23].

Nalokson to czysty antagonist opioidowy. Podany doustnie, nie mając praktycznie żadnej aktywności wewnętrznej wobec receptorów opioidowych, kompetywnie blokuje wszystkie typy receptorów opioidowych w przewodzie pokarmowym, uniemożliwiając podanemu równocześnie oksykodonowi ich aktywację i powstanie efektów odpowiedzialnych za ZJWO. Oksykodon po wchłonięciu z przewodu pokarmowego praktycznie nie działa wówczas na jelitowy układ nerwowy i przedostaje się wątroby, gdzie w niewielkim stopniu ulega metabolizmowi pierwszego przejścia (biodostępność 66–87%) i przedostaje się do krążenia centralnego, a następnie do tkanek obwodowych i ośrodkowego układu nerwowego. Nalokson po uwolnieniu się od receptorów opioidowych neuronów jelitowego układu nerwowego także krążeniem wrotnym dostaje się do wątroby, gdzie ulega niemal całkowitej eliminacji, a jego biodostępność nie przekracza 3%. Działanie naloksonu podanego doustnie ograniczone jest zatem wyłącznie do ściany jelita, gdyż ze względu na znikome stężenie w krążeniu centralnym nie odwraca on efektu przeciwbólowego podawanego jednocześnie opioidu. Łączne podanie doustne oksykodonu i naloksonu nie zaburza wzajemnie farmakokinetyki żadnego z nich. Zapewniona jest więc skuteczność przeciwbólowa oksykodonu – opioidu pierwszego rzutu, przy zabezpieczonej jednocześnie prawidłowej czynności jelit.

W badaniach klinicznych stwierdzono, że u pacjentów z zaparciem poopoidowym, u których

dokonano zamiany zwykłego opioidu na oksykodon z naloksonem w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, następowała trwała poprawa czynności jelit oraz istotne zmniejszenie zużycia środków przeczyszczających przy jednoczesnym zapewnieniu skuteczności przeciwbólowej takiej jak u chorych otrzymujących sam oksykodon bez naloksonu. Ponadto leczenie to było lepiej tolerowane oraz uzyskało wyższe subiektywne oceny pacjentów dotyczące skuteczności i tolerancji niż terapia samym oksykodonom [24].

Zgodnie z wytycznymi EAPC z 2012 r. w przypadku nieskuteczności wysokich dawek jednego opioidu lub występowania działań niepożądanych przy prawidłowym dawkowaniu danego opioidu należy dokonać zamiany na inny lek opioidowy. W opisanym przypadku w wyniku zamiany fentanylu na preparat oksykodonu z naloksonem uzyskano zadowalającą analgezję przy niższych dawkach oksykodonu, niż wynikałoby ze wskaźników konwersji [25].

PODSUMOWANIE

Zaparcie stolca wywołane opioidami dotyczy wszystkich analgetyków opioidowych, zarówno podawanych doustnie, jak i parenteralnie czy przezskórnie. Zawsze należy się liczyć z wystąpieniem trudnego do leczenia zaparcia, dlatego obowiązuje profilaktyka przeciwzaparciowa, niezależnie od rodzaju i postaci stosowanego opioidu. Powyżej przedstawiono przykład wystąpienia zaparcia po zastosowaniu fentanylu w postaci systemu transdermalnego. Jego zamiana na oksykodon z naloksonem w postaci tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu zapewniła skuteczność przeciwbólową oraz przywróciła prawidłową czynność jelit.

PIŚMIENNICTWO

- Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Wpływ czynników ryzyka na występowanie zaparcia stolca u pacjentów objętych opieką paliatywną. *Med Paliat* 2010; 4: 209-213.
- Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Behavioral risk factors of constipation in palliative care patients. *Support Care Cancer* 2015; 23: 1787-1793.
- Davis M, Pasternak G. Opioid receptors and opioid pharmacodynamics. *Opioids in Cancer Pain*. 2nd ed. Oxford University Press, New York 2009; 1-29.
- Sweeney C, Bogan C. Assessment and management of opioid side effects. *Textbook of Palliative Medicine*. Hodder Arnold 2009; 390-401.
- 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. *J Pain* 2006; 7: S89.
- Annunziata K i wsp. Constipation is a predominant side effect of opioid treatment for persistent pain. *J Pain* 2006; 7: S89.
- Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001; 182 (5A Suppl): 11S-18S.
- Sykes N, Fakata K, Yuan C i wsp. *Handbook of opioid bowel syndrome*. CRC Press, New York 2005.
- Allescher HD, Storr M, Brechmann C i wsp. Modulatory effect of endogenous and exogenous opioids on the excitatory reflex pathway of the rat ileum. *Neuropeptides* 2000; 34: 62-68.
- Kaufman PN, Krevsky B, Malmud LS i wsp. Role of opioid receptors in the regulation of colonic transit. *Gastroenterology* 1988; 94: 1351-1356.
- Grond S, Radbruch L, Meuser T i wsp. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. *J Pain Symptom Manage* 2003; 18: 174-179.
- Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, O'Keefe S. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1107-1116.
- Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT i wsp. Controlled-release oxycodone compared with controlled release morphine in the treatment of cancer pain: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Eur J Pain* 1998; 2: 239-249.
- Payne R, Mathias SD, Pasta DJ i wsp. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1588-1593.
- Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG 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.
- Pace MC, Passavanti MB, Grella E i wsp. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. *Front Biosci* 2007; 12: 1291-1299.
- Kalso E, Heiskanen T, Rantio M i wsp. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. *Pain* 1996; 67: 443-449.
- Drexel H, Dzien A, Spiegel RW i wsp. Treatment of severe cancer pain by low-dose continuous subcutaneous morphine. *Pain* 1989; 36: 169-176.
- Ueberall MA, 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.
- Staats PS, Markowitz J, Schein J. Incidence of constipation associated with long-acting opioid therapy: a comparative study. *South Med J* 2004; 97: 129-134.
- Leppert W, Dzierżanowski T, Stachowiak A i wsp. Zaparcie stolca u chorych na nowotwory – zalecenia postępowania Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. *Med Paliat* 2014; 6: 1-10.
- Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003; 63: 649-671.
- Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Oksykodon – lek pierwszego rzutu w leczeniu silnego bólu nowotworowego. *Med Paliat* 2010; 3: 123-131.
- Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Czy możliwe jest leczenie opioidem bez wywoływania zaburzeń przewodów pokarmowych? Zastosowanie preparatu złożonego oksykodonu w połączeniu z naloksonem w świetle dowodów klinicznych. *Med Paliat* 2011; 3: 121-128.
- Caraceni A, Hanks G, Kaasa S i wsp. for the European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC) on behalf of the European Association for Palliative Care (EAPC). Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *Lancet Oncol* 2012; 13: e58-e68.