

Zaparcie stolca u chorych na nowotwory – zalecenia postępowania Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej

Constipation in cancer patients – the management recommendations of the Expert Group of the Polish Association for Palliative Medicine

Wojciech Leppert¹, Tomasz Dzierżanowski², Andrzej Stachowiak³, Aleksandra Ciałkowska-Rysz², Jadwiga Pyszkowska⁴

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

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

³Pallmed Sp. z o.o. prowadząca Dom Sue Ryder w Bydgoszczy

⁴Poradnia Medycyny Paliatywnej, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny im. prof. Kornela Gibińskiego Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Streszczenie

W artykule przedstawiono zalecenia dotyczące postępowania u chorych dorosłych na nowotwory z zaparciem stolca, na podstawie przeglądu dostępnego piśmiennictwa z baz PubMed i Medline, po wprowadzeniu następujących haseł: „zaparcie stolca”, „zaparcie stolca wywołane opioidami”, „leki przeczyszczające”, „antagoniści receptorów opioidowych”, „nowotwór” i „opieka paliatywna”. W opracowaniu uwzględniono doświadczenia własne autorów i dostępność poszczególnych leków w Polsce. Każdy z autorów wyraził własne poglądy dotyczące poszczególnych zaleceń wg pięciostopniowej skali: A – akceptacja w całości, B – akceptacja z pewnym zastrzeżeniem, C – akceptacja z poważnym zastrzeżeniem, D – odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem, E – całkowite odrzucenie. Przedstawione zalecenia mają charakter ogólny i każdorazowo wymagają dostosowania do indywidualnych potrzeb i stanu klinicznego chorych.

Słowa kluczowe: antagoniści receptorów opioidowych, leki przeczyszczające, poopiodowe zaburzenia jelitowe, zaparcie stolca, zaparcie stolca wywołane opioidami.

Abstract

In this article recommendations on the management of constipation in adult cancer patients were submitted based on the available literature review after search of PubMed and Medline databases with the following subheadings: “constipation”, “opioid-induced constipation”, “laxatives”, “opioid receptor antagonists”, “cancer” and “palliative care”. Authors’ own experience and drugs’ availability in Poland was taken into consideration in these recommendations. All authors expressed their own views on each recommendation using a 5-step scale: A – total approval, B – approval with any exception, C – approval with serious exception, D – disapproval with any exception, E – total disapproval. It should be emphasized that these recommendations are general and in each case they should be adjusted to a clinical condition and individual patients’ needs.

Key words: constipation, laxatives, opioid-induced bowel dysfunction, opioid-induced constipation, opioid receptor antagonists.

Adres do korespondencji:

dr med. Jadwiga Pyszkowska, prezes Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej,
Zakład Medycyny i Opieki Paliatywnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,
ul. Medyków 12, 40-752 Katowice, e-mail: ptmp@medycynapaliatywna.org

WSTĘP

W artykule przedstawiono zalecenia dotyczące postępowania u chorych dorosłych na nowotwory z zaparciem stolca. Obecne rekomendacje odwołują się do opracowanych w 2009 r. zaleceń postępowania u chorych z zaparciem stolca objętych opieką paliatywną, opracowanych przez Grupę Roboczą Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej, które zostały uaktualnione. Należy podkreślić, iż opracowane w artykule zalecenia mają charakter ogólny i każdorazowo wymagają dostosowania do indywidualnych potrzeb i stanu klinicznego chorych.

METODY

W celu opracowania zaleceń Zarząd Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej powołał Grupę Ekspertów, która uzgodniła wspólne stanowisko podczas dwóch spotkań i drogą poczty elektronicznej. Przedstawione zalecenia powstały na podstawie przeglądu dostępnego piśmiennictwa z baz PubMed i Medline, po wprowadzeniu następujących haseł: „zaparcie stolca”, „zaparcie stolca wywołane opioidami”, „leki przeczyszczające”, „antagoniści receptorów opioidowych”, „nowotwór” i „opieka paliatywna”. W opracowaniu uwzględniono doświadczenia własne autorów i dostępność poszczególnych leków w Polsce. Rekomendacje przedstawiono w formie 14 zaleceń postępowania, w odniesieniu do których każdy z autorów wyraził własny pogląd wg pięciostopniowej skali: A – akceptacja w całości, B – akceptacja z pewnym zastrzeżeniem, C – akceptacja z poważnym zastrzeżeniem, D – odrzucenie z pewnym zastrzeżeniem, E – całkowite odrzucenie. Wyniki procentowego poparcia dla każdego z powyższych stwierdzeń przedstawiono przy każdym zaleceniu.

1. DEFINICJE, EPIDEMIOLOGIA I PRZYCZYNY

1.1. Definicje

Zaparcie stolca definiowane jest jako zmniejszona częstość wypróżnień (najczęściej przyjmuje się liczbę poniżej 3 wypróżnień w ciągu 7 dni) lub zgłaszane przez pacjenta objawy, takie jak trudności w oddawaniu stolca, oddawanie twardego stolca, oddawanie stolca z wysiłkiem, poczucie niepełnego wypróżnienia [1–3].

Zaparcie stolca wywołane opioidami (ZSWO) definiowane jest jako zaparcie, którego przyczyną jest stosowanie opioidów [4]. Należy je rozpatrywać w szerszym kontekście poopiodowych zaburzeń jelitowych (POZJ), które obejmują liczne objawy ze

strony przewodu pokarmowego wywołane stosowaniem opioidów, m.in. suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy, gastroparęzę, wzdęcia, dolegliwości bólowe w jamie brzusznej i objawy towarzyszące zaparciom stolca [5–7].

1.2. Epidemiologia

Zaparcie stolca występuje u ok. 20% zdrowej populacji i u ponad 40% chorych na nowotwory, przy czym częstość występowania wzrasta wraz z postępem choroby [8, 9]. Zaparcie stolca wywołane opioidami dotyczy znacznie wyższego odsetka (ok. 60–80%) chorych na nowotwory leczonych opioidami i stanowi istotny problem kliniczny [10]. Powoduje znaczne pogorszenie jakości życia, często nie odpowiada na leczenie tradycyjnymi lekami przeczyszczającymi, może być przyczyną nieprzestrzegania przez chorych zaleceń odnośnie do stosowania opioidów, a w konsekwencji nieskutecznego postępowania przeciwbólowego [11, 12].

1.3. Przyczyny

Należy rozważyć wszystkie możliwe przyczyny zaparcia stolca, a leczenie powinno być wielokierunkowe (A – 100%). Zaparcie stolca u chorych na nowotwory jest wywołane licznymi przyczynami i cechuje je złożony patomechanizm (tab. 1.) [13]. W przypadku ZSWO należy dodatkowo rozważyć współistniejące przyczyny zaparcia stolca inne niż opioidy.

2. ROZPOZNANIE, OCENA KLINICZNA I MONITOROWANIE SKUTECZNOŚCI LECZENIA

2.1. Rozpoznanie

2.1.1. Badanie podmiotowe powinno uwzględniać:

- częstość wypróżnień,
- konsystencję i zabarwienie stolca,
- objawy towarzyszące (tab. 2.) [14],
- diety i ilość przyjmowanych płynów,
- stosowane leki (w tym środki przeczyszczające),
- choroby współistniejące, zwłaszcza dotyczące układu pokarmowego,
- ocenę innych objawów, problemów psychologicznych, socjalnych i duchowych.

2.1.2. Badanie przedmiotowe powinno obejmować:

- badanie palpacyjne jamy brzusznej (ocena, czy występują opory patologiczne, wzdęcia, bolesność, objawy otrzewnowe),
- osłuchiwanie jamy brzusznej – ocena perystaltyki jelit,
- ręczne badanie odbytnicy powinno zostać przeprowadzone u chorych przy braku stolca przez

Tabela 1. Przyczyny zaparcia stolca [13]

| Czynniki dietetyczne | Zaburzenia metaboliczne i hormonalne |
|--|---|
| ograniczenie ilości przyjmowanych posiłków | cukrzyca |
| niedostateczne przyjmowanie płynów | niedoczynność tarczycy |
| niedostateczne spożycie błonnika | hiperkalcemia |
| Stan ogólny i warunki pielęgnacyjne | hipokaliemia |
| unieruchomienie | hipomagnezemia |
| mała aktywność fizyczna | mocznica |
| uzależnienie od opiekunów | amyloidoza |
| brak intymności podczas defekacji | niedoczynność przysadki |
| Stosowane leki | nadczynność przytarczyc |
| zobojętniające kwas solny | porfirie |
| suplementy: żelaza, wapnia | Choroby neurologiczne |
| przeciwwymiotne | choroba Parkinsona |
| przeciwhistaminowe | uszkodzenie lub guz rdzenia kręgowego |
| przeciwcholinergiczne | choroby naczyniowe mózgu |
| przeciwbiegunkowe | stwardnienie rozsiane |
| antagoniści kanałów wapniowych | neuropatia autonomiczna |
| diuretyki | neuropatia współczulna po chemioterapii |
| psychotropowe | choroba Hirschsprunga |
| przeciw chorobie Parkinsona | choroba Chagasa |
| trójcykliczne leki przeciwdepresyjne | Zaburzenia i czynniki psychiczne |
| chemioterapeutyki: cytotoksyczne, alkaloidy barwinka | lęk |
| niesteroidowe leki przeciwzapalne | depresja |
| analgetyki opioidowe | zaburzenia funkcji poznawczych |
| Przeszkody mechaniczne lub czynnościowe w obrębie układu pokarmowego | zespół otępienny |
| nowotwór jelita grubego | Inne |
| guz struktur sąsiadujących uciskający jelito | choroby serca |
| zrosty po zapaleniu uchyłków jelita grubego lub powstałe w wyniku niedokrwienia | degeneracyjna choroba stawów |
| wypadanie odbytnicy | zatrucie metalami ciężkimi |
| wodobrzusze | twardzina układowa |
| jądrogenne uszkodzenie przewodu pokarmowego (radioterapia, chemioterapia, chirurgia) | zapalenie skórno-mięśniowe |
| | ciąża |

kolejne 3 lub więcej dni; badania odbytnicy nie przeprowadza się u chorych z neutropenią i trombocytopenią, u których niezalecane są również czopki i wlewy doodbytnicze.

2.1.3. Najczęściej wykonywane badania dodatkowe:

- laboratoryjne,
- badania obrazowe jamy brzusznej i miednicy małej,

- badania endoskopowe przewodu pokarmowego. W diagnostyce różnicowej należy uwzględnić możliwość występowania niedrożności przewodu pokarmowego i ostrych schorzeń jamy brzusznej.

2.2. Ocena kliniczna

Należy oceniać częstość, trudność w wypróżnieniu i czas od ostatniego oddania stolca (A – 100%).

Tabela 2. Objawy towarzyszące, wg *The Patient Assessment of Constipation Symptoms* [14]

| |
|--|
| Dyskomfort w jamie brzusznej |
| Bóle brzucha |
| Wzdęcia brzucha |
| Skurcze brzucha |
| Bolesne oddawanie stolca |
| Pieczenie odbytu podczas lub po wypróżnieniu |
| Krwawienie lub zranienie odbytu podczas lub po wypróżnieniu |
| Niepełne, jakby „niedokończone” wypróżnienie |
| Zbyt twarde stolce |
| Zbyt małe stolce |
| Napinanie się i wysięk w celu wypróżnienia |
| Poczucie konieczności oddania stolca bez wypróżnienia („falszywy 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

Ocena nasilenia zaparcia stolca powinna polegać na zastosowaniu skali numerycznej, gdzie 0 oznacza brak zaparcia, a 10 najbardziej nasilone zaparcie stolca. Oceny natężenia zaparcia stolca można dokonać w ramach kwestionariusza ESAS (*Edmonton Symptom Assessment System*), przeznaczonego do oceny i monitorowania jakości życia chorych [15, 16] (ryc. 1.).

Indeks czynności jelit (*the Bowel Function Index – BFI*) jest prostym narzędziem służącym do oceny natężenia i monitorowania skuteczności leczenia zaparcia stolca (ryc. 2.). Chory wybiera jedną spośród 10 liczb, która określa nasilenie trudności wypróżnienia, poczucie niepełnego wypróżnienia i ocenę zaparcia stolca. W każdej ze skal 0 oznacza brak objawu, a 10 objaw najbardziej nasilony, ocena odnosi się do ostatnich 7 dni. Na podstawie uzyskanych wyników wymienionych trzech skal obliczana jest wartość średnia [17]. Na podstawie przeprowadzonych badań ustalono, że wartość średnia powyżej 2,9 wskazuje na występowanie zaparcia stolca (wyniki niższe lub równe 2,9 wskazują normę), natomiast zmiana średniej wartości o 1,2 lub o wartość wyższą wskazuje na istotne zmiany w nasileniu zaparcia stolca [18].

Dokładniejszej oceny zaparcia stolca można dokonać, stosując Kwestionariusz Oceny Funkcji Jelit (KOFJ), który zawiera obiektywne i subiektywne miary wypróżnienia, czynniki obciążające, skalę Karnofsky’ego, stosowane opioidy i inne leki oraz profilaktykę i leczenie zaparcia stolca w ciągu ostatnich 7 dni [19].

2.3. Monitorowanie skuteczności leczenia

W monitorowaniu skuteczności leczenia zaparcia stolca zalecane jest stosowanie skali numerycznej codziennie w warunkach Oddziału, w trakcie każdej wizyty domowej i w Poradni [15] (A – 40%, B – 40%, C – 20%). Ponadto w celu monitorowania

Edmonton Symptom Assessment System (revised version) (ESAS-r)

Proszę zakreślić liczbę, która najlepiej opisuje Pani/Pana samopoczucie w chwili obecnej:

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----------------------------------|
| Brak bólu | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Bardzo silny ból |
| Brak zmęczenia | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Bardzo silne zmęczenie |
| Brak senności | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Bardzo duża senność |
| Brak nudności | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Bardzo nasilone nudności |
| Brak wymiotów | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Bardzo nasilone wymioty |
| Brak zaparcia | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Bardzo nasilone zaparcia |
| Bardzo dobry apetyt | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Całkowity brak apetytu |
| Brak duszności | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Bardzo nasilona duszność |
| Brak przygnębienia | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Bardzo duże przygnębienie |
| Lęk nie występuje | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Bardzo nasilony lęk |
| Bardzo dobre samopoczucie | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Bardzo złe samopoczucie |
| Inny objaw | | | | | | | | | | | | |
| Brak _____ | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | Bardzo nasilony _____ |

Ryc. 1. Kwestionariusz ESAS (*Edmonton Symptom Assessment System*) [15]

| | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|
| 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 nasilenia zaparcia stolca | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |

Ryc. 2. Indeks czynności jelit (*the Bowel Function Index*) [18]

zaparcia co 7 dni można stosować BFI (ryc. 2.) [18] bądź KOFJ [19]. Leczenie zaparcia stolca stanowi istotny element całościowej opieki nad chorym.

3. POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

3.1. Profilaktyka

3.1.1. Należy ocenić ryzyko wystąpienia zaparcia stolca i wdrożyć adekwatne do stanu ogólnego chorego postępowanie profilaktyczne (A – 100%):

- zalecenia dietetyczne: zapewnienie odpowiedniej ilości przyjmowanych pokarmów (zwiększenie ilości przyjmowanych warzyw i owoców) i płynów,
- zwiększenie aktywności fizycznej z uwzględnieniem stanu klinicznego chorych,
- pozycja siedząca podczas oddawania stolca (stosowanie krzesła z sedesem),
- zapewnienie intymnych warunków defekacji.

3.1.2. U pacjentów leczonych opioidami zalecane jest profilaktyczne podawanie leków przeczyszczających [2] (A – 20%, B – 60%, C – 20%).

3.2. Leczenie przyczyn odwracalnych

3.2.1. Należy dążyć do wyrównania zaburzeń metabolicznych, wodno-elektrolitowych i innych przyczyn odwracalnych zaparcia stolca (A – 80%, B – 20%).

3.2.2. Należy rozważyć odstawienie lub zmniejszenie dawek leków, które mogą powodować lub nasilać zaparcie stolca.

3.3. Leki prokinetyczne

Metoklopramid, ze względu na mechanizm działania w górnej części przewodu pokarmowego, nie jest zalecany w leczeniu zaparcia stolca [20]. Itopryd i prukalopryd wykazują efekt prokinetyczny w całym przewodzie pokarmowym, ponadto leki te cechuje korzystny profil bezpieczeństwa, jednak przeprowadzone do tej pory badania kliniczne nie dotyczyły chorych na nowotwory [21]. **U chorych z ZSWO należy rozważyć podawanie leków pro-**

kinetycznych o działaniu na cały przewód pokarmowy (itoprydu i prukaloprydu) (B – 20%, C – 80%).

3.4. Zamiana (rotacja) opioidów

W przypadku ZSWO najczęściej zamiana dotyczy opioidów hydrofilnych (morfiny, oksykodon) na opioidy lipofilne (fentanyl, buprenorfina, metadon) i tapentadol [22, 23]; w przypadku „słabych” opioidów można rozważać zamianę kodeiny lub dihydrokodeiny na tramadol [24]. Badania kohortowe wskazują na podobną częstość występowania zaparcia podczas stosowania opioidów drogą przezskórną i doustną [25–29]. Z kolei badania kliniczne [22] i metaanalizy faworyzują opioidy podawane drogą transdermalną (fentanyl i buprenorfinę), w porównaniu z morfiną o kontrolowanym uwalnianiu [30]. **W leczeniu chorych z ZSWO należy rozważyć zamianę opioidów (B – 80%, C – 20%).**

3.5. Terapie celowane stosowane u chorych z zaparciem stolca wywołanym opioidami

3.5.1. Połączenie agonisty i antagonisty receptorów opioidowych

Zmniejszenie częstości i nasilenia zaparcia stolca i POZJ u chorych wymagających podawania opioidów z powodu bólu zapewnia połączenie oksykodonu z naloksonem (OXN) w proporcji 2 : 1, w postaci tabletek o kontrolowanym uwalnianiu (A – 60%, B – 40%). Oksykodon wykazuje efekt przeciwbólowy, a nalokson zapobiega rozwojowi ZSWO i POZJ. Połączenie OXN zapewnia efekt przeciwbólowy podobny do oksykodonu podawanego samodzielnie, przy istotnej poprawie w zakresie wypróżnień i pozytywnym wpływie na jakość życia chorych [31, 32] oraz efektywności kosztowej [33].

Połączenie oksykodonu z naloksonem zaleca się u chorych nieleczonych opioidami, którzy wymagają podawania opioidów z powodu bólu i u pacjentów z bólem nieodpowiadającym na leczenie „słabymi” opioidami (tramadol, kodeina, dihydrokodeina), u których wystąpiło zaparcie lub istnieje znaczne ryzyko rozwoju ZSWO i POZJ. Zastosowanie OXN można rozważać w rotacji opioidowej u chorych z zaparciem wywołanym innymi „silnymi” opioidami,

uwzględniając obecnie zalecaną maksymalną dawkę dobową preparatu (80 mg oksykodonu i 40 mg naloksonu) [34]. Nie zaleca się OXN u pacjentów z istotnymi zaburzeniami czynności wątroby, krążenia wrotnego, niedrożnością przewodu pokarmowego, ostrymi schorzeniami jamy brzusznej, biegunką i objawami alergii na składniki preparatu [35–37].

3.5.2. Antagoniści receptorów opioidowych o działaniu wyłącznie obwodowym

Metylonaltrekson jest stosowany w leczeniu ZSWO w zaawansowanej fazie choroby u pacjentów objętych opieką paliatywną, gdy odpowiedź na leczenie tradycyjnymi środkami przeczyszczającymi jest niewystarczająca. Preparat podawany jest drogą podskórną, wypróżnienie następuje u 50–60% chorych [38]. Metylonaltrekson może powodować bóle brzucha, wzdęcia, nudności, zawroty głowy i biegunkę, natomiast nie pogarsza analgezji i nie wywołuje objawów odstawienia opioidów [39–43]. Stosowanie metylonaltreksonu jest przeciwwskazane u chorych z objawami niedrożności jelit, ostrymi schorzeniami jamy brzusznej, biegunką i alergią na lek. Opisano przypadki chorych, u których po podaniu metylonaltreksonu wystąpiła perforacja przewodu pokarmowego, u części pacjentów ze skutkiem śmiertelnym [44]. **Metylonaltrekson wykazuje skuteczność u części chorych z ZSWO, jednakże ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku zalecane mogą być inne dostępne metody postępowania [45] (A – 20%, B – 20%, C – 20%, D – 40%).**

3.5.3. Postępowanie u chorych z zaparciem stolca wywołanym opioidami przedstawiono schematycznie w formie trójstopniowej drabiny na ryc. 3.

3.6. Leczenie objawowe

3.6.1. Przegląd leków przeczyszczających przedstawiono w tabeli 3. Do najczęściej stosowanych

środków w ZSWO należą leki pobudzające sploty nerwowe jelita grubego i leki o działaniu osmotycznym. Z pierwszej grupy najczęściej podawane są pochodne senesu, z drugiej laktuloza, jednak lepiej tolerowane i skuteczniejsze są makrogole [46, 47]. Istotny problem tradycyjnych leków przeczyszczających stanowi ich niespecyficzny mechanizm działania w ZSWO, zalecany krótki okres stosowania (do kilku dni) i liczne działania niepożądane. Nieliczne badania kliniczne porównujące różne leki przeczyszczające u chorych na nowotwory utrudniają przedstawienie jednoznacznych zaleceń, odnośnie do konkretnego leku bądź grupy leków. **Zalecany jest dobór leku przeczyszczającego na podstawie indywidualnej oceny każdego chorego, a u pacjentów z ZSWO stosowany jest lek pobudzający bądź osmotyczny samodzielnie lub w połączeniu [48] (A – 80%, C – 20%).**

3.6.2. 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 litry na dobę) i u których nie rozpoznano zespołu anoreksja–kacheksja. Skuteczność tej grupy leków jest ograniczona (dla zwiększenia o połowę częstości wypróżnień konieczne jest spożycie 4,5-krotnie większej ilości błonnika), przy braku dostatecznej ilości płynów może dojść do tworzenia czopów śluzowych i objawów niedrożności jelit. Należy pamiętać, iż wraz z postępem choroby pacjenci przyjmują mniej pokarmu i płynów. **Ze względu na możliwe działania niepożądane środki zwiększające objętość stolca nie są zalecane [49] (A – 20%, B – 20%, C – 20%, E – 40%).**

3.6.3. Postępowanie inwazyjne należy stosować u chorych, u których wyczerpano inne możliwości skutecznego leczenia zaparcia stolca (A – 80%, B – 20%).

3

2

Lek(i) I stopnia doustne:

- pobudzające (antranoidy lub polifenole)
- osmotyczne (makrogol lub laktuloza)

1

Lek(i) II stopnia:

- czopki doodbytnicze

Procedury inwazyjne III stopnia:

- wlewy doodbytnicze
- ręczne wydobycie stolca*

Zamiana (rotacja) opioidów może być rozważana na wszystkich stopniach drabiny.

Oksykodon/nalokson może być rozważany na I i II stopniu drabiny.

* Wymagane zapewnienie analgezji i sedacji podczas wykonania zabiegu.

Ryc. 3. Trójstopniowa drabina leczenia zaparcia stolca wywołanego opioidami

Tabela 3. Najczęściej podawane leki przeczyszczające [2]

| 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 x 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 jelita grubego i odruch defekacji | 1 saszetka dziennie | 1–3 dni | bóle brzucha, nudności | niedrożność jelit i choroby zapalne jelit |
| sole magnezu | siarczan magnezu (zawieszina) | 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 kałowe | 10–30 ml w dawkach podzielonych | 1–3 dni | wyciek i podrażnienie okolicy odbytu, możliwe wystąpienie tłuszczowego zapalenia płuc | bóle brzucha, nudności i wymioty |
| Leki głównie stymulujące | senes (tabletki, proszek do przygotowania roztworu) | leki z tej grupy zwiększają perystaltykę jelit poprzez bezpośrednie pobudzenie zakończeń nerwowych w śluzówce jelita grubego | 1–2 tabletki | 8–12 godz. | biegunka | bóle brzucha, niedrożność jelit, nudności i wymioty |
| antranoidy | Alax (tabletki) preparat złożony | | 1–2 tabletki | | | |
| polifenole | Bisacodyl (tabletki) | | 1–2 tabletki | 6–12 godz. | bóle i skurcze brzucha, czasami biegunka | niedrożność jelit, objawy „ostrego brzucha”, znaczne odwodnienie |
| pikostarczan sodowy | Regulax (krople) | | 15–25 kropli | 6–12 godz. | bóle i skurcze brzucha, czasami biegunka | niedrożność jelit, objawy „ostrego brzucha”, znaczne odwodnienie |

Tabela 3. Cd.

| Grupa leków | Przykłady (postać) | Mechanizm działania | Dawka początkowa | Okres działania | Działania niepożądane | Przeciwwskazania |
|--|---|---|---|-----------------|--|--|
| Doodbytnicze leki przeczyszczające | | | | | | |
| Leki głównie zmiękczające stolec | | | | | | |
| środki posiłkowe | olej arachidowy (roztwór do wlewu) | zwiększa penetrację wody i zmiękcza stolec | 1 wlew | do 1 godz. | miejscowe podrażnienie | nadwrażliwość na olej arachidowy 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 zaburzenia funkcji wątroby przy podawaniu innych leków przeczyszczających | guzki krwawnicze i przetoki odbytu, <i>rectocolitis</i> , krwawienie, bóle brzucha, niedrożność jelit, nudności i wymioty, 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 |
| sole | fosforany (roztwór do wlewu) | wykazują własności osmotyczne i zwiększają usuwanie mas katowych | 1 wlew | 15 min | miejscowe podrażnienie | choroby zapalne i owrzodzenie jelita grubego, ↑ wchłaniania z jelita grubego (choroba Hirschprung), 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 zakończenia nerwowego w śluzówce jelita grubego | 1–2 czopki | 15–60 min | bóle i skurcze brzucha, biegunka, miejscowe podrażnienie | niedrożność jelit, „ostry brzuch”, przetoki, owrzodzenia i uszkodzenia śluzówki odbytu |
| agonista + antagonistą receptorów opioidowych mu | oksykodon + nalokson, tabletki o kontrolowanym uwalnianiu: 5 mg/2,5 mg 10 mg/5 mg 20 mg/10 mg 40 mg/20 mg | oksykodon zapewnia analgezę, nalokson blokuje receptory opioidowe w przewodzie pokarmowym | dawka początkowa: 2 x dziennie 5 mg/2,5 mg do 2 x dziennie 10 mg/5 mg dawka maksymalna 2 x dziennie 40 mg/20 mg | 12 godz. | typowe dla opioidów, rzadsze zaparcie stolca i inne objawy ze strony przewodu pokarmowego, w porównaniu z oksykodonom podawanym samodzielnie | niedrożność jelit, objawy „ostrego brzucha”, biegunka, zaburzenia czynności wątroby i krążenia wrotnego |
| antagoniści obwodowi receptorów opioidowych mu | metylonalirekson (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”, biegunka |

3.6.3.1. Wlewy doodbytnicze

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

3.6.3.2. Ręczne wydobycie stolca

Ze względu na fakt, że zabieg jest bardzo bolesny, powinien być przeprowadzony bardzo delikatnie, niezbędne jest zapewnienie skutecznej analgezji (podanie analgetyków miejscowo i systemowo) i sedacji (zastosowanie leków przeciwlękowych).

4. EDUKACJA CHORYCH I RODZIN (OPIEKUNÓW)

4.1. Koniecznym warunkiem skutecznego postępowania jest edukacja chorych i opiekunów uwzględniająca rozpoznanie, profilaktykę i leczenie zaparcia stolca (A – 100%) [50]. Edukacja powinna obejmować chorych i opiekunów, może być przekazana 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, szczególnie 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,
- niefarmakologicznych 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. 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. *Med Paliat* 2009; 1: 1-8.
3. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Ocena przydatności definicji zaparcia stolca u chorych objętych opieką paliatywną według Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. *Med Paliat* 2011; 3: 33-38.
4. Leppert W. The role of opioid receptor antagonists in the treatment of opioid-induced constipation – a review. *Adv Ther* 2010; 27: 714-730.
5. Brock C, Olesen SS, Olesen AE, et al. Opioid-induced bowel dysfunction. pathophysiology and management. *Drugs* 2012; 72: 1847-1865.
6. Leppert W. The impact of opioid analgesics on the gastrointestinal tract function and the current management possibilities. *Contemp Oncol (Pozn)* 2012; 16: 125-131.
7. Dzierżanowski T. Zaburzenia jelitowe wywołane opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową. *Med Paliat* 2012; 4: 57-66.
8. Singh G, Lingala V, Wang H, et al. Use of health resources and cost of care for adults with constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 1053-1058.
9. Clark K, Smith JM, Currow DC. The prevalence of bowel problems reported in a palliative care population. *J Pain Symptom Manage* 2012; 43: 993-1000.
10. Dzierżanowski T, Stachowiak A, Ciałkowska-Rysz A. Zaparcie stolca w populacji chorych objętych opieką paliatywną – wyniki wstępne badania kohortowego. *Med Paliat* 2013; 5: 114-119.
11. Dzierżanowski T, Jarosz J. Zaparcia u chorych leczonych opioidami. *Onkol Prakt Klin* 2009; 5: 47-54.
12. Dzierżanowski T, Rydzewska G. Zaparcie stolca – trudny problem leczniczy. *Przeł Gastroenterol* 2012; 7: 249-263.
13. Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, et al. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med* 2008; 22: 796-807.
14. Slappendel R, Simpson K, Dubois D, et al. Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain. *Eur J Pain* 2006; 10: 209-217.
15. Majkowicz M, Czuszyńska Z, Leppert W i wsp. Praktyczne wykorzystanie skali ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) w opiece paliatywnej. *Nowotwory* 1998; 48: 847-857.
16. Watanabe SM, Nekolaichuk C, Beaumont C, et al. A multicenter study comparing two numerical versions of the Edmonton Symptom Assessment System in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41: 456-468.
17. Ueberall MA, Müller-Lissner S, Bushmann-Kramm C, et al. The Bowel Function Index for evaluating constipation in pain patients: definition of a reference range for a non-constipated population of pain patients. *J Int Med Res* 2011; 39: 41-50.
18. Rentz AM, Yu R, Müller-Lissner S, et al. Validation of the Bowel Function Index to detect clinically meaningful changes in opioid-induced constipation. *J Med Econ* 2009; 12: 371-383.
19. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A, Jarosz J. Ocena dostępnych narzędzi diagnostycznych zaparcia stolca u pacjentów objętych opieką paliatywną. *Med Paliat* 2010; 2: 81-91.
20. Glare P, Nikolova T, Tickoo R, et al. An overview of anti-emetic medications and the considerations for their use in palliative care. *Eur J Palliat Care* 2012; 19: 162-167.
21. Quigley EM. Prucalopride: safety, efficacy and potential applications. *Ther Adv Gastroenterol* 2012; 5: 23-30.
22. Ahmedzai S, Brooks D. Transdermal fentanyl versus sustained-release oral morphine in cancer pain: preference, efficacy, and quality of life. The TTS-Fentanyl Comparative Trial Group. *J Pain Symptom Manage* 1997; 13: 254-261.
23. Coluzzi F, Ruggeri M. Clinical and economic evaluation of tapentadol extended release and oxycodone/naloxone extended release in comparison with controlled release oxycodone in musculoskeletal pain. *Curr Med Res Opin* 2014; 30: 1139-1151.
24. Leppert W, Majkowicz M. The impact of tramadol and dihydrocodeine treatment on quality of life of patients with cancer pain. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 1681-1687.
25. Wirz S, Witmann M, Schenk M, et al. 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.
26. Abramowitz L, Béziard N, Labreze L, et al. Prevalence and impact of constipation and bowel dysfunction induced by strong opioids: a cross-sectional survey of 520 patients with cancer pain: DYONISOS study. *J Med Econ* 2013; 16: 1423-1433.

27. Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C, et al. The Prevalence, Severity, and Impact of Opioid-Induced Bowel Dysfunction: Results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009; 10: 35-42.
28. Gálvez R, Provencio M, Cobo M, et al. Observational and cross-sectional study of prevalence and severity of the opioid-induced bowel dysfunction. *Aten Primaria* 2014; 46: 32-39.
29. Rosti G, Gatti A, Costantini A, et al. Opioid-related bowel dysfunction: prevalence and identification of predictive factors in a large sample of Italian patients on chronic treatment. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14: 1045-1050.
30. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E, et al. Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med* 2008; 11: 492-502.
31. Smith K, Hopp M, Mundin G, et al. Naloxone as a part of a prolonged release oxycodone/naloxone combination reduces oxycodone-induced slowing of gastrointestinal transit in healthy volunteers. *Expert Opin Invest Drugs* 2011; 20: 427-439.
32. Ahmedzai SH, Nauck F, Bar-Sela G, et al. A randomized, double-blind, active-controlled, double-dummy, parallel-group study to determine the safety and efficacy of oxycodone/naloxone prolonged-release tablets in patients with moderate/severe, chronic cancer pain. *Palliat Med* 2012; 26: 50-60.
33. Dunlop W, Uhl R, Khan I, et al. Quality of life benefits and cost impact of prolonged release oxycodone/naloxone versus prolonged release oxycodone in patients with moderate-to-severe non-malignant pain and opioid-induced constipation: a UK cost-utility analysis. *J Med Econ* 2012; 15: 564-575.
34. Burness CB, Keating GM. Oxycodone/Naloxone prolonged-release: a review of its use in the management of chronic pain while counteracting opioid-induced constipation. *Drugs* 2014; 74: 353-375.
35. Leppert W. Skuteczność i tolerancja oksykodonu/naloksonu w leczeniu chorych z bólem przewlekłym i zaburzeniami jelitowymi w świetle wyników badań klinicznych. *Med Paliat Prakt* 2014; 8: 49-58.
36. Leppert W. The place of oxycodone/naloxone in chronic pain management. *contemp Oncol (Pozn)* 2013; 17: 128-133.
37. Leppert W. Oxycodone/naloxone in the management of patients with pain and opioid-induced bowel dysfunction. *Curr Drug Targets* 2014; 15: 124-135.
38. Portenoy RK, Thomas J, Moehl-Boathwright ML, et al. 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.
39. Chamberlain BH, Cross K, Winston JL, et al. Methylnaltrexone treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 683-690.
40. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358: 2332-2343.
41. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, et al. Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol* 2009; 7: 39-46.
42. McNicol ED, Boyce D, Schumann R, et al. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2): CD006332.
43. Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 1566-1572.
44. Mackey AC, Green L, Greene P, et al. Methylnaltrexone and Gastrointestinal Perforation. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: e1-e3.
45. Centeno C, Carranza O, Zuriarrain Y, et al. A prospective study of methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness: should we use it or not? *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: e1-e3.
46. Belsey D, Geraint M, Dixon TA. Systematic review and meta-analysis: polyethylene glycol in adults with non-organic constipation. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 944-955.
47. Wirz S, Nadstawek J, Elsen C, et al. Laxative management in ambulatory cancer patients on opioid therapy: a prospective, open-label investigation of polyethylene glycol, sodium picosulphate and lactulose. *Eur J Cancer Care* 2012; 21: 131-140.
48. Camilleri M, Drossman DA, Becker G, et al. Emerging treatments in neurogastroenterology: a multidisciplinary working group consensus statement on opioid-induced constipation. *Neurogastroenterol Motil* 2014; opublikowano online 28 sierpnia 2014; doi: 10.1111/nmo.12417.
49. Librach SL, Bouvette M, De Angelis C, et al.; Canadian Consensus Development Group for Constipation in Patients with Advanced Progressive Illness. Consensus recommendations for the management of constipation in patients with advanced, progressive illness. *J Pain Symptom Manage* 2010; 40: 761-773.
50. Fritz D, Pitlick M. Evidence about the prevention and management of constipation. *Home Healthcare Nurse* 2012; 13: 533-540.