

Rola obwodowo działających antagonistów opioidowych μ (PAMORA) w leczeniu zaparcia w opiece paliatywnej

The role of peripherally acting mu-opioid receptor antagonists (PAMORA) in the treatment of constipation in palliative care

Tomasz Dzierżanowski

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Zaparcie stolca wywołane opioidami (*opioid-induced constipation* – OIC) to najczęstszy objaw niepożądany stosowania analgetyków opioidowych. Jego leczenie jest trudne i w dużej mierze zależy od licznych nakładających się czynników dietetycznych, behawioralnych, zależnych od choroby oraz jatrogennych. Wymagana jest profilaktyka zaparcia wraz z rozpoczęciem podawania opioidu. W leczeniu OIC zaleca się w pierwszej kolejności stosowanie zwykłych środków przeczyszczających pomimo ich małej skuteczności. W razie ich nieskuteczności należy zastosować jeden z obwodowo działających antagonistów receptora opioidowego μ – metylonaltrekson, naloksegol lub naldemedynę. Po uzyskaniu wypróżnienia należy kontynuować leczenie antagonistą.

Słowa kluczowe: zaparcie, opieka paliatywna, obwodowo działające antagonisty receptora opioidowego μ , PAMORA.

Abstract

Opioid-induced constipation (OIC) is the most common adverse effect of opioid analgesics. Its treatment is difficult and depends to a large extent on multiple overlapping dietary, behavioral, disease-related, and iatrogenic causes. The prevention of constipation is mandatory, along with the initiation of opioid use. In the treatment of OIC, regular laxatives are recommended, despite their poor effectiveness. In the case of ineffectiveness, one of the peripherally acting μ opioid receptor antagonists (PAMORA), such as methylnaltrexone, naloxegol, or naldemedine, should be used. After achieving bowel movements, the treatment with antagonist should be continued.

Key words: constipation, palliative care, peripherally acting μ opioid receptor antagonists, PAMORA.

Adres do korespondencji

dr n. med. Tomasz Dzierżanowski, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Oczerki 3, 02-007 Warszawa, e-mail: tomasz.dzierzanowski@wum.edu.pl

WSTĘP

Zaparcie stolca to pojęcie niejednorodne, mające wiele definicji [1]. Rozpoznanie opiera się zarówno na miernikach obiektywnych, takich jak częstość wypróżnień, jak i na objawach zgłaszanych przez pacjenta, np. trudności w oddawaniu stolca. Najczęściej rozumie się je jako zmniejszoną częstość wypróżnień w stosunku do wzorca poprzedzającego chorobę lub stolce twarde, oddawane z wysiłkiem, często z poczuciem niepełnego wypróżnienia [2].

Kryteria Rzymskie IV wprowadzają definicję zaparcia wywołanego opioidami (*opioid-induced constipation* – OIC):

- nowe objawy zaparcia lub ich pogorszenie podczas inicjacji lub zmiany terapii opioidami albo zwiększenia ich dawki, z obecnością 2 lub więcej następujących kryteriów:
 - napinanie się podczas więcej niż jednej czwartej (25%) wypróżnień,
 - zbite lub twarde stolce (BSFS 1–2) [3] podczas więcej niż jednej czwartej (25%) wypróżnień,

- poczucie niepełnego wydalenia stolca podczas więcej niż jednej czwartej (25%) wypróżnień,
- poczucie przeszkody/blokady podczas więcej niż jednej czwartej (25%) wypróżnień,
- ręczne manewry w celu ułatwienia wydobycia stolca (wydobycie palcem, podtrzymywanie dna miednicy) podczas więcej niż jednej czwartej (25%) wypróżnień,
- mniej niż trzy spontaniczne wypróżnienia na tydzień;
- luźne stolce rzadko obecne bez użycia środków przeczyszczających [4].

Kryteria Rzymskie IV nie uwzględniają odrębności populacji pacjentów objętych opieką paliatywną, takich jak wyniszczenie, anergia, liczne czynniki obciążające i zwiększające ryzyko zaparcia. Istnieją przesłanki, aby zaparcie rozpoznawać wcześniej, np. już przy częstości wypróżnień poniżej 4 na tydzień [5]. U osób w schyłkowej fazie choroby nowotworowej ze względu na krótki spodziewany czas przeżycia możliwy jest zwykle krótki czas obserwacji niezbędnej do postawienia diagnozy. Dlatego zazwyczaj przyjmuje się 7-dniowy okres jako wystarczający, co wykazano także w badaniach własnych [5].

Zaparcie stolca należy do najczęstszych objawów w opiece paliatywnej. W schyłkowej fazie choroby nowotworowej występuje u 42,4% pacjentów, ale w zależności od przyjętej definicji odsetek ten waha się od 15% do 90% [1, 6].

Przyczyny zaparcia u chorych objętych opieką paliatywną są wielorakie. U niektórych pacjentów jeszcze przed rozwojem nowotworu występuje zespół jelita drażliwego z przewagą zaparcia (*irritable bowel syndrome with constipation* – IBS-C), zaparcie czynnościowe czy zaparcie dyssynergiczne. Niezależnie od tego nowotwór, leczenie onkologiczne oraz pogarszający się stan pacjenta prowadzą do wystąpienia licznych nakładających się czynników ryzyka zaparcia wtórnego [7]. Istotną ich część stanowią czynniki pielęgnacyjne, dietetyczne oraz jatrogenne. U pacjentów w schyłkowym okresie choroby przewlekłej zwykle wiele przyczyn występuje równocześnie, dlatego postępowanie powinno być wielokierunkowe. Spośród leków o działaniu zapierającym najsilniejszy wpływ mają analgetyki opioidowe. Rzadko jednak są jedyną przyczyną zaparcia u pacjenta, zatem nawet w przypadku rozpoznania zaparcia wywołanego opioidami należy rozważyć inne przyczyny współwystępujące i wdrożyć odpowiednie postępowanie [8].

Zaparcu poopiodowemu towarzyszą inne objawy, takie jak refluks żołądkowo-przelykowy, suchość jamy ustnej, ból brzucha czy utrata apetytu, wobec których stosuje się szersze pojęcie zaburzeń jelitowych wywołanych opioidami (*opioid-induced bowel dysfunction* – OIBD).

Działanie przeciwbólne opioidów wynika z pobudzenia receptorów obwodowych, rdzeniowych i ponadrdzeniowych μ , κ i δ . Pobudzenie receptorów opioidowych obecnych w błonach neuronów w rdzeniu kręgowym skutkuje spowolnieniem pasażu jelitowego oraz zmniejszeniem czynności wydzielniczej w obrębie układu pokarmowego.

Receptory μ i κ obecne są także w błonach komórkowych neuronów jelitowego układu nerwowego. Ich pobudzenie stanowi główny mechanizm powstawania zaburzeń jelitowych (w wyniku zahamowania kinetyki żołądka i wydłużenia czasu opróżniania), zahamowania skurczów propulsywnych jelita cienkiego, pojawienia się skurczów niepropulsywnych i wydłużenia czasu pasażu żołądkowo-kątniczego oraz zahamowania skurczów jelita grubego. Jednocześnie dochodzi do zwiększenia napięcia zwieracza odbytu i podwyższenia progu pobudliwości odbytnicy na rozciąganie (osłabienie odruchowego poczucia potrzeby wypróżnienia). Dodatkowo zwiększa się wchłanianie wody ze światła jelita, co prowadzi do tworzenia suchych mas kałowych. Zatem efekt działania opioidów na różnych piętrach układu pokarmowego można sprowadzić do trzech mechanizmów: spowolnienia pasażu, zwiększenia napięcia zwieraczy i odwodnienia stolca, co łącznie prowadzi do tworzenia się i zalegania w jelitach twardych mas lub kamieni kałowych, czopujących przewód pokarmowy i powodujących jego niedrożność [9].

Następstwem OIC jest pogorszenie jakości życia (*health-related quality of life*), której poprawa jest głównym celem opieki paliatywnej, ponadto skłonność do rezygnacji z opioidoterapii i w konsekwencji – nieskuteczne leczenie bólu. W skrajnych przypadkach dochodzi do niedrożności przewodu pokarmowego wskutek nagromadzenia się zbitych mas kałowych [10, 11]. Zaparcie stolca wywołane opioidami częściej wymaga przyjmowania leków przeczyszczających i słabiej reaguje na zwykłe środki przeczyszczające niż zaparcie z innych przyczyn [12]. Zaparcie stolca wiąże się także z dwukrotnie wyższym obciążeniem ekonomicznym wynikającym z kosztów stosowanych środków przeczyszczających, interwencji personelu medycznego, dodatkowych wizyt lekarskich i pielęgniarskich, dodatkowych hospitalizacji i ich wydłużenia [13].

STRATEGIA POSTĘPOWANIA PROFILAKTYCZNEGO I LECZNICZEGO

Częstość i natężenie zaparcia nie zależy od dawki opioidu, a jeśli już się pojawi, jego leczenie jest trudne i często niezadowolające, zatem profilaktyka przeciwaparciowa powinna być stosowana wraz z rozpoczęciem terapii opioidami, niezależnie od ich dawki [2, 14].

Profilaktyka pierwotna obejmuje:

- postępowanie niefarmakologiczne:
 - zalecenia dietetyczne (właściwa podaż płynów i pokarmu, produkty spożywcze wzmagające perystaltykę i zwiększające wilgotność kału),
 - zalecenia behawioralne (pozycja siedząca, warunki intymności, nieforsowny spacer, bierność lub czynne ćwiczenia),
 - techniki fizjoterapeutyczne (masaż brzucha);
 - środki przeczyszczające (z wyjątkiem wlewek doodbytniczych);
 - prokinetyki.
- Leczenie zaparcia obejmuje dodatkowo:
- ręczne opróżnienie odbytnicy;
 - wlewki doodbytnicze;
 - leki z grupy antagonistów opioidowych.

W ramach profilaktyki wtórnej stosuje się takie same metody i środki jak w profilaktyce pierwotnej, a dodatkowo leki z grupy antagonistów opioidowych [2].

Postępowanie niefarmakologiczne

Podstawowe znaczenie mają właściwe nawodnienie, żywienie i pielęgnacja chorego. Wprowadzanie do diety naturalnych produktów zwiększających częstość wypróżnień, takich jak maślanka, kefir, suszone owoce, jest chętnie akceptowane przez pacjentów i przynosi istotne efekty. W schyłkowym okresie choroby zmniejszone jest zwykle pragnienie i łaknienie, dlatego zalecenia dietetyczne mogą być trudne do zrealizowania [7].

Środki przeczyszczające

W profilaktyce i leczeniu zalecane są dodatkowo środki przeczyszczające. W szerokim rozumieniu każdą substancję, której podanie skutkuje zwiększoną częstością wypróżnień, można nazwać środkiem przeczyszczającym. Zazwyczaj ogranicza się to pojęcie do następujących środków, podzielonych ze względu na ich główny efekt działania:

- osmotyczne (zatrzymują wodę w świetle przewodu pokarmowego) – makrogole, laktuloza, fosforany,
- drażniące (kontaktowe) – pochodzenia roślinnego (senes, kruszyna, aloes, rzewień, szakłak amerykański, lukrecja), glicerol (czopki), bisakodyl (tabletki i czopki),
- nawilżające – parafina ciekła, olej mineralny,
- zmiękczejące (emulgujące – ułatwiające wnikanie wody i tłuszczu do kału) – dokuzynian sodowy,
- objętościowe – włókna (blonnik spożywczy, babka płesznik).

U chorych objętych opieką paliatywną, w szczególności wyniszczonych oraz z zaparciem poopoidowym, niewskazane jest stosowanie środków

zwiększających objętość ze względu na całkowitą nieskuteczność takiego leczenia (zniesiony odruch jelita i odbytnicy na rozciąganie). Środki nawilżające są niesmaczne i przez to nieakceptowane przez pacjentów, mają bardzo małą skuteczność, utrudniają wchłanianie witamin z przewodu pokarmowego i dodatkowo zwiększają ryzyko tłuszczowego zapalenia płuc, dlatego również nie są zalecane. Ostrożnie należy także stosować dokuzynian sodowy ze względu na jego początkowo gwałtowne działanie, które bardzo szybko zanika i wytwarza się tolerancja na lek. Roślinne środki drażniące nadają się wyłącznie do krótkotrwałego stosowania. Z kolei czopki glicerynowe oraz bisakodylu mogą być z przerwami stosowane długotrwale, zwykle co drugi dzień lub rzadziej. Laktuloza jest dwucukrem rozkładanym do monosacharydów, które fermentują w jelicie grubym z wytworzeniem kwasów organicznych o działaniu osmotycznym oraz dwutlenku węgla. U wielu pacjentów dochodzi przez to do wzdęcia, bez efektu przeczyszczającego. Preferowane są do długotrwałego stosowania i dobrze tolerowane makrogole (polietyloglikol 3550). Należy podkreślić, że choć zwykle środki przeczyszczające znajdują się w schematach profilaktyki i leczenia zaparcia u chorych objętych leczeniem paliatywnym, to ze względu na wyniszczenie pacjentów i etiologię opioidową zaparcia możliwości ich zastosowania są ograniczone, a ich skuteczność niska.

Postępowanie interwencyjne

Wlewka doodbytnicza oraz ręczne opróżnienie odbytnicy to metody interwencyjne stosowane wyłącznie w razie braku skuteczności środków przeczyszczających. Są bolesne i mogą prowadzić do nagłego pogorszenia stanu klinicznego. Przed wykonaniem ręcznego opróżnienia odbytnicy konieczne jest podanie z 20-minutowym wyprzedzeniem opioidu szybko działającego (fentanyl przezskórnym, morfina) oraz leku uspokajającego (midazolam). Wlewki doodbytnicze mają liczne przeciwwskazania, takie jak neutropenia, trombocytopenia, niedrożność porażenna, niedawno przebyte operacje jelita grubego i odbytnicy czy ginekologiczne, niedawne uszkodzenie odbytnicy lub odbytu, ciężkie zapalenie jelita grubego, infekcje przewodu pokarmowego, *megacolon toxicum*, niedawno przebyta radioterapia na obszar miednicy [15].

Leki prokinetyczne

W profilaktyce i leczeniu zaparcia zalecane są leki prokinetyczne, chociaż ich wybór oraz wskazania są bardzo ograniczone. Prukalopryd, dostępny w Polsce, zarejestrowany jest w leczeniu długotrwałych objawów zaparcia u dorosłych, u których

stosowanie środków przeczyszczających nie przynosi odpowiednich wyników. Mosapryd (niedostępny w Europie) w pojedynczych badaniach okazał się skuteczny w leczeniu zaparcia u chorych z cukrzycą czy chorobą Parkinsona [16, 17]. Itopryd, dostępny w Polsce, jest zarejestrowany u dorosłych w leczeniu objawów żołądkowo-jelitowych czynnościowej niewrzodowej niestrawności, takich jak uczucie wzdęcia brzucha, uczucie nadmiernej pełności w żołądku, ból w nadbrzuszu, dyskomfort, brak łaknienia, zgaga, nudności i wymioty. Są jednak pierwsze dowody kliniczne, choć pochodzące z badania obserwacyjnego, na skuteczność itoprydu w profilaktyce i leczeniu zaparcia wywołanego opioidami [18]. Jest ponadto szereg nowych prokinetyków w późnych fazach badań klinicznych (*verusetrag*, *naronapride*, *levosulpiride*) i choć żadne z tych badań nie dotyczy zaparcia poopiodowego, z tą grupą leków wiąże się istotne nadzieje.

Klasyczne antagonisty opioidowe

Antagonista opioidowy to ligand receptora opioidowego pozbawiony aktywności wewnętrznej. W przypadku OIC istotne jest, aby działanie antagonisty było ograniczone do jelitowego układu nerwowego, bez wpływu na ośrodkowy układ nerwowy, inaczej bowiem doszłoby do niepożądanego zniesienia analgezji. Osiągane jest to w różny sposób. Klasyczne antagonisty opioidowe – nalokson i naltrekson – są składnikami tabletek złożonych z analgetykiem opioidowym. W Polsce dostępne są preparaty złożone oksykodonu z naloksonem.

Nalokson

Nalokson (*naloxone*) podany parenteralnie odwraca wszystkie efekty opioidów, natomiast w preparacie złożonym z oksykodonem w formie tabletek o powolnym uwalnianiu ogranicza swoje działanie do przewodu pokarmowego. Kompetycyjnie wiąże się z wszystkimi typami receptorów opioidowych w jelitowym układzie nerwowym, uniemożliwiając w ten sposób oksykodonowi ich pobudzenie i wywołanie objawów OIC. Przewód pokarmowy jest zatem zabezpieczony przed wpływem opioidu. Po uwolnieniu z wiązania z receptorem nalokson, podobnie jak wcześniej oksykodon, krążeniem wrotnym dostaje się do wątroby, gdzie ulega niemal całkowitej eliminacji i tylko 2–3% przedostaje się do krążenia centralnego. Tym samym jego działanie jest ograniczone do jelita, bez istotnego wpływu na pozostałe tkanki obwodowe i ośrodkowy układ nerwowy. Jego stężenie w krążeniu centralnym jest bardzo małe, dlatego nie odwraca efektu analgetycznego równocześnie podawanego opioidu. Częstość zaparcia przy zastosowaniu preparatu

oksykodonu i naloksonu jest podobna jak podczas leczenia fentanylą w systemie przezskórnym [19]. Lek ten służy do leczenia bólu z równoczesną profilaktyką wtórną zaparcia wywołanego opioidami u chorych wymagających dalszego nimi leczenia.

Obwodowo działające antagonisty receptora opioidowego μ

Obwodowo działające antagonisty receptora opioidowego μ (*peripherally acting μ opioid receptor antagonists* – PAMORA) to klasa antagonistów receptora opioidowego μ , które nie są w stanie przeniknąć przez barierę krew–mózg i znieść ośrodkowego działania opioidów. Zalicza się do nich metylonaltrekson, naloksegol, alwimopan i naldemedynę. W trakcie badań II fazy pozostaje akselopran, badania III fazy nad bewenopranem zostały przerwane.

Metylonaltrekson

Metylonaltrekson (*methylnaltrexone*) to czysty obwodowy antagonist receptoru μ (w mniejszym stopniu wiąże się z receptorami κ i nie wiąże się z δ). Dodanie grupy metylowej do naltreksonu zmniejsza lipofilność cząsteczki i w konsekwencji zmniejsza jej zdolność przenikania przez barierę krew–mózg, dzięki czemu nie znosi ośrodkowego działania przeciwbólowego opioidów [20]. Jest to pierwszy antagonist opioidowy wskazany w leczeniu zaparcia u osób z zaawansowaną chorobą objętych opieką paliatywną. U chorych w schyłkowej fazie nowotworu lub innych przewlekłych chorób metylonaltrekson podawany podskórnie wywoływał wypróżnienie u 48% chorych w ciągu pierwszych 4 godzin po pierwszym podaniu leku (15% w grupie placebo), a po kolejnych podaniach co drugi dzień – u nieznacznie mniejszego odsetka pacjentów. Natomiast w kolejnych dniach przy podawaniu co drugi dzień wypróżnienie występowało u 55–66% chorych w ciągu 24 godzin od podania leku. U połowy chorych wypróżnienie następowało w ciągu pół godziny od iniekcji, a mediana do wypróżnienia wynosiła 6,3 godziny (48 godz. po placebo) [21]. Biorąc pod uwagę złożoną etiologię zaparcia u chorych objętych opieką paliatywną i fakt, że opioidy są tylko jednym z czynników wywołujących zaparcie, skuteczność metylonaltreksonu okazała się wysoka. Dla porównania, u pacjentów uzależnionych od opioidów w trakcie programu metadonowego metylonaltrekson wywoływał wypróżnienie u 100% chorych, ponieważ ci pacjenci nie byli narażeni na inne tak liczne czynniki ryzyka zaparcia, jak pacjenci w zaawansowanej fazie nowotworu. Należy nadmienić, że jednocześnie żaden pacjent w grupie placebo nie miał wypróżnienia [22].

Na podstawie powyższych badań ustalono, że optymalne jest stosowanie metylonaltreksonu co drugi dzień i nawet w przypadku braku wypróżnienia po pierwszym podaniu dawkę można powtórzyć. Metylonaltrekson jest dobrze tolerowany i nie odwraca analgezji, nie wpływa też na metabolizm morfiny czy innych opioidów. Częstość występowania działań niepożądanych nie różni się od placebo, najczęściej są to wzdęcia i bóle brzucha [21].

Przy stosowaniu metylonaltreksonu należy zachować ostrożność u chorych z zaczopowanym kamieniami kałowymi przewodem pokarmowym. Przed podaniem należy zadbać o zmiękczenie mas kałowych. W innym wypadku, po gwałtownym pobudzeniu perystaltyki zapakowanego kamieniami kałowymi jelita, istnieje ryzyko nasilenia bólu brzucha, a nawet perforacji przewodu pokarmowego. Rozluźnienia kału można dokonać za pomocą dokuzynianu sodowego oraz makrogolu. Po uzyskaniu wypróżnienia u pacjenta po podaniu metylonaltreksonu należy kontynuować jego stosowanie co drugi dzień.

Metylonaltrekson jest dostępny we fiolkach po 12 mg do podskórnego podawania w dawce zależnej od masy ciała pacjenta: 38–61 kg – dawka 8 mg, 62–114 kg – dawka 12 mg, > 114 kg – dawka 0,15 mg/kg [23]. Istnieją doniesienia o skuteczności prób doustnego leczenia metylonaltreksonem w dawce 450 mg, ale nie są one dostępne [24].

Metylonaltrekson w niewielkim stopniu ulega metabolizmowi i jest wydalany głównie w formie niezmienionej z moczem i kałem. Nie ma potrzeby modyfikacji dawki w przypadku niewydolności wątroby, a w niewydolności nerek z klirensem kreatyniny < 30 ml/min należy zmniejszyć dawkę zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego. W czasie leczenia metylonaltreksonem powinno się odstawić środki przeczyszczające.

Naloksegol

Naloksegol (*naloxegol*) to nalokson z dołączoną grupą polietyloglikolową (PEG). Pegylacja zmniejsza zdolność naloksonu do biernego przenikania z krwi do płynu mózgowo-rdzeniowego i jednocześnie staje się substratem dla transportera glikoproteiny P, przez co zwiększa się jego wpływ z płynu mózgowego do krwi. Dzięki temu przenikanie naloksegołu do ośrodkowego układu nerwowego przez barierę krew–mózg jest 15-krotnie mniejsze niż naloksonu, znikome w zakresie stosowanych dawek i nie zaburza on analgezji ośrodkowej. W równym stopniu wiąże się z receptorami μ oraz κ i znacznie słabiej z δ . Podany doustnie w formie tabletek wchłania się szybko, osiągając stężenie maksymalne w ciągu 2 godzin, przy czym tłusty posiłek zwiększa jego wchłanianie. Ulega metabolizmowi enzymatycznemu za

pośrednictwem cytochromu P450 3A do sześciu metabolitów, wydalanych głównie (68%) z kałem. Okres półtrwania wynosi 6–11 godzin. Induktory i inhibitory CYP3A4 istotnie zmniejszają lub zwiększają stężenie naloksegołu [25].

Badania kliniczne przeprowadzono wyłącznie u pacjentów z zaparciem wywołanym opioidami, niemających nowotworu, u których skuteczność mierzona wypróżnieniem w ciągu 24 godzin od podania wynosiła 61–70% po pierwszej dawce. Amerykańska *Food and Drug Administration* (FDA) dopuściła naloksegol do stosowania jedynie u dorosłych z bólem nienowotworowym. W krajach Unii Europejskiej lek jest zarejestrowany w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami u dorosłych, u których odpowiedź na środki przeczyszczające była niewystarczająca. Zalecana dawka to jedna tabletkę 25 mg rano na czczo, po odstawieniu środków przeczyszczających.

Naldemedyna

Naldemedyna (*naldemedine*) to pochodna naltreksonu, do którego cząsteczki dołączono łańcuch boczny. Dzięki temu penetracja naldemedyny, podobnie jak w przypadku naloksegołu, do ośrodkowego układu nerwowego jest znikoma, a jednocześnie czynnie jest ona z niego usuwana. Lek wchłania się szybko z przewodu pokarmowego, osiągając stężenie maksymalne po 45 minutach. Okres półtrwania wynosi ok. 11 godzin. Metabolizowana jest jedynie w 9–13% za pośrednictwem CYP3A4 i w jeszcze mniejszym stopniu poprzez sprzężanie z kwasem glukuronowym. Wydalana jest w 57% z moczem i 35% z kałem [26].

Naldemedyna jest zalecana w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami zarówno u chorych bez nowotworu, jak i z nowotworem. U 71% chorych z nowotworem przywracała zdolność wypróżnień samoistnych (≥ 3 na tydzień i ≥ 1 więcej w stosunku do wartości wyjściowej). Liczba spontanicznych wypróżnień na tydzień wynosiła 5,16 vs 1,54 dla placebo ($p < 0,0001$). Lek podawany jest w formie tabletek 0,2 mg raz dziennie, zwykle rano. Dozwolone jest równoczesne stosowanie środków przeczyszczających [26]. Długotrwałe, wielomiesięczne stosowanie naldemedyny jest bezpieczne i dobrze tolerowane [27].

Alwimopan

Alwimopan (*alvimopan*) to antagonistą, którego zastosowanie ze względu na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe jest ograniczone wyłącznie do krótkotrwałego leczenia pooperacyjnej niedrożności porażennej [28].

MIEJSCE PAMORA W LECZENIU ZAPARCIA WYWOŁANEGO OPIOIDAMI

Wszystkie aktualne zalecenia kliniczne uznanych towarzystw naukowych wymieniają konwencjonalne środki przeczyszczające jako postępowanie pierwszego rzutu w leczeniu zaparcia poopioიდowego pomimo ich słabej skuteczności. Leki z grupy PAMORA uważa się obecnie za najskuteczniejsze i jedyne przyczynowe leczenie zaparcia wywołanego opioidami. Towarzystwa naukowe uwzględniają je w swoich rekomendacjach. Polskie Towarzystwo Medycyny Paliatywnej w zaleceniach klinicznych z 2014 r. nie ustaliło jednoznacznego stanowiska co do zastosowania jedynego wówczas zarejestrowanego w Polsce przedstawiciela PAMORA – metylonaltreksonu. *European Society of Medical Oncology* (2018) zaleca metylonaltrekson lub naloksegol w zaparciu poopioიდowym opornym na środki przeczyszczające (silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale ograniczone korzyści kliniczne; ogólnie rekomendowane) [15]. *American Gastroenterological Association* (2019) rekomenduje trzy leki z tej grupy: naldemedynę i naloksegol (zalecenie silne) oraz metylonaltrekson (zalecenie warunkowe) [29]. Zalecenia *European Association for Palliative Care* dotyczące leczenia zaparcia zostały wydane w 2008 r., przed pojawieniem się tej nowej grupy leków.

Leki z grupy antagonistów opioidowych są dobrze tolerowane i nie wpływają na farmakokinetykę oraz farmakodynamikę opioidów. Nie powinny być stosowane z innymi antagonistami opioidowymi ze względu na wzajemne nasilenie działania i możliwość zniesienia analgezji. W przypadku uzyskania poprawy w zakresie wypróżnień leczenie antagonistą powinno być kontynuowane tak długo, jak stosowany jest analgetyk opioidowy, i wstrzymane w okresie agonii.

Autor otrzymywał wynagrodzenie za wykłady lub szkolenia/doradztwo naukowe od następujących firm: Mundipharma, Pro.Med, Valeant.

PIŚMIENNICTWO

- Gaertner J, Siemens W, Camilleri M i wsp. Definitions and outcome measures of clinical trials regarding opioid-induced constipation: A systematic review. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 9-16.
- Leppert W, Dzierżanowski T, Stachowiak A i wsp. Constipation in cancer patients – the management recommendations of the Expert Group of the Polish Association for Palliative Medicine. *Med Paliat* 2014; 6: 1-10.
- Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 920-924.
- Lacy BE, Mearin F, Chang L i wsp. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150: 1393-1407.e5.
- Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. The Assessment of the usefulness of the definition of constipation in palliative care patients according to Polish Society of Palliative Medicine. *Med Paliat* 2011; 3: 33-38.
- 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.
- Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Behavioral risk factors of constipation in palliative care patients. *Support Care Cancer* 2015; 23: 1787-1793.
- Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. The influence of risk factors on occurrence of constipation in palliative care patients. *Med Paliat* 2010; 2: 209-213.
- Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: Pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003; 63: 649-671.
- Bell TJ, Penchal SJ, Miaskowski C i wsp. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European patient survey. *Pain Med (United States)* 2009; 10: 35-42.
- Nordahl H, Olsson U, From J, Breivik H. Opioid-induced constipation, use of laxatives, and health-related quality of life. *Scand J Pain* 2016; 11: 104-110.
- Dzierżanowski T, Rydzewska G. Constipation – a difficult therapeutic problem. *Prz Gastroenterol* 2012; 7: 249-263.
- Wan Y, Corman S, Gao X i wsp. Economic burden of opioid-induced constipation among long-term Opioid users with non cancer pain. *Am Heal Drug Benefits* 2015; 8: 93-101.
- Dzierżanowski T. Wpływ obciążenia opioidami na skuteczność zastosowania metylonaltreksonu u pacjentów z zaparciem stolca w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. Rozprawa doktorska. 2010.
- Larkin PJ, Cherny NI, Carpio D La i wsp. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29 (Suppl 4): 94-108.
- Ueno N, Inui A, Satoh Y. The effect of mosapride citrate on constipation in patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87: 27-32.
- Liu Z, Sakakibara R, Odaka T i wsp. Mosapride citrate, a novel 5-HT4 agonist and partial 5-HT3 antagonist, ameliorates constipation in Parkinsonian patients. *Mov Disord* 2005; 20: 680-686.
- Dzierżanowski T, Kozłowski M. Itopride increases the effectiveness of the management of opioid-induced constipation in palliative care patients: an observational non-interventional study. *Arch Med Sci* 2019. DOI: 10.5114/aoms.2019.85943
- Roberto A, Greco M, Legramandi L i wsp. A comparison between the administration of oral prolonged-release oxycodone-naloxone and transdermal fentanyl in patients with moderate-severe cancer pain: A propensity score analysis. *J Pain Res* 2017; 10: 2123-2133.
- Yuan CS. Methylalntrexone mechanisms of action and effects on opioid bowel dysfunction and other opioid adverse effects. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 984-993.
- Thomas J, Karver S, Cooney G i wsp. Methylalntrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358: 2332-2343.
- Yuan CS, Foss JE, O'Connor M i wsp. Methylalntrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use. *JAMA* 2003; 283: 367.
- Rauk R, Slatkin NE, Stambler N i wsp. Randomized, double-blind trial of oral methylalntrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. *Pain Pract* 2017; 17: 820-828.
- Webster LR, Israel RJ. Oral methylalntrexone is efficacious and well tolerated for the treatment of opioid-induced con-

- stipation in patients with chronic noncancer pain receiving concomitant methadone. *J Pain Res* 2018; 11: 2509-2516.
25. Garnock-Jones KP. Naloxegol: A review of its use in patients with opioid-induced constipation. *Drugs* 2015; 75: 419-425.
 26. Markham A. Naldemedine: first global approval. *Drugs* 2017; 77: 923-927.
 27. Webster LR, Nalamachu S, Morlion B i wsp. Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. *Pain* 2018; 159: 987-994.
 28. Karuppiah S, Farrah R. Alvimopan (Entereg) for the treatment of postoperative ileus. *Am Fam Physician* 2011; 83: 978-979.
 29. Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ i wsp. American Gastroenterological Association Institute technical review on the medical management of opioid-induced constipation. *Gastroenterology* 2019; 156: 218-226.