

Zaburzenia jelitowe wywołane opioidami u pacjentów z chorobą nowotworową

Opioid induced bowel dysfunction in cancer patients

Tomasz Dzierżanowski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii CSK MSW w Warszawie; Stowarzyszenie Hospicjum Łódzkie w Łodzi

Streszczenie

Analgetyki opioidowe stanowią podstawę farmakoterapii bólu związanego z chorobą nowotworową. Istotnym i najczęstszym ograniczeniem ich stosowania mogą być objawy ze strony przewodu pokarmowego. W przeciwieństwie do innych objawów ubocznych, zaparcie stolca nie ustępuje, ale nasila się wraz z długością stosowania opioidów. W diagnostyce zaburzeń jelitowych u osób z chorobą nowotworową należy zawsze rozważyć wszystkie możliwe przyczyny współistniejące, gdyż opioidy najczęściej są tylko jedną z przyczyn ich wystąpienia. W celu kwantyfikacji subiektywnej oceny pacjenta nasilenia zaparcia pomocne są skale, takie jak BFI (*Bowel Function Index*) czy PAC-SYM (*The Patient Assessment of Constipation Symptoms*). Zaburzenia jelitowe spowodowane opioidami powodują obniżenie jakości życia pacjentów, zwiększenie nakładów na opiekę oraz mogą stanowić barierę w skutecznym stosowaniu opioidów. Wszystkie leki opioidowe obciążone są efektem zapierającym. Od kilku lat w leczeniu poopoidowego zaparcia stolca i zapobieganiu jego wystąpieniu stosowane są preparaty zawierające antagonistę opioidowego (metylonaltrekson, nalokson) oraz doustne preparaty złożone (np. metylonaltrekson, nalokson).

Słowa kluczowe: opioidy, zaparcie, opieka paliatywna, ból nowotworowy.

Abstract

Opioid analgesics are fundamental to pharmacotherapy of cancer pain. Significant and the most frequent constriction for their use may be adverse effects from gastro-intestinal system. Unlike other side effects, constipation does not cease but augments along with the time of opioid therapy. In diagnostics of bowel disorders in cancer patients it should be always considered all the coexisting causes, as opioids usually are only one of several of them. To quantify patient's subjective assessment of the intensity of constipation, the scales like BFI (*Bowel Function Index*) or PAC-SYM (*The Patient Assessment of Constipation Symptoms*) are used. Opioid-induced bowel dysfunction entails decrease in quality of life, increase of healthcare expenses and may pose a barrier for successful opioid treatment. All opioid analgesics bring about constipation. There have been used formulations consisting opioid antagonist (methylnaltrexone) and oral composite preparations (e.g. methylnaltrexone, naloxone) for treatment and preventing of opioid-induced constipation in the last years.

Key words: opioids, constipation, palliative care, cancer pain.

Adres do korespondencji:

Tomasz Dzierżanowski, Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii CSK MSW w Warszawie, e-mail: t.dzierzanowski@termedia.pl

ROLA ANALGETYKÓW OPIOIDOWYCH W LECZENIU BÓLU NOWOTWOROWEGO

Ból jest najczęstszym objawem somatycznym u pacjentów z chorobą nowotworową, a częstość jego występowania wzrasta wraz z zaawansowaniem choroby. Występuje u ponad połowy wszystkich chorych onkologicznych, a w niektórych nowotworach znac-

nie częściej (w nowotworach głowy i szyi u 70%). Częstość występowania bólu wzrasta w miarę postępu choroby i w zaawansowanym stadium ból zgłasza 74% chorych, w tym jedna trzecia – o natężeniu umiarkowanym do silnego [1, 2].

Strategia leczenia bólu nowotworowego opiera się na farmakoterapii, przede wszystkim z zastosowaniem analgetyków opioidowych. Zasady postę-

powania, po raz pierwszy opublikowane przez WHO w 1986 r. i znane jako „drabina analgetyczna WHO”, z powodu braku dowodów klinicznych sformułowane były głównie na podstawie uzgodnionej opinii ekspertów. Wraz z pojawieniem się dowodów klinicznych niektóre poglądy w nich zawarte wymagały modyfikacji, mimo to ich zasadnicze znaczenie nie uległo dewaluacji. W aktualnych rekomendacjach uznanych towarzystw naukowych (ESMO 2011, EAPC 2012) podkreśla się kluczowe znaczenie analgetyków opioidowych, a dobór leku i jego dawki powinien zależeć od natężenia bólu. Na podstawie dostępnych danych klinicznych obecnie zaleca się, aby unikać ma-ksymalnych dawek słabych opioidów (kodeina, tramadol) i wcześniej włączać małe dawki silnych opioidów [3–5].

FARMAKODYNAMIKA ANALGETYKÓW OPIOIDOWYCH

Mechanizm działania analgetyków opioidowych polega na pobudzaniu receptorów opioidowych μ , κ i δ , sprzężonych z białkiem G. Poprzez białko G powodują otwarcie kanałów potasowych, co prowadzi do hiperpolaryzacji i zmniejszenia pobudliwości komórek nerwowych. Jednocześnie, blokując otwarcie kanałów wapniowych zależnych od potencjału, hamują napływ dokomórkowy wapnia i zmniejszają uwalnianie neuroprzekaźników. Receptory opioidowe występują zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym, jak i w neuronach obwodowych. Pobudzenie wszystkich trzech typów receptorów opioidowych wywołuje podobne efekty, jednak odmiennosc i różny rozmieszczenie tych receptorów w tkankach oraz różnice w powinowactwie do nich i aktywności wewnętrznej poszczególnych agonistów, tłumaczą różnice w efektach farmakodynamicznych opioidów. Głównym efektem działania agonistów opioidowych jest

analgezja wskutek pobudzenia receptorów obwodowych, rdzeniowych i ponadrdzeniowych. Jednocześnie dochodzi do wystąpienia innych efektów, takich jak przedstawione w tabeli 1., zarówno pożądaných, jak i niepożądanych. Oprócz analgezji, do zamierzonych efektów stosowania opioidów należą tłumienie poczucia duszności oraz hamowanie odruchu kaszlu. Również niektórych sytuacjach działanie zapierające (w bieguncie) oraz sedacja (w pobudzeniu) mają znaczenie korzystne [6, 7].

Częstość występowania i nasilenie poszczególnych objawów jest różna i nie zawsze proporcjonalna do dawki opioidu. Niektóre objawy są rzadko obserwowane i to niemal wyłącznie w sytuacji błędu terapeutycznego wskutek niezastosowania się do zaleceń włączania niskich dawek, stopniowego ich zwiększania i stosowania odpowiednich współczynników konwersji podczas rotacji opioidów. Przykładem jest depresja oddechowa, której nie obserwuje przy zachowaniu podstawowych zasad ostrożności. Szpilkowate zwężenie źrenic jest ważnym objawem przedawkowania opioidów. Jednakże przy prawidłowym ich stosowaniu większość objawów niepożądanych, w tym najczęstsze: nudności i wymioty, sedacja, ma natężenie łagodne, występuje najczęściej na początku leczenia i ustępuje po kilku dniach od włączenia opioidu, nie wymaga też interwencji medycznej. Poszczególne opioidy różnią się między sobą w aspekcie częstości występowania wymienionych działań niepożądanych [8, 9].

DZIAŁANIE OPIOIDÓW NA PRZEWÓD POKARMOWY

Aktywność motoryczną przewodu pokarmowego kontrolują: ośrodkowy układ nerwowy, jelitowy układ nerwowy oraz hormony. Efekty działania opio-

Tabela 1. Efekty układowe i narządowe agonistów opioidowych

układ nerwowy	bóle i zawroty głowy; rzadziej drżenie, parestezje, zaburzenia mowy, drgawki
efekty psychiczne	znużenie, zaburzenia snu, sedacja, nerwowość, utrata apetytu, rzadziej euforia i dysforia; objawy neurotoksyczne: pobudzenie, niepokój, omamy, urojenia, splątanie, nerwowość, mioklonus, drgawki, hiperalgezja i alodynia
układ oddechowy	hamowanie odruchu kaszlu, depresja oddechowa
układ krążenia	hipotonia, zaburzenia rytmu serca
układ pokarmowy	nudności i wymioty, zaparcia, suchość w jamie ustnej (kserostomia), czkawka, bolesne wzdęcia
układ moczowy	zatrzymanie moczu (zwiększenie napięcia zwieraczy)
narząd wzroku	zwężenie źrenic (mioza); rzadko niedowidzenie
skóra	potliwość, świąd (częstszy przy podawaniu parenteralnym)
układ endokryny	zaburzenia wydzielania hormonów (m.in. prolaktyny, hormonu wzrostu, testosteronu); obniżenie libido
układ odpornościowy	immunosupresja

idów na układ pokarmowy wynikają zarówno z ich działania ośrodkowego, jak i obwodowego. W wyniku aktywacji receptorów opioidowych neuronów w rdzeniu kręgowym następuje spowolnienie pasażu jelitowego oraz zmniejszenie czynności wydzielniczej [10, 11].

Podstawowy mechanizm powstawania zaburzeń jelitowych wywołanych opioidami wynika z działania opioidów na jelitowy układ nerwowy (JUN). Stanowi on część autonomicznego układu nerwowego i tworzy go ok. 100 mln neuronów skupionych w splotach błony mięśniowej przewodu pokarmowego (Auerbacha) oraz podśluzówkowych jelita cienkiego i grubego (Meissnera). Na błonie komórek nerwowych znajdują się wszystkie typy receptorów opioidowych, μ , κ i δ , ich znaczenie w hamowaniu odruchu perystaltycznego u ludzi nie jest zaś do końca poznane. Wynika to z odmiennego efektu aktywacji lub inhibicji poszczególnych typów receptorów u różnych gatunków zwierząt, a co za tym idzie – braku możliwości prostego przełożenia tych mechanizmów z modeli zwierzęcych na ludzi. Jednak wydaje się, że za hamowanie odruchu perystaltycznego odpowiada głównie aktywacja receptora κ i w mniejszym stopniu – μ , a receptory δ nie uczestniczą w tym mechanizmie [12–15].

W wyniku działania opioidów następuje zahamowanie kinetyki i wydłużenie czasu opróżniania się żołądka. W jelicie cienkim hamowane są skurcze propulsywne, co wydłuża czas pasażu żołądkowo-kątniczego. Ponadto zwiększa się wchłanianie wody ze światła jelita, prowadząc do tworzenia suchych mas kałowych. W jelicie grubym hamowane są skurcze propulsywne. Zwiększa się napięcie zwieracza odbytu, a jednocześnie zmniejsza wrażliwość odbytnicy na rozciąganie, będące przyczyną osłabienia odruchowego poczucia potrzeby wypróżnienia. Sumaryczny efekt działania opioidów na różnych piętrach układu pokarmowego sprowadza się do wydłużenia czasu pasażu, zwiększenia napięcia zwieraczy i odwodnienia stolca. Prowadzi to do zalegania w jelitach twardych mas formujących kamienie kałowe, które mogą być przyczyną niedrożności przewodu pokarmowego.

DEFINICJA I ROZPOZNANIE ZABURZEŃ JELITOWYCH WYWOŁANYCH OPIOIDAMI

Objawy ze strony układu pokarmowego należą do najczęstszych działań niepożądanych analgetyków opioidowych u osób leczonych przewlekłe opioidami. Najczęściej jest to zaparcie stolca. Występuje ono nawet u ponad połowy pacjentów leczonych opioidami zarówno z chorobą nowotworową, jak i nienowotworową, pomimo stosowania środków przeczyszczających. Jednocześnie często występują: ból brzucha, wzdęcia, utrata apetytu i refluks żołądkowo-przełykowy. Dlatego właściwsze jest stosowanie dla tego

zespołu objawów określenia zaburzenia jelitowe wywołane opioidami (ZJWO; ang. *opioid-induced bowel dysfunction*). Definiuje się je jako zespół objawów ze strony przewodu pokarmowego spowodowany stosowaniem krótko- lub długotrwale substancji opioidowych, obejmujący:

- oddawanie twardego i suchego stolca,
- napinanie się w celu wypróżnienia,
- poczucie niepełnego wypróżnienia,
- wzdęcie,
- refluks żołądkowo-przełykowy.

Inne określenia spotykane w literaturze to opioidowe zaburzenia jelitowe (ang. *opioid bowel dysfunction*), zespół jelita opioidowego (ang. *opioid bowel syndrome*), zaparcie wywołane opioidami czy zaparcie poopiodowe (ang. *opioid induced constipation*). Ilekroć mowa jest o zaparciu wywołanym opioidami, to należy rozumieć je jako element występującego zespołu zaburzeń jelitowych [16–19].

Zazwyczaj ZJWO rozpoznawane są na podstawie ich głównego objawu – zaparcia stolca, dlatego podawane w literaturze dane epidemiologiczne odnoszą się najczęściej właśnie do zaparcia stolca.

Zwyczajowo zaparciem stolca (*constipatio*) określa się zbyt małą częstość wypróżnień (≤ 2 na tydzień) lub stolce twarde, oddawane z wysiłkiem, często z towarzyszącym uczuciem niepełnego wypróżnienia. Ciężkie zaparcie rozpoznaje się, gdy częstość występowania wypróżnień nie przekracza 2 na miesiąc. Definicja ta w odniesieniu do pacjentów w schyłkowym okresie choroby nowotworowej może być nieadekwatna. Już przy częstości wypróżnień 3 na tydzień często pojawiają się dolegliwości i już wtedy wydaje się wskazane zintensyfikowanie postępowania przeciwzaparcowego. Brak wypróżnienia przez 3 dni lub więcej wiąże się z zaparciem o znacznym nasileniu objawów subiektywnych (NRS 7). Jednocześnie ważne jest podkreślenie, że sama częstość oddawania stolca nie jest decydującym kryterium i subiektywna ocena pacjenta trudności wypróżnienia jest wystarczająca, niezależnie od częstości defekacji. W badaniach własnych wykazano, że do rozpoznania zaparcia u pacjentów leczonych paliatywnie najbardziej wiarygodne okazało się pytanie o trudność wypróżnienia w skali numerycznej NRS [0–10] oraz o liczbę dni z wypróżnieniem w ciągu ostatnich 7 dni. Biorąc pod uwagę relatywnie krótki średni okres sprawowanej opieki paliatywnej i konieczność skutecznego postępowania w możliwie najkrótszym czasie, okres obserwacji wynoszący 7 dni w odniesieniu do funkcji jelit wydaje się wystarczający do postawienia trafnej diagnozy. Badanie podmiotowe powinno obejmować ponadto ocenę konsystencji stolca, objawy towarzyszące, konieczność stosowania leków przeczyszczających, lewatyw czy ręcznego wydobycia stolca [20, 21].

Istnieją rozbudowane skale oceniające nasilenie zaparcia stolca, jak 12-punktowy kwestionariusz

Tabela 2. Kwestionariusz oceny ciężkości zaparć PAC-SYM [22]

Jak ciężkie były następujące objawy w ciągu ostatnich 2 tygodni? (0 = brak objawu, 1 = łagodny, 2 = umiarkowany, 3 = ciężki, 4 = bardzo ciężki)
Objawy brzuszne:
• dyskomfort w brzuchu
• ból brzucha
• wzdęcia brzucha
• uczucie ściskania w brzuchu
Objawy odbytowe:
• bolesne wypróżnienia
• pieczenie odbytu podczas wypróżniania lub po wypróżnieniu
• krwawienie lub sączenie podczas wypróżniania lub po wypróżnieniu
Objawy związane ze stolcem:
• niezupełne wypróżnienie, tak jakby „nieukończony”
• zbyt twardy stolec
• zbyt mało stolca
• napinanie się i wysiłek w celu wypróżnienia
• uczucie parcia na stolec bez wypróżnienia („fatszywy alarm”)

Tabela 3. Indeks BFI (indeks funkcji jelit) [23]

1. Trudność wypróżnienia (0 = łatwo/bez trudności; 100 = bardzo znaczna trudność) „W ciągu ostatnich 7 dni, jak oceniłby Pan/Pani łatwość wypróżnienia w skali od 0 do 100, gdzie 0 = łatwo lub bez trudności, a 100 = bardzo znaczna trudność?”
2. Poczucie niepełnego wypróżnienia (0 = wcale; 100 = bardzo napięte) „W ciągu ostatnich 7 dni, jak oceniłby Pan/Pani poczucie niekompletnego wypróżnienia w skali od 0 do 100, gdzie 0 = brak poczucia niepełnego wypróżnienia, a 100 = bardzo napięte poczucie niepełnego wypróżnienia?”
3. Ocena ciężkości zaparcia (0 = brak zaparcia; 100 = bardzo ciężkie) „W ciągu ostatnich 7 dni, jak oceniłby Pan/Pani zaparcie stolca w skali od 0 do 100, gdzie 0 = brak zaparcia, a 100 = bardzo ciężkie zaparcie stolca?”

PAC-SYM (*The Patient Assessment of Constipation Symptoms*; tab. 2.) czy znacznie prostszy 3-punktowy indeks funkcji jelit (indeks BFI, *Bowel Function Index*; tab. 3.). Są one dobrze skorelowane z częstością wypróżnień oraz odznaczają się wzajemną zależnością liniową, jednak ze względu na rozbudowaną strukturę mogą być nieprzydatne w codziennej praktyce (PAC-SYM). Pytania zawarte w kwestionariuszu PAC-SYM obrazują zróżnicowanie objawów składających się na ZJWO, pogrupowane w domeny objawów brzusznych, odbytowych i związanych ze stolcem. Pacjenci mogą jednak zgłaszać także inne objawy lub inne ich określenia mogące sugerować ZJWO [22–25].

PRZYCZYNY I CZYNNIKI RYZYKA ROZWOJU ZABURZEŃ JELITOWYCH WYWOŁANYCH OPIOIDAMI

Zaparcie stolca u pacjentów leczonych opioidami spowodowane jest najczęściej wieloma czynnikami jednocześnie i może wynikać przede wszystkim z przy-

czyn związanych z chorobą podstawową. Stosowane u tych pacjentów leki, w tym analgetyki opioidowe, są tylko jedną z przyczyn, toteż w diagnostyce różnicowej należy rozważyć udział innych czynników. Dlatego w zaleceniach Grupy Roboczej Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej proponowano, aby zaparcie stolca wywołane opioidami oznaczało zaparcie, którego prawdopodobną przyczyną jest stosowanie opioidów (tab. 4.) [26, 27].

Niewłaściwa podaż pokarmu i płynów, zbyt mała aktywność fizyczna (unieruchomienie w łóżku), niezachowanie warunków intymności oraz uzależnienie od opiekunów (brak samodzielności) stanowią czynniki ryzyka, dla których wykazano związek z mniejszą częstością wypróżnień. Niezależnym czynnikiem ryzyka zaparcia stolca jest niski stopień ogólnej sprawności pacjenta (mierzony na przykład skalą WHO lub Karnofsky’ego), dlatego problem zaparcia stolca nasila się wraz z postępującym zaawansowaniem choroby i zniechęceniem chorych. Zatem u chorych przyjmujących opioidy, chociaż przyczyna zdaje się oczywista, należy uwzględnić i w miarę

Tabela 4. Czynniki ryzyka i przyczyny zaparcia stolca u pacjentów objętych opieką paliatywną

Czynniki ryzyka	<ul style="list-style-type: none"> • niedostateczne przyjmowanie posiłków • niedostateczne przyjmowanie płynów • unieruchomienie i mała aktywność fizyczna • niezachowanie warunków intymności • niski stopień ogólnej sprawności
Leki	<ul style="list-style-type: none"> • środki zobojętniające kwas solny • suplementy: żelaza, wapnia • przeciwwymiotne • przeciwhistaminowe (difenhydramina) • rozkurczowe (antycholinergiczne) • antagoniści kanałów wapniowych (np. werapamil) • diuretyki (furosemid) • psychotropowe (np. chlorpromazyna) • przeciw chorobie Parkinsona • trójcykliczne leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina) • chemioterapeutyki: cytotoksyczne, alkaloidy barwinka • niesteroidowe leki przeciwzapalne (np. ibuprofen) • przeciwbiegunkowe leki opioidowe (loperamid) • opioidowe leki przeciwbólowe
Przyczyny mechaniczne lub czynnościowe w obrębie przewodu pokarmowego	<ul style="list-style-type: none"> • nowotwór jelita grubego • guz struktur sąsiadujących uciskający jelito • zrosty po zapaleniu uchytków jelita grubego lub powstałe w wyniku niedokrwienia • wypadanie odbytnicy • wodobrzusze • jatrogenne uszkodzenie przewodu pokarmowego (radioterapia, uszkodzenie chirurgiczne, neuropatia współczulna po chemioterapii)
Choroby i zaburzenia metaboliczne	<ul style="list-style-type: none"> • niedoczynność przysadki • niedoczynność tarczycy • nadczynność przytarczyc • cukrzyca • hiperkalcemia, hipokaliemia, hipomagnezemia • mocznica • amyloidoza • porfirie
Choroby neurologiczne	<ul style="list-style-type: none"> • choroba Parkinsona • uszkodzenie lub guz rdzenia kręgowego • choroby naczyniowe mózgu • stwardnienie rozsiane • choroba Hirschsprunga • choroba Chagasa
Zaburzenia i czynniki psychiczne	<ul style="list-style-type: none"> • lęk • depresja • zaburzenia funkcji poznawczych • demencja
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • choroby serca • degeneracyjna choroba stawów • zatrucie metalami ciężkimi • twardzina układowa • zapalenie skórno-mięśniowe • ciąża

możliwości przeciwdziałać wymienionym czynnikom ryzyka i przyczynom, choć u większości pacjentów objętych opieką paliatywną może się okazać to bardzo trudne, a nawet niemożliwe. Na uwagę zasługuje fakt, że przeciwdziałanie czynnikom ryzyka nie wymaga jakichkolwiek dodatkowych nakładów finansowych, a jedynie by zespół sprawujący opiekę miał świadomość istnienia problemu w zespole sprawującym opiekę [28].

W przeciwieństwie do takich objawów, jak senność, nudności i wymioty, w odniesieniu do zaparcia stolca wywołanego opioidami nie obserwuje się rozwijania zjawiska tolerancji, ani też tendencji do jego ustępowania wraz z czasem stosowania opioidów. Co więcej, częstość występowania ZJWO wzrasta wraz z długością terapii opioidami [6].

NATĘŻENIE ZABURZEŃ JELITOWYCH WYWOŁANYCH OPIOIDAMI A RODZAJ, DAWKA I DROGA PODANIA OPIOIDU

Przyjmuje się, że poszczególne opioidy w różnym stopniu wywołują ZJWO. W porównaniu z dihydrokodeiną, tramadol podawany doustnie rzadziej powoduje zaparcie, a częściej nudności. Zaparcie stolca jest rzadsze po stosowaniu dużych dawek tramadolu (> 300 mg/dobę) niż małych dawek morfiny (< 60 mg/dobę) podawanych doustnie. Podwójnie maskowane badanie z randomizacją potwierdza brak wpływu tramadolu na czas pasażu w porównaniu z wyraźnie wydłużonym po morfinie już po 5 dniach stosowania [29–31].

W dobrej jakości badaniu z randomizacją, w którym porównywano oksykodon z morfiną, częstość występowania zaparcia stolca była porównywalna, natomiast wymioty i nudności występowały rzadziej po oksykodonie [32].

Formy podawane z ominięciem przewodu pokarmowego (iniekcje, systemy transdermalne) mniej zaburzają jego motorykę niż formy doustne. W zbiorczej analizie 8 badań klinicznych fentanyl w formie transdermalnej rzadziej niż morfina powodował zaparcie. Podobnie stosowanie buprenorfiny w systemach przezskórnych obarczone jest mniejszym efektem zapierającym niż morfina [33–35].

Na częstość występowania zaparcia wpływa również droga podania opioidu. Dostępne dane są bardzo ograniczone, jednak wydaje się, że zmiana drogi podawania morfiny z doustnej na podskórną lub nadtwardówkową powoduje zmniejszenie odsetka działań niepożądanych, w tym ze strony przewodu pokarmowego [36, 37].

Trzeba nadmienić, że dane te nie potwierdzają się w dużych badaniach populacyjnych, co może wynikać z faktu, że większość dostępnych badań klinicznych była niskiej jakości, bez randomizacji i bez

maskowania. W dużym przekrojowym badaniu niemieckim z udziałem 4613 pacjentów nie wykazano żadnej statystycznie istotnej różnicy częstości występowania ZJWO między pacjentami leczonymi opioidami doustnymi a podawanymi w formie systemów transdermalnych. Niemieckie Towarzystwo Bólu zaleciło wówczas utrzymanie praktyki stosowania doustnych form opioidów w pierwszej kolejności. Podobnie w retrospektywnym badaniu kohortowym z udziałem 1836 pacjentów częstość występowania zaparcia stolca po fentanylu przezskórnym nie była istotnie statystycznie mniejsza niż po oksykodonie i morfinie podawanych w formie doustnej o zmodyfikowanym uwalnianiu. Bezpiecznie jest zatem założyć, że wszystkie silne opioidy powodują w podobnym stopniu ZJWO i należy stosować profilaktykę przeciwzaparciową [38, 39].

Związek pomiędzy dawką opioidu a całkowitą dawką dobową nie jest do końca udowodniony. W jednym badaniu stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy całkowitą dawką opioidu a częstością występowania zaparcia, ale porównywane grupy różniły się między sobą (porównywano grupę pacjentów leczonych wyłącznie opioidami na żądanie z grupą leczonych wyłącznie opioidami według zegara oraz grupą leżącą jednocześnie opioidami na żądanie i według zegara) [40].

Na podstawie wstępnych wyników badań własnych istnieje znacząca różnica w ocenie trudności wypróżnienia oraz częstości występowania zaparcia stolca u pacjentów przyjmujących opioidy w porównaniu z osobami nieleczonymi opioidami. Różnica między grupami leczonymi małymi (do 120 mg/dobę) dawkami opioidów a leczonymi dawkami wysokimi (> 120 mg/dobę) w przeliczeniu na ekwianalgetyczną dawkę morfiny podanej doustnie, nie jest już tak wyraźna. Być może zatem już niewielkie dawki analgetyków opioidowych wywołują na tyle istotne ZJWO, że przy ich zwiększaniu nie obserwuje się już dalszego istotnie klinicznie większego efektu zapierającego (dane w opracowaniu). Ponadto zastosowanie antagonisty opioidowego – metylonaltreksonu – w podobnym stopniu wywoływało wypróżnienie niezależnie od dawki przyjmowanych opioidów, nie wykazano istotnej różnicy w prawdopodobieństwie wystąpienia wypróżnienia w trakcie trwania obserwacji pomiędzy grupami pacjentów leczonych małymi i dużymi dawkami opioidów ($p = 0,59$). Niezależnie więc od dawki stosowanych opioidów, należy wdrożyć profilaktykę przeciwzaparciową [41].

NASTĘPSTWA ZABURZEŃ JELITOWYCH WYWOŁANYCH OPIOIDAMI

Niekontrolowane ZJWO są dodatkową przyczyną dyskomfortu pacjentów cierpiących z powodu bólu

i mogą stanowić przeszkodę w skutecznym leczeniu bólu przewlekłego analgetykami opioidowymi. Na podstawie danych z przeglądu ponad 1000 publikacji na temat zaparcia stolca ocenia się, że około 10% pacjentów z zaparciem stolca wymaga zmiany analgetyku, zaś ponad 50% pacjentów określa zaparcie stolca jako umiarkowane do silnego i otrzymuje analgezję suboptymalną z powodu obawy przed wystąpieniem działań niepożądanych, w tym ze strony przewodu pokarmowego [9, 12].

Zaparcie stolca wywołane opioidami słabiej reaguje na zwykle środki przeczyszczające niż zaparcie spowodowane innymi przyczynami. W amerykańskim badaniu oszacowano, że pacjenci z zaparciem stolca przyjmujący opioidy znacznie częściej wymagali przyjmowania leków przeczyszczających w stosunku do osób nieprzyjmujących opioidów (80% vs 55%). Rzadziej też ci pacjenci osiągnęli wypróżnienie po środkach przeczyszczających [12, 42].

W dużym badaniu z udziałem 522 pacjentów nieonkologicznych stosujących opioidy przez średnio 6,4 roku, pomimo stosowania środków przeczyszczających średnia częstość wypróżnień wynosiła 2,9 na tydzień, w tym liczba wypróżnień spontanicznych (bez zastosowania środka przeczyszczającego w ciągu ostatnich 24 godzin) wyniosła 1,1 na tydzień [43].

Zaburzenia jelitowe wywołane opioidami, a w szczególności zaparcie stolca, istotnie wiążą się z obniżeniem jakości życia (*health-related quality of life*). U 85–95% pacjentów przyjmujących opioidy zaparcie stolca powoduje obniżenie jakości życia, a u 74–92% zaburzają czynności życia codziennego (*activities of daily life*), niezależnie od długości i częstości ich przyjmowania. W dużym niemieckim badaniu przekrojowym z udziałem 4613 pacjentów połowa chorych, u których wystąpiły ZJWO, określiła ich nasilenie w pięciopunktowej skali jako ciężkie lub skrajnie ciężkie. W innym, amerykańskim badaniu z udziałem 723 pacjentów nieonkologicznych, ponad 50% z nich oceniła swoje wypróżnienia jako niezadowolające. W pięciostopniowej [0–4] skali z zastosowaniem kwestionariusza PAC-QOL (*the Patient Assessment of Constipation Quality Of Life*) najniżej został oceniony komfort psychosocjalny (1,23), niżej niż pozostałe obszary badane: dyskomfort fizyczny, obawy i zmartwienia oraz niezadowolnienie [44–46].

Zaburzenia jelitowe wywołane opioidami wiążą się również ze znacząco większym obciążeniem ekonomicznym dla systemu opieki zdrowotnej, nie tylko w odniesieniu do zwiększonego zapotrzebowania na środki przeczyszczające, lecz także do kosztów „niewidocznych”, takich jak czas personelu medycznego, dodatkowych wizyt lekarskich i pielęgniarskich [47–49].

Świadomość wśród lekarzy i pielęgniarek występowania zaparcia jako częstego i uporczywego objawu niepożądanego analgetyków opioidowych wydaje się powszechna, jednak ich wpływ na obniżenie jakości

życia oraz ich następstwa ekonomiczne są niedoceniane. W Wielkiej Brytanii, pomimo obowiązujących zaleceń profilaktycznego stosowania środków przeczyszczających u pacjentów przyjmujących silne opioidy, u 26% chorych zalecenie to nie było stosowane [50].

POSTĘPOWANIE

Zapobieganie zaparciom należy stosować od samego początku leczenia opioidami. Szczegółowe wskazówki co do postępowania profilaktycznego i leczniczego ZJWO zawarte są w zaleceniach Grupy Roboczej Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej z 2009 r. Nacisk kładzie się w nich na zapobieganie poopiodowym zaburzeniom jelitowym, gdyż jeśli już one wystąpią, leczenie jest niezwykle trudne i często nie przynosi satysfakcjonującego rezultatu, a w świetle przedstawionych powyżej danych klinicznych dochodzi ponadto do pogorszenia skuteczności sprawowanej opieki paliatywnej. Najistotniejsze znaczenie ma przeciwdziałanie czynnikom ryzyka, choć możliwości zwykle są bardzo ograniczone [27].

Bez względu na to należy zapewnić choremu intymność podczas wypróżnienia, zarówno w warunkach domowych, jak i w hospicjum stacjonarnym. Akt wypróżnienia jest czynnością wstydliwą i chory pozbawiony takich warunków może powstrzymać naturalny odruch fizjologiczny. Obecność innych osób, jak również sam fakt niemożności samodzielnego dotarcia do toalety czy konieczność wypróżniania się w łóżku do pieluchy lub na basen, wzmacnia poczucie bezradności, upokorzenia, frustrację i depresję pacjenta.

Akt wypróżnienia jest łatwiejszy w pozycji siedzącej, z uwagi na wykorzystanie sił tłoczni brzusznej. Stosowane są zatem przyłóżkowe krzesła toaletowe. U większości ludzi najbardziej nasilone skurcze esicy i odbytnicy występują w porze porannej po śniadaniu. Warto uwzględnić powyższe fakty w organizowaniu pomocy opiekunów.

U wszystkich pacjentów, u których nie jest to przeciwwskazane, warto zalecać nieforsowny spacer lub ćwiczenia fizyczne [51].

Ważna jest dostateczna podaż pokarmu, należy jednak odradzać opiekunom zmuszanie chorych do spożywania znacznych racji pokarmowych, szczególnie niedopuszczalne jest to w okresie umierania. Można zalecić za to częstsze spożywanie posiłków w małej ilości, akceptowanej przez pacjenta. U mniej wyniszczonych pacjentów można rozważyć wdrożenie diety bogatobłonnikowej, ale przeładowanie atonicznego jelita błonnikami zwykle nie powoduje odruchu propulsywnego, a jedynie prowadzi do zalegania stolca i wytworzenia się kamieni kałowych. Dobrze jest za to wzbogacić dietę o suszone owoce: morele, śliwki, rodzynki, daktyle, figi czy nasiona lnu, które zatrzymując wodę, zwiększają objętość treści

pokarmowej. Dobrą alternatywą są gotowe preparaty diety przemysłowej.

Niezwykle ważne jest dostateczne codzienne spożycie płynów. Odwodnienie dodatkowo pogłębia ZJWO i przyspiesza tworzenie się czopów kałowych. Można zalecać wodę mineralną, kompoty i soki owocowe, z wyjątkiem grejpfrutowego, i inne płyny. Warto pamiętać, że herbata i kawa prowadzą do utraty elektrolitów. Dietę można uzupełnić o jogurt, kefir czy maślanke.

Pomimo ograniczonej skuteczności tradycyjnych środków przeczyszczających we wszystkich aktualnych rekomendacjach uznanych towarzystw naukowych związanych z medycyną paliatywną zaleca się ich stosowanie profilaktyczne wraz z rozpoczęciem leczenia opioidami. Nie ma istotnej różnicy skuteczności pomiędzy poszczególnymi preparatami. Mogą to być środki drażniące pochodzenia roślinnego (senes, aloes, rzewień, kruszyna, lukrecja). Skuteczne są czopki glicerynowe i bisakodyl, również o działaniu kontaktowym. Wśród środków osmotycznych warto wymienić glikol polietylenowy. W przypadku tworzenia się kamieni kałowych należy zastosować preparaty zmiękczające, jak dokuzan sodowy. Dobrze jest zmieniać leki lub stosować łącznie. Do leków niezalecanych obecnie ze względu na małą skuteczność lub silne działania niepożądane zalicza się sól gorzką (siarczan magnezu), pikosiarzan sodowy, olej rycynowy i parafinę płynną. Również powszechnie stosowana laktuloza, będąca dwucukrem, pod wpływem bakterii w jelicie grubym rozkładana jest do fruktozy i galaktozy, podlegającej dalej fermentacji z wytworzeniem kwasu octowego i mlekowego oraz znacznej ilości gazów, co jest przyczyną kolki, wzdęcia brzucha i nasila dyskomfort bez skutecznego wypróżnienia [27, 52–54].

Wlewka doodbytnicza oraz ręczne opróżnienie odbytnicy stanowią metody interwencyjne, stosowane w sytuacji nieskuteczności środków przeczyszczających. W niektórych sytuacjach manualne wydobywanie kamieni kałowych jest jedyną możliwą metodą, ale trzeba pamiętać, że jest to zabieg bolesny i przed jego wykonaniem trzeba podać miejscowe środki znieczulające (lignokaina w żelu), przeciwbólowe (morfinę) i uspokajające (midazolam).

Inną metodą zapobiegania ZJWO jest stosowanie silnego opioidu w preparacie złożonym z antagonistą receptora opioidowego. Przykładem jest dostępny w Polsce doustny preparat oksykodonu z naloksonem. Nalokson, jako czysty antagonist opioidowy, o powinowactwie do wszystkich trzech typów receptorów (najsilniejsze do μ , słabsze do δ i κ), nie ma wobec nich praktycznie żadnej aktywności wewnętrznej. Konkuruje o wiązanie do receptorów, blokuje je, uniemożliwiając oksykodonowi ich aktywację. Podany doustnie nalokson wchłania się w 90%, lecz ulega niemal całkowitej eliminacji w wątrobie i jego biodostępność wynosi jedynie ok. 2%. Duże stężenie osią-

ga jedynie w ścianach jelit, zanim ulegnie eliminacji podczas pierwszego przejścia przez wątrobę. Ponieważ stężenie osiągnięte w krążeniu centralnym jest znikome, nie powoduje odwrócenia działania agonisty i zniesienia analgezji. Odwracający efekt naloksonu podanego doustnie ograniczony jest zatem wyłącznie do jelita. Łączne podanie doustne oksykodonu i naloksonu nie zmienia farmakokinetyki żadnego z nich [55, 56].

Preparat złożony z oksykodonu i naloksonu w formie tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, zastosowany u pacjentów z ZJWO, powoduje znaczne zmniejszenie zużycia środków przeczyszczających oraz poprawę funkcji jelit mierzoną indeksem funkcji jelit (BFI), przy jednoczesnej bardzo dobrej tolerancji preparatu oraz zupełnie niezaburzonej skuteczności analgetycznej oksykodonu. Efekty te utrzymują się przy długotrwałym stosowaniu leku. Jest to zatem dobra alternatywa u pacjenta obciążonego ryzykiem wystąpienia ZJWO, szczególnie zaś u pacjenta wymagającego podawania silnego analgetyku opioidowego, u którego już rozwinęło się zaparcie stolca. Warto zwrócić uwagę, że pomimo zastosowania naloksonu w połączeniu z oksykodonem, powinno się kontynuować stosowanie leków przeczyszczających. Leczenie skojarzone oksykodonem z naloksonem w formie o kontrolowanym uwalnianiu uzyskało także wyższe subiektywne oceny pacjentów skuteczności i tolerancji w stosunku do monoterapii oksykodonem [57–60].

Obecnie w Polsce jedynym preparatem zarejestrowanym do leczenia ZJWO jest metylonaltrekson podawany podskórnie. Jest to czysty długodziałający antagonist opioidowy praktycznie nieprzenikający przez barierę krew–mózg, dzięki czemu lek nie znosi ośrodkowego działania przeciwbólowego opioidów, a jedynie odwraca efekty obwodowe. Brak refundacji i wysoka cena (w chwili publikacji niniejszego artykułu) czyni ten lek praktycznie niedostępnym [61].

Niezależnie od zastosowanych środków leczniczych, nieodzownymi elementami skutecznego postępowania przeciwko ZJWO są edukacja pacjenta i opiekunów oraz monitorowanie skuteczności postępowania z zastosowaniem skal oceny.

Szczegółowe wskazówki odnośnie do postępowania przeciwko zaparciom u pacjentów z zaawansowaną chorobą zawierają aktualne zalecenia towarzystw naukowych [27, 62].

PIŚMIENNICTWO

1. Sands M., Piza M., Ingham J. The epidemiology of the end-of-life experience. *Oxford Textbook of Palliative Medicine* 2010; 58-80.
2. van den Beuken-van Everdingen M., de Rijke J., Kessels A., et al. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Ann Oncol* 2007; 18: 1437-1449.
3. World Health Organization. *Cancer pain relief*. WHO, Geneva 1995 (2 ed.)

4. Ripamonti C.I., Bandieri E., Roila F.; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2011; 22 Suppl 6: vi69-77.
5. Caraceni A., Hanks G., Kaasa S., et al. 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: e58-68.
6. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M. *Farmakologia kliniczna*. Wielosz M. (red.). Wyd. Czelej, Lublin 2001.
7. Davis M., Pasternak G. Opioid receptors and opioid pharmacodynamics. *Opioids in Cancer Pain*. 2nd Edition Oxford University Press 2009: 1-29.
8. Walsh T.D. Prevention of opioid side effects. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5: 362-367.
9. Sweeney C., Bogan C. Assessment and management of opioid side effects. *Textbook of Palliative Medicine*. Hodder Arnold 2009; 390-401.
10. Galligan J.J., Burks T.F. Centrally mediated inhibition of small intestinal transit and motility by morphine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 226: 356-361.
11. Porreca F., Mosberg H.I., Hurst R., et al. Roles of mu, delta and kappa opioid receptors in spinal and supraspinal mediation of gastrointestinal transit effects and hot-plate analgesia in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther* 1984; 230: 341-348.
12. Kromer W. Reflex peristalsis in the guinea pig isolated ileum is endogenously controlled by kappa opioid receptors. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 1990; 341: 450-454.
13. Shahbazian A., Heinemann A., Schmidhammer H., et al. Involvement of μ - and κ -, but not δ -, opioid receptors in the peristaltic motor depression caused by endogenous and exogenous opioids in the guinea-pig intestine. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 741-750.
14. Allescher H.D., Storr M., Brechmann C., et al. Modulatory effect of endogenous and exogenous opioids on the excitatory reflex pathway of the rat ileum. *Neuropeptides* 2000; 34: 62-68.
15. Kaufman P.N., Krevsky B., Malmud L.S., et al. Role of opioid receptors in the regulation of colonic transit. *Gastroenterology* 1988; 94: 1351-1356.
16. Lucero M., Von Scheele B., Blackard R., Milanova T., Bell T. 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.
17. Annunziata K., et al. Constipation is a predominant side effect of opioid treatment for persistent pain. *The Journal of Pain* 2006; 7: S89.
18. Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001; 182 (5A Suppl): 11S-18S.
19. Yuan C. *Handbook of opioid bowel syndrome*. Medical Press, New York 2005.
20. Szczeklik A. *Choroby wewnętrzne*. Medycyna Praktyczna 2011; Rozdz. III.A.5
21. Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A. Ocena przydatności definicji zaparcia stolca u chorych objętych opieką paliatywną według Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. *Medycyna Paliatywna* 2011; 1: 33-38.
22. 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.
23. 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.
24. Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A., Jarosz J. Ocena dostępnych narzędzi diagnostycznych zaparcia stolca u pacjentów objętych opieką paliatywną. *Medycyna Paliatywna* 2010; 2: 81-91.
25. McMillan S. Assessing and managing narcotic-induced constipation in adults with cancer. *Cancer Control* 1999; 6: 198-204.
26. Dzierżanowski T., Jarosz J. Zaparcia u chorych leczonych opioidami. *Onkol Prakt Klin* 2009; 2: 47-54.
27. 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. *Medycyna Paliatywna* 2009; 1: 1-10.
28. Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A. Wpływ czynników ryzyka na występowanie zaparcia stolca u pacjentów objętych opieką paliatywną. *Medycyna Paliatywna* 2010; 4: 209-213.
29. Leppert W., Majkovicz M. Ocena analgezji i objawów niepożądanych tramadolu i dihydrokodeiny o kontrolowanym uwalnianiu u chorych z bólem nowotworowym – na podstawie zmodyfikowanej skali ESAS. *Współczesna Onkol* 2008; 12: 246-254.
30. Grond S., Radbruch L., Meuser T., et al. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. *J Pain Symptom Manage* 2003; 18: 174-179.
31. Wilder-Smith C.H., Hill L., Osler W., O'Keefe S. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Digestive Diseases & Sciences* 1999; 44: 1107-1116.
32. Mucci-LoRusso P., Berman B.S., Silberstein P.T., et al. 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.
33. Payne R., Mathias S.D., Pasta D.J., et al. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1588-1593.
34. Clark A.J., Ahmedzai S.H., Allan L.G., et al. 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.
35. Pace M.C., Passavanti M.B., Grella E., et al. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. *Front Biosci* 2007; 12: 1291-1299.
36. Kalso E., Heiskanen T., Rantio M., et al. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. *Pain* 1996; 67: 443-9.
37. Drexel H., Dzien A., Spiegel R.W., et al. Treatment of severe cancer pain by low-dose continuous subcutaneous morphine. *Pain* 1989; 36: 169-176.
38. Ueberall M.A., Mueller-Schwefe G. Opioid-induced constipation – a frequent and distressing side effect in daily practice affecting oral and transdermal opioid applications. *European Journal of Pain* 2006; 10: S172.
39. Staats P., Markowitz J., Schein J. Incidence of constipation associated with long-acting opioid therapy: a comparative study. *Southern Medical Journal* 2004; 97: 129-134.
40. Villars P., Dodd M., West C., et al. Differences in the prevalence and severity of side effects based on type of analgesic prescription in patients with chronic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 67-77.
41. Dzierżanowski T. Wpływ obciążenia opioidami na skuteczność zastosowania metylonaltreksonu u pacjentów z zaparciem stolca w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. *Praca doktorska*. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie 2011.
42. Mercadante S., Villari P., Ferrera P., Casuccio P. Opioid-induced or pain relief-reduced symptoms in advanced cancer patients? *European Journal of Pain* 2006; 10: 153-159.
43. Irving G., Hermanns K., Cousins M., et al. Gastrointestinal adverse events (GIAEs) associated with long-term opioid analgesic therapy in a large, persistent non-cancer pain population. *The Journal of Pain* 2006; 7: S89.
44. Ueberall M.A., Mueller-Schwefe G. Opioid-induced constipation – a frequent and distressing side effect in daily practice affecting oral and transdermal opioid applications. *European Journal of Pain* 2006; 10: S172.

45. Bell T., Milanova T., Grove G., et al. OBD symptoms impair quality of life and daily activities, regardless of frequency and duration of opioid treatment: Results of a US patient survey (PROBE survey). *The Journal of Pain* 2007; 8: S71.
46. Cook S., Bell T., Sweeney C., et al. Impact on quality of life of constipation-associated GI symptoms related to opioid treatment in chronic pain patients: PAC-QOL results from the opioid survey. *The Journal of Pain* 2007; 8: S71.
47. Annunziata K., Bell T. Impact of opioid-induced constipation on healthcare resource utilisation and patient functioning. *European Journal of Pain* 2006, 10: S172.
48. Bell T., Annunziata K., Freedman D., et al. Opioid-induced constipation increases healthcare resource use and impairs work productivity: Comparison with other patient groups with and without constipation. *European Journal of Pain* 2006; 10: S75.
49. Thompson K., Adams A., Wee B. The burden of constipation. EAPC 11th Congress, Vienna, Austria, 7-10 May 2009; poster S433.
50. Goodman M., Low J., Wilkinson S. Constipation management in palliative care: a survey of practices in the United Kingdom. *J Pain Symptom Manage* 2005; 29: 238-244.
51. Max E.K., Hernandez J.J., Sturpe D.A., Zuckerman I.H. Prophylaxis for opioid-induced constipation in elderly long-term care residents: a cross-sectional study of medicare beneficiaries. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5: 129-136.
52. Kurz A., Sessler D.I. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003; 63: 649-671.
53. Jost L., Roila F.; ESMO Guidelines Working Group. Management of cancer pain: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2010; 21 Suppl 5: v257-60.
54. Caraceni A., Hanks G., Kaasa S., et al.; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC); 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: e58-68.
55. Meissner W., Schmidt U., Hartmann M., et al. Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain* 2000; 84: 105-109.
56. Smith K., Hopp M., Mundin G., et al. Single- and multiple-dose pharmacokinetic evaluation of oxycodone and naloxone in an opioid agonist/antagonist prolonged-release combination in healthy adult volunteers. *Clin Ther* 2008; 30: 2051-2068.
57. Meissner W., Leyendecker P., Mueller-Lissner S., et al. A randomised controlled trial with prolonged-release oral oxycodone and naloxone to prevent and reverse opioid-induced constipation. *Eur J Pain* 2009; 13: 56-64.
58. Nadstawek J., Leyendecker P., Hopp M., et al. Patient assessment of a novel therapeutic approach for the treatment of severe, chronic pain. *Int J Clin Pract* 2008; 62: 1159-1167.
59. Vondrackova D., Leyendecker P., Meissner W., et al. Analgesic efficacy and safety of oxycodone in combination with naloxone as prolonged release tablets in patients with moderate to severe chronic pain. *J Pain* 2008; 9: 1144-1154.
60. Sandner-Kiesling A., Leyendecker P., Hopp M., et al. Long-term efficacy and safety of combined prolonged-release oxycodone and naloxone in the management of non-cancer chronic pain. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 763-774.
61. Yuan C.S., Israel R.J. Methylnaltrexone, a novel peripheral opioid receptor antagonist for the treatment of opioid side effects. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 541-552.
62. Librach S.L., 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.