

# Zaparcie stolca – trudny problem leczniczy

## Constipation – a difficult therapeutic problem

Tomasz Dzierżanowski<sup>1</sup>, Grażyna Rydzewska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Pracownia Medycyny Paliatywnej Katedry Onkologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

<sup>2</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii CSK MSW w Warszawie

Prz Gastroenterol 2012; 7 (5): 249–263

DOI: 10.5114/pg.2012.32063

**Słowa kluczowe:** zaparcie, opieka paliatywna, opioidy.

**Key words:** constipation, palliative care, opioids.

---

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

### Streszczenie

Zaparcie stolca, zaburzenie o niejednorodnej etiologii, to powszechny i wielokrotnie trudny do leczenia problem kliniczny. Terapia zaparcia przewlekłego zależy od postaci patofizjologicznej, a często różne postaci nakładają się na siebie wzajemnie. Zaparcie wtórne ma liczne przyczyny występujące jednocześnie, dlatego postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne powinno być wielokierunkowe i uwzględniać przeciwdziałanie czynnikom ryzyka, błędom dietetycznym, behawioralnym i pielęgnacyjnym. Grupą szczególnie narażoną na wystąpienie uporczywego zaparcia stolca są chorzy z zaawansowaną, postępującą chorobą, zwłaszcza przyjmujący analgetyki opioidowe. U tych osób diagnostyka jest trudniejsza, a leczenie zwykle nieskuteczne. Dlatego kładzie się głównie nacisk na zapobieganie poprzez przestrzeganie zasad właściwej diety i pielęgnacji. Nową metodą zapobiegania i leczenia zaparcia u chorych wymagających opioidowego leku przeciwbólowego jest terapia preparatami złożonymi z opioidu i antagonisty opioidowego.

### Definicja i kryteria rozpoznania zaparcia stolca

Zaparcie stolca jest to pojęcie niejednorodne, obejmujące wiele objawów i mające wiele definicji. Najczęściej rozumie się je jako zbyt małą częstość wypróżnień lub stolce twarde, oddawane z wysiłkiem, często z towarzyszącym uczuciem niepełnego wypróżnienia [1, 2].

Większość definicji zawiera kryteria ilościowe oraz jakościowe wypróżnień. W tabeli I przedstawiono Kryteria Rzymskie III dotyczące zaparcia czynnościowego [3, 4].

W Kryteriach Rzymskich III objawy jakościowe są kwantyfikowane poprzez podanie częstości wystąpienia. W innych skalach stopień nasilenia mierzy się subiek-

### Abstract

Constipation as a disorder of heterogeneous etiology is a common and often refractory clinical problem. Treatment of chronic constipation depends on the pathophysiological types that often overlap each other. Secondary constipation is brought about by many coinciding causes, so the diagnostics and therapy should be multifactorial against risk factors, dietary, behavioral and care errors. Patients with advanced, progressive illness are particularly exposed to persistent constipation, especially those taking opioid analgesics. In these patients diagnostics is more difficult and therapy usually ineffective, so the emphasis is put on prevention by keeping to appropriate diet and nursing. A novel method for prophylaxis and managing constipation in patients requiring opioid therapy is treatment with combined preparations consisting of an opioid agent and an opioid antagonist.

tywną oceną pacjenta w skali numerycznej, analogowej lub Likerta. Przykładem może być narzędzie PAC-SYM (*The Patient Assessment of Constipation Symptoms*) służące do monitorowania zmian nasilenia zaparcia stolca (tab. II). Jest to kwestionariusz obejmujący 12 objawów, który wskazuje różnorodność zgłaszanych dolegliwości związanych z zaparciem stolca [5, 6].

W praktyce codziennej stosowanie tak rozbudowanych skal może okazać się niepraktyczne, ale znajomość zawartej w PAC-SYM symptomatologii jest przydatna, gdyż aż 50% chorych rozumie zaparcie inaczej, niż wynikałoby to ze stosowanych przez lekarzy definicji medycznych. Dlatego klinicysta powinien upewnić się co do rozpoznania poprzez uzyskanie

bardziej szczegółowych informacji o konkretnych objawach zgłaszanych przez pacjenta [7, 8].

Prostszym narzędziem do monitorowania nasilenia zaparcia według subiektywnej oceny pacjenta jest skala BFI (*Bowel Function Index*), przedstawiona w tabeli III [9].

**Tabela I.** Kryteria diagnostyczne dotyczące zaparcia czynnościowego

**Table I.** Diagnostic criteria for functional constipation

Kryteria zaparcia czynnościowego (Kryteria Rzymskie III)
1. Spełnione dwa lub więcej z następujących: <ol style="list-style-type: none"> <li>wysięk podczas co najmniej 25% wypróżnień,</li> <li>grudkowate lub twarde stolce podczas co najmniej 25% wypróżnień,</li> <li>poczucie niezupełnego wydalenia podczas co najmniej 25% wypróżnień,</li> <li>poczucie zatwardzenia lub blokady odbytnicy podczas co najmniej 25% wypróżnień,</li> <li>ręczne zabiegi ułatwiające ewakuację stolca co najmniej 25% wypróżnień (np. opróżnianie palcem, wspieranie dna miednicy),</li> <li>mniej niż 3 wypróżnienia na tydzień.</li> </ol>
2. Luźne stolce są rzadko obecne bez zastosowania leków przeczyszczających.
3. Nie są spełnione kryteria zespołu jelita drażliwego.
Kryteria spełnione dla ostatnich 3 miesięcy od pojawienia się objawów, co najmniej 6 miesięcy przed rozpoznaniem.

**Tabela II.** Kwestionariusz oceny ciężkości zaparc PAC-SYM

**Table II.** The PAC-SYM questionnaire for constipation assessment

Jak ciężkie były następujące objawy w ciągu ostatnich 2 tygodni? (0 = brak objawu, 1 = łagodny, 2 = umiarkowany, 3 = ciężki, 4 = bardzo ciężki)
<b>Objawy brzuszne:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>dyskomfort w brzuchu</li> <li>ból brzucha</li> <li>wzdęcia brzucha</li> <li>uczucie ściskania w brzuchu</li> </ul>
<b>Objawy odbytowe:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>bolesne wypróżnienia</li> <li>pieczenie odbytu podczas wypróżniania lub po nim</li> <li>krwawienie lub sączenie podczas wypróżniania lub po nim</li> </ul>
<b>Objawy związane ze stolcem:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>niezupełne wypróżnienie, jakby „nieukończony”</li> <li>zbyt twarde stolce</li> <li>zbyt mało stolca</li> <li>napinanie się i wysięk w celu wypróżnienia</li> <li>uczucie parcia na stolec bez wypróżnienia („falszywy alarm”)</li> </ul>

Trudność w rozpoznaniu mogą stwarzać nie tylko kryteria jakościowe, lecz także ilościowe. Na przykład, w prospektywnym badaniu dzienniczkowym z udziałem pacjentów z zaparciem idiopatycznym zgłaszających liczbę wypróżnień nieprzekraczającą 3 na tydzień analiza dzienników wykazała u połowy badanych średnią liczbę wypróżnień 6 na tydzień. Oznacza to również, że nawet regularny codzienny rytm wypróżnień nie wyklucza rozpoznania zaparcia stolca [10].

W badaniach własnych u 192 chorych objętych opieką paliatywną stwierdzono dodatnią korelację między liczbą wypróżnień na tydzień a subiektywną oceną pacjenta trudności wypróżnienia, przy czym już przy częstości 3 wypróżnień na tydzień występowała trudność uzasadniająca rozpoznanie zaparcia stolca. Dlatego przynajmniej u pacjentów w schyłkowym okresie choroby nowotworowej kryterium ilościowe Kryteriów Rzymskich III (poniżej 3 wypróżnień na tydzień) nie może mieć zastosowania. Jednocześnie wykazano ujemną korelację między liczbą dni od ostatniego wypróżnienia a subiektywną oceną pacjenta trudności wypróżnienia. Brak wypróżnienia powyżej 3 dni powodował trudność wypróżnienia ocenianą jako znaczna (7 w skali NRS 0–10), istotnie większą niż u pacjentów mających wypróżnienie przed 2 dniami ( $p < 0,0001$ ). Może z tego wynikać konieczność zwrócenia uwagi nie tylko na częstość wypróżnień, lecz także na ich regularność. Ponieważ w badaniach obserwacyjnych wykazano, że wielu pacjentów z zaparciem stolca nie spełnia Kryteriów Rzymskich, American College of Gastroenterology zaleca definicję bardziej ogólną: „niezadowolające wypróżnienie w postaci nieregularnych stolców, utrudnione'go pasażu stolca albo obu jednocześnie” [11, 12].

**Tabela III.** Wskaźnik czynności jelit

**Table III.** Bowel Function Index

<b>Trudność wypróżnienia w ciągu ostatnich 7 dni według pacjenta</b> Jak oceniliby pan/pani w ciągu ostatnich 7 dni łatwość wypróżnienia w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza łatwo lub bez trudności, a 100 – bardzo znaczna trudność?
<b>Poczucie niepełnego wypróżnienia w ciągu ostatnich 7 dni według pacjenta</b> Jak oceniliby pan/pani w ciągu ostatnich 7 dni poczucie niekompletnego wypróżnienia w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza brak poczucia niepełnego wypróżnienia, a 100 – bardzo natężone poczucie niepełnego wypróżnienia?
<b>Ocena pacjenta zaparcia w ciągu ostatnich 7 dni</b> Jak oceniliby pan/pani w ciągu ostatnich 7 dni zaparcie stolca w skali od 0 do 100, gdzie 0 oznacza brak zaparcia, a 100 – bardzo ciężkie zaparcie stolca?

## Epidemiologia i czynniki ryzyka

Na podstawie przeglądu systematycznego określono częstość występowania zaparcia w zdrowej populacji Europy na średnio 17,1% i jest to wartość zbliżona do populacji innych regionów świata. Zmienia się ona jednak w zależności od badanej populacji od 0,7% do 81%. Tak duża rozbieżność wynika także z różnorodności przyjętych definicji zaparcia. Wiek jest najistotniejszym czynnikiem ryzyka – u dzieci zaparcie jest objawem rzadkim, podczas gdy zgłasza je co trzecia osoba w wieku powyżej 70 lat. Dwukrotnie częściej zaparcie stolca występuje u kobiet. W jednym z badań wykazano, że osoby o niższym statusie socjoekonomicznym mają blisko dwukrotnie częściej zaparcie niż osoby z wysokim wykształceniem (10,2% vs 6,3%). Wśród czynników ryzyka częstszego występowania zaparcia wymienia się m.in. ciążę, zwyczaję żywieniowe (np. spożycie oliwy i mięsa) czy styl życia (mieszkanie w dużych społecznościach lub domach starości) [13, 14].

Populacją szczególnie narażoną na zaparcia stolca są pacjenci w schyłkowej fazie choroby nowotworowej, objęci opieką paliatywną. Częstość występowania tego objawu wynosi wśród nich 42,4%. Zaparcie stolca należy do najczęstszych objawów obserwowanych w tej grupie pacjentów (obok bólu i wyniszczenia). Zwykle u tych chorych występuje wiele czynników jednocześnie, dlatego postępowanie powinno być wielokierunkowe i często jest mniej skuteczne niż w populacji zdrowej [15, 16].

## Patofizjologia

W lewej części okrężnicy odbywa się osuszenie mas kałowych i uformowanie stolca. W odcinku esiczo-odbytniczym gromadzi się stolec i na zasadzie odruchu czuciowo-ruchowego następuje defekacja. Spowolnienie przesuwania się mas kałowych oraz zaburzenie odruchu defekacji z przyczyn mechanicznych, organicznych (anatomicznych), metabolicznych oraz czynnościowych prowadzi do zaparcia stolca.

Zaparcie pierwotne wynika z zaburzeń regulacji nerwowej ośrodkowego i jelitowego układu nerwowego. Wyróżnia się trzy postacie, które częściowo wzajemnie się na siebie nakładają i współwystępują:

- 1) zaparcie ze zwolnionym pasażem,
- 2) zaburzenia wydalania stolca,
- 3) zespół jelita drażliwego z przewagą zaparcia.

### Zaparcie ze zwolnionym pasażem

Zaparcie ze zwolnionym pasażem (ZZP) jest najczęściej wynikiem neuropatii (odnerwienia), zaburzeń neurohormonalnych lub miopatii (zaburzenia funkcji) mięśniówki jelita grubego, które prowadzą do wolniejszego niż u ludzi zdrowych przesuwania się mas kałowych.

Zmniejszona jest całkowita aktywność motoryczna jelita grubego. Dobowa zmienność zostaje zachowana, jednak osłabieniu lub zniesieniu ulega fizjologicznie wyższa aktywność motoryczna po przebudzeniu oraz poposiłkowa [17].

Istotą neuropatii jest zmniejszenie całkowitej liczby śródmięszkowych komórek rozrusznikowych Cajala, które regulują oscylacyjną czynność skurczową mięśniówki gładkiej jelita grubego. Zmniejszona jest również liczba komórek splotów błony mięśniowej (Auerbacha) [18].

W etiologii ZZP istotne znaczenie mają również neuroprekaźniki i hormony. Cholecystokina i acetylocholina za pośrednictwem białka G powodują skurcze mięśni gładkich. U części kobiet obserwuje się zmniejszenie stężenia kurczowego białka G zależnego od progesteronu, a zwiększenie stężenia hamującego białka G, za pośrednictwem których progesteron reguluje kurczliwość mięśni gładkich [19].

Serotonina (5-HT) jest syntetyzowana i uwalniana przez komórki enterochromafinowe krypt jelitowych. Bodźce mechaniczne i chemiczne powodują uwolnienie 5-HT, która działa na neurony aferentne splotów błony mięśniowej, te zaś pobudzają cholinergiczne interneurony wstępujące i zstępujące. W wyniku aktywacji interneuronów wstępujących uwalniana jest acetylocholina i substancja P, które powodują skurcz mięśniówki i inicjację odruchu perystaltycznego. Jednocześnie pobudzenie interneuronów zstępujących skutkuje relaksacją mięśni okrężnych poprzez uwolnienie tlenu azotu, wazoaktywnego polipeptydu jelitowego i ATP. Należy się więc spodziewać spowolnienia pasażu w przypadku podania substancji antycholinergicznych oraz przyspieszenia po podaniu agonistów serotoninergicznych [20].

Metan podawany dojelitowo zaburza kurczliwość mięśni, dlatego pewną rolę w rozwoju ZZP może mieć flora metanogenna, której częstsze występowanie stwierdza się u pacjentów z przewlekłym zaparciem stolca [21].

U pacjentów z ZZP dochodzi do nadmiernego odwodnienia stolca. Wydaje się jednak, że jest to wynik spowolnienia pasażu, a nie wzmożonej absorpcji wody.

Mechanizm powstawania zaparcia poopoidowego został omówiony w dalszej części opracowania.

### Zaburzenia wydalania stolca

Zaburzenia wydalania stolca (ZWS) wiążą się z trudnością lub niemożnością wydalania stolca z odbytnicy i obejmują wypróżnienia dyssynergiczne (WD) oraz przyczyny organiczne. Wśród przyczyn organicznych wymienia się uchyłki odbytnicy, zespół nadmiernego obniżenia krocza, wypadanie odbytnicy, szczelinę odbytu i chorobę Hirschsprunga [22].

Dyssynergia jest nabytym zaburzeniem czynnościowym, wynikającym z zaburzeń behawioralnych, takich jak nieprawidłowe nawyki związane z toaletą, molestowanie i konflikty rodzinne w dzieciństwie. Może też być następstwem urazu pleców, urazu połoźniczego, zaburzeń neurologicznych i lęku przed bolesnym wypróżnieniem [23]. Istotą WD jest zaburzenie koordynacji mięśni tłoczni brzusznej, odbytnicy, dna miednicy i zwieraczy odbytu, wskutek którego dochodzi do nieadekwatnej relaksacji, a nawet do paradoksalnego kurczu odbytu oraz do osłabienia kurczów propulsyjnych brzuszno-odbytniczych. U większości pacjentów z WD obserwuje się też zmniejszoną wrażliwość odbytnicy [24]. Kryteria rozpoznania WD przedstawiono w tabeli IV.

Na sprawność aktu defekacji wpływa pozycja ciała. Połowa badanych osób zdrowych nie mogła wydaląć stolca w pozycji leżącej, podczas gdy w pozycji siedzącej wypróżnienie następowało bez zaburzeń [26]. Dlatego jednym z podstawowych zaleceń powinno być zapewnienie pacjentowi, w miarę możliwości, pozycji siedzącej podczas defekacji i stosowanie basenów łóżkowych wyłącznie u osób chorych obłożnie i unieruchomionych.

U prawie 2/3 osób z WD dochodzi do wtórnego rozwoju ZZP.

### Zespół jelita drażliwego z przewagą zaparcia

Zespół jelita drażliwego z przewagą zaparcia (*constipation-predominant irritable bowel syndrome* – IBS-C) stanowi znaczną część przypadków zaparcia przewlekłego. U chorych z IBS-C głównym objawem jest ból brzucha lub dyskomfort z towarzyszącym zaparciem, mogą też występować ZZP lub ZWS. Częstość wypróżnień jest z reguły niezaburzona [27].

### Zaparcie stolca wtórne

Istnieje wiele przyczyn i sytuacji klinicznych prowadzących do wtórnego zaparcia stolca. Znaczną część stanowią czynniki pielęgnacyjne i jatrogenne, szczególnie u osób z zaawansowaną chorobą nowotworową lub inną przewlekłą. Jak wspomniano powyżej, u pacjentów w schyłkowym okresie choroby przewlekłej zwykle występuje wiele przyczyn jednocześnie (tab. V).

Warto zwrócić uwagę na czynniki pielęgnacyjne oraz behawioralne. Przestrzeganie reguł dietetyczno-pielęgnacyjnych nie rodzi zwykle dodatkowych kosztów opieki, a jednocześnie ma zasadnicze znaczenie w profilaktyce zaparcia. W badaniach własnych w grupie 237 chorych objętych opieką paliatywną wykazano związek pomiędzy częstością wypróżnień a stopniem unieruchomienia pacjenta w łóżku, niedostatecznym przyjmowaniem pokarmów i płynów, niedostatecznymi warunkami intymności podczas defekacji oraz stopniem braku samodzielności (uzależnieniem od opiekunów). Wraz z nasilaniem się tych czynników zmniejsza się częstość wypróżnień. Niezależnym czynnikiem ryzyka jest stopień ogólnej sprawności (Karnofsky'ego). Wraz z pogarszaniem się stanu pacjenta zmniejsza się częstość wypróżnień [29].

Wiele leków ma działanie zaparciotwórcze. Najistotniejszą rolę odgrywają analgetyki opioidowe, rzadko jednak są jedyną przyczyną zaparcia u pacjenta. Z reguły można wymienić kilka innych powodów, takich jak wyżej wymienione czynniki pielęgnacyjne i dietetyczne.

### Badanie przedmiotowe i dodatkowe

O ile rozpoznanie zaparcia stolca, w zależności od przyjętych kryteriów, jest łatwe, o tyle rozróżnienie postaci oraz nakładających się przyczyn wymaga nie tylko starannego badania podmiotowego i przedmiotowego, lecz także testów pomocniczych.

**Tabela IV.** Kryteria wypróżnienia dyssynergicznego [25]

**Table IV.** Criteria for dyssynergic defecation

#### Pacjent musi spełnić wszystkie trzy kryteria:

1. Kryteria diagnostyczne przewlekłego zaparcia czynnościowego (Kryteria Rzymskie III).
2. Obecna dyssynergia podczas powtarzanych prób wypróżnienia.

Dyssynergiczny lub zaporowy typ wypróżnienia (typ 1–4) definiowany jest jako paradoksalny wzrost napięcia zwieracza odbytu (skurcz odbytu) lub mniejsze niż o 20% rozluźnienie (zmniejszenie napięcia) zwieracza odbytu w spoczynku, lub nieadekwatne siły propulsywne stwierdzone w manometrii, badaniach obrazowych lub elektromiografii.

3. Jedno lub więcej kryterium podczas powtarzanych prób wypróżnienia:

- a) niemożność wydalenia sztucznego stolca (balon wypetniony 50 ml wody) w ciągu 1 min,
- b) przedłużony czas pasażu w okrężnicy, tj. zaleganie więcej niż 5 znaczników ( $\geq 20\%$ ) na zdjęciu przeglądowym brzucha w 120 godz. po przyjęciu jednej kapsułki Sitzmark® zawierającej 24 znaczniki nieprzepuszczalne dla promieni rentgenowskich,
- c) niemożność wydalenia lub zaleganie  $\geq 50\%$  barytu podczas defekografii.

### Badanie podmiotowe

Szczegółowy wywiad medyczny obejmujący czynniki ryzyka, choroby współistniejące, przebyte leczenie chirurgiczne, chemio- i radioterapię oraz stosowane leki pozwala na ustalenie przyczyn zaparcia. Niekiedy niezbędne jest prowadzenie dzienników wypróżnień oraz wypełnianie kwestionariuszy objawów.

### Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym, oprócz starannego zbadania brzucha (można stwierdzić zaleganie stolca w lewym dolnym kwadrancie), należy przeprowadzić rutynowe badanie odbytnicy palcem, które pozwala na rozpoznanie szczeliny czy żylaków odbytu, stwierdzenie zwężenia, kurczu, bolesności, guza, krwi, wydzielin patologicznych oraz obecności stolca w odbytnicy. Dodatkowo, jeśli w odbytnicy zalegają masy kałowe, należy zapytać pacjenta, czy jest tego świadomy – brak świadomości obecności stolca w odbytnicy świadczy o zmniejszeniu jej wrażliwości. Następnie należy poprosić o parcie na stolec, tak jak w akcie wypróżnienia. Brak rozluźnienia zwieracza zewnętrznego odbytu i obniżenia krocza przemawia za dyssynergią.

### Badania laboratoryjne

Do badań dodatkowych pomocnych w rozpoznaniu przyczyny zaparcia stolca należą: morfologia krwi, jonogram, ocena stężenia wapnia w osoczu, glikemia, proteinogram, stężenie hormonów (parathormon, kortyzol), jednak znaczenie kliniczne rutynowego ich wykonywania nie jest dowiedzione, podobnie jak radiografii czy endoskopii [30].

### Badania obrazowe

Przełądowe zdjęcie brzucha jest badaniem niedrogim, łatwo dostępnym, ale mało przydatnym w diagnostyce zaparcia. Niemniej pozwala na rozpoznanie cech radiologicznych niedrożności przewodu pokarmowego i niekiedy stwierdzenie zalegania mas kałowych.

Wlewka barytowa umożliwia rozpoznanie rozdęcia lub zwężenia jelita grubego, guza wewnątrz lub ucisku z zewnątrz światła jelita. Jej czułość w rozpoznawaniu przyczyny organicznej jest jednak nieduża.

### Badania endoskopowe

Fiberosigmoidoskopia oraz kolonoskopia u pacjentów z zaparciem stolca wykonywana jest w tym samym schemacie profilaktyki raka jelita grubego (wywiad rodzinny, objawy alarmujące) co u pacjentów bez zaparcia, ponieważ częstość wykrywania nowotworów w badaniu endoskopowym odbytu w obu grupach jest porównywalna. American Society of Gastroenterology Endosco-

**Tabela V.** Czynniki ryzyka oraz przyczyny wtórnego zaparcia stolca [28]

**Table V.** Risk factors and causes of secondary constipation

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

py, na podstawie uzgodnionej opinii ekspertów, zaleca kolonoskopię u pacjentów z zaparciem stolca w przypadku krwawienia z odbytu, dodatniego testu na krew utajoną w kale, niedokrwistości z niedoboru żelaza, utraty masy ciała, objawów przeszkody, niedawnego pojawienia się zaparcia, wypadania odbytnicy i zmiany średnicy stolca. Ponieważ przewlekłe zaparcie może być czynnikiem ryzyka wystąpienia raka jelita grubego, u pacjentów powyżej 50. roku życia, którzy nie mieli wcześniej przeprowadzonego badania przesiewowego w kierunku raka okrężnicy, należy wykonać kolonoskopię. U młodszych pacjentów wystarczająca wydaje się fiberosigmoidoskopia [31].

### Testy czynnościowe

Testy czynnościowe przeprowadza się, jeśli zaparcie stolca jest odporne na zwykłe leki przeczyszczające w połączeniu z zaleceniami dietetycznymi oraz w przypadku zaburzeń wydalania. Dostępne są następujące badania:

- 1) czas pasażu okrężniczego,
- 2) manometria odbytu i odbytnicy,
- 3) próba wydalania balonu,
- 4) defekografia.

#### Czas pasażu okrężniczego

Badanie czasu pasażu okrężniczego z użyciem znaczników nieprzepuszczalnych dla promieni rentgenowskich pozwala na ocenę szybkości przemieszczania się mas kałowych w jelicie grubym. Zwykle podaje się pojedynczą kapsułkę zawierającą 24 plastikowe markery oraz wykonuje się zdjęcie rentgenowskie brzucha przed podaniem i w 120. godzinie po podaniu znaczników. Spowolnienie pasażu rozpoznaje się w przypadku obecności co najmniej 6 markerów w 120. godzinie od podania. Wynika to z faktu, że średni czas pasażu okrężniczego w populacji zdrowej wynosi 30–40 godzin, natomiast górna granica – 70 godzin.

Oprócz testu z pojedynczym podaniem markerów stosuje się trzykrotne podanie jako bardziej przydatne w populacjach o szybszym średnim czasie pasażu okrężniczego (populacja indyjska). Wiarygodność metody trzykrotnego podania znaczników jest podważana [32, 33].

Jak wspomniano powyżej, u 60% chorych z WD stwierdza się spowolnienie pasażu, dlatego rozpoznanie ZZP możliwe jest dopiero po wykluczeniu WD.

Innym badaniem pozwalającym na ocenę szybkości przesuwania się kału jest scyntygrafia pasażu okrężniczego z zastosowaniem kapsułki powlekanej izotopem. Niestety jest ono drogie i wymaga standaryzacji.

#### Manometria odbytu i odbytnicy

Badanie to polega na pomiarze ciśnienia w odbytnicy i odbycie z jednoczesną oceną czucia w odbytnicy,

odruchów odbytniczo-odbytowych i podatności odbytnicy. Pozwala z dużą czułością i swoistością rozpoznać WD oraz przyczyny organiczne (choroba Hirschsprunga), chociaż wyłącznie w powiązaniu ze spełnieniem pozostałych kryteriów (tab. IV) [3, 25].

#### Próba wydalania balonu

Jest to prosty test polegający na wprowadzeniu do odbytnicy balonu wypełnionego 50 ml ciepłej wody, a następnie próbie wydalania w odosobnieniu w pozycji siedzącej. U zdrowych osób wydalanie balonu następuje w ciągu 1 minuty, ale część osób z dyssynergią również wydała balon w czasie poniżej 1 minuty. Dlatego wynik tej próby powinien być interpretowany w powiązaniu z innymi kryteriami [25].

#### Defekografia

Defekografię przeprowadza się, wykonując wlewkę doodbytniczą 150 ml papki barytowej, a następnie rejestrację radiologiczną defekacji podczas uciśnięcia brzucha lub kaszlu. Próba pozwala na uwidocznienie zalegania lub niemożności wydalania barytu, zmniejszonej aktywacji mięśni dźwigaczy czy wypadania odbytnicy. Jest to próba obciążona dużym błędem, niespójnością metodologii pomiędzy ośrodkami, małą dostępnością, narażeniem pacjenta na promieniowanie oraz istotnym naruszeniem intymności, dlatego stanowi jedynie uzupełnienie diagnostyki opisanej powyżej.

### Rola badań pomocniczych

Ze względu na słabość dowodów przydatności rutynowych badań morfologii i biochemicznych krwi, badań obrazowych oraz endoskopowych, strategia leczenia przewlekłego zaparcia opiera się na terapii empirycznej. Wyjątek stanowią pacjenci z objawami alarmującymi oraz niereagujący na standardowe leki przeczyszczające. Z kolei próby czynnościowe są przydatne w określaniu podtypów zaparcia przewlekłego, ale w powiązaniu z innymi testami – żaden z testów czynnościowych nie może być interpretowany osobno.

### Postępowanie terapeutyczne

Przewlekłe zaparcie jest pojęciem niejednorodnym, dlatego postępowanie terapeutyczne zależy od typu patofizjologicznego.

#### Zaparcie ze zwolnionym pasażem

Zaparcie ze zwolnionym pasażem wymaga modyfikacji diety oraz zastosowania środków przeczyszczających. W niektórych przypadkach przy nieskuteczności takiej terapii niezbędne jest rozważenie leczenia chirurgicznego.

Zalecenia dietetyczne polegają przede wszystkim na wprowadzeniu diety bogatobłonnikowej oraz preparatów zawierających błonnik. Powoduje on zatrzymanie wody w świetle jelita, zwiększenie objętości mas kałowych i poprzez wypełnienie jelita pobudza odruch perystaltyczny. Naturalny błonnik zawarty jest w warzywach, owocach, ciemnym pieczywie i otrębach. Optymalna jego dzienna podaż u osób zdrowych wynosi 20–30 g. U chorych wyniszczonych albo nieprzyjmujących wystarczającej ilości płynów powoduje powstanie twardych, zbitych, trudnych do wydalenia stolców, dlatego zastosowanie błonnika jest ograniczone, a w wielu sytuacjach – przeciwwskazane.

Skuteczne jest wzbogacenie diety o suszone śliwki, morele, rodzynki, daktyle, figi czy nasiona lnu – podobnie jak błonnik zatrzymują one wodę, dzięki czemu zwiększają swoją objętość i wypełniają jelita.

Ważna jest dostateczna podaż płynów, najlepiej w formie wody mineralnej, kompotów czy soków owocowych (z wyjątkiem grejpfrutowego). Można wzbogacić dietę o jogurty, kefir i maślanekę.

W tabeli VI zebrano najistotniejsze elementy charakterystyki stosowanych środków przeczyszczających. Pominięto substancje obecnie niestosowane, takie jak olej rycynowy czy sole magnezu.

Nie ma dowodów klinicznych dotyczących długotrwałej skuteczności leków przeczyszczających w przewlekłym zaparciu, z wyjątkiem leków osmotycznie czynnych, takich jak glikol polietylenowy i laktuloza [34].

Niekiedy wśród zalecanych środków wymienia się leki prokinetyczne. Trzeba jednak pamiętać, że ich działanie ogranicza się do górnego odcinka przewodu pokarmowego (metoklopramid, cisaprid). Wyjątkiem jest itopryd, będący antagonistą acetylocholinesterazy oraz inhibitorem receptora dopaminowego D<sub>2</sub>, dla którego w badaniach na zwierzętach wykazano działanie prokinetyczne i propulsywne w jelicie cienkim i grubym. Być może okaże się on pomocny w leczeniu ZP – wymaga to weryfikacji w badaniach klinicznych [35, 36].

### Zaburzenia wydalania

Leczenie WD polega na zastosowaniu tych samych środków jak w ZP (modyfikacji diety, leków przeczyszczających), jednak zasadniczą metodą terapeutyczną jest postępowanie behawioralne w celu wytworzenia odruchu warunkowego nerwowo-mięśniowego za pomocą technik biologicznego sprzężenia zwrotnego (*biofeedback*) [25]. *Biofeedback* polega na pozytywnym wzmacnianiu zachowań pożądanych poprzez dawanie pacjentowi sygnałów zwrotnych o zmianach stanu fizjologicznego jego organizmu, przez co chory uczy się modyfikować funkcje organizmu, które normalnie nie są świadomie kontrolowane. W przypadku WD celem jest

przywrócenie lub poprawa koordynacji zwieraczy oraz mięśni odpowiedzialnych za akt defekacji oraz poprawa czucia odbytnicy. Są to techniki zupełnie pozbawione działań niepożądanych, skuteczne nawet u 91% pacjentów. Przykładem jest ćwiczenie mięśnia przeponowego z wypróżnieniem symulowanym oraz ćwiczenie dna miednicy pod kontrolą manometrii. Wzrost ciśnienia w odbytnicy i odbycie wykrywany manometrycznie wyświetlany jest zwrotnie w formie sygnału wizualnego na ekranie monitora. Najczęściej stosuje się kilka technik *biofeedbacku* w trakcie 5–6 sesji. Zwykle skuteczność jest długotrwała, jednak u części pacjentów zmniejsza się wraz z upływem czasu i wymagane jest okresowe powtarzanie ćwiczeń [37, 38].

Zaburzenia wydalania stolca z przyczyn organicznych (choroba Hirschsprunga, wypadanie odbytnicy) wymagają leczenia chirurgicznego. Również w przypadku nieskuteczności agresywnego leczenia farmakologicznego i behawioralnego stosuje się metody operacyjne, takie jak cekostomia czy różne warianty kolektomii.

### Zaparcie wywołane opioidami

Odrębnego omówienia wymagają zaparcia wywołane opioidami (*opioid induced constipation*). Choć jest to najczęstsze działanie niepożądane substancji opioidowych, należy traktować je jako jeden z objawów zespołu zaburzeń jelitowych. Dlatego właściwszym określeniem są zaburzenia jelitowe wywołane opioidami (ZJWO, *opioid-induced bowel dysfunction*). Inne spotykane synonimy to opioidowe zaburzenia jelitowe (*opioid bowel dysfunction*) czy zespół jelita opioidowego (*opioid bowel syndrome*) [39–42].

Ból jest najczęstszym objawem somatycznym u pacjentów z chorobą nowotworową. Występuje u ponad połowy wszystkich chorych, lecz w niektórych nowotworach u ponad 70% (np. nowotworach głowy i szyi), a jego częstość zwiększa się wraz z postępem choroby [43, 44].

Podstawą leczenia bólu nowotworowego jest farmakoterapia analgetykami opioidowymi, według zasad „drabiny analgetycznej WHO” oraz aktualnych wytycznych uznanych towarzystw naukowych (ESMO 2011, EAPC 2012) [45, 46].

### Mechanizm zaparcia poopoidowego

Głównym efektem działania agonistów opioidowych jest analgezyja wskutek pobudzenia receptorów obwodowych, rdzeniowych i ponadrdzeniowych  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$ . Dochodzi jednocześnie do wystąpienia objawów ze strony innych układów: nerwowego (zawroty głowy, sennaść, znużenie, sedacja, utrata apetytu, euforia, dysforia, drgawki, allodynia), krążenia (hipotonia), oddechowego

**Tabela VI.** Obecnie stosowane środki przeczyszczające**Table VI.** Currently used laxatives

Substancja	Preparaty	Dawka	Początek działania	Uwagi
<b>Środki zwiększające objętość stolca:</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• powodują zatrzymanie wody w świetle jelita, zwiększenie objętości mas kałowych i poprzez wypełnienie jelita pobudzają odruch perystaltyczny</li> </ul>				
babka płesznik ( <i>Plantago psyllium</i> )	Colon C  Plesznik kapsułki	2 × 5 g przed śniadaniem i kolacją	dni, tygodnie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• należy obficie popijać</li> <li>• nie stosować u osób anergicznym, wyniszczonych, z gastroparzą, zczopowaniem stolca</li> <li>• może fermentować w jelicie grubym i powodować wzdęcia</li> </ul>
<b>Środki zmiękcżające stolec:</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• obniżają napięcie powierzchniowe stolca i ułatwiają mieszanie się wody i tłuszczu</li> <li>• pobudzają jelitowe wydzielanie płynu</li> <li>• nie wpływają na perystaltykę jelit i czas pasażu</li> </ul>				
dokuzan sodowy	Doculax drażetki 50 mg 1–4 drażetki/ dobę Laxol czopki 100 mg	50–200 mg  2 × 1 czopek	1–3 dni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• rozwija się tolerancja po 7–10 dniach stosowania</li> <li>• nasila wchłanianie olejów mineralnych (parafina ciekła), co powoduje zapalenie błony śluzowej jelit, wątroby, śledziony i węzłów chłonnych</li> <li>• przyspiesza pasaż leków przeciwzakrzepowych (zmniejsza ich skuteczność)</li> <li>• zwiększa wchłanianie dantronu i powoduje uszkodzenie wątroby</li> <li>• zmniejsza kaliemię i magnezem – w połączeniu z droperydolem wydłuża QT – ryzyko wystąpienia groźnych zaburzeń rytmu serca</li> <li>• zmniejsza kaliemię, przez co nasila działania niepożądane glikozydów naparstnicy</li> <li>• nasila działanie kwasu acetylosalicylowego na błonę śluzową przewodu pokarmowego</li> <li>• zmniejsza skuteczność tetracyklin</li> </ul>
parafina ciekła	parafina ciekła 100 g preparaty o smaku miętowym: Mentholaxin 125 g Mentho-Paraffinol 125 g (Hasco) Mentho-Paraffinol 125 g (Aflofarm)	15–45 g na noc lub przed śniadaniem	1–3 dni	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapewnia poślizg poprzez emulgację mas kałowych</li> <li>• powoduje wyciek parafiny z odbytu, podrażnienie okolicy odbytu</li> <li>• zwiększa ryzyko wystąpienia tłuszczowego zapalenia płuc</li> <li>• upośledza wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz leków doustnych</li> <li>• ze względu na smak lepiej tolerowane są preparaty z dodatkiem mięty</li> </ul>
<b>Środki drażniące:</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• wpływają na przezśluzówkowy transport elektrolitów oraz poprawiają pasaż i motorykę w jelicie grubym</li> </ul>				
antrachinony: liść i owoc strączyńca (senes), aloes, kora kruszyny, szaktak amerykański ( <i>Cascara sagrada</i> )	liczne preparaty ziołowe OTC		kilkanaście godzin	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększają wydzielanie płynu i elektrolitów w jelicie cienkim</li> <li>• powodują melanozę okrężnicy</li> </ul>
bisakodyl	Bisacodyl: czopki 10 mg, tabletki dojelitowe 5 mg	1 czopek/ dobę 1–2 tabletki/ dobę	<i>p.r.</i> : 15–60 min <i>p.o.</i> : 6–12 godz.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zwiększa wydzielanie płynu w jelicie cienkim</li> <li>• zwiększa aktywność motoryczną okrężnicy</li> </ul>
glicerol	czopki glicerolowe 1 g	1–2 czopki	15–60 min	<ul style="list-style-type: none"> <li>• miejscowe działanie drażniące i pobudzające perystaltykę</li> </ul>



**Tabela VI. cd.**  
**Table VI. Cont.**

Substancja	Preparaty	Dawka	Początek działania	Uwagi
<b>Środki osmotyczne:</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zatrzymują wodę w świetle jelita</li> <li>• zmiękczają i zwiększają objętość mas kałowych</li> </ul>				
fosforany, siarczany	Enema 150 ml Rectanal 150 ml	wlewka 120–150 ml	2–5 min	• ostrożnie stosować u pacjentów wyniszczonych, wyłącznie gdy inne metody są nieskuteczne
laktuloza	liczne preparaty roztworów doustnych OTC	15–45 ml w 1–3 dawkach na dobę	24–48 godz.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dwucukier słabo wchłaniany w jelicie cienkim, rozkładany w jelicie grubym do galaktozy i fruktozy, które podlegają fermentacji pod wpływem flory bakteryjnej do kwasów organicznych i dwutlenku węgla</li> <li>• kwasy organiczne działają osmotycznie czynnie</li> <li>• dwutlenek węgla może powodować bębnicę i znaczny dyskomfort</li> <li>• środki zobojętniające sok żołądkowy obniżają skuteczność laktulozy</li> <li>• nasila działanie doustnych środków przeciwzakrzepowych</li> <li>• zmniejsza kaliemię i magnezemię – w połączeniu z droperydolem wydłuża QT – ryzyko wystąpienia groźnych zaburzeń rytmu serca</li> </ul>
alkohole cukrowe (sorbitol, mannitol)	Mannitol 20% Purisolet (mannitol + sorbitol)			• niezarejestrowane do leczenia zaparcia
glikol polietylenowy 4000 (makrogol)	Forlax saszetki 10 g Moxalole saszetki  Oloped koncentrat	1–2 saszetki/dobę (1 saszetka na 1 szklankę wody), 25 ml koncentratu na 100 mg wody 2–3 razy/dobę	24–48 godz.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• słabo wchłaniany, obojętny chemicznie polimer, nierozkładany przez bakterie</li> <li>• największa skuteczność w 2. tygodniu stosowania</li> <li>• niezawodne wypróżnienie po 24 godz. po dawce 68 g</li> </ul>
<b>Antagoniści obwodowi receptorów opioidowych <math>\mu</math>:</b>				
metylalnaltrekson	Relistor ampułki 12 mg	8–12 mg s.c. co 2. dzień	5 min – 2 doby	• antagonist receptorów opioidowych $\mu$ w przewodzie pokarmowym

(korzystne: tłumienie poczucia duszności, hamowanie odruchu kaszlowego; rzadko depresja oddechowa), moczowego (zatrzymanie moczu), skóry (świąd, potliwość), immunologicznego (immunosupresja) czy narządu wzroku (zwężenie źrenic). Należy podkreślić, że opioidy są z reguły lekami dobrze tolerowanymi, a większość działań niepożądanych ma charakter łagodny i przemijający, jeśli przestrzega się zasad stosowania tych preparatów. Różna jest częstość występowania wymienionych skutków ubocznych po różnych opioidach [47–49].

Objawy ze strony układu pokarmowego, takie jak zaparcie stolca, ból brzucha, utrata apetytu, wzdęcie czy refluks żołądkowo-przełykowy, są najczęstszymi działaniami niepożądanymi u osób leczonych przewlekłe opioidowymi lekami przeciwbólowymi i występują u blisko połowy tych chorych, pomimo stosowania środków przeczyszczających. Wpływ opioidów na układ pokarmo-

wy wynika zarówno z ich działania ośrodkowego, jak i obwodowego. W wyniku pobudzenia receptorów opioidowych neuronów w rdzeniu kręgowym następuje spowolnienie pasażu jelitowego oraz zmniejszenie czynności wydzielniczej. Podstawowy mechanizm powstawania zaburzeń jelitowych wywołanych opioidami wynika jednak z działania opioidów na jelitowy układ nerwowy, poprzez aktywację receptorów opioidowych na błonie komórek nerwowych splotów błony mięśniowej przewodu pokarmowego (Auerbacha) oraz podśluzówkowych jelita cienkiego i grubego (Meissnera). Znaczenie poszczególnych typów receptorów  $\mu$ ,  $\kappa$  i  $\delta$  w hamowaniu odruchu perystaltycznego u ludzi nie jest do końca poznane, ale na podstawie badań na modelach zwierzęcych wydaje się, że za hamowanie odruchu perystaltycznego odpowiada głównie pobudzenie receptora  $\kappa$  i w mniejszym stopniu –  $\mu$ , nie zaś  $\delta$ . W wyniku aktywacji receptorów opioidowych

hamowane są: kinetyka żołądka (wydłuża się czas opróżnienia), skurcze propulsywne jelita cienkiego (wydłuża się czas pasażu żołądkowo-kątniczego) i jelita grubego. Wzrasta napięcie zwieracza odbytu, przy jednoczesnym zmniejszeniu wrażliwości odbytnicy na rozciąganie (osłabienie odruchowego poczucia potrzeby wypróżnienia). Dodatkowo zwiększa się wchłanianie wody ze światła jelita, co prowadzi do tworzenia suchych mas kałowych. Efekt działania opioidów na różnych piętrach układu pokarmowego można sprowadzić do trzech mechanizmów: spowolnienia pasażu, zwiększenia napięcia zwieraczy i odwodnienia stolca, co sumarycznie prowadzi do tworzenia się i zalegania w jelitach twardych mas kałowych, mogących być przyczyną niedrożności przewodu pokarmowego [50–53].

Już kilkudniowe przyjmowanie opioidów może spowodować wystąpienie ZJWO. W przeciwieństwie do takich objawów, jak senność, nudności, wymioty, w odniesieniu do zaparcia stolca wywołanego opioidami nie obserwuje się zjawiska tolerancji ani też tendencji do ich ustępowania wraz z czasem stosowania tych leków. Przeciwnie, częstość występowania ZJWO zwiększa się wraz z długością terapii opioidami [48, 54, 55].

### Rozpoznanie zaparcia poopoidowego

Analgetyki opioidowe najczęściej stosuje się u pacjentów z chorobą nowotworową, często wyniszczonych i – jak wspomniano powyżej – z nakładającymi się licznymi innymi przyczynami, dlatego dokładne ustalenie przyczyn zaparcia u pacjenta przyjmującego opioidy jest zwykle niemożliwe. Grupa Robocza Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej zaproponowała definicję zaparcia wywołanego opioidami jako zaparcia, którego prawdopodobną przyczyną są podawane analgetyki opioidowe, oraz zaleciła wielokierunkowe postępowanie diagnostyczne i lecznicze. Zaburzenia jelitowe wywołane opioidami powinny być omówione w kontekście całości postępowania paliatywnego [56].

U osób w schyłkowej fazie choroby nowotworowej cele lecznicze są odmienne ze względu na krótki spodziewany czas przeżycia, znacząco mniejsze możliwości diagnostyczne, krótszy czas obserwacji, bardziej dramatyczny przebieg i poważniejsze następstwa zaparcia. Nieprzydatne w diagnostyce zaparcia u tych chorych są Kryteria Rzymskie ze względu na wymagany czas 6 miesięcy obserwacji, zwykle dwukrotnie przekraczający średni czas przeżycia chorych obejmowanych opieką paliatywną. Już okres 2 tygodni może być nieproporcjonalnie długi w stosunku do prognozowanego czasu przeżycia pacjenta, dlatego diagnostyka nie może wstrzymywać skutecznego postępowania objawowego mającego na celu poprawę jakości życia takich chorych. W badaniach własnych wykazano, że do rozpoznania zaparcia u pacjentów

w schyłkowej fazie choroby nowotworowej wystarczające jest pytanie o subiektywną ocenę trudności wypróżnienia w skali numerycznej NRS [0–10] oraz o liczbę dni z wypróżnieniem w ciągu ostatnich 7 dni [57].

Mimo że identyfikacja czynników ryzyka zaparcia stolca u pacjentów wyniszczonych, takich jak niedostateczne przyjmowanie płynów i pokarmu, zbyt mała aktywność fizyczna, jest prosta, u wielu pacjentów przeciwdziałanie im może okazać się bardzo trudne, a nawet niemożliwe. Na uwagę zasługuje fakt, że przeciwdziałanie czynnikom ryzyka nie wymaga zwykle dodatkowych nakładów finansowych, a jedynie świadomości problemu zespołu sprawującego opiekę [29].

Wszystkie opioidy wywołują ZJWO, chociaż w różnym stopniu. Tramadol rzadziej powoduje zaparcie niż dihydrokodeina i małe doustne dawki morfiny. Nie wpływa istotnie na czas pasażu jelitowego w porównaniu z wyraźnie wydłużonym po morfinie już po kilku dniach stosowania. Częstość występowania zaparcia po oksykodonie i morfinie jest podobna, natomiast wymioty i nudności są rzadsze po oksykodonie [58–61].

Opioidy stosowane parenteralnie i przezskórnie w mniejszym stopniu zaburzają motorykę przewodu pokarmowego niż podawane doustnie. W badaniach klinicznych zarówno fentanyl, jak i buprenorfina rzadziej niż morfina powodowały zaparcie, mimo to jest to główne działanie niepożądane tych leków [62–66].

Warto nadmienić, że w dużych badaniach populacyjnych nie potwierdzono korzystniejszego działania systemów transdermalnych na przewód pokarmowy, dlatego niezależnie od stosowanego opioidu zaleca się profilaktykę przeciwzaparciową [67, 68].

Nie jest znany związek pomiędzy dawką opioidu a częstością występowania i natężeniem zaparcia. Jak wynika ze wstępnych rezultatów badań własnych, istnieje istotna różnica w ocenie trudności wypróżnienia oraz częstości pojawiania się zaparcia stolca u pacjentów przyjmujących opioidy i nieleczonych opioidami. Różnica w grupach osób leczonych małymi i dużymi dawkami opioidów nie jest już tak wyraźna. Wydaje się więc, że już niewielkie dawki analgetyków opioidowych są wystarczające do wywołania ZJWO. Podobnie nie wykazano istotnej różnicy w skuteczności antagonisty opioidowego metylonaltreksonu w wywołaniu wypróżnienia u osób leczonych małymi i dużymi dawkami opioidów. Profilaktyka przeciwzaparciowa powinna być więc stosowana niezależnie od dawki opioidów [69].

### Następstwa zaburzeń jelitowych wywołanych opioidami

Źle leczone ZJWO mogą być istotną przeszkodą w skutecznej terapii silnego bólu wymagającego zastosowa-

nia analgetyku opioidowego. Co dziesiąty pacjent z zaparciem stolca wymaga zmiany analgetyku, a ponad połowa określa zaparcie stolca jako umiarkowane do silnego i otrzymuje analgezję suboptymalną ze względu na obawę wystąpienia działań niepożądanych [39, 41].

Zaparcie stolca wywołane opioidami częściej wymaga przyjmowania leków przeczyszczających (80% vs 55%) i słabiej reaguje na środki przeczyszczające niż zaparcie spowodowane innymi przyczynami [41, 70, 71].

Jakość życia (*health-related quality of life*), która jest głównym celem opieki paliatywnej, jest obniżana przez zaparcie poopiodowe u 85–95% pacjentów, niezależnie od czasu przyjmowania opioidów [72–74].

Innym następstwem ZJWO jest obciążenie ekonomiczne dla systemu opieki zdrowotnej, przede wszystkim wskutek zwiększonego zużycia środków przeczyszczających, ale też w postaci kosztów zwykle niebranych pod uwagę, takich jak czas personelu medycznego, dodatkowe wizyty lekarskie i pielęgniarskie [75–77].

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 [78].

### Postępowanie wobec zaparcia poopiodowego

Zapobieganie zaparciom należy wdrożyć od samego początku leczenia opioidami. Szczegółowe wskazówki co do postępowania profilaktycznego i leczniczego ZJWO zawarte są w zaleceniach Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej z 2009 roku. Kładzie się w nich nacisk na zapobieganie poopiodowym zaburzeniom jelitowym, ponieważ jeśli już się one pojawią, ich leczenie jest trudne i zwykle nie przynosi satysfakcjonującego rezultatu. W rzeczywistości, pomimo dobrze kontrolowanego bólu nowotworowego, jakość życia pacjentów obniża się wraz z wystąpieniem ZJWO. Największe znaczenie ma przeciwdziałanie pielęgnacyjno-żywnościowym czynnikom ryzyka wystąpienia zaparcia, chociaż w większości przypadków może to się okazać niemożliwe do osiągnięcia. Czasem rola specjalisty polega na edukacji i wyegzekwowaniu podstawowych zasad pielęgnacji i zaleceń żywieniowych, które wymieniono poniżej [27].

Należy zwrócić uwagę na zapewnienie choremu warunków intymności podczas wypróżnienia, gdyż akt wypróżnienia jest czynnością wstydliwą. Pacjent pozbawiony takich warunków może świadomie powstrzymać naturalny odruch fizjologiczny.

Wypróżnienie łatwiej osiąga się w pozycji siedzącej, wykorzystując siły tłoczni brzusznej, należy więc stosować przyłóżkowe krzesła toaletowe. Ponieważ u więk-

szości ludzi najbardziej nasilone skurcze esicy i odbytnicy pojawiają się w porze porannej, powinno być to uwzględnione podczas układania pracy opiekunów. Jeśli nie jest to przeciwwskazane, zaleca się nieforsowny spacer lub ćwiczenia fizyczne [79].

Do uformowania stolca niezbędne jest dostarczenie odpowiedniej ilości pokarmu, należy jednak odradzać opiekunom przymuszanie chorych do spożywania posiłków, a w okresie umierania jest to przeciwwskazane. Można zalecić spożywanie posiłków częściej i w małej ilości akceptowanej przez pacjenta. Jak wspomniano wcześniej, zalecanie diety bogatobłonnikowej prowadzi zwykle do przeladowania atonicznego jelita błonnikiem i nie powoduje odruchu propulsywnego, a jedynie zaleganie stolca i tworzenie się kamieni kałowych. Lepsze jest wzbogacenie diety o suszone owoce (śliwki, morele), jogurt, kefir czy maślanekę. Ważne jest dostarczenie odpowiedniej ilości płynów (woda, kompoty i soki owocowe, z wyjątkiem grejpfrutowego; raczej nie herbata i kawa – prowadzą do utraty elektrolitów).

Mimo że zwykłe środki przeczyszczające mają ograniczoną skuteczność w przeciwdziałaniu zaparciom poopiodowym, wszystkie aktualne wytyczne uznanych towarzystw naukowych związanych z medycyną paliatywną zalecają ich profilaktyczne podawanie od początku stosowania opioidu. Choć nie ma istotnej różnicy skuteczności poszczególnych preparatów, to warto rozważyć glikol polietylenowy oraz dokuzan sodowy, szczególnie w sytuacji tworzenia się kamieni kałowych [46, 47, 80].

Wlewka doodbytnicza oraz ręczne opróżnienie odbytnicy u pacjentów wyniszczonych to metody interwencyjne, stosowane w sytuacji nieskuteczności środków przeczyszczających, bolesne i mogące prowadzić do nagłego pogorszenia stanu klinicznego. Przed wykonaniem manualnego opróżnienia odbytnicy należy podać miejscowe środki znieczulające (lignokaina w żelu), przeciwbólowe (morfina) i uspokajające (midazolam).

### Nowe metody profilaktyki i leczenia zaparcia poopiodowego

Nowa, alternatywna strategia profilaktyki i leczenia zaparcia poopiodowego polega na zastosowaniu jednocześnie z analgetykiem opioidowym obwodowo lub miejscowo działającego antagonisty opioidowego. Dostępny jest doustny preparat oksykodonu z naloksonem. Oksykodon obok morfiny zalecany jest jako silny opioid pierwszego wyboru w leczeniu bólu nowotworowego silnego i bardzo silnego (III szczebel drabiny analgetycznej) oraz – w małych dawkach – bólu umiarkowanego alternatywnie do słabych opioidów (II szczebel drabiny). Przewidywalna farmakokinetyka, duża skuteczność i dobra tolerancja oksykodonu sprawiły, że jest

to najczęściej stosowany silny opioid na świecie, coraz chętniej także w Polsce. Dobrej jakości dane eksperymentalne i kliniczne dowodzą przewagi oksykodonu nad morfiną w leczeniu bólu trzewnego oraz dużej skuteczności w leczeniu bólu neuropatycznego. W formie doustnej jest 1,5 raza silniejszy od morfiny [81].

Nalokson – czysty antagonist opioidowy – blokuje receptory, nie mając wobec nich praktycznie żadnej aktywności wewnętrznej. Podany doustnie nalokson hamuje kompetycyjnie wszystkie typy receptorów opioidowych w przewodzie pokarmowym, uniemożliwiając podanemu równocześnie oksykodonowi ich aktywację i wywołanie efektów odpowiedzialnych za powstanie ZJWO. W tym czasie oksykodon, nie działając na jelitowy układ nerwowy, przedostaje się do krążenia wrotnego, następnie w 1/3 ulega metabolizmowi wątrobowemu i przechodzi do krążenia centralnego, a następnie do tkanek obwodowych i mózgu (znacznie lepiej niż morfina przenika przez barierę krew–mózg). Nalokson po odłączeniu się od receptorów opioidowych neuronów jelitowego układu nerwowego także dostaje się do krążenia wrotnego i ulega niemal całkowitej eliminacji w wątrobie. Dlatego jego biodostępność wynosi jedynie około 3%. Jego blokujące działanie ograniczone jest tylko do ściany jelita. Ponieważ stężenie naloksonu w krążeniu centralnym jest znikome, nie znosi on efektu analgetycznego podawanego jednocześnie opioidu. Istotny jest fakt, że łączne podanie doustne oksykodonu i naloksonu nie zaburza farmakokinetyki żadnego z nich.

Oksykodon z naloksonem w formie tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu, zastosowany u pacjentów z zaparciem poopoidowym, powoduje poprawę funkcji jelit mierzoną indeksem funkcji jelit (BFI) oraz istotne zmniejszenie zużycia środków przeczyszczających przy braku wpływu na skuteczność przeciwbólową oksykodonu. Efekt ten jest trwały – utrzymywał się przy 12-miesięcznym przyjmowaniu leku. Leczenie tym preparatem jest lepiej tolerowane niż monoterapia samym oksykodonem. Jest to więc dobra alternatywa u pacjenta obciążonego ryzykiem wystąpienia ZJWO, szczególnie u wymagającego podawania silnego analgetyku opioidowego, u którego już wystąpiło zaparcie stolca. Leczenie skojarzone oksykodonem i naloksonem w formie o kontrolowanym uwalnianiu uzyskało także wyższe subiektywne oceny pacjentów dotyczące skuteczności i tolerancji w stosunku do monoterapii oksykodonem. Szczególnie cenne może być jego zastosowanie u osób obciążonych licznymi czynnikami ryzyka wystąpienia zaparcia, u pacjentów leczonych opioidami, u których wystąpiło zaparcie stolca pomimo stosowania środków przeczyszczających oraz u pacjentów wymagających leczenia opioidami z wywiadem przewlekłego zaparcia. Należy nadmienić, że stosując preparaty złożone z ago-

nisty i antagonisty opioidowego, trzeba kontynuować terapię zwykłymi lekami przeczyszczającymi [82–89].

Innym antagonistą opioidowym stosowanym w leczeniu ZJWO jest metylonaltrekson. Jest to czysty, długodziałający antagonist opioidowy podawany podskórnie, w znikomym stopniu przenikający przez barierę krew–mózg, zatem nieznoszący ośrodkowego działania przeciwbólowego opioidów, a jedynie odwracający efekty obwodowe. Wysoka cena i brak refundacji obu preparatów sprawiają, że są one praktycznie niedostępne w praktyce klinicznej [90].

## Podsumowanie

Zaparcie stolca to powszechny problem kliniczny, w wielu przypadkach uporczywy i trudny do leczenia. Nie nastąpił istotny przełom w farmakoterapii przewlekłego zaparcia pierwotnego. Wykorzystuje się zwykłe środki przeczyszczające, metody *biofeedbacku*, a w niektórych przypadkach leczenie chirurgiczne.

Szczególną grupą są pacjenci w schyłkowym okresie choroby wyniszczającej leczeni analgetykami opioidowymi, u których zaparcie wywołane opioidami nie tylko istotnie obniża jakość życia i może prowadzić do pogorszenia stanu klinicznego, lecz także stanowi obciążenie dla systemu opieki i może okazać się barierą dla skutecznego leczenia bólu. Być może przełomem u tych chorych okaże się zastosowanie analgetyków opioidowych w preparatach złożonych w połączeniu z antagonistą opioidowym.

Zaparcie stolca jako zaburzenie o niejednorodnej etiologii wymaga postępowania wielokierunkowego, z uwzględnieniem przeciwdziałania czynnikom ryzyka, błędom dietetycznym, behawioralnym i pielęgnacyjnym.

## Piśmiennictwo

1. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna 2012.
2. Lembo A, Camilleri M. Chronic constipation. *N Engl J Med* 2003; 349: 1360-8.
3. Bharucha AE, Wald A, Enck P, Rao S. Functional anorectal disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1510-8.
4. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006; 130: 1480-91.
5. Slappendel R, Simpson K, Dubois D, Keininger DL. Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain. *Eur J Pain* 2006; 10: 209-17.
6. Rentz AM, 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: 371-83.
7. Herz MJ, Kahan E, Zalevski S, et al. Constipation: a different entity for patients and doctors. *Fam Pract* 1996; 13: 156-9.
8. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A, Jarosz J. Ocena dostępnych narzędzi diagnostycznych zaparcia stolca u pacjentów objętych opieką paliatywną. *Med Paliat* 2010; 2: 81-91.

9. Rentz AM, 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: 371-83.
10. Ashraf W, Park F, Lof J, Quigley EM. An examination of the reliability of reported stool frequency in the diagnosis of idiopathic constipation. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 26-32.
11. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Ocena przydatności definicji zaparcia stolca u chorych objętych opieką paliatywną według Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. *Med Paliat* 2011; 1: 33-8.
12. American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force. An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005; 100 Suppl 1: S1-4.
13. Bytzer P, Howell S, Leemon M, et. Low socioeconomic class is a risk factor for upper and lower gastrointestinal symptoms: a population based study in 15 000 Australian adults. *Gut* 2001; 49: 66-72.
14. Peppas G, Alexiou VG, Mourtzoukou E, Falagas ME. Epidemiology of constipation in Europe and Oceania: a systematic review. *BMC Gastroenterol* 2008; 8: 5.
15. 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.
16. Potter J, Hami F, Bryan T, Quigley C. Symptoms in 400 patients referred to palliative care services: prevalence and patterns. *Palliat Med* 2003; 17: 310-4.
17. Rao SS, Sadeghi P, Beaty J, Kavlock R. Ambulatory 24-hour colonic manometry in slow-transit constipation. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2405-16.
18. Yu CS, Kim HC, Hong HK, et al. Evaluation of myenteric ganglion cells and interstitial cells of Cajal in patients with chronic idiopathic constipation. *Int J Colorectal Dis* 2002; 17: 253-8.
19. Xiao ZL, Pricolo V, Biancani P, Behar J. Role of progesterone signaling in the regulation of G-protein levels in female chronic constipation. *Gastroenterology* 2005; 128: 667-75.
20. Gershon MD. Serotonin receptors and transporters: roles in normal and abnormal gastrointestinal motility. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 Suppl 7: 3-14.
21. Attaluri A, Jackson M, Valestin J, Rao SS. Methanogenic flora is associated with altered colonic transit but not stool characteristics in constipation without IBS. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 1407-11.
22. Karasick S, Ehrlich SM. Is constipation a disorder of defecation or impaired motility? Distinction based on defecography and colonic transit studies. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 63-6.
23. Rao SS, Tuteja AK, Vellema T, et al. Dyssynergic defecation: demographics, symptoms, stool patterns, and quality of life. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38: 680-5.
24. Rao SS, Welcher KD, Leistikow JS. Obstructive defecation: a failure of rectoanal coordination. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 1042-50.
25. Rao SS. Dyssynergic defecation and biofeedback therapy. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37: 569-86.
26. Rao SS, Kavlock R, Rao S. Influence of body position and stool characteristics on defecation in humans. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2790-6.
27. Cash BD, Chey WD. Diagnosis of irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin North Am* 2005; 34: 205-20.
28. Dzierżanowski T, Jarosz J. Zaparcia u chorych leczonych opioidami. *Onkol Prakt Klin* 2009; 2: 47-54.
29. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Wpływ czynników ryzyka na występowanie zaparcia stolca u pacjentów objętych opieką paliatywną. *Med Paliat* 2010; 4: 209-13.
30. Rao SS, Ozturk R, Laine L. Clinical utility of diagnostic tests for constipation in adults: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1605-15.
31. Qureshi W, Adler DG, Davila RE, et al. ASGE guideline: guideline on the use of endoscopy in the management of constipation. *Gastrointest Endosc* 2005; 62: 199-201.
32. Evans RC, Kamm MA, Hinton JM, Lennard-Jones JE. The normal range and a simple diagram for recording whole gut transit time. *Int J Colorectal Dis* 1992; 7: 15-7.
33. Ghoshal UC, Sengar V, Srivastava D. Colonic transit study technique and interpretation: can these be uniform globally in different populations with non-uniform colon transit time? *J Neurogastroenterol Motil* 2012; 18: 227-8.
34. 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: 761-73.
35. Tsubouchi T, Saito T, Mizutani F, et al. Stimulatory action of itopride hydrochloride on colonic motor activity in vitro and in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 2003; 306: 787-93.
36. Lim HC, Kim YG, Lim JH, et al. Effect of itopride hydrochloride on the ileal and colonic motility in guinea pig in vitro. *Yonsei Med J* 2008; 49: 472-8.
37. Chiarioni G, Salandini L, Whitehead WE. Biofeedback benefits only patients with outlet dysfunction, not patients with isolated slow transit constipation. *Gastroenterology* 2005; 129: 86-97.
38. Battaglia E, Serra AM, Buonafede G, et al. Long-term study on the effects of visual biofeedback and muscle training as a therapeutic modality in pelvic floor dyssynergia and slow-transit constipation. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 90-5.
39. Lucero M, Von Scheele B, Blackard R, et al. The incidence and impact of gastrointestinal adverse events (GIAEs) associated with opioid analgesic use: a review of the literature. *J Pain* 2006; 7: S89.
40. Annunziata K, et al. Constipation is a predominant side effect of opioid treatment for persistent pain. *J Pain* 2006; 7: S89.
41. Pappagallo M. Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001; 182 (5A Suppl): 11S-8S.
42. Yuan C. Handbook of opioid bowel syndrome. Medical Press, New York 2005.
43. Sands M, Piza M, Ingham J. The epidemiology of the end-of-life experience. *Oxford Textbook of Palliative Medicine* 2010; 58-80.
44. 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: 1437-49.
45. World Health Organization. Cancer pain relief. (2 ed.). WHO, Geneva 1995.
46. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, et al.; 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 Oncology* 2012; 13: e58-68.
47. Walsh TD. Prevention of opioid side effects. *J Pain Symptom Manage* 1990; 5: 362-7.
  48. Davis M, Pasternak G. Opioid receptors and opioid pharmacodynamics. *Opioids in cancer pain*. 2nd Ed. Oxford University Press 2009; 1-29.
  49. Sweeney C, Bogan C. Assessment and management of opioid side effects. *Textbook of palliative medicine*. Hodder Arnold 2009; 390-401.
  50. Kromer W. Reflex peristalsis in the guinea pig isolated ileum is endogenously controlled by kappa opioid receptors. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 1990; 341: 450-4.
  51. Shahbazian A, Heinemann A, Schmidhammer H, et al. Involvement of micro- and kappa-, but not delta-, opioid receptors in the peristaltic motor depression caused by endogenous and exogenous opioids in the guinea-pig intestine. *Br J Pharmacol* 2002; 135: 741-50.
  52. Allescher HD, 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: 62-8.
  53. Kaufman PN, Krevsky B, Malmud LS, et al. Role of opioid receptors in the regulation of colonic transit. *Gastroenterology* 1988; 94: 1351-6.
  54. Galligan JJ, Burks TF. Centrally mediated inhibition of small intestinal transit and motility by morphine in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 1983; 226: 356-61.
  55. Porreca F, Mosberg HI, 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: 341-8.
  56. Leppert W, Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A, et al. Postępowanie u chorych z zaparciem stolca w medycynie paliatywnej – zalecenia Grupy Roboczej Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. *Med Paliat* 2009; 1: 1-10.
  57. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Ocena przydatności definicji zaparcia stolca u chorych objętych opieką paliatywną według Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. *Med Paliat* 2011; 1: 33-8.
  58. 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: 246-54.
  59. Grond S. High-dose tramadol in comparison to low-dose morphine for cancer pain relief. *J Pain Symptom Manage* 2003; 18: 174-9.
  60. Wilder-Smith CH, Hill L, Osler W, O'Keefe S. Effect of tramadol and morphine on pain and gastrointestinal motor function in patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1107-16.
  61. Mucci-LoRusso P, Berman BS, Silberstein PT, 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: 239-49.
  62. Payne R, Mathias SD, Pasta DJ, et al. Quality of life and cancer pain: satisfaction and side effects with transdermal fentanyl versus oral morphine. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1588-93.
  63. Clark AJ, Ahmedzai SH, Allan LG, 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: 1419-28.
  64. Pace MC, Passavanti MB, Grella E, et al. Buprenorphine in long-term control of chronic pain in cancer patients. *Front Biosci* 2007; 12: 1291-9.
  65. 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.
  66. Drexel H, Dzien A, Spiegel RW, et al. Treatment of severe cancer pain by low-dose continuous subcutaneous morphine. *Pain* 1989; 36: 169-76.
  67. Ueberall MA, Mueller-Schwefe G. Opioid-induced constipation – a frequent and distressing side effect in daily practice affecting oral and transdermal opioid applications. *Eur J Pain* 2006; 10: S172.
  68. Staats P, Markowitz J, Schein J. Incidence of constipation associated with long-acting opioid therapy: a comparative study. *South Med J* 2004; 97: 129-34.
  69. 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.
  70. Mercadante S, Villari P, Ferrera P, Casuccio P. Opioid-induced or pain relief-reduced symptoms in advanced cancer patients? *Eur J Pain* 2006; 10: 153-9.
  71. 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. *J Pain* 2006; 7: S89.
  72. Ueberall MA, Mueller-Schwefe G. Opioid-induced constipation – a frequent and distressing side effect in daily practice affecting oral and transdermal opioid applications. *Eur J Pain* 2006; 10: S172.
  73. 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). *J Pain* 2007; 8: S71.
  74. 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. *J Pain* 2007; 8: S71.
  75. Annunziata K, Bell T. Impact of opioid-induced constipation on healthcare resource utilisation and patient functioning. *Eur J Pain* 2006; 10: S172.
  76. 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. *Eur J Pain* 2006; 10: S75.
  77. Thompson K, Adams A, Wee B. The burden of constipation. EAPC 11th Congress, Vienna, Austria, 7-10 May 2009; poster S433.
  78. 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: 238-44.
  79. Max EK, Hernandez JJ, Sturpe DA, Zuckerman IH. Prophylaxis for opioid-induced constipation in elderly long-term care residents: a cross-sectional study of medicare beneficiaries. *Am J Geriatr Pharmacother* 2007; 5: 129-36.

80. Kurz A, Sessler DI. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003; 63: 649-71.
81. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Oksykodon – lek pierwszego rzutu w leczeniu silnego bólu nowotworowego. *Med Paliat* 2010; 3: 123-31.
82. Meissner W, Schmidt U, Hartmann M, et al. Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain* 2000; 84: 105-9.
83. Simpson K, Leyendecker P, Hopp M, et al. Fixed-ratio combination oxycodone/naloxone compared with oxycodone alone for the relief of opioid-induced constipation in moderate-to-severe noncancer pain. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3503-12.
84. 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.
85. 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: 1159-67.
86. 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: 1144-54.
87. 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: 763-74.
88. Smith K, Hopp M, Munding 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: 2051-68.
89. Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. Czy możliwe jest leczenie opioidem bez wywoływania zaburzeń przewodzenia pokarmowego? Zastosowanie preparatu złożonego oksykodonu w połączeniu z naloksonem w świetle dowodów klinicznych. *Med Paliat* 2011; 3: 121-8.
90. Yuan CS, Israel RJ. Methylnaltrexone, a novel peripheral opioid receptor antagonist for the treatment of opioid side effects. *Expert Opin Investig Drugs* 2006; 15: 541-52.