

Zastosowanie metylonaltreksonu u pacjenta z poopiodowym zaparciem stolca – opis przypadku

Methylnaltrexone use in patient with opioid induced constipation – case report

Tomasz Dzierżanowski

Klinika Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii, CSK MSWiA w Warszawie
Hospicjum Onkologiczne w Warszawie

Streszczenie

Zaparcie stolca u pacjentów paliatywnych ma podłoże wieloczynnikowe. W pracy opisano przypadek pacjenta z rakiem płuca, leczonego opioidami, u którego pomimo podjętych działań profilaktycznych wystąpiło zaparcie. Zastosowano podskórnie metylonaltrekson, którego pierwsza dawka okazała się nieskuteczna. Dopiero po zastosowaniu drugiej dawki u pacjenta uzyskano regularne wypróżnienia. Zwrócono uwagę na trudności w leczeniu zaparcí poopiodowych i konieczność zastosowania w niektórych przypadkach więcej niż jednej dawki metylonaltreksonu, aby uzyskać odwrócenie zapierającego efektu opioidów i utrzymanie skutecznych wypróżnień.

Słowa kluczowe: zaparcie stolca wywołane opioidami, antagoniści receptorów opioidowych, metylonaltrekson.

Abstract

Constipation in palliative care patients has multifactor aetiology. In this case report, the author raises the problem of constipation appearing in an opioid-treated patient in spite of prophylactic means applied. Subcutaneous methylnaltrexone was used, but the first dose proved unsuccessful. Regular bowel movements started after the second dose. Attention has been drawn to difficulties in the treatment of opioid-induced constipation, when in some cases the use of more than one dose of methylnaltrexone may prove necessary to reverse a constipating effect of opioids and maintain effective bowel movements.

Key words: opioid-induced constipation, opioid antagonists, methylnaltrexone.

Adres do korespondencji:

Tomasz Dzierżanowski, Hospicjum Onkologiczne FHO w Warszawie, ul. Pileckiego 105,
02-781 Warszawa, tel. +48 601 334 001; e-mail: praktyka@adiutus.pl

Pacjent, MW, lat 51, nałogowy palacz papierosów, z rozpoznaniem przed ponad 12 miesiącami rakiem płuca prawego, naciekiem Pancoasta, naciekiem przykręgosłupowym, przerzutami do mózdzku i mózgu oraz zespołem wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, w stanie średnio ciężkim objęty został opieką hospicjum domowego. W badaniu histopatologicznym: *cellulae carcinomatosae*, rak niedrobnokomórkowy. Pacjent po leczeniu radioterapią i chemioterapią. Przed miesiącem operowany z powodu perforacji wrzodu przedniej ściany żołądka i zapalenia otrzewnej. Podczas pierwszej wizyty skarżył się na silny ból pleców po stronie prawej

(NRS 8), napadowe rozpierające bóle głowy bez nudności i wymiotów, z towarzyszącym wzrostem ciśnienia tętniczego (RRs > 160), bóle kolan oraz nasilające się od 2 miesięcy zaburzenia słuchu podczas pionizacji. Oddawanie moczu i stolca prawidłowe, apetyt dobry.

We wstępnym badaniu przedmiotowym stwierdzono znaczne osłabienie siły mięśniowej, objawy mózdkowe (zaburzenia równowagi, ataksja kończyn dolnych, dyzartria), źrenice równe, symetryczne, prawidłowo reagujące na światło. Nad tylnymi polami płuc poniżej łopatek szmer oddechowy pęcherzykowo-oskrzelowy. Czynność serca miarowa

80/min, tony średnio głośnie, RR 116/78. Brzuch miękki, niebolesny, bez objawów otrzewnowych, ze słyszalną perystaltyką; blizna pooperacyjna w linii pośrodkowej ciała. Brak obrzęków obwodowych.

W badaniu laboratoryjnym krwi poza umiarkowaną leukocytozą (12,1 G/l) nie zaobserwowano odchyleń w morfologii krwi i badaniach biochemicznych (Hb 14,5 g/dl, E 4,48 T/l, Na 142, K 4,0, glikemia 146 mg%).

W badaniu TK sprzed 4 miesięcy widoczne cechy obrzęku mózgu lewej półkuli i przemieszczenie układu komorowego na stronę prawą.

W chwili objęcia opieką pacjent przyjmował paracetamol z kodeiną (Efferalgan Codeine) 6–8 tabl./dobę, deksametazon 2–2–1 mg *p.o.*, omeprazol 10–10–0 mg, ranitydynę 300 mg wieczorem oraz estazolam 2 mg/noc.

Z powodu nieskutecznej terapii bólu odstawiono paracetamol z kodeiną i włączono morfinę o kontrolowanym czasie uwalniania (MST Continus), rozpoczynając od 2 × 10 mg do 2 × 40 mg, uzyskując dobry efekt analgetyczny. Wraz z włączeniem morfiny zastosowano profilaktycznie laktulozę 2 × 15 ml oraz metoklopramid 3 × 10 mg *p.o.* Rodzinie udzielono porady dietetycznej dotyczącej profilaktyki przeciwzaparciowej.

Z uwagi na powtarzające się epizody zespołu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego dostosowywano deksametazon w zakresie 4–12 mg/dobę oraz dawki interwencyjne 16 mg *i.v.* Włączono początkowo torasemid *p.o.*, a następnie furosemid *i.v.* Zwiększono dawkę omeprazolu do 2 × 20 mg.

Po 4 tyg. wystąpiły napady sztywności, z bezwiednym oddaniem moczu i utratą przytomności. Po kilku dniach, po włączeniu kwasu walproinowego (Depakine Chrono 2 × 250 mg) oraz podwyższeniu dawki deksametazonu napady ustąpiły.

Od początku obserwacji pacjentowi towarzyszyły: obniżony nastrój, zaburzenia koncentracji, utrata zainteresowań, trudności w zasypianiu, częste wybudzanie się z wędrowaniem po domu, mimo stosowania estazolamu, oraz napady agresji. Włączono mianserynę i pramololan. Pacjenta i rodzinę objęto opieką psychoterapeuty.

Z uwagi na występowanie czynników ryzyka choroby zakrzepowo-zatorowej (choroba nowotworowa mózgu, unieruchomienie) przez cały czas opieki stosowano profilaktykę przeciwzakrzepową (dalteparyna). Pacjent poddany został również rehabilitacji ruchowej.

Od pierwszej wizyty monitorowano masę ciała. W wywiadzie zanotowano, że pacjent ważył 68 kg (spadek z ok. 95 kg), w rzeczywistości jednak podczas pierwszej wizyty masa ciała wynosiła 65 kg. Włączono leczenie żywieniowe (Protifar, odżywki bogatobłonnikowe) oraz megestrol, uzyskując podczas opieki stabilną masę ciała 65,9 kg.

Po ok. 14 dniach od włączenia morfiny wystąpiło zaparcie stolca pomimo profilaktyki przeciwzaparciowej (brak stolca utrzymywał się od 7 dni). Zdecydowano się na podanie podskórne metylonaltreksonu (Relistor 12 mg stosownie do masy ciała). Po pierwszej dawce leku nie nastąpiło wypróżnienie, ale odeszły gazy. Kontynuowano podawanie tradycyjnych objawowych leków przeczyszczających. Po 4 dniach podano kolejną dawkę metylonaltreksonu, uzyskując obfite wypróżnienie. Łącznie pacjent otrzymał 5 dawek co 3–4 dni, pomiędzy którymi występowało co najmniej jedno wypróżnienie. Podwyższono dawkę laktulozy i utrzymano pozostałe elementy profilaktyki zaparcia.

Należy wspomnieć o kwestii intymności aktu defekacji. U pacjenta zauważono chęć do korzystania z toalety nawet wówczas, kiedy samodzielne poruszanie nie było możliwe. Zachowanie to można tłumaczyć brakiem intymności w obrębie łóżka podczas defekacji i poczuciem wstydu z powodu niedołęstwa.

Znamienne jest wystąpienie w tym samym czasie kilku czynników mogących wywołać zaparcie: przyjmowania opioidów i innych leków zapierających, unieruchomienia w łóżku, zmniejszenia ilości pokarmów i płynów oraz braku intymności.

Pogorszenie stanu pacjenta oraz wyniszczenie szybko postępowały, pomimo relatywnie dobrej kontroli objawów. W 40. dobie pacjent przestał przyjmować pokarmy, poza znikomymi dawkami odżywek płynnych. Zmieniono wówczas strategię leczenia. Odstawiono leki doustne, włączono płyny i leki dożylnie, morfinę *p.o.* zastąpiono fentanylem w plastrach w dawkach wzrastających 25–75 mg oraz morfiną podskórną. W momencie zaprzestania przyjmowania pokarmów odstawiono metylonaltrekson.

W miarę pogarszania się stanu ogólnego pacjenta, pomimo wysokiej jakości opieki ze strony rodziny i stosowania rygorystycznych standardów pielęgnacji, pojawiły się odleżyny.

Zgon nastąpił po 75 dniach od chwili objęcia pacjenta opieką paliatywną.

KOMENTARZ

Zaparcie stolca to najczęstsze działanie niepożądane analgetyków opioidowych [1]. Z tego względu w opisanym przypadku już od samego początku stosowano profilaktycznie prokinetyk (metoklopramid) oraz tradycyjny lek przeczyszczający (laktulozę). Bardzo ważnym elementem było również kilkakrotne udzielenie porady dietetycznej. W swojej praktyce autor preferuje korzystanie z gotowych, wydrukowanych instrukcji, które omawia z rodziną i pacjentem i do których odwołuje się w czasie kolejnych wizyt domowych.

Postępowanie takie zalecane jest w wytycznych Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej 2009. W opisanym przypadku, dopóki stan ogólny pacjenta był relatywnie dobry, stosowano również odżywkę bogate w błonnik oraz dołożono starań, aby dostatecznie go nawodnić.

Niewątpliwie, istotnym czynnikiem wystąpienia zaparcia u opisywanego pacjenta było unieruchomienie w łóżku i zaprzestanie aktywności ruchowej. Ze względu na to, że zaparcie stolca u pacjentów paliatywnych ma podłoże wieloczynnikowe [2–4], należało rozważyć wszystkie prawdopodobne czynniki ryzyka i wdrożyć leczenie profilaktyczne.

Pomimo zastosowania u opisywanego pacjenta profilaktyki przeciw zaparciom, po 14 dniach od rozpoczęcia leczenia morfiną zaparcie się pojawiło. Podczas 7-dniowej przerwy pomiędzy kolejnymi wizytami lekarskimi nie wystąpiło wypróżnienie. Zdecydowano się zatem na podanie metylonaltreksonu (preparat Relistor) w dawce 12 mg podskórnie. Niestety, w ciągu kolejnych 4 dni wypróżnienie nie nastąpiło, odeszły jedynie gazy, niemniej przyniosło to ulgę pacjentowi. Po ponownym zastosowaniu metylonaltreksonu nastąpiło obfite wypróżnienie w ciągu 60 min. Przez następne 3 tyg. podano kolejne dawki Relistoru, średnio co 3–4 dni, uzyskując co najmniej jedno wypróżnienie pomiędzy dawkami. Profilaktyki zaparc i leczenia metylonaltreksonem zaniechano wówczas, kiedy pacjent przestał przyjmować pokarmy.

W opisanym przykładzie na uwagę zasługuje fakt nieskuteczności pierwszej dawki metylonaltreksonu. Wiąże się to być może ze zbyt późnym włączeniem leku, kiedy zaleganie mas kałowych jest już znaczne i wytwarzają się kamienie kałowe. W podobnych przypadkach podanie drugiej dawki, najlepiej następnego dnia, może być skuteczne.

Po uzyskaniu wypróżnienia u pacjenta, u którego występują zaparcia poopiodowe pomimo stosowanej profilaktyki lekami tradycyjnymi, podawanie metylonaltreksonu powinno się kontynuować. W badaniach klinicznych nie stwierdzono większej skuteczności przy podawaniu leku codziennie w porównaniu z podawaniem co drugi dzień. W powyższym przypadku podawano metylonaltrekson, jeżeli nie było wypróżnienia przez 2 kolejne dni.

Skuteczność pierwszej dawki metylonaltreksonu ocenia się na 48–52% [5], a wypróżnienie po co najmniej dwóch dawkach obserwuje się u ponad 60% pacjentów [6]. Jest to stosunkowo wysoka skuteczność, biorąc pod uwagę, że nie można zazwyczaj jednoznacznie stwierdzić związku przyczynowo-skutkowego pomiędzy podaniem opioidu a wystąpieniem lub nasileniem zaparc. Dzieje się tak dlatego, że jednocześnie z włączeniem opioidowych leków przeciwbólowych występują lub pojawiają się

inne czynniki pogarszające funkcję jelit, takie jak ograniczenie aktywności ruchowej i spędzanie większej części doby w łóżku, niewystarczające przyjmowanie płynów i pokarmów, wyniszczenie, przyjmowanie innych leków o działaniu zapierającym. Dlatego w zaleceniach PTMP przyjmuje się definicję zaparc poopiodowych jako tych, których prawdopodobną przyczyną jest stosowanie opioidów.

Należy podkreślić, że metylonaltrekson jest selektywnie obwodowym antagonistą receptorów μ . Podczas jego stosowania u opisywanego pacjenta nie zaobserwowano odwrócenia efektu analgetycznego morfiny.

Bezpieczeństwo metylonaltreksonu jest dobrze znane. Częstość działań niepożądanych po podaniu metylonaltreksonu nie różni się od placebo, częściej jednak występują wzdęcia i bóle brzucha [6]. Opiszano przypadki stosowania metylonaltreksonu co 2. dzień przez ponad 12 miesięcy, z bardzo dobrą tolerancją [7].

Odrębną kwestią pozostaje preferencja pacjenta odnośnie do formy leczenia. Opisany pacjent odmawiał stosowania czopków doodbytniczych jako metody dla niego krępującej. Podskórne podawanie leku zdecydowanie poprawiło jego komfort psychiczny.

Należy poruszyć kwestię dawki stosowanych opioidów. U opisanego pacjenta stosowano morfinę, zwiększając dawkę w ciągu 2 tyg. z 20 do 90 mg/dobę, a następnie fentanyl w plastrze (Matrifen) w dawce 25–75 mcg/godz. Zaparcia wystąpiły podczas stosowania morfiny w dawce 80 mg/dobę, pomimo profilaktyki przeciwzaparcowej.

W opisanym przypadku szczególną wagę przywiązano do edukacji rodziny pacjenta, nie tylko w zakresie leczenia żywieniowego i profilaktyki zaparc, ale podawania leków iniekcyjnych i pielęgnacji odleżyn. Pomimo pisemnych instrukcji i wzorowej współpracy członków rodziny z zespołem hospicyjnym, występowały pomyłki terapeutyczne, np. podanie niewłaściwych dawek leków.

W 2009 r. opracowano wytyczne postępowania dotyczące zaparc PTMP. Podkreślono w nich rolę leczenia kompleksowego i profilaktyki, monitorowania oraz edukacji. Opisany przypadek byłby dobrym obrazem zastosowania się do tych wytycznych. Niewątpliwym brakiem powyższego postępowania jest niestosowanie wystandaryzowanej skali oceny funkcji jelit. Istnieje kilka skal stosowanych w badaniach klinicznych, nie ma jednak narzędzia do wykorzystania w codziennej praktyce. Kwestionariusz taki jest obecnie testowany i z pewnością będzie bardzo przydatny przy podejmowaniu decyzji leczniczych oraz ocenie ich skuteczności.

Wypada powtórzyć za profesorem Robertem Twycrossem, że leczenie zaparcia jest często trud-

niejsze niż kontrola bólu. Rozpoczynając leczenie metylonaltreksonem, z pewnością powinno się rozważyć ponowienie próby w przypadku niepowodzenia po podaniu pierwszej dawki.

PIŚMIENNICTWO

1. Annunziata K., Freedman D., Janning S. i wsp. Constipation is a predominant side effect of opioid treatment for persistent pain. *J Pain* 2006; 7 (Suppl 1): S89.
2. Bielecki K., Trytko I. Zaparcia u ludzi w wieku podeszłym. *Postępy Nauk Medycznych* 2008; 11: 760-766.
3. Richmond J.P., Wright M.E. Development of a constipation risk assessment scale. *J Orthopaediv Nurs* 2006; 10: 186-197.
4. Hsieh C. Treatment of constipation in older adults. *Am Fam Physician* 2005; 72: 2277-2284.
5. Thomas J., Karver S., Cooney G.A. i wsp. Methylaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358: 2332-2343.
6. Portenoy R.K., Thomas J., Moehl Boatwright M.L. i wsp. Subcutaneous methylaltrexone for the treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness: a double-blind, randomized, parallel group, dose-ranging study. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 458-468.
7. Michaud M., Dutka J., Watanabe S. Subcutaneous Methylaltrexone (MNTX), A Novel Approach to the Adjunct Management of Opioid-Induced Constipation (OIC) in the Advanced Cancer Patient: Report of long term treatment in 2 patients. 11th Congress of EACP Vienna 2009, Poster PE 2. S427,