

KRZYSZTOF RÓŻYCKI^{1,2}, JACEK RAPACZ, JAKUB FICHNA², PIOTR KOSSON³

Obowiązujące i projektowane metody leczenia zaparć będących efektem ubocznym terapii bólu opioidami

Constipations as a side effect of opioid anti-pain therapy – current and future treatment methods

¹Laboratorium Syntez Chemicznych, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa

²Zakład Biochemii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

³Środowiskowe Laboratorium Badań Toksykologicznych, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa

KEYWORDS

constipations, pain, opioids, morphine, intestine

SUMMARY

Pain is a serious problem for many patients. Frequently one needs to resort to strong medications to alleviate it. More often than not, however, this leads to further setbacks for the patient. Thus, constipation is reported in the majority of patients who take opioids as analgesics, which may likely herald additional health complications. Consequently, on numerous occasions patients make a decision to reduce the dose of the prescribed opioid, the resulting increase in pain level notwithstanding. The paper offers a thorough review of the currently available traditional and pharmacological methods of treating opioid-related constipations. Present-day research results in the area of innovative medications are also presented, including the PAMORA group, which unlike the previously employed drugs, are unable to interact with the central nervous system. Thanks to a new molecular design they do not have the means to penetrate the intestinal barrier and do not interfere with the pain-relief effects of morphine. Unfortunately, there is a shortage of effective implementation in this area for oncological patients, as current solutions tend to favour non-cancerous pain. The search for new medications in this group is under way.

EFEKTY UBOCZNE

PRZYJMOWANIA ŚRODKÓW PRZECIWBÓLOWYCH

Obecnie ból coraz rzadziej traktowany jest jako współwystępująca przypadłość, towarzysząca chorobom czy urazom. Coraz częściej charakteryzowany jest jako oddzielne, niezależne zjawisko, opisywane powszechnie uznawanym zestawem definicji oraz określane przez taksonomię (1). Około 1/5 europejskiej populacji (osoby dorosłe) doświadcza bólu przewlekłego (2). Dane pokazują, że problem ten dotykać może nawet ponad połowy populacji światowej (3). Leczenie bólu w samej Europie kosztuje rocznie 200 mld EUR (1). Mniej niż 2% chorych podejmuje się terapii w ośrodkach specjalistycznych (2), opierając się głównie na podstawowych świadczeniach opieki zdrowotnej (4). Około 2/3 osób doświadczających bólu przewlekłego określa podejmowane działania zaradcze jako niewystarczające, zaś dolegliwości utrzymują się

często latami (5). Zgodnie z ogólnie przyjętymi zasadami, w pierwszej kolejności powinny być używane leki najtańsze i najbezpieczniejsze w stosowaniu, dlatego też rekomenduje się paracetamol oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne. W przypadku większości osób doświadczających bólu przewlekłego, związki te okazują się jednak niewystarczające (6). Część pacjentów unika ich także ze względu na wyższe ryzyko wystąpienia zaburzeń pokarmowych czy sercowo-naczyniowych (7). W rezultacie przepisywane są opioidy.

Leki opioidowe to liczna klasa analgetyków, obejmująca m.in.: morfinę, tramadol, oksykodon czy kodeinę. Wykazują one wysoką skuteczność w uwalnianiu od doznań bólowych (8) i poprawie jakości życia (9), jednakże ich konsumpcja wiąże się z ryzykiem wystąpienia efektów ubocznych, innych niż te wywołane przez słabe leki przeciwbólne. Badania sugerują, że skutki uboczne zażywania opioidów są bardzo powszechne. Co więcej, mogą być one bardziej

uciążliwe niż dolegliwości, do których zwalczania zostały przepisane (10).

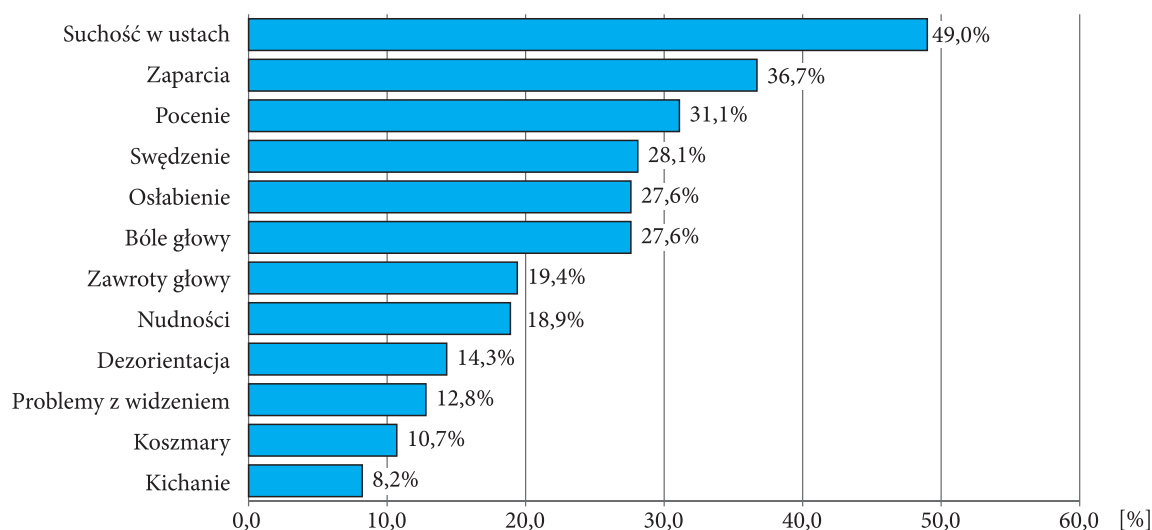
Receptory opioidowe to miejsca wiążące dla endogenne wytworzonych opioidów i egzogennych ligandów (11). Wyróżnia się trzy ich typy: μ , δ oraz κ , przy czym w układzie pokarmowym receptory μ występują głównie w podśluzówce i błonie śluzowej jelita krętego (10), podczas gdy receptory δ i κ ulegają ekspresji przede wszystkim w żołądku i okrężnicy (12). Podawane doustnie opioidy blokują receptory opioidowe μ zarówno centralnie w mózgu, jak i obwodowo (13). Centralna blokada wywołuje efekt analgetyczny, jednakże blokada obwodowa w niewielkim stopniu przyczynia się do zwalczania bólu, prowadząc głównie do rozmaitych skutków ubocznych (10, 11). Agoniści opioidowi wiążą się z receptorami opioidowymi w splotach mięśniowych i podśluzówkowych jelit (14), prowadząc do obniżenia perystaltyki, hamowania wydzielania wody i elektrolitów, stymulacji wchłaniania płynów, zwiększenia napięcia mięśni odbytu i zwieracza odzwiernika, a także zmniejszenia wrażliwości odbyticy (11, 15). To z kolei prowadzi do zaparć odopiodowych (15), definiowanych jako mniej niż 3 wypróżnienia tygodniowo (16), które mogą być dużo silniejsze niż dolegliwości tego rodzaju niezwiązane z działaniem opioidów (np. słabsza i rzadsza aktywność jelit, twardsze stolce, silniejsze uczucie niepełnego wypróżnienia).

ZABURZENIA PRACY JELIT WYWOŁANE PRZYJMOWANIEM OPIOIDÓW

Analiza danych dotyczących pacjentów przyjmujących opioidy dowiodła, że aż ponad 1/3 doświadczała zaparć związanych z zażywaniem leków z tej klasy (ryc. 1). Indukowane opioidami zaburzenia pracy jelit stanowią narastający problem, którego nasilenie związane jest ze zwiększającą się konsumpcją silnych leków przeciwbólowych (17, 18). W większości państw zaleca się stosowanie

opiodów wraz ze środkami przeczyszczającymi. Mimo to znaczący odsetek pacjentów doświadcza zaburzeń pracy jelit, które wpływają na obniżenie ich jakości życia. Należy przy tym nadmienić, że wpływ opioidów na funkcje układu pokarmowego może być różny w zależności od leku, dlatego też gdy podawanie leku jest niezbędne, lecz wywołuje on silne efekty uboczne, rozważa się jego zmianę na inny preparat z tej grupy bądź też aplikację inną drogą. Przykładowo, stosowanie morfiny wiąże się z większą częstotliwością występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych niż w przypadku wielu innych opioidów (19). Zarówno kodeina, jak i oksykodon oraz tapentadol wywołują zaparcia, jednak jedynie pierwszy ze wspomnianych związków opóźnia tranzyt jelitowy (20, 21). Tapentadol w mniejszym stopniu powoduje zaparcia, nudności i wymioty, jeśli porównać jego działanie z oksykodonom (22), mimo iż odznacza się podobną skutecznością w zwalczaniu silnego bólu szkieletowego (23). Przeszkórna aplikacja fentanylu rzadziej prowadzi z kolei do zaparć niż podawana doustnie morfina w równoważnej dawce (24).

Według niektórych raportów zaparcia mogą dotyczyć nawet 67% osób przyjmujących pojedynczy opioid z różnych wskazań (25), 41-57% pacjentów nienowotworowych (18, 26) oraz nawet 94% chorych na raka (18). Około połowa osób przebywających na oddziałach paliatywnych deklaruje występowanie zaparć, przy czym niemal 80% z nich wymaga stosowania środków przeczyszczających (dotyczy to zwłaszcza pacjentów przyjmujących opioidy) (27). Częstotliwość występowania indukowanych opioidami zaparć zależy od liczby oraz typu przyjmowanych leków (19, 26); szczególnie silne zaparcia wiążą się z leczeniem bólu ostrego (21). W przeciwieństwie do innych skutków ubocznych, jak nudności czy sedacja, pacjenci nie wykształcają tolerancji na zaparcia; nie jest to także dolegliwość zależna od dawki leku (25). Jest jednak na tyle uciążliwa, że pacjenci w zaawansowanych stadiach choroby godzą się niekiedy



Ryc. 1. Główne skutki uboczne przyjmowania opioidów (59)

na doświadczanie bólu, aby uwolnić się od zapań (10, 15). W międzynarodowym badaniu PROBE (Patient Reports of Opioid-related Bothersome Effects) z udziałem 322 osób z USA i UE zażywających opioidy w celu zwalczania bólu przewlekłego, 1/3 badanych przyznała, że zmniejszała lub zupełnie pomijała dawki leku przeciwbólowego, a nawet całkowicie zaprzestała jego przyjmowania, aby uwolnić się od związanych z nim zaburzeń pracy jelit; 92% badanych doświadczało wówczas silniejszego bólu, zaś 86% raportowało obniżenie jakości życia i spadek codziennej aktywności (25, 26).

Powyższe badanie wyraźnie wykazuje, że zaparcia odopiodowe mogą stanowić poważny problem związany z przyjmowaniem silnych leków przeciwbólowych. Co więcej, wpływać mogą nie tylko na samopoczucie, lecz także prowadzić do niedrożności i perforacji jelit (28). Innymi skutkami mogą być: omdlenia, niedokrwienie wieńcowe lub mózgowie (zwłaszcza u osób starszych) (29), powstawanie żylaków (30), hemoroidów, ból i pieczenie w odbytnicy, a nawet pęknięcie jelita i zgon (31). Związane są ze zwiększoną zapadalnością na inne choroby i nasilonym wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej (32). Hjalte i wsp. oszacowali, uwzględniając czynniki bezpośrednie (hospitalizacje, terapie, leki, wizyty u specjalistów i in.) i pośrednie (samoleczenie, utrata zarobków, ograniczona aktywność i in.), że ostre zaparcia generują najwyższy koszt, który sięgać może nawet 1525 EUR na osobę miesięcznie; dolegliwości o słabszym natężeniu (łagodne i umiarkowane) wiążą się z kolei z obciążeniem rzędu 1088-1196 EUR/os./mies. (33).

POPULARNE METODY NIWELOWANIA ZAPARĆ ODOPIOIDOWYCH

W pierwszej kolejności do zwalczania zapań wykorzystywane są metody nefarmakologiczne (odpowiednie nawodnienie, błonnik, naturalne stymulanty, jak suszone śliwki bądź rabarbar) oraz środki przeczyszczające (17). Są to jednak sposoby jedynie częściowo skuteczne, gdyż nie są ukierunkowane na przyczynę problemu, czyli aktywację receptorów μ . Ponadto istnieje niewiele badań ukazujących skuteczność środków przeczyszczających w zwalczaniu zapań indukowanych opioidami. Nadmierne stosowanie leków z tej grupy może wręcz prowadzić do kolejnych skutków ubocznych, jak: zaburzenia równowagi elektrolitowej, wykształcenie tolerancji lub uzależnienie od leków, powstawanie kamieni nerkowych, zaburzenia pracy nerek (34), a nawet utrata ruchliwości okrężnicy czy nowotwory jelita grubego (35). Ze względu na mechanizm działania wyróżnia się następujące grupy środków przeczyszczających (36):

- zmiękczające masy kałowe (np. sulfobursztynian wapnia, dokuzan sodowy) – zmniejszają napięcie powierzchniowe, prowadząc do nawilżenia i zmiękczenia kału. Ich główną wadą jest konieczność odpowiedniego nawodnienia; są bezużyteczne u osób z zaburzoną perystaltyką jelit,

- stymulujące (np. cascara, senna, bisakodyl) – zwiększają perystaltykę jelit, wspomagają transport elektrolitów i wydzielanie płynów. Powodować mogą jednak zaburzenia równowagi elektrolitycznej, bóle brzucha, nudności bądź wzmożoną kurczliwość mięśniówki jelita,
- zwiększające objętość stolca (np. psyllium, glikol polietylenowy i celuloza) – powodują nagromadzenie wody w jelicie, przez co zwiększa się objętość stolca. Nie powinny być jednak stosowane w przypadku zapań indukowanych opioidami, gdyż opioidy hamują perystaltykę jelit, co prowadzić może m.in. do obstrukcji,
- osmotyczne (np. laktuloza, sorbitol, cytrynian magnezu) – ze względu na wysoką zawartość soli prowadzą do retencji cieczy i wzrostu sekrecji jelitowej. Powodować mogą jednak zaburzenia równowagi elektrolitycznej, wzdęcia, nudności i odwodnienie,
- oparte na błonniku – bez odpowiedniego nawodnienia prowadzić mogą do zalegania mas kałowych, powodując ból, nudności, a nawet wymioty kałowe.

LECZENIE FARMAKOLOGICZNE

Popularne podejście farmakologiczne wykorzystywane w leczeniu zapań zakłada stosowanie w pierwszym kroku łagodnych środków przeczyszczających, jako że są one niedrogie i według niektórych badaczy mogą być skuteczne w leczeniu zapań indukowanych opioidami (20). Terapię rozpoczyna się często od podawania preparatów osmotycznych w połączeniu ze stymulującymi. W przypadku braku pożądanego rezultatu powinno się rozważyć stosowanie lubiprostonu lub prukaloprydu, które zalecane są do leczenia przewlekłych zapań idiopatycznych u dorosłych, których stan nie poprawia się po zmianach stylu życia. Pierwsza ze wspomnianych substancji (dostępna w sprzedaży np. jako Amitiza) to bicykliczny kwas tłuszczowy, który aktywuje kanały chlorkowe komórek nabłonka przewodu pokarmowego. Kanały te transportują jony chlorkowe do światła jelita, a wraz z nimi pasywnie przemieszczają się sód i płyny, przez co zwiększa się sekrecja płynów w jelicie. Powoduje to zmiękczenie stolca, zwiększenie ruchliwości jelit i wspomaganie wypróżniania (37). Dane badawcze sugerują, że lubiproston omija efekt zapierający morfiny poprzez bezpośrednio otwieranie kanałów chlorkowych w nabłonku błony śluzowej.

Prukalopryd (dostępny np. pod nazwą Resolor) to z kolei selektywny agonista receptora 5-HT₄ (receptor serotoninowy), do którego wykazuje on wysokie powinowactwo. Jego działanie ukierunkowane jest na zaburzoną motorykę jelit, prowadząc ostatecznie do stymulacji ruchu masy kałowej. Serotonina (5-HT) to związek, który transmituje sygnały w organizmie i może wpływać na motorykę i wrażliwość jelita, wywołując także reakcje kluczowe dla procesu trawienia pokarmu oraz wydalania niestrawionych jego pozostałości (38). Skuteczność obu w/w związków nie została jednak potwierdzona w przypadku indukowanych opioidami zapań u pacjentów nowotworowych (20).

Zasadne jest przypuszczenie, że leki takie jak nalokson (na rynku m.in. jako Naloxonum Hydrochloricum WZF) czy naltrekson (np. Adepend, Naltex), które antagonizują receptory opioidowe, mogą być skuteczne w leczeniu indukowanych opioidami zapań. Nalokson rzeczywiście hamuje stymulację receptora μ w przewodzie trawiennym. Jego działanie jest przy tym często ograniczone do jelita ze względu na wysoki metabolizm związku podczas pierwszego przejścia przez ścianę jelita i wątrobę (39). Z drugiej jednak strony oba wspomniane związki mogą przenikać barierę krew-mózg, przez co blokować receptory opioidowe zarówno zlokalizowane ośrodkowo, jak i obwodowo, prowadząc tym samym do odwrócenia efektu analgetycznego wywołanego przez preparaty przeciwbólowe (40). Szczególnie dotyczy to osób z zaburzeniami pracy wątroby, u których metabolizm naloksonu jest zredukowany i zachowuje on wyższą bioaktywność po pierwszym przejściu przez ścianę jelita.

PREPARATY NIEWPŁYWAJĄCE NA OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY

Ze względu na powyższe działanie preparatów na OUN prowadzone są badania nad antagonistami receptorów opioidowych μ , którzy działaliby głównie obwodowo, nie zakłócając centralnego działania analgetycznego opioidów, ale hamując procesy prowadzące do powstawania wywołanych nimi zapań (26, 40). Badania naukowe doprowadziły do wykształcenia całej grupy związków działających obwodowo antagonistów receptorów opioidowych μ , określanej mianem PAMORA (ang. *peripherally acting mu-opioid receptor antagonists*). Wysoki potencjał w tym obszarze wykazuje naloksegol (NKTR-118), czyli pegylovana wersja naloksonu (przyłączona do cząsteczki glikolu polietylenowego), charakteryzująca się zmniejszoną zdolnością do przekraczania bariery krew-mózg (13), przez co selektywnie antagonizuje receptory opioidowe położone na obwodzie, uwalniając od zapań. Badania z udziałem ludzi wykazały, że naloksegol poprawiał m.in. konsystencję stolca czy częstotliwość wypróżnień, będąc bezpiecznym w stosowaniu i dobrze tolerowanym przez organizm (41), nie hamując przy tym ośrodkowego działania opioidu. W drugiej fazie badań klinicznych NKTR-118 podawany pacjentom cierpiącym na indukowane opioidami zaparcia znacząco zwiększył liczbę spontanicznych ruchów jelit w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Nie stwierdzono zarazem efektu wycofania opioidu, zakłócenia jego działania czy konieczności stosowania go w większych dawkach. Wśród głównych skutków ubocznych odnotowano: bóle brzucha, biegunkę, nudności oraz wymioty, występujące zwykle wśród osób, które zażywały największe dawki naloksegolu (42). Związek dostępny jest już na rynku pod nazwą Movantik.

W grupie związków stosowanych w zwalczaniu indukowanych przez opioidy zapań szczególne miejsce zajmuje metylonaltrekson – czwartorzędowa pochodna amonowa naltreksonu, antagonisty opioidowego zbliżonego do

naloksonu, jednak słabiej od niego rozpuszczalnego w lipidach, a więc mniej podatnego na przekraczanie bariery krew-mózg. Metylonaltrekson powstrzymuje silne opóźnienia w pasażu ustno-kątniczym wywołane przez morfinę, bez wpływania na działanie analgetyczne opioidu. Co więcej, związek podany dożylnie hamował indukowane metadonem zaparcia i zwiększał częstotliwość wypróżnień (43). Podany doustnie, wywierał ten sam efekt (44) z bardzo niskimi poziomami leku w osoczu, sugerując lokalne miejsce działania w jelitach. Metylonaltrekson zatwierdzony został przez amerykańskie FDA, Health Canada oraz Europejską Agencję Leków ze wskazaniem do stosowania u pacjentów paliatywnych cierpiących na indukowane opioidami zaparcia, u których tradycyjne środki przeczyszczające okazały się nieskuteczne (dostępny pod nazwą Relistor).

Warto ponadto wspomnieć o tapentadolu (w sprzedaży jako Nucynta). Jest to agonista receptora opioidowego μ , który hamuje wychwyty zwrotny norepinefryny. Co więcej, dzięki stymulacji receptorów α_2 -adrenergicznych związek wywołuje też działanie analgetyczne (45). Ze względu na te właściwości tapentadol może być stosowany do leczenia bólu, przy stosunkowo niskim powinowactwie do receptorów opioidowych μ , co w rezultacie redukuje skutki uboczne związane z oddziaływaniem na układ trawienny, jak np. zaparcia w porównaniu z innym μ agonistami. Pod względem działań niepożądanych ze strony przewodu żołądkowo-jelitowego tapentadol posiada korzystniejszy profil od powszechnie stosowanego oksykodonu (46). Mimo to jego wydajność analgetyczna (100-250 mg dwa razy dziennie) w ostrym pooperacyjnym bólu zębów była niższa od ibuprofenu (400 mg) (47). Z drugiej strony, tapentadol skutecznie uwalniał w badaniach od umiarkowanego/silnego bólu dolnego odcinka pleców przy zachowaniu lepszej tolerancji układu trawiennego niż w przypadku podawania oksykodonu (48).

Linaklotyd to agonista receptora cyklazy guanylowej C, który zwiększa wydzielanie chlorku do światła jelita poprzez zwiększenie poziomu wewnątrzkomórkowego cyklicznego monofosforanu guanozyny (49). Prowadzi to do aktywacji transbłonowego regulatora mukowiscydozy (50). Preparat z powodzeniem przeszedł badania kliniczne. Obecnie dostępny jest pod nazwami Linzess, a także Constella.

Naldemedine (S-279995) – kolejny związek z grupy PAMORA. Faza druga badań klinicznych dowiodła jego skuteczności w zwalczaniu indukowanych opioidami zapań u pacjentów cierpiących na ból nienowotworowy. Dwa kolejne badania fazy trzeciej oceniały bezpieczeństwo długoterminowego stosowania preparatu u osób doświadczających bólu nienowotworowego (51). Obecnie związek dostępny jest na rynku pod nazwą Symproic.

NOWI AGONIŚCI OPIOIDOWI DO LECZENIA ZAPAń

Oprócz powyżej opisanych preparatów, które weszły już na rynek, nadal trwają badania nad nowymi

substancjami o wysokim potencjale stosowania w obszarze zwalczania zapań indukowanych opioidami. Wśród nich wymienić można:

- Olicerodynę (TRV-130) – silny agonista receptorów opioidowych μ . Zapobiega on aktywacji β arystyny-2, która prowadzi do zapań podczas leczenia opioidami. Ze względu na mechanizm działania związek posiada wysoki potencjał w hamowaniu skutków ubocznych wywieranych przez opioidy na układ trawienny przy jednoczesnym podtrzymaniu efektu analgetycznego (52). W badaniach z udziałem ludzi dowiedziono jak dotąd jedynie skuteczności w zmniejszaniu indukowanej opiatami depresji oddechowej i nudności (53). Wpływ zapań nie był badany. TRV-130 wykazywał ponadto ośrodkowe działanie opioidowe – FDA rozpatruje obecnie aplikację nowego leku (Olinvo) do stosowania w tym zakresie.
- Alvimopan – podawany doustnie obwodowo działający antagonistą receptora opioidowego μ , zaliczany do grupy PAMORA. Badania wykazały, że związek nie przekracza bariery krew-mózg, gdy stosowany jest w dawkach klinicznych (54), a także nie zakłóca działania opioidu. Alvimopan nie jest póki co zatwierdzony jako lek do zwalczania indukowanych opioidami zapań (dostępny jest jako Entereg, przeznaczony do wspomagania funkcji jelit po operacji), jednak literatura naukowa wskazuje na jego istotny potencjał w tym obszarze. Przykładowo, w badaniu z udziałem 522 zażywających morfienę, alvimopan spowodował wzrost częstotliwości spontanicznych ruchów jelit, a także korzystnie wpłynął na konsystencję stolca, wypróżnienia, wzdęcia oraz apetyt. Wśród najczęstszych efektów ubocznych stwierdzano bóle brzucha, nudności i biegunkę, występujące zwłaszcza wśród osób przyjmujących wyższe dawki związku.
- Akselepran (TD-1211) – zaliczany do grupy PAMORA bardzo silny antagonistą receptorów opioidowych μ . W doświadczeniach w szczurzych modelach związek powstrzymał indukowane loperamidem opóźnienia

w wypróżnianiu (55). Także w badaniach z udziałem ludzi związek zwiększał częstotliwość spontanicznych skurczów jelit oraz prowadził do poprawy ogólnego stanu osób cierpiących na zaparcia indukowane opioidami (56). Najczęstszymi skutkami ubocznymi stosowania akselepranu były biegunki, nudności i bóle brzucha.

PEPTYDOMIMETYKI

W TERAPII ZABURZEŃ MOTORYKI JELIT

Obiecującym kierunkiem prac są poszukiwania nowych leków w grupie związków będących analogami naturalnych peptydów. Ze względu na swoje właściwości peptydy stanowią doskonały materiał wyjściowy dla dalszych badań i prac w zakresie opracowywania nowych leków. Przeważnie są bezpieczne w stosowaniu, wydajne i łatwo tolerowane przez ludzki organizm (57). W badaniach z udziałem ludzi związki peptydowe wykazywały się skutecznością w zwalczaniu bólu, nie wywołując skutków ubocznych, charakterystycznych dla tradycyjnie stosowanych opioidów (z zapańmi włącznie) (58). Obiecująco prezentują się wyniki uzyskiwane w ramach projektu POIG.01.04.00-14-213/12 „Nowy lek dojelitowy zwalczający efekty uboczne opioidów”. Badanie dotyczyło struktur opartych na analogach peptydów opioidowych zachowujących się jak antagoniści opioidowi względem receptorów μ znajdujących się w jelitach. W modelach zwierzęcych wykazano utrzymanie perystaltyki jelit przy podaniu morfiny i nowego peptydu.

PODSUMOWANIE

Indukowane opioidami zaparcia to poważny efekt uboczny związany ze stosowaniem najsilniejszych leków przeciwbólowych. Lekarze rekomendujący opioidy powinni być świadomi sposobów przeciwdziałania tym efektom, a profilaktyka zapań powinna stanowić nieodłączny element terapii opioidowych. Naukowcy opracowują coraz to nowe metody terapeutyczne, jednakże wciąż odnotowywane są istotne ich ograniczenia. Niezbędne są więc dalsze badania w tym kierunku.

KONFLIKT INTERESÓW CONFLICT OF INTEREST

Brak konfliktu interesów
None

PIŚMIENNICTWO

1. Tracey I, Bushnell M: How neuroimaging studies have challenged us to rethink: is chronic pain a disease? *J Pain* 2009; 10: 1113-1120.
2. Breivik H, Collett B, Ventafridda V et al.: Survey of chronic pain in Europe: prevalence, impact on daily life, and treatment. *Eur J Pain* 2006; 10: 287-333.
3. Johannes CB, Le TK, Zhou X et al.: The prevalence of chronic pain in United States adults: results of an internet-based survey. *J Pain* 2010; 11: 1230-1239.
4. Smith B, Torrance N: Management of chronic pain in primary care. *Curr Opin Support Pa* 2011; 5: 137-142.
5. Elliott A, Smith B, Hannaford P et al.: The course of chronic pain in the community: results of a 4-year follow-up study. *Pain* 2002; 99: 299-307.
6. Moore A, Derry S, Eccleston C, Kalso E: Expect analgesic failure; pursue analgesic success. *BMJ* 2013; 346: f2690.

ADRES DO KORESPONDENCJI

Krzysztof Różycki
 Instytut Medycyny Doświadczalnej
 i Klinicznej im. M. Mossakowskiego
 Polska Akademia Nauk
 ul. A. Pawińskiego 5, 02-106 Warszawa
 tel.: +48 601-201-611
 kmrozycki@wp.pl

7. Lanas A, Tornero J, Zamorano JL: Assessment of gastrointestinal and cardiovascular risk in patients with osteoarthritis who require NSAIDs: the LOGICA study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1453-1458.
8. Mercadante S: Pain treatment and outcomes for patients with advanced cancer who receive follow-up care at home. *Cancer* 1999; 85: 1849-1858.
9. Klepstad P, Borchgrevink PC, Kaasa S: Effects on cancer patients' health-related quality of life after the start of morphine therapy. *J Pain Symptom Manag* 2000; 20: 19-26.
10. Kurz A, Sessler DI: Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs* 2003; 63: 649-671.
11. Wood JD, Galligan JJ: Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroent Motil* 2004; 16: 17-28.
12. Bagnol D, Mansour A, Akil H, Watson SJ: Cellular localization and distribution of the cloned mu and kappa opioid receptors in rat gastrointestinal tract. *Neuroscience* 1997; 81: 579-591.
13. Camilleri M, Drossman DA, Becker G et al.: Emerging treatments in neurogastroenterology: a multidisciplinary working group consensus statement on opioid-induced constipation. *Neurogastroent Motil* 2014; 26: 1386-1395.
14. Sharma A, Jamal MM: Opioid induced bowel disease: a twenty-first century physicians dilemma. Considering pathophysiology and treatment strategies. *Curr Gastroenterol Rep* 2013; 15: 334-340.
15. Camilleri M: Opioid-induced constipation: challenges and therapeutic opportunities. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 835-842.
16. Gray JR: What is chronic constipation? Definition and diagnosis. *Can J Gastroenterol* 2011; 25: 7B-10B.
17. Pappagallo M: Incidence, prevalence, and management of opioid bowel dysfunction. *Am J Surg* 2001; 182: 11S-18S.
18. Kalso E, Edwards JE, Moore RA, McQuay HJ: Opioids in chronic non-cancer pain: systematic review of efficacy and safety. *Pain* 2004; 112: 372-380.
19. Cook SF, Lanza L, Zhou X et al.: Gastrointestinal side effects in chronic opioid users: results from a population-based survey. *Aliment Pharm Ther* 2008; 27: 1224-1232.
20. Prichard D, Norton C, Bharucha AE: Management of opioid-induced constipation. *Br J Nurs* 2016; 25: S4-S5, S8-11.
21. Gonne J, Camilleri M, Ferber I et al.: Effect of alvimopan and codeine on gastrointestinal transit: a randomized controlled study. *Clin Gastroenterol H* 2005; 3: 784-791.
22. Stegmann J-U, Weber H, Steup A et al.: The efficacy and tolerability of multiple-dose tapentadol immediate release for the relief of acute pain following orthopedic (bunionectomy) surgery. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 3185-3196.
23. Lange B, Kuperwasser B, Okamoto A et al.: Efficacy and safety of tapentadol prolonged release for chronic osteoarthritis pain and low back pain. *Adv Ther* 2010; 27: 381-399.
24. Tassinari D, Sartori S, Tamburini E et al.: Adverse effects of transdermal opiates treating moderate-severe cancer pain in comparison to long-acting morphine: a meta-analysis and systematic review of the literature. *J Palliat Med* 2008; 11: 492-501.
25. Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C et al.: The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE1). *Pain Med* 2009; 10: 35-42.
26. Holzer P: New approaches to the treatment of opioid-induced constipation. *Eur Rev Med Pharmacol* 2008; 12: 119-127.
27. Sykes N: Emerging evidence on docusate: commentary on Tarumi et al. *J Pain Symptom Manag* 2013; 45: 1.
28. Poitras R, Warren DL, Oyogoa S: Opioid drugs and stercoral perforation of the colon: Case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep* 2017; 42: 94-97.
29. Young RW: The problem of fecal impaction in the aged. *J Am Geriatr Soc* 1973; 21: 383.
30. Lee AJ, Evans CJ, Ruckley CV, Fowkes FGR: Does Lifestyle Really Affect Venous Disease? [In:] Ruckley CV, Fowkes FGR, Bradbury AW (eds.): *Venous Disease: Epidemiology, Management and Delivery of Care*. Springer-Verlag, London 1999: 32-41.
31. Benyamin R, Trescot AM, Datta S et al.: Opioid Complications and Side Effects. *Pain Physician* 2008; 11: S105-S120.
32. Dennison C, Prasad M, Lloyd A et al.: The health-related quality of life and economic burden of constipation. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 461-476.
33. Hjalte F, Berggren A-C, Bergendahl H, Hjortsberg C: The direct and indirect costs of opioid-induced constipation. *J Pain Symptom Manag* 2010; 40: 696-703.

34. Tack J: Current and future therapies for chronic constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011; 25: 151-158.
35. Dunnick JK, Hailey JR: Phenolphthalein exposure causes multiple carcinogenic effects in experimental model systems. *Cancer Res* 1996; 56: 4922-4926.
36. Gyawali B, Hayashi N, Tsukuura H et al.: Opioid-induced constipation. *Scand J Gastroenterol* 2015; 50: 1331-1338.
37. Bajwa A, Fellow R, Emmanuel A: The physiology of continence and evacuation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2009; 23: 477-485.
38. Mawe GM, Hoffman JM: Serotonin signaling in the gastrointestinal tract: functions, dysfunctions, and therapeutic targets. *Nat Rev Gastro Hepat* 2013; 10: 473-486.
39. Meissner W, Schmidt U, Hartmann M et al.: Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain* 2000; 84: 105-109.
40. Burns E, McWilliams K, Ross C: A cautionary tale of oral naloxone. *J Pain Symptom Manag* 2014; 47: e1-2.
41. Chey W, Webster L, Sostek M et al.: Naloxegol for opioid induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med* 2014; 370: 2387-2396.
42. Aurilio C, Pace MC, Pota V, Sansone P: Opioid Induced Constipation. [In:] Catto-Smith AG (ed.): *Constipation – causes, diagnosis and treatment*. InTech 2012: 81-88.
43. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M et al.: Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 367-372.
44. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M et al.: Methylnaltrexone prevents morphine-induced delay in oral-cecal transit time without affecting analgesia: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 59: 469-475.
45. Bee LA, Bannister K, Rahman W, Dickenson AH: Mu-opioid and noradrenergic $\alpha(2)$ -adrenoceptor contributions to the effects of tapentadol on spinal electrophysiological measures of nociception in nerve-injured rats. *Pain* 2011; 152: 131-139.
46. Candiotti KA, Gitlin MC: Review of the effect of opioid-related side effects on the undertreatment of moderate to severe chronic noncancer pain: tapentadol, a step toward a solution? *Curr Med Res Opin* 2010; 26: 1677-1684.
47. Hersh EV, Golubic S, Moore PA: Analgesic update: tapentadol hydrochloride. *Compend Contin Educ Dent* 2010; 31: 594-599.
48. Buynak R, Shapiro DY, Okamoto A et al.: Efficacy and safety of tapentadol extended release for the management of chronic low back pain: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo- and active-controlled phase III study. *Expert Opin Pharmacol* 2010; 11: 1787-1804.
49. Corsetti M, Tack J: Linaclotide: A new drug for the treatment of chronic constipation and irritable bowel syndrome with constipation. *United European Gastroenterol J* 2013; 1: 7-20.
50. Bryant A, Busby R, Bartolini W et al.: Linaclotide is a potent and selective guanylate cyclase C agonist that elicits pharmacological effects locally in the gastrointestinal tract. *Life Sci* 2010; 86: 760-765.
51. Hale M, Wild J, Reddy J et al.: Naldemedine versus placebo for opioid-induced constipation (COMPOSE-1 and COMPOSE-2): two multicentre, phase 3, double-blind, randomised, parallel-group trials. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 555-564.
52. Chen X, Pitis P, Liu G et al.: Structure-activity relationships and discovery of a G protein biased mu opioid receptor ligand, [(3-methoxythiophen-2-yl) methyl]({2-[-(9r)-9-(pyridin-2-yl)-6-oxaspiro-[4.5]decan-9-yl]ethyl})amine (TRV130), for the treatment of acute severe pain. *J Med Chem* 2013; 56: 8019-8031.
53. Soergel D, Subach R, Burnham N et al.: Biased agonism of the μ -opioid receptor by TRV130 increases analgesia and reduces on-target adverse effects versus morphine: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy volunteers. *Pain* 2014; 155: 1829-1835.
54. Webster L, Jansen JP, Peppin J et al.: Alvimopan, a peripherally acting mu-opioid receptor (PAM-OR) antagonist for the treatment of opioid induced bowel dysfunction: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study in subjects taking opioids for chronic non-cancer pain. *Pain* 2008; 137: 428-440.
55. Armstrong S, Campbell C, Richardson C et al.: The *in vivo* pharmacodynamics of the novel opioid receptor antagonist, TD-1211, in models of opioid-induced gastrointestinal and CNS activity. *N-S Arch Pharmacol* 2013; 386: 471-478.

56. Vickery R, Li Y, Schwertschlag U et al.: TD-1211 phase 2b study demonstrates increased bowel movement frequency and constipation-related symptom improvement in patients with opioid induced constipation (OIC). *Gastroenterology* 2013; 144: S159.
57. Fosgerau K, Hoffmann T: Peptide therapeutics: current status and future directions. *Drug Discov Today* 2015; 20: 122-128.
58. Watson CPN, Watt-Watson J, Chipman M: The long-term safety and efficacy of opioids: A survey of 84 selected patients with intractable chronic noncancer pain. *Pain Res Manag* 2010; 15: 213-217.
59. Jamison RN, Dorado K, Mei A et al.: Influence of opioid-related side effects on disability, mood, and opioid misuse risk among patients with chronic pain in primary care. *PAIN Reports* 2017; 2: e589.

nadesłano: 22.01.2018

zaakceptowano do druku: 12.02.2018