

Gastrointestinálne problémy pri liečbe opioidmi v paliatívnej starostlivosti

MUDr. Kristína Križanová

Oddelenie paliatívnej medicíny a klinickej onkológie, Národný onkologický ústav, Bratislava

V paliatívnej medicíne je liečba bolesti a ostatných symptómov nevyliciteľného progredujúceho ochorenia hlavným cieľom. Každý liek má špecifické nežiaduce účinky. V článku sa venujem najčastejším nežiaducim gastrointestinálnym účinkom liekov proti silnej bolesti – opioidov, najmä obstipácii, na ktorú nevzniká tolerancia. Uvádžam aj novinky v liečbe obstipácie.

Kľúčové slová: opioidy, nežiaduce gastrointestinálne účinky, obstipácia.

Gastrointestinal adverse effects of therapy with opioids in palliative care

In palliative medicine is the treatment of pain and other symptoms of noncurable progressive disease the main goal. Every drug has its own specific undesirable effects and in this article we would like address the most common undesirable gastrointestinal effects of principal painkillers – opioids, mainly constipation. To the constipation it does not rise tolerance. We introduce also news in the treatment of the constipation.

Key words: opioids, undesirable gastrointestinal effects, constipation.

Pri liečbe chronickej nádorovej bolesti najčastejšie používame opioidy. Klinická skúsenosť hovorí, že človek potrebuje individuálnu analgetickú dávku opioidov, ktorá sa nedá vysvetliť typom nádorového ochorenia, spôsobom jeho metastazovania, vekom, pohlavím ani inými charakteristikami. Navyše, hoci dávkovanie varíruje napríklad trojnásobne, sérová hladina morfinu môže až 30-násobne. Zisťuje sa, že existujú rozdiely v transporte morfinu hemato-encefalickou bariérou, v jeho metabolizme a v biologických systémoch, ktoré modifikujú jeho efekt. Bazálne sa potvrdzujú rozdiely vo fungovaní opioidných receptorov (1).

Morfín sa metabolizuje najmä glukuronidáciou v pečeni katalyzovanou enzýmom UDP-glukuronozy-transferáza. Vznikajú metabolity morfin-3-glukuronid M3G (asi 50 %) a morfin-6-glukuronid M6G (10 – 15 %). Existujú aj iné metabolické dráhy, ale nemajú kvantitatívny ani kvalitatívny význam. U zvierat sa potvrdilo, že M3G má anti-analgetický, neuroexcitačný a stimulačný účinok, štúdie u ľudí prebiehajú (2). Najviac dôkazov existuje o tom, že M3G účinkuje nepriamo, bez väzby na opioidné receptory, cestou modulácie uvoľňovania neurotransmiterov. M6G má jednoznačné analgetické účinky, ale nezdá sa byť zatiaľ lepší ako morfín. Neprechádza dostatočne hemato-encefalickou bariérou, jeho podanie priamo intratekálne má výrazný analgetický účinok. Doterajšie výskumy, aj na zdravých dobrovoľníkoch, svedčia o menšom výskyte nauzey, vracania, depresie dychového centra. Chýbajú presvedčivé štúdie o vzťahu medzi hla-

dinou morfinu a jeho metabolitov v krvi a v cerebrospinálnej tekutine, ktoré by sa dali asociovať s úrovňou analgézie a morfinom indukovaných vedľajších účinkov. Morfín difunduje do CNS pasívne, ale z CNS je odstraňovaný aktívne, najmä P-glykoproteínovým (PGP) transportným systémom. M6G vyžaduje aktívny transport do buniek aj z buniek. Množia sa dôkazy o tom, že genetické variácie kódujúcich génov (PGP je kódovaný génom známym ako gén 1 multirezistencie) môžu byť príčinou rozdielnosti v centrálnych účinkoch morfinu a ovplyvňovať aj individuálny účinok morfinu. Vo vnútri CNS sa dostáva morfín prevažne intracelulárne a M6G zostáva prevažne extracelulárne, čím získava väčší kontakt s opioidnými receptormi na povrchu buniek (2).

M6G v porovnaní s morfinom má nižšiu väzbu na κ -opioidový peptidový receptor (KOP), vyššiu väzbu na δ -opioidový peptidový receptor (DOP), rovnakú na μ -opioidový peptidový receptor (MOP). Analgézia je sprostredkovaná len MOP receptorom. Narastajú dôkazy o tom, že štruktúrovo rozdielne agonisty MOP receptorov (nielen morfín a M6G) spôsobujú aj rozdielnu aktiváciu receptorov tým, že sa viažu na rozdielne proteínové podjednotky a tým spôsobujú špecifický spôsob intracelulárnej signalizácie.

MOP receptor má dve podjednotky (MOP1 a MOP2). MOP1 je spojený so supraspinálnou analgéziou, MOP2 sprostredkuje respiračnú depresiu a gastrointestinálne účinky. M6G má nižšiu väzbu na MOP2 receptor.

Paliat. med. liec. boles., 2010, 3(1): 6–8

Na efekt pri väzbe na receptor majú vplyv aj sceľovacie (splice) varianty receptorov ako aj génový polymorfizmus (2).

Opioidné receptory sa nachádzajú nielen v centrálnom nervovom systéme, ale aj v periférnom nervovom systéme. V gastrointestinálnom trakte sú pomerne rovnomerne roztrúsené aj v myenterickom plexe, aj v submukóznom nervovom systéme. Tento zložitý vnútorný a vonkajší nervový systém čreva, vrátane intersticiálnych Cajalových buniek, funguje jednak elektricky ako pacemaker črevnej motility, ale zároveň aj prostredníctvom neurotransmiterov, ako je acetylcholín, sérotonín, vazoproteínový peptid a oxid dusný. Nevie sa, ako pôsobia na motilitu čreva endogénne opioidy, je pravdepodobné, že sprostredkujú spolu s inými endokrinnými a exokrinnými látkami reakciu gastrointestinálneho traktu napr. na stres (3).

Morfín spôsobuje poruchy gastrointestinálnej motility aj pri systémovom podaní, aj pri podaní intratekálne, ale aj pri podaní intraluminálne (loperamid je napr. periférny agonista opioidných receptorov, bez analgetického efektu a neprechádza hemato-encefalickou bariérou). Systémovo podávané opioidy účinkujú na všetky opioidné receptory v tráviacom trakte, vrátane žalúdka, žlčových ciest, tenkého aj hrubého čreva.

Opioidné peptidové receptory (MOP, KOP, DOP) sú členmi rodiny siedmich transmembránových s G-proteínom spriahnutých receptorov (3). Ich aktiváciou sa znižuje hladina cAMP v bunke, zvyšuje sa káliová vodivosť a znižuje

sa kalciová vodivosť, čo vedie jednak k potlačeniu spontánnej pacemakerovej aktivity a jednak k zníženiu uvoľnenia neurotransmiterov. Dochádza k zníženiu tonusu longitudinálneho hladkého svalstva čreva, ktoré je zodpovedné za posunovanie obsahu aborálne, a k zvýšeniu tonusu cirkulárneho svalstva, ktoré zabezpečuje jeho premiešavanie.

Je známe, že opioidy znižujú črevnú sekréciu prostredníctvom zníženia sekrécie sérotonínu a noradrenalinu.

Opioidy spôsobujú nežiaduce účinky, ktoré môžu byť závažnou komplikáciou liečby, a to najmä nevoľnosť, kognitívne poruchy a poruchu črevnej pasáže. Tolerancia je jav, ktorý sa dosiaľ nevie presne vysvetliť, ale spôsobuje ústup väčšiny nežiaducich účinkov asi do 10 – 14 dní od začiatku liečby. Tolerancia na gastrointestinálne problémy nevzniká prakticky vôbec. Okrem toho obstipácia na rozdiel od neurotoxicity nie je takmer vôbec závislá od dávky opioidu. U pacientov s pokročilým nádorovým ochorením to môže spôsobovať nesmiernu utrpenie. Niektorí pacienti si znižujú analgéziu opioidmi, aby dosiahli úľavu od závažného zhoršenia trávenia.

Nevoľnosť je spôsobená hlavne na začiatku terapie a pri zvyšovaní dávky opioidu. Zapríčiňuje ju viacero faktorov: dráždenie statoakustického aparátu, zhoršenie vyprázdňovania žalúdka, zníženie príjmu tekutiny pri pospávaní vďaka analgézií a iniciálnej ospalosti pri opioidoch.

Nevoľnosť vyvolaná pohybom hlavy sa zmierňuje rýchlo, ale porucha funkcie horného tráviaceho traktu pretrváva stále a v období, keď je pacient pripútaný väčšinou na posteľ zhoršuje gastroezofágový reflux.

V prítomnosti nádorových mäs v abdomene, ascitu, ktoré zhoršujú aj pohyblivosť bránice a vyvolávajú dýchavicu, sa zhoršuje aj príjem tekutín perorálne, pacienta trápi nafúknutie brucha, kŕčovité bolesti. V ampule rekta, ktorá je distendovaná, sa hromadí tvrdá, suchá stolica. To môže vyvolať až retenciu moču, subileózný až ileózný stav a akútnu zmätenosť (4).

90 % pacientov s pokročilou nádorovou chorobou má závažnú **obstipáciu** pri chronickej analgézií opioidmi. Pri liečbe nenádorovej bolesti opioidmi má obstipáciu menej ako polovica chorých.

Fentanyl v náplastovej forme znižuje vznik obstipácie asi o 30 % (5), ale zatiaľ sa nevie, či je to viazané na spôsob aplikácie transdermálne alebo na molekulu opioidu.

Terapia gastrointestinálnej poruchy motility a sekrécie pri chronickom dávkovaní opioidov

je problematická. Vždy sa súčasne snažíme korigovať všetky klinické a metabolické odchýlky, ktoré by ju mohli potencovať: zlepšiť pacientovu pohyblivosť, zvýšiť perorálny príjem tekutín, redukovať lieky, ktoré potencujú obstipáciu (setrónové antiemetiká, anticholinergiká, niektoré antihypertenzíva), korigovať hyperkalcémiu, hypokaliémiu, dehydratáciu, hyperglykémiu (5).

Nauzea a vracanie pretrvávajú niekedy pri orálnych opioidoch dlhšie u 10 – 30 % chorých. Klinické dôkazy potvrdzujú efektivitu metoklopramidu na zlepšenie motility žalúdka. Pri iniciálnej nauzei býva efektívny haloperidol v dávkach podstatne menších ako pri liečbe zmätenosti v paliatívnej medicíne. Pri pretrvávajúcej nevoľnosti sa osvedčila výmena opioidov (4, 5).

Pri obstipácii sa predovšetkým snažíme zachovať objem stolice a jej mäkkosť, ale aj zvýšiť peristaltiku. Zvýšením napätia čreva zväčšeným objemom stolice sa dráždia enterochromafinné bunky čreva k uvoľňovaniu sérotonínu a tým sa môže zvýšiť peristaltika (3). Keďže vieme, ako nepriaznivo pôsobí obstipácia so všetkými následkami na celkový pocit zdravia, snažíme sa od začiatku liečby opioidmi podávať jednak látky zmäkčujúce stolicu, jednak stimulačné laxatíva. Kombinácií je viacero.

Na Slovensku máme k dispozícii nevstrebateľné cukry, ako je sorbitol a laktulóza, ktoré zmäkčujú stolicu nasávaním tekutiny pasívne osmoticky, síran horečnatý (napr. v minerálnej vode Šaratici, Zaječickej), ale aj ako bezvodú substanciu dostupnú v lekárni, na zvýšenie peristaltiky bisacodyl, zápar zo senného listu alebo pikosulfát sodný. Kombinácie sa snažíme prispôbiť pacientovej preferencii, niekedy musíme striedať zmäkčovadlá, pretože laktulóza môže zhoršovať meteorizmus.

Bisacodyl podávaný rektálne pôsobí do pol hodiny, pretože nepodlieha enterohepatálnemu obehu (4).

Tabuľka 1. Orálne laxatíva (upravené podľa 4)

Klasifikácia		Dávka	Začiatok účinku + poznámka
Zmäkčujúce	Metylcelulóza, otruby	3 – 4 g	2 – 4 dni, málokedy vhodné pre paliatívnych pacientov
	Laktulóza, manitol, sorbitol	2 x 15 ml	1 – 2 dni, najpopulárnejšie laxatívum v paliatívnej medicíne
	Salinické laxatíva (síran horečnatý)	2 – 4 g	1 – 6 h. v závislosti od dávky
Stimulujúce peristaltiku	Antracény (senna)	15 mg	6 – 12 h., stimulácia myenterického plexu
	Polyfenoly: bisacodyl, pikosulfát sodný	10 mg 5 mg	

Vzhľadom na to, že pri progredujúcej telesnej slabosti, nechutenstve, pri užívaní viacerých tabletiiek je mnohokrát ťažké doceliť pri liečbe opioidmi uspokojivé vyprázdňovanie stolice. Hľadali sa aj možnosti pôsobiť priamo na opioidné receptory v tráviacom trakte antagonisticky tak, aby sa nestratil analgetický účinok a aby došlo k uspokojivej defekácii.

Naloxon ako antagonist opioidných receptorov sa používa vo venózne forme na odstránenie príznakov predávkovania μ -agonistami. Opakovane sa skúšal pri perorálnom podaní na odstránenie zápchy, aj s pozitívnym efektom, ale pri vyššej dávke vyvolával celkovým pôsobením príznaky z odňatia opioidu (hnačka, slinenie, naskočenie „husej“ kože, nepokoj, zníženie analgézie). Preto sa hľadala dávka, ktorá tento efekt nevyvoláva. Naloxon má pri perorálnom podaní nízku biologickú dostupnosť. V sliznici tráviaceho traktu dochádza k čiastočnej glukuronidácii naloxonu, preto je tam pri perorálnom podaní účinnejší ako systémovo (4).

Firma NAPP (Mundipharma) vyvinula kombináciu **oxykodonu s naloxonom** v pomere 2 : 1 v tabletku, na našom trhu by mal byť preparát Targin® v roku 2011. Tento liek sa skúmal hlavne pri chronickej nenádorovej bolesti, kde významne zlepšuje frekvenciu defekácie a neznižuje sa analgézia.

Skúša sa aj naloxon-3-glukuronid, enterosolventný naloxon, pegylovaný modifikovaný naloxon a naltrexon.

Z ďalších opioidných antagonistov je najďalej vývoj metyl naltrexonu (produkt firmy Pfizer – Wyeth pod názvom Relistor® dostupný aj na našom trhu od januára 2010) a alvimopanu (Entereg™), ktorý však zatiaľ nie je registrovaný ani v USA ani v EÚ.

Alvimopan sa skúšal na prevenciu zápchy pri krátkodobom aj pri dlhodobom podávaní opioidov, aj u ľudí v metadonovom programe. Pri perorálnom podaní sa horšie vstrebáva. Má

veľmi dobrý efekt na odstránenie zápchy. Zistilo sa však, že u chorých dlhodobo liečených opioidmi pre chronickú bolesť sa zvýšila pri jeho podávaní incidencia akútnych koronárnych príhod, najmä v prvých mesiacoch užívania (3). T. č. sa odporúča len krátkodobo perioperačne pri analgézií po brušných operáciách, kde sa vykonala primárna anastomóza čreva a je kontraindikovaný pri užívaní opioidov viac ako 7 dní pred zvažovaním jeho indikácie.

Metylnaltrexon je vo vode rozpustný, poliarizovaný kvartérny amóniový derivát naltrexonu, ktorý neprestupuje hemato-encefalickou bariérou pri perorálnom alebo parenterálnom podaní. Vykonal sa dve veľké multicentrické randomizované, placebom kontrolované, dvojito zaslepené štúdie a niekoľko ďalších menších štúdií kontrolovaných placebom. Metylnaltrexon sa použil u pacientov v paliatívnej starostlivosti, ktorí dlhodobo užívajú v liečbe chronickej nádorovej bolesti silné opioidy a kombinovanú antiobstipačnú liečbu, ktorá nevedla k uspokojivému vyprázdňovaniu hrubého čreva so všetkými vyššie opísanými ťažkosťami. Exklúznymi kritériami pre zaradenie do štúdií bola gastrointestinálna obštrukcia, zavedený peritoneálny katéter a kolostómia.

Štúdia 301 zahrnula pacientov s očakávanou dobou prežitia 1 – 6 mesiacov, ktorí dostávali plnú antiobstipačnú liečbu a nemali stolicu 48 hodín a viac. Porovnával sa účinok jednej s. c. dávky buď 0,15 mg/kg hmotnosti alebo 0,30 mg/kg hmotnosti oproti s.c. podaniu placeba. 55 pacientov bolo zaradených do placebovej skupiny, z nich 13,5 % malo stolicu do 4 hodín od podania, 47 pacientov dostalo nižšiu dávku metylnaltrexonu, z nich 61,7 % malo

stolicu do 4 hodín od podania, a 55 pacientov dostalo vyššiu dávku, z nich 58,2 % malo stolicu. Nepozorovalo sa zníženie analgézie u chorých, ktorí dostali metylnaltrexon, ani príznaky z odňatia opioidu (6).

V štúdiu 302 bola definitívna dávka 0,15 mg/kg hmotnosti. Štúdia skúmala, či dôjde k defekácii po opakovanom podaní dávky obdeň s.c., spolu v troch dávkach. 165 pacientov sa zaradilo do aktívneho ramena a 123 do ramena s placebom. Defekáciu malo kumulatívne 75 % pacientov bez potreby pridávania laxatív. Po placebe bol kumulatívny počet pacientov s defekáciou 29 %. Potvrdilo sa, že liek je menej účinný u pacientov, ktorí nemali defekáciu po prvom podaní.

Podľa stupňa výkonnosti (WHO) v tejto štúdiu malo 5 % pacientov 1. stupeň, 20 % 2. stupeň, 40 % 3. stupeň a 35 % 4. stupeň, čiže 75 % pacientov sa blížilo dobe dožitia jeden mesiac a menej.

Z nežiaducich účinkov sa pozorovali bolesti brucha v 28,5 % v aktívnom ramene oproti 9,8 % v ramene s placebom, nafukovanie v 13,3 % oproti 5,7 %, pocit nevoľnosti v 11,5 % oproti 4,9 % a hnačka v 5,5 % oproti 2,4 % v skupine s placebom. Z druhej štúdie odstúpil pre nežiaduce účinky 1 pacient v aktívnom ramene a 3 pacienti v placebovom (7).

Po odslepení pokračovali obe štúdie ešte 3 mesiace, metylnaltrexon dostali aj pacienti v skupine s placebom, kde sa dosiahol percentuálny efekt ako v štúdiách v aktívnom ramene.

Metylnaltrexon sa preto zaradil do liečby opioidmi indukovanej zápchy u pacientov s pokročilým nevyliciteľným ochorením v paliatívnej starostlivosti, ktorí nedostatočne odpovedajú na konvenčnú terapiu laxatívami.

Záver

Vieme, že paliatívna medicína je súčasťou správnej medicínskej praxe hlavne preto, aby terapiou chronickej a akútnej nádorovej bolesti a ostatných závažných symptómov základného ochorenia, ale aj vedľajších účinkov podávaných liekov vytvorila podmienky pre poskytnutie komplexnej paliatívnej starostlivosti, teda liečby „totálnej“ ľudskej bolesti na konci života v zmysle sociálnom, duchovnom aj spirituálnom.

Literatúra

1. Grettton S, Riley J. Morphine metabolites: A review of their clinical effects. *Eur J Pall Care* 2008; 15(3): 110–114.
2. Klepstad P. Opioid analgesia: new insights. *Eur J Pall Care* 2006; 13(5): 185–187.
3. Thomas J. Opioid-Induced bowel dysfunction. *J Pain Sympt Manag* 2008; 35(1): 103–113.
4. Sykes N. Constipation. In: Doyle D, Hanks G, Cherny N, Calman K. *Oxford textbook of palliative medicine*. 3. vydanie. Oxford University Press 2004.
5. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, Mercadante S, Pasternak G, Ventafridda V. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: An evidence-based report for the Expert Working Wroup of the European Association of Palliative Care Network. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2542–2554.
6. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C, Zhukovsky DS, Stephenson R, Portenoy R, Stambler N, Israel R. Methylalntrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol* 2009; 7(1): 39–46.
7. Thomas J, Karver S, Cooney G, et al. Methylalntrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* 2008; 358(22): 2332–2343.

MUDr. Kristína Krížanová

Oddelenie paliatívnej medicíny
a klinickej onkológie, NOU
Klenová 1, 832 01 Bratislava
kristina.krizanova@nou.sk



Bratislavské onkologické dni XLVII. ročník

23. – 24. september 2010
Hotel Holiday Inn, Bratislava



www.solen.sk