

GASTROENTEROLOGIA/ZYWIENIE

Leczenie zaparcia – badania w toku

Źródła: (1) Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. *Methylaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness*. *N Engl J Med*. 2008; 358 (22): 2332-2343 doi: 10.1056/NEJM Moa 0707377. (2) Camilleri M, Kerstens R, Ryck A, et al. *A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation*. *N Engl J Med*. 2008; 358 (22): 2344-2354 doi: 10.1056/NEJM Moa 0800 670.

PICO

Pytanie: Czy u chorych z ciężkim zaparciem wywołanym przyjmowaniem opioidów lub z idiopatycznym ciężkim zaparciem leczenie odpowiednio metylonaltreksonem i prukaloprydem przynosi poprawę?

Rodzaj zagadnienia: Sposób leczenia

Projekt badania: Randomizowane badanie kontrolowane

Przeanalizowano dwa nowe sposoby farmakologicznego leczenia zaparcia – jedną u chorych z zaparciem wywołanym przez opioidy, a drugą w przewlekłych zaparciach.

W pierwszym z badań w 27 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i Kanadzie, takich jak

domy opieki, hospicja i ośrodki opieki paliatywnej, oceniano skuteczność podskórnego podawania metylonaltreksonu, antagonisty receptora μ -opiodowego, cechującego się ograniczoną zdolnością do przenikania przez barierę krew-mózg, w leczeniu zaparcia wywołanego stosowaniem opioidów u chorych na zaawansowane nowotwory.

Chorych przyjmujących opioidy przez co najmniej dwa tygodnie, u których pojawiły się zaparcia nieustępujące po trzydniowej lub dłuższej terapii lekami przeczyszczającymi, przydzielono losowo do grupy leczonej podawanym podskórnie metylonaltreksonem lub otrzymującej placebo co drugi dzień przez dwa tygodnie. Wykluczano osoby, u których zaparcie nie było wywołane przez opioidy, z mechaniczną niedrożnością jelita, zaklinowaniem stolca w jelicie, objawami ostrej choroby w jamie brzusznej oraz przetoką kałową wylonioną na skórę. U uczestników codziennie oceniano przeczyszczający wpływ leku, w tym konsystencję stolca i trudności z wypróżnieniem, a także działania niepożądane. Chorzy, którzy ukończyli wstępną dwutygodniową fazę badania, mogli zostać włą-

czeni do rozszerzonego badania otwartego trwającego trzy miesiące.

W badaniu uczestniczyło łącznie 133 dorosłych (mediana wieku 71 lat). W grupie metylonaltreksonu 48% chorych oddało stolec w ciągu pierwszych czterech godzin po przyjęciu pierwszej dawki leku, w porównaniu z 15% chorych w grupie placebo, zaś u 52% wypróżnienie nastąpiło bez pomocy leków przeczyszczających w ciągu czterech godzin po podaniu dwóch lub więcej z pierwszych czterech dawek, w porównaniu z 8% w grupie placebo ($p < 0,001$ dla obu porównań). Odsetek odpowiedzi pozostawał jednakowy przez cały czas badania. Mediana czasu do wypróżnienia była istotnie krótsza w grupie metylonaltreksonu niż w grupie placebo. Nie obserwowano objawów z odstawienia ani zmian w skalach oceny bólu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były bóle i wzdęcia brzucha. Autorzy uznali, że podawany podskórnie metylonaltrekson gwałtownie pobudza wypróżnienie u chorych na zaawansowany nowotwór, cierpiących na zaparcie wywołane przez opioidy, bez hamowania wpływu opioidów na ośrodkowy układ nerwowy.

Autorzy drugiego badania, wywodzący się z Kliniki Mayo w Rochester, MN oraz pracowników firmy Movetis, Turnhout w Belgii, przeprowadzili randomizowane badanie kontrolowane, w celu określenia skuteczności prukaloprydu podawanego doustnie w dawce 2 lub 4 mg/24 h chorym z przewlekłym ciężkim zaparciem. Lek ten jest wybiórczym agonistą receptora dla 5-hydroksytryptaminy, cechującym się dużym powinowactwem. Do badania włączano chorych, u których od co najmniej pół roku samoistne wypróżnienia występowały zaledwie dwukrotnie lub rzadziej w ciągu tygodnia, a przy tym skarżyli się oni na twarde lub bardzo twarde stolce. Chorzy nie spełniali warunków uczestnictwa w badaniu, jeśli występujące u nich zaparcia były skutkiem przyjmowania leków, zaburzeń hormonalnych, metabolicznych lub neurologicznych, operacji, zaburzeń organicznych, takich jak poszerzenie jelita lub okrężnica olbrzymia, albo cierpieli na nieuleczalną przewlekłą chorobę. Stosowanie leków przeczyszczających było możliwe jedynie w swoistych warunkach. Chorzy prowadzili dzienniczki wypróżnień, wypełniali też zatwierdzoną ankietę oceniającą objawy zaparcia, w tym stolec, objawy ze strony jamy brzusznej i odbytnicy – wyjściowo oraz w drugim, czwartym, ósmym i dwunastym tygodniu.

Skuteczność leczenia oceniano u 620 chorych. U 30,9% chorych przyjmujących prukalopryd w dawce 2 mg samoistne wypróżnienia następowały trzy razy w tygodniu lub częściej i u 28,4% wśród przyjmujących go w dawce 4 mg w porównaniu z 12,0% w grupie placebo ($p < 0,001$ dla obu porównań). Po 12 tygodniach u około połowy otrzymujących prukalopryd w jednej z dwóch dawek liczba samoistnych wypróżnień zwiększyła się o jedno lub więcej tygodniowo, w porównaniu z 25,8% chorych w grupie placebo ($p < 0,001$).

Ocena wypróżnień, wpływu leczenia oraz postrzeganie przez chorych ciężkości objawów zaparcia znacząco się poprawiły po stosowaniu prukaloprydu, niezależnie od dawki, w porównaniu z grupą przyjmującą placebo. W grupie prukaloprydu częściej niż wśród otrzymujących placebo występowały bóle głowy, nudności oraz biegunka, a także więcej osób przerwało udział w badaniu z powodu działań niepożądanych.

Autorzy uznali, że po 12 tygodniach prukalopryd znacząco poprawiał czynność jelita i zmniejszał nasilenie objawów u chorych z przewlekłym ciężkim zaparciem.

Komentarz Ayesha Fatima, MD Neal S. LeLeiko, MD, PhD, FAAP

Pediatrics, Brown School of Medicine i Pediatric Gastroenterology, Nutrition and Liver Disease, Hasbro Children's Hospital, Providence RI

Doktorzy Fatima i LeLeiko deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych mogących wpłynąć na niniejszy komentarz. Komentarz nie omawia produktu/urządzenia dostępnego na rynku, niedopuszczonego do stosowania ani będącego przedmiotem badań.

Zaparcie występuje u 14,7% populacji Stanów Zjednoczonych,² w tym u 16% dzieci.³ Jest to wieloobjawowe zaburzenie perystaltyki narządów układu pokarmowego, niekorzystnie wpływające na jakość życia osób nim dotkniętych i często trudne w leczeniu. Jednym z głównych utrudnień jest rozpoznanie rzeczywistej przyczyny zaparcia, która warunkuje wybór metody leczenia.

Chorzy zgłaszający się z powodu przewlekłego zaparcia o ciężkim przebiegu zwracają uwagę na znaczące klinicznie zaburzenie codziennego funkcjonowania i pogorszenie jakości życia. Dzieci leczone na pediatrycznym oddziale intensywnej terapii miewają ciężkie zaparcie z powodu przyjmowania narkotycznych leków przeciwbólowych.⁴ Właściwe leczenie musi być oparte na mocnych dowodach jego skuteczności.

Do zaparcia może dojść z przyczyn organicznych lub czynnościowych. Niekiedy powoduje ono dużą chorobowość i sprawia trudność w leczeniu. Istnieje bardzo niewiele dowodów pochodzących z badań doświadczalnych dotyczących leków stosowanych u chorych przebywających w szpitalu i leczonych ambulatoryjnie,⁵ rozmaite jest też doświadczenie w praktyce. Niedostatek jednoznacznych dowodów skuteczności najpowszechniej wykorzystywanych leków utrudnia opracowanie opartych na dowodach wytycznych leczenia zaparcia u dzieci.

Leki z grupy opioidów są powszechnie stosowane w zwalczaniu ostrego i przewlekłego bólu. Wywołują one wiele działań niepożądanych, takich jak senność, zaburzenia oddychania, zaburzenia poznawcze, nudności i wymioty, utratę apetytu, świąd skóry, zatrzymanie moczu, zaburzenia ortostatyczne oraz niedrożność jelit i zaparcia, które prawdopodobnie występują najczęściej.⁶ Znaczenie zaparcia często pomniejsza się, uważając je za błąchy objaw, może ono jednak powodować poważne powikłania

u osób i tak cierpiących już z powodu zasadniczej choroby.

W zaparciu wywołanym działaniem opioidów pośredniczą głównie receptory μ -opioidowe układu pokarmowego. Jak wykazali Thomas i wsp., wybiórcze zahamowanie tych receptorów obwodowych zwalcza zaparcie, nie wpływając przy tym na przeciwbólowe działanie opioidów odbywające się za pośrednictwem receptorów ośrodkowych i bez konieczności zaprzestania ich podawania. Pełna ocena ryzyka i korzyści takiego postępowania u dzieci wymaga przeprowadzenia dodatkowych badań. Obecnie jednak u dzieci z bólem brzucha powodowanym przez zaparcie stosuje się metody alternatywne do opioidów.

Ważne, aby pediatra wybierał taką metodę leczenia zaparcia, która okaże się najskuteczniejsza u danego chorego. Niektórzy chorzy odpowiadają na tradycyjne sposoby postępowania, takie jak podawanie błonnika i leków przeczyszczających, inni na nie nie reagują. U chorych z przewlekłymi objawami, nieustępującymi pod wpływem tradycyjnych metod, korzystne może się okazać zastosowanie nowszych leków.

Pojawiają się informacje o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianych w badaniach klinicznych leków zwalczających przewlekłe zaparcia. W miarę trwania badań nad patofizjologią zaburzeń perystaltyki przewodu pokarmowego i opracowywania nowych klas leków powiększa się arsenał możliwości, a chorym cierpiącym z powodu zaparcia można zaproponować nowe możliwości.

Artykuł ukazał się oryginalnie w AAP Grand Rounds, Vol. 20, No. 4, October 2008, p. 41: Treatment of Constipation – the Search Continues, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręką (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Piśmiennictwo

- Holmes S. *Int J Nurs Stud.* 1989;26:69-79.
- Stewart WF, et al. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:3530-3540.
- Loening-Baucke V. *Arch Dis Child.* 2007;92:486-489.
- Thomas NJ, et al. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7:287-288.
- Jones MP, et al. *Dig Dis Sci.* 2002;47:2222-2230.
- Berde C, et al. *N Engl J Med.* 2008;358:2400-2402.