

Poopioidowe zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego, rola naldemedyny w ich terapii

Opioid-induced gastrointestinal side effects, the role of naldemedine in their therapy

Jarosław Woron^{1,2}, Jerzy Wordliczek³

¹ Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

² Oddział Kliniczny Anestezjologii i Intensywnej Terapii, Szpital Uniwersytecki w Krakowie, Polska

³ Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

STRESZCZENIE: Mimo że analgetyki opioidowe są wysoce skuteczne w leczeniu bólu, jedną z głównych wad ich zastosowania jest negatywny wpływ na funkcjonowanie przewodu pokarmowego. Wywołane opioidami działania niepożądane obejmują wiele objawów, określanych jako poopioidowe zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego (*opioid-induced bowel dysfunction*, OIBD). Naldemedyna to jeden ze skuteczniejszych leków stosowanych w OIBD, która jest na chwilę obecną optymalną opcją terapeutyczną z uwagi na profil farmakokinetyczno-farmakodynamiczny i profil bezpieczeństwa.

SŁOWA KLUCZOWE: analgetyki opioidowe, ból, działania niepożądane, naldemedyna, przewód pokarmowy

ABSTRACT: Although opioid analgesics are highly effective in the treatment of pain, one of the main disadvantages of their use is their negative effect on the functioning of the gastrointestinal tract. Opioid-induced side effects include a variety of symptoms known as opioid gastrointestinal disorders (OIBD). One of the effective drugs used in OIBD is naldemedine, which, due to its pharmacokinetic and pharmacodynamic profile and safety profile, is currently the optimal therapeutic option.

KEYWORDS: gastrointestinal tract, naldemedine, opioid analgesics, pain, side effects

INDUKOWANE PRZEZ ANALGETYKI OPIOIDOWE ZABURZENIA FUNKCJI PRZEWODU POKARMOWEGO (OIBD), PATOMECHANIZM

Mimo że analgetyki opioidowe (AO) są wysoce skuteczne w leczeniu bólu, jedną z głównych wad ich zastosowania jest negatywny wpływ na funkcjonowanie przewodu pokarmowego. Wywołane opioidami zaburzenia funkcji jelit obejmują wiele objawów, określanych jako poopioidowe zaburzenia jelitowe. Poopioidowe zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego (*opioid-induced bowel dysfunction*, OIBD) są najbardziej dokuczliwymi objawami niepożądanymi, będącymi konsekwencją stosowania analgetyków opioidowych (AO), które wynikają

z farmakodynamicznego mechanizmu ich działania, na które nie zaobserwowano zjawiska tolerancji. Do grup ryzyka wystąpienia tego powikłania należą pacjenci leczeni analgetykami opioidowymi: w podeszłym wieku, stosujący polifarmakoterapię z użyciem leków, które zaburzają perystaltykę przewodu pokarmowego oraz pacjenci w terminalnym okresie choroby nowotworowej. Perystaltyka przewodu pokarmowego jest regulowana przez: ośrodkowy układ nerwowy, układ nerwowy jelita, a także wydzielane do przewodu pokarmowego hormony, wpływające na różne receptory. Opioidowe leki przeciwbólowe, oddziałując na receptory opioidowe typu μ i κ , zlokalizowane w: mięśniówce oraz splotach mięśniówki, w splocie podśluzówkowym jelita cienkiego i grubego oraz modulując funkcje receptorów opioidowych na poziomie rdzenia kręgowego, zarówno

Tab. I. Działanie opioidowych leków przeciwbólowych (AO) na przewod pokarmowy.

Poziom układu pokarmowego	Konsekwencja wpływu OLP
Żołądek	<ul style="list-style-type: none">– zahamowanie aktywności propulsywnej,– wydłużenie czasu opróżniania żołądka,– zmniejszenie wydzielania żołądkowego.
Jelito cienkie	<ul style="list-style-type: none">– hamowanie skurczów propulsywnych,– zwiększenie wchłaniania wody ze światła jelita,– wydłużenie czasu pasażu.
Jelito grube	<ul style="list-style-type: none">– zahamowanie perystaltyki,– wzrost napięcia zwieracza odbytu,– zmniejszenie wrażliwości odbytnicy na rozciąganie,– zwiększenie wchłaniania wody,– wydłużenie czasu pasażu.

spowalniają perystaltykę, jak i wpływają na funkcje wydzielnicze przewodu pokarmowego, co dodatkowo potęguje zaburzenia perystaltyki. W tabeli I zebrano dane dotyczące wpływu AO na poszczególne poziomy przewodu pokarmowego wraz z opisem konsekwencji klinicznych tego wpływu [2, 3, 13, 17, 18].

Oprócz opisanych w tabeli I skutków działania AO, dochodzi dodatkowo do: zahamowania wydzielania acetylocholino ze splotu błony mięśniowej jelita (*plexus myentericus*), relaksacji mięśniówki gładkiej, zmniejszenia wydzielania trzustkowego oraz zmniejszenia wydzielania żółci, co dodatkowo potęguje zaburzenia perystaltyki przewodu pokarmowego. Jak widać z opisanych powyżej zmian, są one różne w wielu aspektach od tych, które występują u pacjentów z zaparciem, a zatem ich skuteczne leczenie nie może tylko opierać się na stosowaniu leków przeczyszczających, które co prawda zwiększają częstotliwość wypróżnień, natomiast w żaden sposób nie są zgodne z patomechanizmem, który doprowadza do wystąpienia OIBD. W przypadku rozpoczynania terapii AO, zaleca się wdrożenie profilaktyki przeciw zaparciom, jednak im dłużej trwa leczenie opioidami, tym coraz mniej skuteczne stają się leki przeczyszczające – stosowane długotrwale mogą powodować zjawisko przyzwyczajenia, co zmusza do zwiększania dawki dla osiągnięcia optymalnego efektu przeczyszczającego. Z punktu widzenia patomechanizmu zaparcia, najskuteczniejszą metodą prewencji, jak i zmniejszenia nasilenia, jest podawanie leków, będących obwodowymi antagonistami receptorów opioidowych (PAMORA) zlokalizowanych w przewodzie pokarmowym [3, 5, 6, 15, 17].

ZROZUMIENIE PERYSTALTYKI PRZEWODU POKARMOWEGO TO KLUCZ DO SKUTECZNEJ FARMAKOTERAPII OIBD

Podstawowym neuromediatorem w układzie pokarmowym jest acetylocholina (ACh). Prawidłowa czynność motoryczna układu pokarmowego zależy od skoordynowanej aktywacji neuronów pobudzających (cholinergicznym),

uwalniających ACh oraz neuronów hamujących (nitergicznych), syntetyzujących tlenek azotu. Kluczową rolę w mechanizmach neurohormonalnej regulacji aktywności motorycznej układu pokarmowego odgrywa także serotonina oraz dopamina. Serotonina (5-hydroksytryptamina, 5-HT) za pośrednictwem receptorów 5-HT4 pobudza uwalnianie ACh z zakończeń nerwów cholinergicznym, zwiększając czynność skurczową przewodu pokarmowego. Jednocześnie może ona wywierać także wpływ rozkurczowy, głównie poprzez receptory 5-HT1 i 5-HT3. Z kolei dopamina wywiera przede wszystkim wpływ hamujący na motorykę przewodu pokarmowego, działając za pośrednictwem receptorów D2 i hamując uwalnianie ACh na zakończeniach nerwów cholinergicznym [3]. Wśród innych neuroprekaźników, modulujących aktywność skurczową mięśniówki układu pokarmowego, istotną rolę odgrywa między innymi: motylina, gastryna, grelina, cholecystokinina, somatostatyna, neuropeptyd Y, noradrenalina oraz enkefaliny. Warto przypomnieć, że neurologiczna kontrola przewodu pokarmowego oparta jest na dwukierunkowej komunikacji między ośrodkowym układem nerwowym a jelitowym układem nerwowym tzw. oś mózgowo-jelitowa (*brain-gut axis*). Unerwienie autonomiczne charakteryzuje się niezależnością od świadomości i obejmuje komponenty: współczulne, przywspółczulne, enteryczne – działające przez lokalne krótkie łuki odruchowe i trzewno-czuciowe – do której należą receptory trzewne (nocyceptory) oraz ich włókna aferentne i neurony czuciowe, stanowiące drogi odruchów autonomicznym, autonomiczno-somatycznym i aksonalnym. Jelitowy (zwany również wewnętrznym lub enterycznym) układ nerwowy (*enteric nervous system, ENS*), nazywany „mózgiem jelitowym”, uczestniczy w regulacji aktywności przewodu pokarmowego, wpływa bezpośrednio na: mięśnie, naczynia i błonę śluzową. ENS jest tworzony przez sploty Meissnera (podśluzówkowe), regulujące czynności wydzielnicze komórek błony śluzowej, resorpcję i śluzówkowy przepływ krwi oraz sploty Auerbacha (śródmięśniowe) kontrolujące motorykę mięśni gładkich. Włóknom autonomicznym towarzyszą włókna wiscerosensoryczne, których komórki macierzyste leżą w zwojach międzykręgowym, a także w zwojach czuciowym obu nerwów błędnych. Jelitowy system nerwowy przekazuje pobudzenie (impulsy): do gruczołów wydzielniczym, mięśni i błon surowiczym. Neuoprekaźnikami w ENS są drobno-cząsteczkowe szybko działające aminy katecholowe (NA, DA, 5-HT) i acetylocholina oraz neuropeptydy wielkocząsteczkowe o wolniejszym działaniu: neuropeptydy opioidowe (enkefaliny, dynorfiny, endorfiny) i neuropeptydy nieopiodowe, do których zalicza się neuoprekaźniki związane z układem sensorycznym (substancja P (SP), CGRP, cholecystokinina, galanina), a także tlenek azotu (NO). Funkcję rozrusznikową pełnią m.in. komórki śródmięśniowe Cajala (*interstitial cells of Cajal, ICC*), które pobudzają komórki mięśni gładkich jelita, generując aktywność elektryczną typu fal wolnych, co umożliwiała skoordynowany skurcz mięśniówki przewodu pokarmowego. Podstawowy rytm elektryczny (*basic electric rhythm, BER*), wywołany w komórkach mięśniowych warstwy podłużnej, przechodzi na obwód, indukując prądy elektrotoniczne w warstwie okrężnej błony mięśniowej. Siła skurczu zależy od amplitudy i liczby

Tab. II. Najczęściej stosowane leki, które z uwagi na działanie antycholinergiczne mogą być przyczyną wystąpienia zaburzeń perystaltyki przewodu pokarmowego.

Neuroleptyki pochodne fenotiazyny, np. lewomepromazyna;
Leki przeciwhistaminowe – klemestyna, dimetinden, chlorfeniramina, bromfeniramina, difenhydramina, triprolidyna, cetyryzyna;
Doksylamina;
Hydroksyzyna;
Dimenhidrinat;
Trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne, TLPD – amitryptylina, doksepina;
Mianseryna;
Butylobromek hioscyny.

Tab. III. Leki wpływające na dokomórkowy napływ jonów wapnia, które mogą zaburzać perystaltikę przewodu pokarmowego.

Grupa leków	Mechanizm, który może mieć wpływ na zaburzenia perystaltyki przewodu pokarmowego
Antagoniści wapnia – pochodne 1,4-dihydropirydyny, werapamil, diltiazem	Jako działanie niepożądane mogą indukować zaburzenia funkcji perystaltycznej przewodu pokarmowego, hamują napływ jonów wapnia do komórki przez kanały typu L
Spazmolityki muskulotropowe – drotaweryna, alweryna, mebeweryna	Niespecyficznie hamują napływ jonów wapnia do komórek mięśni gładkich przewodu pokarmowego, indukują dyspulsję, nasilają objawy OIBD
Gabapentyna, pregabalina, mirogabalina	Hamują doneuronalny napływ jonów wapnia, mogą indukować zaburzenia funkcji perystaltycznej, szczególnie gdy stosowane są w politerapii z innymi lekami o podobnym profilu działań niepożądanych

potencjałów czynnościowych oraz jest wynikiem chwilowego zwiększenia przewodności błony komórek mięśniowych dla jonów Ca^{2+} i w mniejszym stopniu dla Na^{+} . Ścisły związek ze skurczami perystaltycznymi ma aktywność w postaci potencjałów iglicowych (*electrical response activity*, ERA) występująca w fazie depolaryzacji. Falom BER towarzyszą zsynchronizowane fale skurczów mięśniowych, tworząc tzw. wędrujący kompleks motoryczny (*migrating myoelectric complex*, MMC), rozchodzący się cyklicznie od żołądka do jelita cienkiego. Receptory μ i κ obecne są także w błonach komórkowych neuronów jelitowego układu nerwowego. Ich pobudzenie jest odpowiedzialne za mechanizm powstawania zaburzeń jelitowych, zahamowania skurczów propulsyjnych jelita cienkiego, pojawienia się rozkojarzenia propulsji, a także wydłużenia czasu pasażu żołądkowo-kątniczego z zahamowaniem skurczów jelita grubego. Jednocześnie dochodzi do zwiększenia napięcia zwieracza oraz podwyższenia progu pobudliwości odbytnicy. Dodatkowo zwiększa

się wchłanianie wody ze światła jelita, co prowadzi do tworzenia suchych mas kałowych. Opisane mechanizmy mogą być zaburzone przez liczne grupy leków, a to z kolei może niekorzystnie wpływać na powiązania czynnościowe, jakie istnieją pomiędzy układem opioidergicznym a cholinergicznym [3, 5, 6, 15, 17, 18]. Poznanie tych zależności pomaga w zrozumieniu, dlaczego nie da się skutecznie leczyć OIBD bez zastosowania leków z grupy PAMORA. W tym miejscu warto przypomnieć, że niezbędnym elementem ich skuteczności jest prawidłowo funkcjonujący układ cholinergiczny, a także dostępność wewnątrzkomórkowa jonów wapnia. Wynika z tego, że w sytuacji, gdy pacjent stosuje leki o działaniu antycholinergicznym czy szeroko rozumianych antagonistów wapnia, efekt farmakoterapii OIBD może być w różnym stopniu skuteczny. W tabelach II i III zebrano leki o działaniu antycholinergicznym oraz blokujące napływ jonów wapnia do komórki, które mogą mieć niekorzystny wpływ na leczenie OIBD [10, 16, 20, 21], a także mogą ograniczać skuteczność terapeutyczną leków z grupy PAMORA.

Należy także przypomnieć, że przyczyną wystąpienia zaburzeń funkcji przewodu pokarmowego może być steroidoterapia, która może indukować miopatię, a ta wtórnie może wpływać na propulsję w przewodzie pokarmowym. Stosowanie powszechnie używanych, szczególnie w medycynie paliatywnej, leków przeciwszczepających początkowo może zwiększać częstotliwość wypróżnień, co nie oznacza, że działają one objawowo w OIBD. Znajomość mechanizmów działania leków przeciwszczepających uświadamia, że prawie każdy z nich może indukować zaburzenia jonowe, które uruchamiają mechanizm błędnego koła hipokaliemii/hipomagnezemia – zaburzenie perystaltyki – konieczność stosowania coraz większych dawek leków przeciwszczepających – nasilenie działań niepożądanych. Opisanych powyżej działań nie indukują leki z grupy PAMORA [1, 10, 16, 20, 21]. Działania niepożądane, jakie mogą wystąpić podczas stosowania leków przeciwszczepających, zebrano w tabeli IV [16].

NALDEMEDYNA – PROFIL FARMAKOKINETYCZNO-FARMAKODYNAMICZNY

Naldemedyna jest antagonistą receptorów opioidowych μ , δ , κ . Lek działa jak PAMORA w obrębie przewodu pokarmowego i zmniejsza objawy OIBD bez ryzyka odwracania analgezji, która jest wywoływana działaniem opioidowym w OUN. Naldemedyna należy do pochodnych naltreksonu z dodatkiem łańcucha bocznego, który poprzez zwiększenie masy cząsteczkowej oraz powierzchni polarnej ogranicza możliwość penetracji leku przez barierę krew-mózg. W istotny klinicznie sposób odwraca zaburzenia perystaltyki przewodu pokarmowego, które są indukowane podaniem analgetyków opioidowych [1, 10, 16].

Naldemedyna ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego, czas osiągnięcia stężenia maksymalnego wynosi około 45 minut przy podaniu leku na pusty żołądek. Biodostępność

Tab. VI. Niepożądane działania leków przeczyszczających.

Lek o działaniu przeczyszczającym	Potencjalne działania niepożądane
Bisakodyl	Należy unikać długotrwałego i regularnego stosowania bisakodylu, ponieważ prowadzi do nasilenia zaparcia oraz może powodować zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, w tym: hipokaliemię, zawroty głowy, omdlenia, bóle brzucha, wzdęcia. Możliwość indukowania hipokaliemii, która wtórnie może zaburzać perystaltykę przewodu pokarmowego.
Senes	Bóle brzucha, wzdęcia, zaburzenia elektrolitowe, szybka tachyfilaksja. Możliwość indukowania hipokaliemii, która wtórnie może zaburzać perystaltykę przewodu pokarmowego.
Makrogole	Wzdęcia, ból brzucha, nudności i wymioty, biegunka, potrzeba wypróżnień i nietrzymanie kału jako konsekwencja biegunki, podrażnienie odbytnicy, uczucie rozdęcia jelit i kurcze w jamie brzusznej. Bardzo rzadko: reakcje nadwrażliwości (obrzęk twarzy, wysypka, świąd, pokrzywka, obrzęk Quinckego). W czasie stosowania leku możliwy wstrząs anafilaktyczny, zaburzenia rytmu serca, częstoskurcz, obrzęk płuc, zmniejszenie stężenia wapnia w surowicy.
Laktuloza	Bóle brzucha, bębnica, nadmierne wiatry, biegunki, nudności, wymioty. W trakcie długotrwałego stosowania lub stosowania dużych dawek mogą wystąpić zaburzenia składu elektrolitowego osocza (hipokaliemia i hipomagnezemia) – to nasila OIBD, pojedyncze przypadki odmy pęcherzykowej jelit.
Dokusan sodowy	Biegunka, nudności, wymioty, uczucie gorzkiego smaku w ustach, bóle brzucha, osutka, hipokaliemia – nasila objawy OIBD, wysypka.

po podaniu doustnym wynosi 20–56% i pokarm nie wpływa na biodostępność naldemedyny, co powoduje, że lek może być podawany niezależnie od posiłku. Naldemedyna ulega wiązaniu z albuminami i w mniejszym stopniu z α 1-kwaśną-glikoproteiną oraz gamma-globuliną, całkowite wiązanie z albuminami wynosi 93,2%. Objętość dystrybucji utrzymuje się na poziomie 155 litrów, co – z uwagi na mechanizm działania leku oraz jego strukturę chemiczną – jest wartością optymalną. Naldemedyna jest metabolizowana przez izoenzym CYP3A4 do nor-naldemedyny, z kolei przy udziale UGT1A3 dochodzi do powstania naldemedyno-3-gluuronidu. Głównym metabolitem leku jest nor-naldemedyna, z relatywnie mniejszą ekspozycją, w porównaniu z naldemedyną, która wykazuje aktywność farmakologiczną na poziomie od 9 do 13% leku macierzystego. Naldemedyna ulega rozkładowi w przewodzie pokarmowym do benzamidyny i kwasu karboksylowego naldemedyny [11].

Naldemedyna nie jest inhibitorem ani induktorem izoenzymów cytochromu P450, co minimalizuje ryzyko interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami stosowanymi w politerapii. Okres półtrwania leku wynosi około 11 godzin, całkowity klirens wynosi 8,4 l/godz. Naldemedyna jest wydalana przez przewód pokarmowy i przez nerki – 20% przyjętej dawki jest wydalane z moczem [1, 4, 7, 8, 16, 19]. Lek dawkowany jest 1 raz na dobę, o stałej porze, a jego zalecana dawka wynosi 0,2 mg [1, 16].

POTENCJALNE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

W trakcie stosowania naldemedyny zaobserwowano występowanie: bólu brzucha, biegunki, nudności i wymiotów.

W znakomitej większości przypadków objawy mają niewielkie natężenie i nie wymagają odstawienia leku [9, 12, 14]. Skuteczność naldemedyny w leczeniu OIBD udowodniono w licznych badaniach klinicznych, wykazując optymalny profil skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leku. Lek dawkowany jest 1 raz na dobę, a zalecana dawka wynosi 0,2 mg [1, 16].

W podsumowaniu należy podkreślić, że leki z grupy PAMORA, w szczególności naldemedyna, w swoim mechanizmie działania zawierają odwrócenie mechanizmu patogenetycznego powstawania OIBD. Modyfikacja strukturalna naldemedyny powoduje, że lek wykazuje dużą skuteczność w terapii OIBD bez ryzyka odwrócenia analgezji. Co więcej, naldemedyna nie indukuje objawów niepożądanych, które mogą niekorzystnie wpływać na mechanizmy powstawania OIBD. Wszystko to sprawia, że naldemedyna może pretendować do miana leku z wyboru w terapii OIBD. Stoją za tym zarówno cechy farmakologiczne, farmakokinetyczne, jak i kliniczne leku.

Modyfikacja struktury chemicznej naltreksonu, który jest antagonistą receptorów opioidowych, czyni lek selektywnym w swoim efekcie farmakologicznym, z optymalizacją profilu farmakokinetycznego.

Warto pamiętać, że pomocnicze działanie u pacjentów z zaburzeniami perystaltyki, które są konsekwencją stosowania opioidów, mogą mieć także niektóre leki propulsywne, takie jak itolpryd i prukalopryd. Nie należy natomiast stosować metoklopramidu z uwagi na brak aktywności leku w dolnym odcinku przewodu pokarmowego, co wprost wynika z jego profilu farmakokinetyczno-farmakodynamicznego.

Piśmiennictwo

- [1] Blair H.A.: Naldemedine: A Review in Opioid-Induced Constipation. *Drugs* 2019; 79(11): 1241–1247.
- [2] Drewes A.M., Munkholm P., Breivik H. et al.: Definition, diagnosis, and treatment strategies for opioid induced bowel dysfunction. *Sc J Pain*. 2016; 11: 111–122.
- [3] Fadul N., Nooruddin Z.: Constipation and bowel obstruction (Chapter 11) In: Yennurajalingam S., Bruera E. (ed.) *Oxford American Handbook of Hospice and Palliative Medicine*. Oxford University Press 2011: 139–152.
- [4] Fukumura K., Yamada T., Yokota T. et al.: The Influence of Renal or Hepatic Impairment on the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Naldemedine. *Clin Pharmacol Drug Dev*. 2019 [Epub ahead of print], doi: 10.1002/cpdd.690.
- [5] Goldberg G.R., Smith C.B.: How should opioids be started and titrated in routine outpatient settings? W: Goldstein N.E., Morrison R.S. (red.) *Evidence-based practice of palliative medicine*. Elsevier Saunders, Philadelphia 2013: 2–7.
- [6] Holder M.R., Rhee D.: Novel oral therapies for opioid-induced bowel dysfunction in patients with chronic noncancer pain. *Pharmacotherapy* 2016; 36(3): 287–299.
- [7] Kanemasa T., Koike K., Arai T. et al.: Pharmacologic effects of naldemedine, a peripherally acting μ -opioid receptor antagonist, in *in vitro* and *in vivo* models of opioid-induced constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2019; 31(5): e13563.
- [8] Kubota R., Fukumura K., Wajima T.: Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationships of Naldemedine. *Pharm Res*. 2018; 35(11): 225.
- [9] Leppert W.: The role of naldemedine in the treatment of patients with opioid-induced constipation. *Palliat. Med. Pract.* 2019; 13(3): 113–128.
- [10] Martindale, *The Complete Drug Reference*, Pharmaceutical Press, London 2020.
- [11] Ohnishi S., Fukumura K., Kubota R., Wajima T.: Absorption, distribution, metabolism, and excretion of radiolabeled naldemedine in healthy subjects. *Xenobiotica*. 2019; 49(9):1044–1053.
- [12] Osaka I., Ishiki H., Yokota T. et al.: Safety and efficacy of naldemedine in cancer patients with opioid-induced constipation: a pooled, subgroup analysis of two randomized controlled studies. *ESMO Open*. 2019; 4(4): e000527.
- [13] Poulsen J.L., Brock K., Olsen A.E. et al.: Evolving paradigms in the treatment of opioid-induced bowel dysfunction. *Ther Adv Gastroenterol*. 2015; 8(6): 360–372.
- [14] Rizmoic. Summary of Product Characteristics. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rizmoic-epar-product-information_en.pdf (6.09.2019).
- [15] Sera L., McPerson M.L.: Management of opioid-induced constipation in hospice patients. *Am J of Hosp & Palliative Medicine* 2017; 1: 1–6.
- [16] Shear N.H.: *Litt's Drug Eruption & Reaction Manual*, CRC Press Boca Raton, 2020. CRC Press Boca Raton 2020.
- [17] Ueberall M.A., Müller-Lissner S.A., Bushmann-Kramm C. et al.: The Bowel Function Index for evaluating constipation in pain patients: definition of a reference range for a non-constipated population of pain patients. *J Int Med Res*. 2011; 39: 41–50.
- [18] van Meerveld B.G.: *Gastrointestinal Pharmacology*. Springer, Cham 2017.
- [19] Watari R., Matsuda A., Ohnishi S. et al.: Minimal contribution of P-gp on the low brain distribution of naldemedine, a peripherally acting μ -opioid receptor antagonist. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2019; 34(2): 126–133.
- [20] Woron J., Siwek M., Wasik A.: *Interakcje leków w psychiatrii*, Asteriamed, Gdańsk 2019.
- [21] Woron J.: *Korzystne i niekorzystne interakcje leków stosowanych w farmakoterapii bólu*, Medical Education, Warszawa 2018.

Liczba znaków: 21 714 Liczba stron: 5 Tabele: 4 Ryciny: – Piśmiennictwo: 21

Historia: Otrzymano: 04.10.2020 Zrecenzowano: 26.10.2020 Zaakceptowano: 12.11.2020

Konflikt interesów: Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

Prawa autorskie: Some rights reserved: Polskie Towarzystwo Badania Bólu. Published by Index Copernicus Sp. z o.o.

Autor do korespondencji: Jarosław Woron, Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii Wydziału Lekarskiego, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, ul. Śniadeckich 10, 31-531 Kraków; e-mail: farmakologia@praktyce@wron.eu



This material is available under the Creative Commons – Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0). The full terms of this license are available on: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/legalcode>

Cytowanie pracy: Woron J., Wordliczek J. Poopoidowe zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego, rola naldemedyny w ich terapii. *BOL* 2020; 21(2): 54–58

Spis treści numeru: <https://bolczasopismo.pl/issue/13422>