

## Rola naldemedyny w leczeniu zaparcia poopoidowego

### *The role of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation*

Tomasz Dzierżanowski

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny

#### Streszczenie

Zaparcie wywołane opioidami jest najczęstszym i trudnym do leczenia działaniem niepożądanym opioidów ze strony przewodu pokarmowego. Leki z klasy obwodowo działających antagonistów receptora opioidowego  $\mu$  (PAMORA), do której należy naldemedyna, stanowią przyczynowe jego leczenie. Prawie u połowy pacjentów wypróżnienie następuje w ciągu 4 godzin od podania pierwszej dawki leku, a u dwóch trzecich – w ciągu 24 godzin. Naldemedyna nie odwraca analgezji opioidowej i nie powoduje zespołu odstawiennego nawet podczas wielomiesięcznego stosowania. U 40% chorych z nowotworem przywraca akceptowalną częstość co najmniej 3 wypróżnień na tydzień. W doustnej dawce 0,2 mg raz na dobę stanowi wygodne leczenie i profilaktykę wtórną zaparcia poopoidowego u chorych przyjmujących dowolny analgetyk opioidowy. Na podstawie dobrej jakości dowodów klinicznych naldemedyna podawana doustnie jest zalecana jako skuteczne, dobrze tolerowane i wygodne leczenie zaparcia poopoidowego bez konieczności modyfikacji leczenia przeciwbólowego. Istnieją doniesienia o skuteczności naldemedyny w innych niż zaparcie działaniach niepożądanych opioidów, na przykład nudnościach i wymiotach. W tym przeglądzie narracyjnym przedstawiono stan wiedzy oraz praktyczne aspekty leczenia zaburzeń jelitowych wywołanych opioidami z zastosowaniem naldemedyny.

**Słowa kluczowe:** zaparcie, opieka paliatywna, obwodowo działające antagonisty receptora opioidowego  $\mu$ , PAMORA, naldemedyna.

#### Abstract

Opioid-induced constipation is the most common and difficult-to-treat gastrointestinal adverse effect of opioids. Peripherally acting mu-opioid receptor antagonists (PAMORA) class, to which naldemedine belongs, provide causal treatment. Almost half of the patients have a bowel movement within 4 hours after the first dose and two-thirds within 24 hours. Naldemedine does not reverse opioid analgesia, nor does it cause withdrawal symptoms, even over months of use. In 40% of cancer patients, it restores the acceptable frequency of at least 3 bowel movements per week. At an oral dose of 0.2 mg once a day, it is a convenient treatment and secondary prophylaxis of opioid constipation in patients taking any opioid analgesic. Based on good-quality clinical evidence, orally administered naldemedine is recommended as an effective, well-tolerated, and convenient treatment of opioid-induced constipation without the need to modify pain management. Naldemedine has been reported to be effective in opioid side effects other than constipation, such as nausea and vomiting. This narrative review presents state of the art and practical aspects of the treatment of opioid-induced intestinal disorders with naldemedine.

**Key words:** constipation, palliative care, peripherally acting mu-opioid receptor antagonists, PAMORA, naldemedine.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Tomasz Dzierżanowski, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Oczki 3, 2-007 Warszawa, e-mail: [tomasz.dzierzanowski@wum.edu.pl](mailto:tomasz.dzierzanowski@wum.edu.pl)

## PROBLEM ZAPARCIA POOPIOIDOWEGO W OPIECE PALIATYWNEJ

Częstość zaparcia stolca w opiece paliatywnej wynosi 40–90%, w zależności od zastosowanej definicji [1]. Istotnym czynnikiem etiologicznym jest zaparcie stolca wywołane opioidami (*opioid-induced constipation* – OIC). Zgodnie z Kryteriami Rzymskimi IV [2] OIC jest definiowane jako nowe objawy zaparcia lub ich pogorszenie podczas inicjacji, zmiany lub zwiększenia terapii opioidami, a luźne stolce są rzadko obecne bez użycia środków przeczyszczających. Wymagane jest spełnienie 2 lub więcej następujących kryteriów:

- napinanie się podczas więcej niż jednej czwartej (25%) wypróżnień,
- zbite lub twarde stolce (*Bristol Stool Form Scale* 1–2) [3] podczas więcej niż jednej czwartej (25%) wypróżnień,
- poczucie niepełnego wydalenia stolca podczas więcej niż jednej czwartej (25%) wypróżnień,
- poczucie przeszkody/blokady podczas więcej niż jednej czwartej (25%) wypróżnień,
- ręczne manewry w celu ułatwienia wydobywania stolca (wydobycie palcem, podtrzymywanie dna miednicy) podczas więcej niż jednej czwartej (25%) wypróżnień,
- mniej niż trzy spontaniczne wypróżnienia na tydzień.

Definicja ta nie była walidowana w populacji chorych objętych opieką paliatywną, jak też kryteria szczegółowe wymagają dłuższego czasu obserwacji i większej liczby wypróżnień, niemożliwych do uzyskania u osób z krótkim prognozowanym czasem przeżycia. U chorych w schyłkowej fazie choroby nowotworowej, ze względu na krótki spodziewany czas przeżycia, rozpoznania zaparcia dokonuje się na podstawie krótszego, zwykle 7-dniowego czasu obserwacji [4].

Opioidy, choć uważane za jedną z najczęstszych przyczyn pojawienia się zaparcia u chorego w opiece paliatywnej, w rzeczywistości rzadko są jedyną jego przyczyną, z tego powodu należy uwzględnić też inne czynniki etiologiczne i wdrożyć wielokierunkowe postępowanie [5].

Zaparcie stolca wywołane opioidami jest najczęstszym i uciążliwym działaniem niepożądanym opioidów ze strony przewodu pokarmowego [6]. Towarzyszą mu zwykle też inne objawy, takie jak refluks żołądkowo-przełykowy, suchość jamy ustnej, ból brzucha czy utrata apetytu, dlatego zasadne jest używanie szerszego pojęcia: zaburzeń jelitowych wywołanych opioidami (*opioid-induced bowel dysfunction* – OIBD).

## PATOFIZJOLOGIA ZABURZEŃ JELITOWYCH WYWOŁANYCH OPIOIDAMI

Czynność motoryczna i sekrecyjna przewodu pokarmowego jest regulowana przez jelitowy układ

nerwowy, część autonomicznego układu nerwowego obejmującą splot błony mięśniowej (Auerbacha) oraz splot błony podśluzowej jelita cienkiego i grubego (Meissnera). Splot błony mięśniowej znajduje się między warstwą mięśniową podłużną a okrężną jelita i odpowiada głównie za czynność motoryczną. Splot podśluzówkowy natomiast kontroluje czynność wydzielniczą i absorpcyjną jelita. Funkcję rozrusznikową perystaltyki pełnią komórki śródmiąższowe Cajala [7]. Na błonie neuronów jelitowego układu nerwowego zlokalizowane są receptory opioidowe  $\mu$  (MOR),  $\kappa$  (KOR) i  $\delta$  (DOR), ale główne znaczenie w regulacji czynności przewodu pokarmowego mają MOR [7]. Ich pobudzenie powoduje zwiększenie kurczliwości mięśni okrężnych w spoczynku, z towarzyszącymi mu skurczami rytmicznymi oraz sporadycznymi kurczami niepropulsywnymi o dużej amplitudzie. Zaburzenia te manifestują się bólami spastycznymi brzucha i wzdęciami. Dochodzi do spowolnienia pasażu treści jelitowej, wydłużonej biernej absorpcji płynu, odwodnienia mas i wytworzenia się suchego i twardego stolca [8].

W warunkach fizjologicznych do przewodu pokarmowego trafia dziennie 8–9 l płynu, a ze stolcem jest usuwane około 200 ml. Wydzielanie jelitowe reguluje szereg czynników endo-, auto- i parakrynnych, immunologicznych oraz nerwowych. Neuroprzekaznikiem odpowiedzialnym za kurcz mięśni gładkich oraz wydzielanie chlorków i hamowanie absorpcji  $\text{Na}^+/\text{Cl}^-$  jest acetylocholina. W jelitach opioidy hamują wydzielanie acetylocholiny oraz VIP, przez co zmniejsza się sekrecja, a w konsekwencji dochodzi do dalszego wysuszenia mas kałowych [7].

Opioidy dodatkowo zwiększają napięcie zwieracza odbytu, powodują podwyższenie progu pobudliwości odbytnicy na rozciąganie i dyssynergię mięśni uczestniczących w akcie wydalenia stolca. Podsumowując, opioidy indukują zaparcie poprzez spowolnienie perystaltyki przewodu pokarmowego, zaleganie mas pokarmowych w żołądku i jelicie, odwodnienie mas kałowych oraz zaciśnięcie zwieracza odbytu.

## OBJAWY I NASTĘPSTWA ZABURZEŃ JELITOWYCH WYWOŁANYCH OPIOIDAMI

Zaburzenia jelitowe spowodowane przez opioidy obejmują: 1) objawy brzuszne, takie jak ból brzucha, dyskomfort, wzdęcie, uczucie ściskania w brzuchu, 2) ból, pieczenie i krwawienie odbytu podczas lub po wypróżnieniu, oraz 3) objawy związane ze stolcem, jak zbyt twarde czy zbyt skąpy stolec, nadmierne napinanie się w celu defekacji, wypróżnienia niepełne oraz „fałszywy alarm” [9].

Następstwa OIBD można podzielić na kliniczne i finansowe. Przede wszystkim jest to pogorszenie

jakości życia oraz dystres związany z objawami [10]. Nielezione zaparcie prowadzi do wytworzenia się i zalegania kamieni kałowych, a w skrajnym wypadku – niedrożności przewodu pokarmowego, z wymiotami treścią kałową i zatrzymaniem moczu, prowadzącej do zgonu [11].

Z powodu dyskomfortu związanego z zaparciem część pacjentów zaprzestaje przyjmowania analgetyki opioidowego, co utrudnia lub nawet uniemożliwia skuteczne leczenie bólu. Obciążeniem dla pacjenta jest także konieczność stosowania środków przeczyszczających. Skuteczność zwykłych środków przeczyszczających jest niewielka, a stosowanie wlewek doodbytniczych – obciążone ryzykiem gwałtownego obniżenia ciśnienia tętniczego krwi i wstrząsu [5]. Skutki finansowe obejmują nie tylko koszt środków przeczyszczających, lecz także interwencji pielęgniarskich, lekarskich, fizjoterapeutycznych oraz dodatkowych hospitalizacji [12].

#### ROLA OBWODOWO DZIAŁAJĄCYCH ANTAGONISTÓW RECEPTORA OPIOIDOWEGO $\mu$ (PAMORA)

Postępowaniem przyczynowym w przypadku OIC jest zastosowanie antagonisty opioidowego. Jego działanie powinno być ograniczone, o ile to możliwe, do przewodu pokarmowego, aby nie osłabiał działania przeciwbólowego opioidu w ośrodkowym układzie nerwowym. Taką grupą nowych leków blokujących receptory opioidowe w obszarze przewodu pokarmowego przed zadziałaniem opioidu jest klasa obwodowo działających antagonistów receptora opioidowego  $\mu$  (*peripherally acting mu-opioid receptor antagonists* – PAMORA). Nie przenikają one przez barierę krew–mózg [13], dzięki czemu nie odwracają analgezji uzyskanej za pomocą opioidów, a ich działanie jest ograniczone do tkanek obwodowych.

Wszystkie PAMORA są pochodnymi naloksonu lub naltreksonu, w różny sposób zmodyfikowanymi tak, aby cząsteczka była niezdolna do przeniknięcia przez barierę krew–mózg.

Pierwszym przedstawicielem tej nowej klasy był metylonaltrekson, podawany w formie iniekcji podskórnych. Dodanie grupy metylowej do cząsteczki klasycznego antagonisty naltreksonu obniża jej lipofilność i zmniejsza zdolność do przechodzenia przez barierę krew–mózg. Mtylonaltrekson jest stosowany w leczeniu zaparcia wywołanego opioidami w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na środki przeczyszczające, także u chorych z zaawansowaną chorobą objętych opieką paliatywną.

Alwimopan to doustny antagonist MOR, dopuszczony w USA do krótkotrwałego leczenia niedrożności pooperacyjnej, niemający zastosowania w opiece paliatywnej.

Naloksegol jest pegylovaną pochodną naloksonu. Pegylacja polega na dołączeniu cząsteczki glikolu polietylenowego w celu zwiększenia masy cząsteczkowej, co zmniejsza zdolność biernego przenikania przez barierę krew–mózg.

Badania nad innymi PAMORA trwają (akselopran, faza II) albo zostały przerwane (bewenopran).

Oprócz PAMORA stosowany jest klasyczny antagonist – nalokson, podawany w tabletkach o powolnym uwalnianiu z oksykodonem w stałym stosunku 1 : 2. Nalokson działa prawie wyłącznie w obrębie przewodu pokarmowego, ponieważ ulega niemal całkowitemu metabolizmowi w wątrobie w efekcie pierwszego przejścia, a jego biodostępność nie przekracza 3%. Ilość naloksonu, jaka dostaje się do krwi centralnej, jest zatem stosunkowo niewielka, więc choć jako substancja lipofilna dobrze przenika przez barierę krew–mózg, u większości pacjentów nie powoduje odwrócenia analgezji. Stosowanie preparatu złożonego z oksykodonu i naloksonu jest ograniczone do pacjentów, którzy mogą przyjmować oksykodon doustnie i mają objawy zaparcia poopoidowego.

Istnieją także inne leki niebędące antagonistami opioidowymi przeznaczone do przyczynowego leczenia OIC, takie jak lubiproston, aktywator kanałów chlorkowych 2 (CIC-2), zarejestrowany w USA do leczenia OIC u pacjentów z przewlekłym bólem nienowotworowym [14].

Obecnie w Polsce jedynym doustnym dostępnym lekiem z klasy PAMORA jest naldemedyna.

#### FARMAKOLOGIA NALDEMEDYNY

Naldemedyna jest obwodowym antagonistą receptorów opioidowych MOR, DOR i KOR. Chemicznie jest pochodną naltreksonu z dołączonym łańcuchem bocznym, który zwiększa masę cząsteczkową i polarność cząsteczki, przez co zmniejsza jej zdolność do przechodzenia przez barierę krew–mózg. Działanie naldemedyny ogranicza się więc do blokowania receptorów opioidowych poza ośrodkowym układem nerwowym, co uniemożliwia przyłączanie się do nich innych ligandów. Zapobiega powstawaniu takich działań niepożądanych analgetyków opioidowych, jak spowolnienie pasażu i zwiększone napięcie zwieraczy przewodu pokarmowego, odwodnienie mas kałowych, suchość w jamie ustnej, zatrzymanie moczu.

Przenikanie do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) naldemedyny podawanej w zalecanych dawkach jest znikome, przede wszystkim dzięki właściwościom fizycznym cząsteczki. Ponadto naldemedyna jest substratem glikoproteiny P, aktywnie usuwającej ją na zewnątrz bariery krew–mózg, co dodatkowo zmniejsza jej stężenie w OUN. Nie prze-

nikając do OUN, naldemedyna nie wpływa na analgezję uzyskiwaną za pomocą leków opioidowych.

### Właściwości farmakokinetyczne

Naldemedyna wchłania się dość dobrze z przewodu pokarmowego. Biodostępność całkowita wynosi 20–56% [15]. Osiąga stężenie maksymalne po około 45 minutach, a okres półtrwania wynosi około 11 godzin. Pokarm nie zmniejsza całkowitej ilości wchłoniętej substancji, ale wydłuża czas do osiągnięcia stężenia maksymalnego do 2,5 godzin oraz zmniejsza stężenie maksymalne o 35% [15]. Można zatem podawać naldemedynę z posiłkiem lub pomiędzy posiłkami.

Wiąże się w 93% z białkami osocza, głównie z albuminą, ale także z  $\alpha$ 1-kwaśną glikoproteiną oraz  $\gamma$ -globuliną [15].

Metabolizowana jest głównie przez CYP3A4 do nornaldemedyny. W kilkakrotnie mniejszym stopniu ulega też sprzęganiu z kwasem glukuronowym za pośrednictwem UGT1A3 do naldemedyno-3-glukuronidu. Lek ulega również rozpadowi w przewodzie pokarmowym z wytworzeniem benzamidyny i kwasu karboksylowego naldemedyny. Wydalana w 57% z moczem i 35% z kałem, głównie w formie metabolitów [16].

Wydalanie naldemedyny u chorych z zaburzeniami czynności nerek, w tym w fazie schyłkowej wymagających hemodializy, nie ulega zaburzeniu, a farmakokinetyka jest podobna jak u osób z prawidłową czynnością nerek, u których 16–18% wydalane jest z moczem w formie niezmienionej [16]. Naldemedyna w znikomym stopniu (2,7%) ulega eliminacji podczas hemodializy [17].

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa A lub B w skali Childa-Pugha) farmakokinetyka naldemedyny jest niezaburzona (nie badano wpływu ciężkiej niewydolności wątroby) [16, 17].

### Bezpieczeństwo i tolerancja

W badaniach przedklinicznych nie stwierdzono szczególnego zagrożenia dla człowieka w odniesieniu do teratogenności, rakotwórczości czy toksyczności. Niemniej naldemedyna przenika do płodu oraz do mleka matki [15].

Naldemedyna nie wpływa na izoenzymy układu cytochromu P450, dlatego też nie zaburza farmakodynamiki leków przezeń metabolizowanych. Sama jednak ulega wpływowi silnych induktorów CYP3A, takich jak rifampicyna, oraz inhibitorów (flukonazol, itrakonazol, cyklosporyna), w związku z czym jej stężenie ulega odpowiednio zmniejszeniu (z induktorem CYP3A) oraz zwiększeniu (z inhibitorem CYP3A) [16].

### Przegląd danych klinicznych

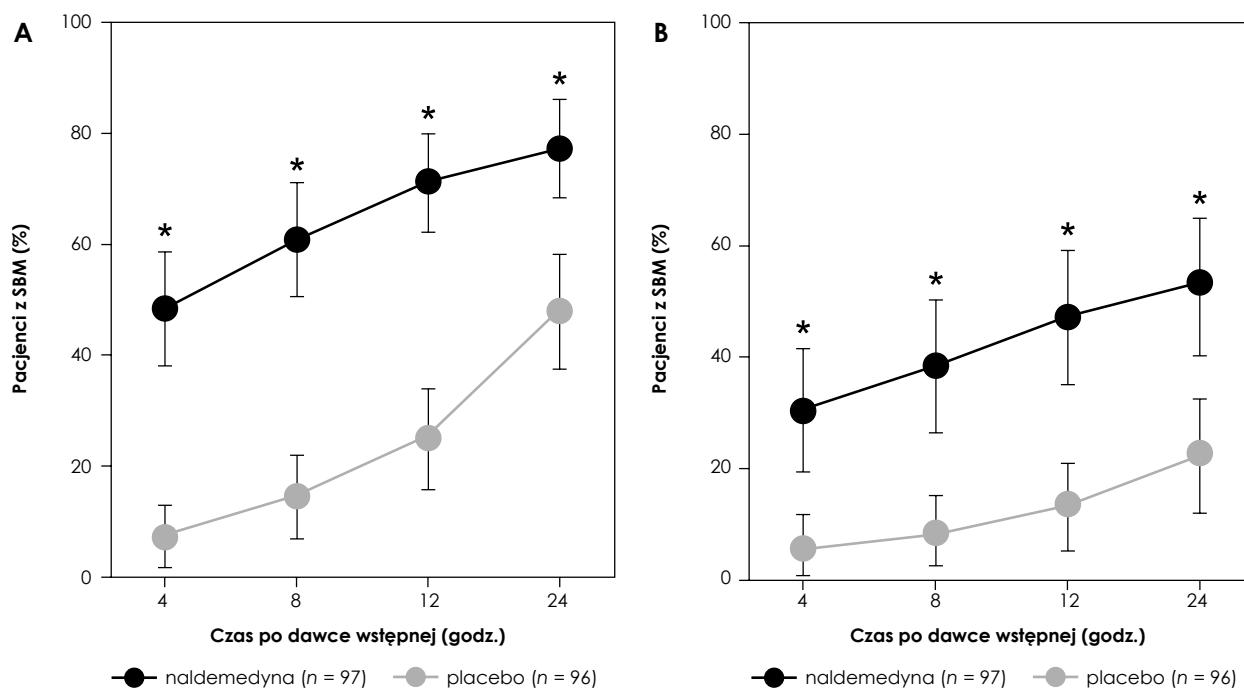
W opublikowanej w 2019 r. metaanalizie sześciu badań z randomizacją, z łączną liczbą 2762 pacjentów, dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa naldemedyny w dawce 0,2 mg w porównaniu z placebo [18]. W dwóch badaniach dokonano także oceny dla dawek 0,1 i 0,4 mg. Okres obserwacji w poszczególnych badaniach wynosił od 2 do 52 tygodni.

We wszystkich tych badaniach przyjęto definicję oczekiwanej odpowiedzi klinicznej jako liczby spontanicznych wypróżnień  $\geq 3$  na tydzień. Odpowiedź kliniczną uzyskano u 56,4% pacjentów stosujących naldemedynę oraz 34,7% otrzymujących placebo (iloraz szans 3,0). W każdym z badań objętych metaanalizą uzyskano średnią częstość spontanicznych wypróżnień  $> 3$  na tydzień, w przeciwieństwie do placebo, po którym średnia liczba spontanicznych wypróżnień wynosiła około 2 na tydzień. Częstość wypróżnień kompletnych również była większa w grupie leczonej naldemedyną. Wszystkie uzyskane wyniki były istotne statystycznie.

Najczęstszym działaniem niepożądanym w analizowanych badaniach była biegunka. Poza tym obserwowano ból brzucha, wymioty, zmniejszony apetyt, zapalenie błony śluzowej nosogardła, nadciśnienie, zmniejszenie liczby leukocytów we krwi i stężenia białka oraz zwiększone stężenie fosfatazy zasadowej i dehydrogenazy mleczanowej. Częstość wszystkich działań niepożądanych nie różniła się względem placebo, OR = 1,2 (95% CI: 0,9–1,6).

Szczególne znaczenie w odniesieniu do chorych objętych opieką paliatywną mają dwa badania objęte powyższą metaanalizą, które przeprowadzono u chorych z nowotworem. W pierwszym (COMPOSE-4), z randomizacją, w grupie 193 chorych z nowotworem podawano albo naldemedynę, albo placebo przez 2 tygodnie. Drugie (COMPOSE-5) stanowiło kontynuację poprzedniego przeprowadzonego w formie otwartej przez kolejne 12 tygodni [19]. Znacznie większa część pacjentów przyjmujących naldemedynę w dawce 0,2 mg uzyskała co najmniej 3 kompletne spontaniczne wypróżnienia na tydzień w stosunku do placebo (40,2 vs 12,5%). Istotnie większa była też zmiana częstości spontanicznych wypróżnień na tydzień (+5,7 vs +1,7) oraz kompletnych spontanicznych wypróżnień (+3,1 vs +0,6). Pierwsze wypróżnienie następowało po (mediana) 4,7 godziny od dawki wstępnej naldemedyny i po 26,6 godziny po placebo. Różnice proporcji osób, u których wystąpiło wypróżnienie, utrzymywały się po 4, 8, 12 i 24 godzinach (ryc. 1).

Inne badanie objęte wyżej wspomnianą metaanalizą (COMPOSE-3) miało na celu sprawdzenie długotrwałej tolerancji oraz bezpieczeństwa stosowania naldemedyny [20]. W okresie 52 tygodni obserwacji z udziałem 1246 pacjentów nie stwierdzono żadnych



**Rycina 1.** Proporcja pacjentów z **(A)**  $\geq 1$  wypróżnieniem spontanicznym oraz **(B)**  $\geq 1$  kompletnym wypróżnieniem spontanicznym po dawce wstępnej naldemedyny 0,2 mg lub placebo w odstępach 4-godzinnych w badaniu COMPOSE-4 (proporcja i 95% przedział ufności); \* $p < 0,0001$  względem placebo. © Katakami i wsp. 2018 [19] (CC-NC 4.0)

znaczących różnic pomiędzy grupą leczoną naldemedyną i grupą placebo w odniesieniu do zespołu odstawienia opioidów i natężenia bólu. Jedynym działaniem niepożądanym częstszym po naldemedynie niż po placebo była biegunka – różnica o 5,6% (2,6–8,6%). Poprawa częstości wypróżnień, objawów związanych z zaparciem i jakości życia była trwała i istotnie większa po naldemedynie. Zatem w dawce 0,2 mg na dobę okazała się ona na ogół dobrze tolerowana i nie zaburzała analgezji uzyskiwanej za pomocą opioidów, nie powodowała też zespołu odstawieniowego przy wielomiesięcznym stosowaniu.

W metaanalizie 27 badań z randomizacją, z udziałem łącznie 9149 pacjentów i czasie trwania co najmniej 2 tygodnie, porównano dostępne leki stosowane w OIC: nalokson, naldemedynę, metylonaltrekson s.c. i p.o., naloksegol, alwimopan, bewenopran, prukalopryd i lubiproston [21]. Przy założeniu, że celem leczenia było uzyskanie  $\geq 3$  wypróżnień na tydzień z poprawą o  $\geq 1$  wypróżnienie na tydzień powyżej częstości przed leczeniem, to naldemedyna okazała się najskuteczniejszym lekiem spośród porównanych, z ryzykiem względnym niepowodzenia leczenia wynoszącym 0,66. Różnice pomiędzy naldemedyną, naloksonem i metylonaltreksonem nie były istotne statystycznie.

Zainteresowanie naldemedyną nie ogranicza się do działania na jelitowy układ nerwowy. W pracy Sato i wsp. [22] zbadano jej wpływ na częstość występowania nudności i wymiotów wywołanych opioidami (*opioid-induced nausea and vomiting* – OINV). Za OINV odpowiedzialne jest pobudzenie recepto-

rów opioidowych w chemoreceptorowej strefie wyzwalającej (*chemoreceptor trigger zone* – CTZ) na dnie komory czwartej, znajdującej się na zewnątrz bariery krew–mózg. Możliwe więc, że zablokowanie tych receptorów antagonistą opioidowym zapobiegnie nudnościom i wymiotom. W tym retrospektywnym badaniu porównano zatem grupę 89 pacjentów, którzy otrzymali naldemedynę w dawce 0,2 mg przez pierwsze dwa dni inicjacji terapii morfiną lub oksykodonem, z grupą kontrolną 614 pacjentów, którzy nie przyjmowali naldemedyny. Nudności i wymioty wywołane opioidami wymagające interwencji lekiem przeciwwymiotnym wystąpiły w ciągu 7 dni inicjacji terapii opioidami u 36% pacjentów otrzymujących naldemedynę i u 47% jej nieotrzymujących ( $p = 0,046$ ).

#### NALDEMEDYNA W AKTUALNYCH ZALECENIACH KLINICZNYCH

Naldemedyna jest nowym lekiem. Została dopuszczona do stosowania w Stanach Zjednoczonych w 2017 r. (FDA), a w Europie w 2019 r. (EMA). Dzięki wysokiej jakości danych z przeprowadzonych siedmiu dużych badań klinicznych oraz metaanalizy możliwe było sformułowanie zaleceń klinicznych jej stosowania o najwyższym stopniu rekomendacji. Wraz z pozostałymi lekami klasy PAMORA, metylonaltreksonem i naloksegolem, stanowi obecnie podstawę leczenia i profilaktyki wtórnej zaparcia poopoidowego.

W najnowszych zaleceniach *European Society of Medical Oncology* (ESMO) z 2018 r., sfomułowanych niedługo przed pojawieniem się naldemedyny, znalazło się zalecenie, aby w OIC niepoddającym się środkom przeczyszczającym zastosować obwodowe antagonisty opioidowe (jakość dowodów dobra, ogólnie zalecane) [1].

W 2019 r. *American Gastroenterological Association* (AGA) opublikowało zalecenia dotyczące leczenia zaparcia wywołanego opioidami [6]. U pacjentów z OIC jako leki pierwszego wyboru zalecane są środki przeczyszczające (zalecenie silne, jakość dowodów umiarkowana). Towarzystwo sugeruje raczej regularne niż doraźne stosowanie środków przeczyszczających. Definiuje jednocześnie zaparcie odporne na środki przeczyszczające (*laxative-refractory OIC*) jako umiarkowane lub ciężkie objawy zaparcia pomimo zastosowania środków przeczyszczających z jednej lub więcej klas przez co najmniej 4 dni w ciągu 2 tygodni. W przypadku zaparcia opornego AGA silnie zaleca naldemedynę, przy czym jest to zalecenie oparte na dowodach wysokiej jakości spośród wszystkich sześciu rekomendacji AGA.

Amerykańska sieć instytutów onkologicznych *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) zaleca obecnie (2020 r.) rozważenie PAMORA, jeśli nieskuteczne okazało się zastosowanie dwóch środków przeczyszczających z różnych klas, z wyjątkiem pacjentów z niedrożnością mechaniczną lub poopercyjną [23].

### Praktyczne wskazówki dotyczące stosowania naldemedyny

Naldemedyna jest zarejestrowana do stosowania w leczeniu OIC u dorosłych pacjentów uprzednio leczonych środkami przeczyszczającymi. Próba leczenia zwykłymi środkami przeczyszczającymi nie powinna być jednak zbyt długa, aby nie doszło do rozwinięcia się niedrożności przewodu pokarmowego wskutek nagromadzenia się kamieni kałowych. Jeśli jednak u pacjenta stwierdza się kamienie kałowe czy nawet już wydalanie twardego grudkowatego stolca (stopień 1–2 według *Bristol Stool Form Scale*), to zdaniem autora uzasadnione jest, aby przed zastosowaniem naldemedyny lub jakiegokolwiek innego antagonisty opioidowego podjąć próbę rozmiękania mas kałowych, stosując dla przykładu środki osmotyczne z detergentem (np. makrogol z dokuzynianem sodowym). Nagłe pobudzenie perystaltyki jelita wypełnionego kamieniami kałowymi może bowiem nasilić ból brzucha, spowodować wymioty, a nawet doprowadzić do perforacji jelita. Stosując PAMORA, w tym naldemedynę, szczególną ostrożność należy zachować u chorych z chorobami jelita grubego zwiększającymi ryzyko perforacji, takimi jak rozdęcie okrężnicy, choroba uchyłkowa, rak

jelita grubego, przerzuty do przewodu pokarmowego i otrzewnej, nacieki nowotworowe. Należy jednak pamiętać, że nieskutecznie leczone zaparcie prowadzi do niedrożności przewodu pokarmowego, rozdęcia lub perforacji jelita grubego, translokacji bakteryjnej, rozwoju sepsy Gram-ujemnej i zejścia śmiertelnego pacjenta.

Naldemedynę można stosować u chorych przyjmujących dowolny analgetyk opioidowy. Zalecana dawka dobową wynosi 200 µg, jest stała i nie zależy od dobowej dawki przyjmowanych opioidów, ale brakuje danych dotyczących jej skuteczności u chorych przyjmujących analgetyki opioidowe w dawce równoważnej  $\geq 400$  mg morfiny na dobę. Ograniczone są również doświadczenia w stosowaniu z częściami agonistami MOR (np. buprenorfiną) [15]. Możliwe, że w niektórych sytuacjach klinicznych konieczne będzie zastosowanie wyższych dawek leku. W zwykłych warunkach podaje się jedną tabletkę 0,2 mg raz dziennie o tej samej porze, zwykle rano, niezależnie od posiłku. Nie ma konieczności dostosowywania dawki naldemedyny u osób starszych, z niewydolnością nerek lub wątroby. Leczenie zaparcia wywołanego opioidami należy prowadzić tak długo, jak stosowane są opioidy, z wyjątkiem okresu agonii. Naldemedyna nie wpływa na działanie przeciwbólowe opioidów, dlatego nie należy modyfikować ich dawek po jej włączeniu. Nie powinno się też łączyć naldemedyny z innymi antagonistami opioidowymi ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu odstawiennego i zniesienia analgezji.

Naldemedynę można stosować w skojarzeniu ze środkami przeczyszczającymi lub bez nich [16]. Ich dawkowanie, zdaniem autora, powinno być dobrane w taki sposób, aby wypróżnienia występowały codziennie, a przynajmniej nie rzadziej niż co drugi dzień. Autor uważa też, że uzasadnione jest kontynuowanie podawania wcześniej włączonego makrogolu oraz niezbędne jest wdrożenie postępowania dietetycznego i nefarmakologicznego od pierwszego dnia stosowania opioidów [5].

Jak w przytoczonym powyżej badaniu klinicznym, wypróżnienia po podaniu naldemedyny można się spodziewać szybko, u połowy pacjentów wystąpi w ciągu pierwszych 4 godzin.

### PODSUMOWANIE

Naldemedyna jest pierwszym w Polsce dostępnym lekiem z klasy PAMORA pozwalającym na wygodne leczenie zaparcia poopercyjnego bez konieczności modyfikacji zastosowanych analgetyków opioidowych. Jest skuteczna, dobrze tolerowana nawet podczas długotrwałego stosowania oraz nie wchodzi w interakcje z innymi lekami. Wygodne doustne podawanie niezależnie od posiłku jest

istotne dla komfortu leczenia. Naldemedyna stanowi obecnie zalecany sposób leczenia przyczynowego zaburzeń jelitowych wywołanych opioidami.

## OŚWIADCZENIE KONFLIKTU INTERESÓW

Autor otrzymywał wynagrodzenia za wygłoszenie wykładów i opracowań od firm Molteni i Bausch.

## PIŚMIENNICTWO

- Larkin PJ, Cherny NI, La Carpio D i wsp. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2018; 29: iv111-125.
- Lacy BE, Mearin F, Chang L i wsp. Bowel disorders. *Gastroenterology* 2016; 150 :1393-1407.e5.
- Lewis SJ, Heaton KW. Stool Form Scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32: 920-924.
- Dzierżanowski T, Ciałkowska-Rysz A. The assessment of the usefulness of the definition of constipation in palliative care patients according to Polish Society of Palliative Medicine. *Med Paliatywna/Palliative Med* 2011; 3: 33-38.
- Leppert W, Dzierżanowski T, Stachowiak A i wsp. Zaparcie stolca u chorych na nowotwory – zalecenia postępowania Grupy Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. *Med Paliatywna/Palliative Med* 2014; 6: 1-10.
- Crockett SD, Greer KB, Heidelbaugh JJ i wsp. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the medical management of opioid-induced constipation. *Gastroenterology* 2019; 156: 218-226.
- Brock C, Olesen SS, Olesen AE i wsp. Opioid-induced bowel dysfunction. *Drugs* 2012; 72: 1847-1865.
- Thomas J. Opioid-induced bowel dysfunction. *J Pain Symptom Manage* 2008; 35: 103-113.
- Slappendel R, Simpson K, Dubois D i wsp. Validation of the PAC-SYM questionnaire for opioid-induced constipation in patients with chronic low back pain. *Eur J Pain* 2006; 10: 209.
- Christensen HN, Olsson U, From J i wsp. Opioid-induced constipation, use of laxatives, and health-related quality of life. *Scand J Pain* 2016; 11: 104-110.
- Bell TJ, Panchal SJ, Miaskowski C i wsp. The prevalence, severity, and impact of opioid-induced bowel dysfunction: results of a US and European Patient Survey (PROBE 1). *Pain Med* 2009; 10: 35-42.
- Wan Y, Corman S, Gao X i wsp. Economic burden of opioid-induced constipation among long-term opioid users with non cancer pain. *Am Heal Drug Benefits* 2015; 8: 93-101.
- Yuan CS. Methylalntrexone mechanisms of action and effects on opioid bowel dysfunction and other opioid adverse effects. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 984-993.
- Pergolizzi Jr J, Raffa RB, Pappagallo M i wsp. Peripherally acting  $\mu$ -opioid receptor antagonists as treatment options for constipation in noncancer pain patients on chronic opioid therapy. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 107-119.
- European Medicines Agency. Rizmoic: EPAR – Product information. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rizmoic> (dostęp: 7.11.2020).
- Markham A. Naldemedine: first global approval. *Drugs* 2017; 77: 923-927.
- Fukumura K, Yamada T, Yokota T i wsp. The influence of renal or hepatic impairment on the pharmacokinetics, safety, and tolerability of naldemedine. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2020; 9: 162-174.
- Esmadi M, Ahmad D, Hewlett A. Efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation: a meta-analysis. *J Gastrointest Liver Dis* 2019; 28: 41-46.
- Katakami N, Harada T, Murata T i wsp. Randomized phase III and extension studies: efficacy and impacts on quality of life of naldemedine in subjects with opioid-induced constipation and cancer. *Ann Oncol* 2018; 29: 1461-1467.
- Webster LR, Nalamachu S, Morlion B i wsp. Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain. *Pain* 2018; 159: 987-994.
- Luthra P, Burr NE, Brenner DM i wsp. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2019; 68: 434-444.
- Sato J, Tanaka R, Ishikawa H i wsp. A preliminary study of the effect of naldemedine tosylate on opioid-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2020; 28: 1083-1088.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Palliative Care Version 1.2020. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/palliative.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf) (dostęp: 11.11.2020).