

Wojciech Leppert<sup>1b</sup>

Pracownia Badania Jakości Życia, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

# Rola naldemedyny w leczeniu zaparcia stolca wywołanego opioidami

Przedrukowano za zgodą z: Leppert W., The role of naldemedine in the treatment of patients with opioid-induced constipation. *Palliat. Med. Pract.* 2019; 13 (3): 113–128.

## Streszczenie

Poopioidowe zaburzenia jelitowe (OIBD, *opioid-induced bowel dysfunction*) i zaparcie stolca wywołane opioidami (OIC, *opioid-induced constipation*) istotnie pogarszają jakość życia chorych, wywołując powikłania i nieprzestrzeganie przez chorych zaleceń stosowania opioidów, co powoduje zaostrzenie bólu. Tradycyjne leki przeczyszczające stanowią pierwszą linię w zakresie profilaktyki i leczenia, chociaż wykazują ograniczoną skuteczność i liczne działania niepożądane. Środki nefarmakologiczne, prokinetyki, zmiana opioidu stanowią metody postępowania o ograniczonych dowodach naukowych i nie uwzględniają patomechanizmu OIBD i OIC związanego z aktywacją, głównie receptorów opioidowych  $\mu$  zlokalizowanych obwodowo w przewodzie pokarmowym. Dostępne jest połączenie oksykodonu z naloksonem w jednej tabletkie o przedłużonym uwalnianiu, w proporcji 2:1, chociaż ograniczenia obejmują maksymalną dawkę dobową, odpowiednio 160 mg/80 mg, i prawidłową czynność wątroby.

Antagoniści obwodowi receptorów opioidowych  $\mu$  (PAMORA, *peripherally acting  $\mu$ -opioid receptor antagonists*) blokują receptory opioidowe  $\mu$  w przewodzie pokarmowym bez osłabienia analgezji, ponieważ nie przekraczają bariery krew–mózg. Obecnie dostępne są 3 leki: metylnaltrekson, naloksegol i naldemedyna. Naldemedyna posiada udowodnioną, większą skuteczność w porównaniu z placebo, w leczeniu OIC u chorych na nowotwory i z innymi rozpoznaniem, zmniejszając natężenie objawów związanych z zaparciem i poprawiając jakość życia chorych. Lek jest dobrze tolerowany, działania niepożądane, najczęściej o niewielkim i umiarkowanym natężeniu, dotyczą głównie przewodu pokarmowego i obejmują bóle w jamie brzusznej, nudności i biegunkę, bez pogorszenia analgezji. Dawkowanie naldemedyny jest wygodne, ponieważ lek podawany jest raz na dobę drogą doustną. Ponadto, naldemedyna może być bezpiecznie stosowana u chorych z niewydolnością nerek i niewielkich do umiarkowanych zaburzeniach czynności wątroby. Skuteczne zapobieganie i leczenie OIC odgrywa kluczową rolę u chorych długotrwale leczonych opioidami.

*Palliat Med Pract* 2019; 13, 4: 237–247

**Słowa kluczowe:** działania niepożądane, naldemedyna, poopoidowe zaburzenia jelitowe; zaparcie wywołane opioidami, PAMORA

## Wstęp

### Zaparcie stolca wywołane opioidami

Opioidy są beczennymi lekami w leczeniu bólu przewlekłego o silnym natężeniu, ale mogą także powodować liczne działania niepożądane (AE,

*adverse effects*). Tolerancja rozwija się dla niektórych ośrodkowych AE opioidów, takich jak sedacja, ale często brak lub w niewielkim stopniu rozwija się tolerancja na obwodowe AE opioidów, włączając związane z czynnością przewodu pokarmowego, poopioidowe zaburzenia jelitowe (OIBD *opioid-induced*

### Address for correspondence:

Wojciech Leppert  
Pracownia Badania Jakości Życia  
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu  
Osiedle Rusa 55, 61–245 Poznań  
tel./faks: + 48 61 8738 303  
e-mail: wojciechleppert@wp.pl



Palliative Medicine in Practice 2019; 13, 4, 237–247  
Copyright © Via Medica, ISSN 2545–0425

*bowel dysfunction*). Najczęstszym i zwykle najbardziej dokuczliwym dla chorych spośród objawów OIBD stanowi zaparcie stolca wywołane opioidami (OIC, *opioid-induced constipation*), które definiowane jest jako zmniejszenie liczby wypróżnień, ale co ważniejsze, jako subiektywne objawy doświadczane przez chorych związane z rozpoczęciem, zmianą lub zwiększeniem stosowania opioidu. Poopiodowe zaburzenia jelitowe odzwierciedlają wpływ opioidów na cały przewód pokarmowy, który obejmuje objawy, takie jak suchość w jamie ustnej, objawy związane z refluksiem żołądkowo-przełykowym (odczucie palenia w przełyku), nudności, wymioty, przewlekłe bólu brzucha, wzdęcia, objawy związane z zaparciem: napinanie, twarde stolce, bolesne, rzadkie i niepełne wypróżnienia i objawy związane z biegunką: parcie, luźne i częste wypróżnienia. Poopiodowe zaburzenia jelitowe i OIC mogą znacznie pogarszać jakość życia chorych i prowadzić do nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania opioidów, a w konsekwencji do nieskutecznego leczenia bólu przewlekłego. Personel medyczny powinien dokładnie monitorować pacjentów tak, aby zapobiegać lub zmniejszyć natężenie objawów OIBD i OIC. Poopiodowe zaburzenia jelitowe i OIC to częste problemy, które występują u około 40–80% chorych na nowotwory i inne schorzenia otrzymujących długotrwale opioidy [1].

Poopiodowe zaburzenia jelitowe są głównie związane z obwodowym wpływem opioidów na receptory  $\mu$  zlokalizowane w ścianie jelit, prawdopodobnie z mniejszym efektem ośrodkowym. Receptory opioidowe  $\mu$  są zlokalizowane w neuronach splotów mięśniowych i podśluzówkowych. Splot mięśniowy jest głównie odpowiedzialny za kontrolę czynności motorycznej jelit. Splot podśluzówkowy kontroluje wydzielanie i wchłanianie; receptory opioidowe  $\mu$  są pobudzane w ścianie żołądka, jelita cienkiego i grubego przez endogenne i egzogenne opioidy. Aktywacja receptorów opioidowych  $\mu$  powoduje zmniejszenie perystaltyki propulsywnej i zwiększa aktywność mięśniówki przewodu pokarmowego, a także zwiększa spoczynkowe napięcie mięśniówki. Powyższe mechanizmy powodują opóźnienie opróżniania żołądka i spowalniają pasaż jelitowy. Ponadto, opioidy zwiększają napięcie zwieracza odbytu i osłabiają relaksację odbytnicy i odruchu na rozciąganie odbytnicy. Opioidy zwiększają napięcie zwieracza krętniczo-kątniczego i odbytu oraz osłabiają odruch defekacji poprzez zmniejszenie wrażliwości na rozciąganie i zwiększenie napięcia zwieracza wewnętrznego odbytu, co może zaburzyć koordynację dna miednicy podczas defekacji. Dysfunkcja zwieracza odbytu jest istotnym czynnikiem w poczuciu blokady odbytu. Wszystkie powyższe zaburzenia powodują narastanie skurczów

segmentarnych wraz ze zmniejszeniem perystaltyki propulsywnej. Klinicznie powyższe zmiany manifestują się jako zaparcie, kurcz jelit i skurcze w jamie brzusznej. Konsekwencją powyższych zaburzeń perystaltyki jest zastój zawartości jelit, który prowadzi do zwiększenia wchłaniania płynów i tworzenia wysuszonego i twardego stolca [2].

Ocena kliniczna chorych z objawami OIBD i OIC jest niezbędna do zastosowania skutecznego leczenia. Obejmuje ona dokładne zebranie wywiadu, który powinien obejmować objawy ze strony przewodu pokarmowego, inne problemy fizyczne, psychologiczne i duchowe. Badanie fizykalne obejmuje badanie palpacyjne jamy brzusznej, osłuchiwanie perystaltyki i badanie odbytnicy. Należy wykluczyć ostre schorzenia jamy brzusznej, takie jak niedrożność przewodu pokarmowego czy perforacja jelit. Badania dodatkowe obejmują zdjęcie przeglądowe jamy brzusznej, badanie czasu pasażu jelitowego, manometrię i testy dysfunkcji odbytu i odbytnicy. Jednakże z wyjątkiem zdjęcia przeglądowego jamy brzusznej, powyższe badania dodatkowe są rzadko wykonywane u chorych w opiece paliatywnej [3].

Najczęściej stosowaną subiektywną skalę stanowi Indeks Czynności Jelit (BFI, *Bowel Function Index*). Indeks Czynności Jelit zawiera 3 pytania oceniające ciężkość łatwości wypróżniania, odczucie niepełnego opróżnienia jelit i osobistą ocenę zaparcia przez pacjenta stosując skalę od 0 do 100 (0 — brak objawu, 100 — najbardziej nasilony objaw). Chorzy oceniają powyższe zmienne w odniesieniu do okresu ostatnich 7 dni. Wynik BFI jest obliczany, jako wartość średnia wyników odpowiedzi na wymienione 3 pytania. Wyniki referencyjne BFI dla chorych z bólem przewlekłym bez zaparcia stolca znajdują się w zakresie 0–28,8. Indeks Czynności Jelit poddano procedurze walidacji w kilku badaniach klinicznych u chorych na nowotwory i z innymi rozpoznaniem. Zmiany wyników BFI równe lub większe od 12 są prawdopodobnie klinicznie znaczące, a poniżej wartości 7,5 prawdopodobnie klinicznie nieznaczące, natomiast zmiany wartości BFI pomiędzy 7,5 a 12 są niejasne i wymagają dalszych badań [4].

Kwestionariusz Oceny Zaparcia Stolca (*The Patient Assessment of Constipation*) obejmuje kwestionariusz dotyczący objawów (PAC-SYM) i kwestionariusz oceny jakości życia (PAC-QOL). PAC-SYM zawiera 12 pytań przydzielonych do 3 podskal: objawy stolca, objawy odbytnicy i objawy brzuszne. PAC-SYM zawiera także pytanie o częstość wypróżnień w okresie ostatnich 7 dni [3]. PAC-QOL obejmuje 28 pytań pogrupowanych w 4 podskale dotyczące braku satysfakcji (5 pytań), dyskomfortu fizycznego (4 pytania), dyskomfortu psycho-socjalnego (8 pytań) oraz zmartwień i obaw (11 pytań). Badania walidacyjne potwierdziły,

że PAC-QOL jest zgodny wewnętrznie, powtarzalny, walidowany i wrażliwy na zmiany w czasie [5]. Obiektywna ocena obejmuje *Bristol Stool Chart* — prostą i łatwą do zastosowania metodę oceny częstości wypróżnień i konsystencji stolca. Jednakże, udało się wykazać jedynie umiarkowaną korelację pomiędzy uformowaniem stolca a czasem pasażu całego jelita lub jelita grubego [6].

## Postępowanie w zaparciu stolca wywołanym opioidami

### Środki niefarmakologiczne

Środki niefarmakologiczne można rozważać przez cały okres sprawowania opieki nad chorymi, odgrywając istotną rolę w zapobieganiu OIBD i OIC. Obejmują one zapewnienie intymności i komfortu, aby umożliwić chorym normalną defekację, właściwą pozycję (w celu zwiększenia siły grawitacji, niewielki podnózek może pomóc pacjentowi w wywieraniu ciśnienia), zwiększenie ilości płynów, zachęcanie do aktywności i częstszego poruszania się (nawet z łóżka do krzesła) z uwzględnieniem ograniczeń wynikających ze stanu ogólnego pacjentów, postępowanie z wyprzedzeniem przy przepisywaniu opioidów, zalecenia nieprzyjmowania leków „domowych” i bez recepty czy z internetu, które mogą niekorzystnie wpłynąć na stosowane leczenie. Istotną rolę odgrywa edukacja chorych i opiekunów [1].

### Prokinetyki

Itopryd jest działającym obwodowo środkiem o działaniu przeciwdopaminowym, który także podwyższa stężenie acetylocholiny poprzez zahamowanie acetylocholinesterazy, a efekt prokinetyczny obserwuje się w całym przewodzie pokarmowym. Lek nie aktywuje receptorów 5-HT<sub>4</sub>, ani 5-HT<sub>3</sub>. Itopryd posiada niewielkie ryzyko wywołania znaczących interakcji farmakokinetycznych z innymi lekami. Lek nie przechodzi przez barierę krew–mózg i nie wywołuje objawów pozapiramidowych [7]. Zalecane dawkowanie to najczęściej 50 mg 3 razy dziennie.

Prukaloptyd jest selektywnym agonistą receptorów 5-HT<sub>4</sub>, który pobudza perystaltykę propulsywną jelit. Prukaloptyd przyspiesza pasaż całego jelita: żołądka, jelita cienkiego i grubego, u chorych z przewlekłym zaparciem [8]. Zalecane dawkowanie to zwykle 2 mg raz dziennie. Prukaloptyd wprowadzono do długotrwałego leczenia zaparcia stolca głównie u kobiet [9]. Itopryd i prukaloptyd nie wykazują negatywnego wpływu na czynność mięśnia sercowego.

Lubiproston aktywuje kanały chlorkowe typu 2 i zwiększa sekrecję płynów do jelit i w ten sposób ułatwia pasaż jelitowy i zwiększa częstość wypróżnień

[10]. Lubiproston został zarejestrowany przez FDA do leczenia OIBD u chorych z bólem przewlekłym pochodzenia nienowotworowego. Najczęstsze AE obejmują nudności (11% leczonych chorych), biegunkę (8%) i bóle brzucha (4%). Jednakże w przeciwieństwie do morfiny, lubiproston może być nieskuteczny u chorych leczonych metadonem [11].

Linaklotyd reguluje wydzielanie chlorków przez komórki nabłonka jelit poprzez aktywację cykazy guanylowej C. Linaklotyd pobudza wydzielanie płynów w przewodzie pokarmowym, zwiększa pasaż, a także moduluje wrażliwość zakończeń nerwowych w ścianie jelit. Lek zwiększa częstość wypróżnień, masę stolca i ułatwia jego oddawanie. Najczęstszym AE linaklotydu jest biegunka [12]. Linaklotyd może być potencjalnie rozważany w leczeniu OIBD, chociaż lek był stosowany u chorych z przewlekłym zaparciem stolca i zespołem jelita drażliwego [13].

### Leki przeczyszczające

Wiele leków przeczyszczających jest stosowanych w zapobieganiu i leczeniu OIBD, zwłaszcza objawów związanych z zaparciem stolca. Najczęściej stosowane grupy leków przeczyszczających w leczeniu OIBD obejmują leki osmotyczne i pobudzające sploty nerwowe jelit. Niemniej, w kontrolowanych badaniach klinicznych i wykazują działania niepożądane [14]. Co więcej, terapia lekami przeczyszczającymi powinna być prowadzona przez krótki okres czasu. Pacjenci z przewlekłym bólem nienowotworowym i związanym z chorobą nowotworową zazwyczaj muszą otrzymywać leki przeczyszczające przez długi okres czasu [15].

### Leczenie doodbytnicze

Czopki i wlewy doodbytnicze stanowią preferowaną metodę leczenia pierwszej linii, jeżeli ręczne badanie odbytnicy wykazuje pełną bańkę odbytnicy lub zacopowanie masami kałowymi. Czopki i wlewy doodbytnicze mogą być postrzegane przez chorych jako leczenie bardziej inwazyjne. Wlewy doodbytnicze (takie jak sól hyperosmotyczna) i czopki zwiększają zawartość wody i pobudzają perystaltykę, co pomaga w wydaleniu stolca i powoduje szybszy efekt, w porównaniu z lekami przeczyszczającymi podawanymi drogą doustną. Ogólnie wlewy doodbytnicze są stosowane, jeżeli leczenie drogą doustną zawodzi przez kilka dni i w celu zapobiegania zacopowania masami kałowymi odbytnicy [2].

### Zmiana drogi podania i analgetyku opioidowego

Możliwe jest rozważenie zmiany drogi podawania opioidu z doustnej na parenteralną lub na przezskórną. Jednakże, wszystkie opioidy powodują OIBD,

włączając leki podawane drogą transdermalną. Można rozważyć zmianę z hydrofilnych opioidów (morfina, oksykodon, hydromorfon) na lipofilne (fentanyl, buprenorfina, metadon) z powodu mniejszego efektu obwodowego tych ostatnich, chociaż dowody naukowe są ograniczone [1].

## Połączenie agonisty z antagonistą receptorów opioidowych

Nowsze strategie leczenia OIBD obejmują podawanie połączenia o przedłużonym uwalnianiu (PR, *prolonged-release*) oksykodonu z PR naloksonem (OXN) w jednej tabletkce. OXN zapewnia analgezję z ograniczonym negatywnym wpływem oksykodonu na czynność jelit. Nalokson wykazuje bardzo niewielką biodostępność systemową (ok. 2%) po podaniu drogą doustną w postaci PR. Jednakże, ograniczenia zastosowania OXN obejmują maksymalną dawkę dobową 160 mg/80 mg, odpowiednio oksykodonu i naloksonu i konieczność normalnej czynności wątroby i krążenia wrotnego, niezbędnych do uniknięcia znaczącej systemowej biodostępności naloksonu i w konsekwencji, wystąpienia objawów odstawienia opioidów [16].

## Obwodowi antagoniści receptorów opioidowych $\mu$

Leczenie antagonistami receptorów opioidowych, które działają wyłącznie obwodowo, może być zastosowane przy braku efektu tradycyjnych leków przeciwszczających podawanych drogą doustną.

### Metylnaltrekson

Metylnaltrekson (MNTX) jest czwartorzędową metylową pochodną naltreksonu, preferencyjnym, nieselektywnym, obwodowym antagonistą receptorów opioidowych  $\mu$ . Dodanie grupy metylowej do pierścienia nitrogenu zwiększa polarność i zmniejsza lipofilność MNTX. W konsekwencji MNTX nie przekracza bariery krew–mózg i wykazuje ograniczone wchłanianie z jelit. Po podaniu systemowym (drogą doustną, podskórną i dożylną) MNTX nie odwraca analgezji wywołanej opioidami, co następuje po podaniu leku drogą dokanałową [17].

MNTX jest skuteczny u chorych w opiece paliatywnej z OIC, kiedy konwencjonalne leki przeciwszczające są nieskuteczne. W przeglądzie systematycznym i metaanalizie 14 badań kontrolowanych obejmujących 4101 chorych wykazano wyższość leków o działaniu antagonistycznym na receptor opioidowy  $\mu$  nad placebo w leczeniu OIC. Metylnaltrekson, nalokson i alvimopan (stosowany wyłącznie w okresie do 48 godzin w leczeniu pooperacyjnej niedrożności jelit z powodu kardiotoksyczności) były skuteczniejsze od placebo.

Działania niepożądane (biegunka i bóle brzucha) były częstsze podczas stosowania powyższych leków, w porównaniu z placebo. Podczas aktywnego leczenia nie obserwowano odwrócenia analgezji. Lubiproston był skuteczny w 2 badaniach kontrolowanych, prukalopryd wykazał tendencję lepszej odpowiedzi w jednym badaniu, ale niemożliwe okazało się przeprowadzenie metaanalizy [18].

Dawkowanie MNTX (pojedyncza dawka podawana drogą podskórną wynosi 8–12 mg w zależności od masy ciała) jest podobna u młodszych i starszych pacjentów. Nie jest wymagane dostosowanie dawki u chorych z niewielkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Jednakże, u chorych z niewydolnością nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) dawka MNTX powinna zostać zmniejszona o połowę. Nie jest wymagane dostosowanie dawki leku u chorych z niewielkimi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Metylnaltrekson jest niezalecany u chorych z krańcową niewydolnością nerek wymagających dializy i u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby [17].

Zalecane jest ostrożne stosowanie MNTX u pacjentów z obecnymi lub z podejrzeniem uszkodzenia przewodu pokarmowego. Leczenie MNTX powinno zostać przerwane w razie wystąpienia lub nasilenia poważnych objawów brzusznych. Jeżeli wystąpi nasilona lub przetrwała biegunka, należy przerwać leczenie MNTX. Badania kliniczne wykazały skuteczność MNTX w leczeniu OIC nieodpowiadającego na tradycyjne leki przeciwszczające u pacjentów z zaawansowanymi chorobami i bólem nienowotworowym [17].

### Naloksegol

Naloksegol jest konjugowanym polimerem antagonisty receptorów opioidowych naloksonu podawanym raz dziennie drogą doustną. Część polietylenowa glikolu zmniejsza zdolność naloksegolu do przechodzenia przez barierę krew–mózg. W badaniu 2 fazy, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo, z eskalacją dawki, dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa 3 dawek naloksegolu podawanego drogą doustną w leczeniu OIC u chorych z bólem nienowotworowym i związanym z chorobą nowotworową. Dawkę naloksegolu 25 mg wybrano do dalszych badań klinicznych 3 fazy [19].

Naloksegol podlega metabolizmowi poprzez enzym CYP3A4 do 6 metabolitów, z większością dawki (68%) wydalanej ze stolcem i mniejszą (16%) z moczem. Dawka naloksegolu równa 25 mg podawana jest drogą doustną raz dziennie na czczo. Niewielkie lub umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie wpływają na dawkowanie naloksegolu; naloksegol nie był badany i nie jest zalecany u chorych z niewydolno-

ścią wątroby. Zmniejszenie dawki (12,5 mg raz dziennie) i ostrożność są zalecane u chorych z umiarkowaną do znacznych zaburzeń czynności nerek. Skuteczność leku mierzona wypróżnieniem (BM, *bowel movement*) stwierdzono u 42–49% chorych nieodpowiadających na tradycyjne leki przeczyszczające. Bezpieczeństwo naloksegotu potwierdzono w badaniach przeprowadzonych u chorych z OIC i bólem nie nowotworowym.

Dwa badania kliniczne 3 fazy, podwójnie zaślepienie (KODIAC-04 i KODIAC-05) wykazały znaczny wzrost spontanicznych wypróżnień (SBM, *spontaneous bowel movement*) w porównaniu z placebo dla dawki 25 mg naloksegotu (w jednym badaniu także dla dawki 12,5 mg), z artralgią, jako jedynym działaniem niepożądanym częstszym w porównaniu z grupą chorych otrzymujących placebo [20]. W obydwu badaniach (badanie 04 — 652 chorych; badanie 05 — 700 pacjentów), chorzy ambulatoryjni z bólem nienowotworowym i OIC zostali losowo przydzieleni do leczenia dawką 12,5 lub 25 mg naloksegotu raz na dobę lub placebo. Pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi w okresie 12 tygodni ( $\geq 3$  SBM w okresie tygodnia i wzrost od początku badania o  $\geq 1$  SBM przez okres  $\geq 9$  z 12 tygodni obserwacji i przez okres  $\geq 3$  z ostatnich 4 tygodni leczenia) w analizie populacji z zamiarem leczenia (*intention-to-treat population*). Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym był odsetek odpowiedzi w subpopulacji chorych z niedostateczną odpowiedzią na leki przeczyszczające przed włączeniem do badania, czas do pierwszego po podaniu leku SBM, i średnia liczba dni w tygodniu z jednym lub więcej SBM.

Odsetki odpowiedzi były znacząco wyższe przy dawce 25 mg naloksegotu niż przy placebo (populacja z zamiarem leczenia: badanie 04, 44,4% vs. 29,4%,  $P = 0,001$ ; badanie 05, 39,7% vs. 29,3%,  $P = 0,02$ ; chorzy z niewłaściwą odpowiedzią na leki przeczyszczające: badanie 04, 48,7% vs. 28,8%,  $P = 0,002$ ; badanie 05, 46,8% vs. 31,4%,  $P = 0,01$ ); w badaniu 04, odsetki odpowiedzi były także wyższe w grupie leczonej dawką 12,5 mg naloksegotu (populacja z zamiarem leczenia, 40,8% vs. 29,4%,  $P = 0,02$ ; chorzy z niewłaściwą odpowiedzią na leki przeczyszczające, 42,6% vs. 28,8%,  $P = 0,03$ ). Krótszy czas do pierwszego po podaniu dawki SBM i wyższa średnia liczba dni w tygodniu z jednym lub więcej SBM obserwowano przy dawce 25 mg naloksegotu vs. placebo w obydwu badaniach ( $P < 0,001$ ) i przy dawce 12,5 mg naloksegotu w badaniu 04 ( $P < 0,001$ ). Wyniki oceny bólu i dawki dobowe opioidów były podobne w 3 grupach pacjentów. Działania niepożądane (głównie ze strony przewodu pokarmowego) występowały najczęściej w grupach chorych leczonych dawką 25 mg naloksegotu. Leczenie naloksegotem, w porównaniu z placebo

powodowało znacząco wyższy odsetek odpowiedzi terapeutycznych, bez pogorszenia analgezji wywołanej podaniem opioidu [20].

## Naldemedyna

Naldemedyna jest antagonistą receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$ . Lek działa jak PAMORA w obrębie przewodu pokarmowego i zmniejsza OIC bez odwracania analgezji, która jest wywoływana działaniem opioidowym w OUN. Naldemedyna jest pochodną naltreksonu z dodatkiem łańcucha bocznego, który zwiększa masę cząsteczkową i obszar powierzchni polarnej i w ten sposób zmniejsza możliwość przechodzenia leku przez barierę krew–mózg [21].

## Własności farmakodynamiczne

W badaniu eksperymentalnym powinowactwo do wiązania i aktywność antagonistyczna naldemedyny do rekombinowanych ludzkich receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$  mierzono *in vitro* [22]. Farmakologiczne efekty naldemedyny były badane z zastosowaniem modeli zwierzęcych morfiny wywołującej zahamowanie pasażu przez jelito cienkie i grube, biegunki wywołanej olejem rycynowym, antynocycją i objawami odstawienia morfiny. Naldemedyna wykazała silne wiązanie i aktywność antagonistyczną dla rekombinowanych ludzkich receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$ . Naldemedyna znacząco zmniejszyła opóźnienie tranzytu wywołanego opioidem jelita cienkiego (0,03–10 mg/kg;  $P < 0,05$ ) i grubego (0,3–10  $\mu\text{mol/L}$ ;  $P < 0,05$ ). Podanie wcześniejsze naldemedyny (0,03–1 mg/kg) znacząco odwróciło zahamowanie biegunki wywołanej podaniem oleju rycynowego po zastosowaniu morfiny podanej drogą podskórną ( $P < 0,01$ ). Naldemedyna (1–30 mg/kg) podana wcześniej (1 lub 2 godz.) nie zmieniła efektu przeciwbólowego morfiny w teście zwijania ogona u szczurów, chociaż znacząco opóźniła zmniejszenie efektu analgetycznego morfiny obserwowanego przy większych dawkach naldemedyny (10–30 mg/kg). Niektóre mediowane centralnie i obwodowo objawy odstawienia obserwowane u szczurów uzależnionych od morfiny były obserwowane przy dawkach naldemedyny, odpowiednio  $\geq 3$  i  $\geq 0,3$  mg/kg. Naldemedyna wykazuje silne wiązanie i antagonistyczną aktywność do receptorów opioidowych  $\mu$ ,  $\delta$  i  $\kappa$ . Naldemedyna zmniejsza OIC *in vivo* bez pogorszenia analgezji opioidowej [22].

Penetracja OUN przez naldemedynę jest minimalna podczas stosowania leku w zalecanej dawce. Lek jest substratem transportera usuwającego P-glikoproteinę (P-gp), który może również zmniejszać penetrację naldemedyny do OUN. Po podaniu pojedynczej dawki drogą doustną znakowanego [ $^{14}\text{C}$ ] tozylanu nalde-

medyny szczurom i fretkom, niewielka radioaktywność była stwierdzana w rejonach wewnątrz bariery krew–mózg. Wkład P-gp w dystrybucję naldemedyny w obrębie mózgowia oceniano u myszy pozbawionych oporności wielolekowej 1a/b (mdr1a/b) [23]. Podczas kiedy stosunek stężenia w mózgowiu do osocza (mózgowe K<sub>p</sub>) naldemedyny u myszy pozbawionych mdr1a/b był 4-krotnie wyższy niż u myszy dzikiej rasy, mózgowy K<sub>p</sub> u myszy pozbawionych mdr1a/b był całkiem niski (mózgowe K<sub>p</sub> < 0,1), co sugeruje, że niska dystrybucja mózgowy naldemedyny była raczej wywołana ograniczoną zdolnością przekraczania bariery krew–mózg, niż usuwaniem przez P-gp i dlatego na dystrybucję naldemedyny w mózgowiu nie wpływa równoczesne podawanie inhibitorów P-gp lub czynnościowe zaburzenia P-gp [23]. W konsekwencji naldemedyna zmniejsza zapierający efekt opioidów bez zaburzenia analgezji wywołanej działaniem opioidów w OUN.

### Farmakokinetyka

Naldemedyna ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego, osiągając szczyt stężenia w surowicy po około 45 minutach na czczo. Całkowita biodostępność naldemedyny wynosi 20–56% bez klinicznie istotnego efektu wpływu przyjmowania pokarmu. Szczyt stężenia w surowicy ulega zmniejszeniu o 35% i czas do osiągnięcia szczytu stężenia leku w surowicy ulega wydłużeniu z 45 minut na czczo do 2,5 godzin po posiłku, podczas kiedy nie obserwowano istotnych różnic w polu pod krzywą stężenie w surowicy do czasu po przyjęciu pokarmu, dlatego naldemedyna może być podawana z lub bez pokarmu. Naldemedyna ulega w znacznym stopniu wiązaniu głównie z albuminami i w mniejszym stopniu z alfa 1-kwasną-glikoproteiną i gamma-globuliną, ze średnią wiązania z białkami 93,2%. Objętość dystrybucji wynosi około 155 litrów [24].

Naldemedyna ulega metabolizmowi drogą enzymu CYP3A do nor-naldemedyny, z mniejszą rolą UGT1A3, poprzez którą dochodzi do powstania naldemedyno-3-gluuronidu (N-3-G). Głównym metabolitem jest nor-naldemedyna, z relatywnie mniejszą ekspozycją, w porównaniu z naldemedyną, około 9 do 13%. N-3-G jest mniejszym metabolitem, z relatywną ekspozycją do naldemedyny mniej niż 3%. Naldemedyna podlega także rozkładowi w przewodzie pokarmowym do benzamidyny i kwasu karboksylowego naldemedyny.

Naldemedyna nie powoduje zahamowania lub indukcji większości enzymów CYP (CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A lub CYP4A11) i nie powoduje zahamowania większości transporterów, dlatego prawdopodobnie nie wpływa na farmakokinetykę równocześnie stosowanych leków.

Półokres eliminacji naldemedyny wynosi około 11 godzin, a całkowity klirens (CL/F) naldemedyny wynosi 8,4 l/godz. Naldemedyna jest wydalana w moczu i kale, z około 20% dawki wydalanej w postaci niezmienionej z moczem [4]. Szczyt stężenia w osoczu i pole pod krzywą stężenie w surowicy — czas wzrasta w sposób bliski proporcjonalnie do dawki w zakresie od 0,1 do 100 mg. Niewielka akumulacja (1 do 1,3 razy) dla szczytu stężenia w osoczu i krzywej pola pod stężeniem w surowicy do czasu była obserwowana po wielokrotnym podaniu dawki raz dziennie na czczo przez 10 dni.

Niewielkie, umiarkowane i ciężkie zaburzenia czynności nerek i dializa nie wpływają znacząco na farmakokinetykę naldemedyny. Niewielkie i umiarkowane zaburzenia czynności wątroby nie wpływają znacząco na farmakokinetykę naldemedyny. Jednakże, nie prowadzono badań w grupie chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, dlatego naldemedyna nie jest zalecana w tej grupie pacjentów [25].

### Działania niepożądane

Najczęściej podawane reakcje niepożądane u chorych przewlekłym bólem nienowotworowym i OIC to bóle brzucha (7,8%), biegunka (5,9%), nudności (3,6%) i wymioty (1,1%). Większość z tych działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego miała niewielkie do umiarkowanego natężenia i ustępowała bez przerwania leczenia naldemedyną. Jeden ciężki przypadek bólu brzucha i jeden ciężki przypadek nudności były obserwowane u chorych z przewlekłym bólem nienowotworowym i OIC. Najczęściej podawane niepożądane reakcje u chorych na nowotwory i OIC to biegunka (24,5%) i bóle brzucha (3,9%). Większość powyższych niepożądanych reakcji ze strony przewodu pokarmowego miała niewielkie do umiarkowanego natężenia i ustępowała podczas leczenia. Dwa poważne przypadki biegunki podawano u chorych na nowotwory i z OIC [26].

Naldemedyna jest wskazana w leczeniu OIC u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej otrzymywali leki przeciwszczające. Przeciwwskazania obejmują nadwrażliwość ma aktywną substancję lub którykolwiek ze składników tabletek. Naldemedyny nie należy stosować u chorych z rozpoznaniem lub podejrzeniem niedrożności lub perforacji przewodu pokarmowego i u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem nawrotu niedrożności z powodu możliwej perforacji przewodu pokarmowego [26]. Należy z dużą ostrożnością, oceniając korzyści i ryzyko, rozważyć stosowanie naldemedyny u pacjentów ze schorzeniami, które powodują osłabienie integralności ściany przewodu pokarmowego, np. choroba wrzodowa, zespół Ogilvie, nowotwory przewodu pokarmowego, Choroba Crohna. Należy



monitorować chorych pod kątem wystąpienia silnego, przetrwałego lub nasilenia bólu brzucha. W przypadku wystąpienia lub podejrzenia niedrożności bądź perforacji przewodu pokarmowego, konieczne jest przerwanie leczenia naldemedyną.

Należy zachować ostrożność w odniesieniu do objawów odstawienia opioidów. W przypadku wystąpienia objawów odstawienia opioidów należy zalecić chorym przerwanie leczenia naldemedyną i kontakt z lekarzem. Istnieją doniesienia przypadków wystąpienia objawów odstawienia opioidów podczas stosowania naldemedyny. Chorzy, u których doszło do uszkodzenia bariery krew–mózg, z rozpoznaniem pierwotnych lub przerzutowych guzów mózgowia lub stanów zapalnych OUN, aktywnej postaci stwardnienia rozlanego i zaawansowanej choroby Alzheimera wykazują zwiększone ryzyko wystąpienia objawów odstawienia opioidów i pogorszenia analgezji. Należy skalkulować stosunek zysku do ryzyka podczas leczenia naldemedyną w wymienionych grupach chorych z dokładnym monitorowaniem pod kątem wystąpienia objawów odstawienia opioidów.

Stosowanie naldemedyny podczas ciąży może spowodować wystąpienie objawów odstawienia opioidów u noworodków z powodu niedojrzałości bariery krew–mózg u płodu. Naldemedyna nie powinna być stosowana podczas ciąży chyba, że sytuacja kliniczna kobiety wymaga takiego leczenia. Brak wiedzy dotyczącej wydzielania naldemedyny i metabolitów w ludzkim mleku, chociaż naldemedyna jest wydzielana do mleka szczurów. W dawkach terapeutycznych większość opioidów jest wydzielana do mleka piersi w minimalnych ilościach. Istnieje teoretyczna możliwość, że naldemedyna powoduje wystąpienie objawów odstawienia opioidów u noworodka karmionego piersią, którego matka jest leczona agonistą receptorów opioidowych, stąd naldemedyna nie powinna być stosowana podczas karmienia piersią [6].

### Przegląd badań klinicznych naldemedyny

Na podstawie wyników badań klinicznych II fazy dawkę naldemedyny 0,2 mg wybrano, jako optymalną, do badań klinicznych III fazy [27, 28].

### Badania u chorych z rozpoznaniem innym niż nowotwór

W dwóch randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych III fazy (COMPOSE-I, NCT 01965158; COMPOSE-II, NCT 01993940) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia naldemedyną w dawce dobowej 0,2 mg [29]. Do badania włączono chorych dorosłych otrzymujących stabilną dawkę opioidów, którzy odstawili uprzednio

podawane leki przeczyszczające i którzy podlegali randomizacji na podstawie podstawowego zużycia opioidów. Pacjenci otrzymywali aktywne leczenie przez okres 12 tygodni, a następnie byli monitorowani przez okres kolejnych 4 tygodni. Na podstawie analizy populacji z intencją leczenia, COMPOSE-I (273 chorych leczonych naldemedyną, 272 pacjentów przyjmujących placebo) i COMPOSE-II (276 chorych leczonych naldemedyną, 274 przyjmujących placebo) testowano trwałą odpowiedź definiowaną, jako  $\geq 3$  SBM na tydzień i wzrost o  $\geq 1$  SBM na tydzień, w porównaniu z wartościami przed rozpoczęciem badania przez okres co najmniej 9 z 12 tygodni leczenia, włączając przynajmniej 3 z ostatnich 4 tygodni. W obydwu badaniach znacząco więcej chorych odpowiedziało na leczenie naldemedyną w porównaniu z placebo (COMPOSE-I: 47,6 vs. 34,6%,  $P = 0,002$ , COMPOSE-II: 52,5 vs. 33,6%,  $P < 0,0001$ ). Stwierdzono znacząco większy wzrost (średnio) SBM na tydzień, w ostatnich 2 tygodniach leczenia, w porównaniu z wartościami przed rozpoczęciem badania podczas terapii naldemedyną (COMPOSE-I: średni wzrost  $3,42 \pm 0,193$  [błąd standardowy] vs.  $2,12 \pm 0,192$ ,  $P < 0,0001$  i COMPOSE-II:  $3,56 \pm 0,174$  vs.  $2,16 \pm 0,174$ ,  $P < 0,001$ ). W obydwu badaniach, stwierdzono podobną liczbę AE w obydwu grupach chorych (COMPOSE-I: 49 vs. 45% i COMPOSE-II: 50 vs. 48%). Większy odsetek chorych doświadczył AE związanych z leczeniem (TRAE) w grupie leczonej naldemedyną, w porównaniu z placebo w obydwu badaniach (COMPOSE-I: 22 vs. 17% i COMPOSE-II: 20 vs. 11%). Najczęściej wymieniane AE: biegunka (COMPOSE-I: 7 vs. 3% i COMPOSE-II: 9 vs. 2%) i ból brzucha (COMPOSE-I: 6 vs. 2% i COMPOSE-II: 5 vs. 1%). Udokumentowano dwa większe AE z układu sercowo-naczyniowego: jeden u chorego leczonego naldemedyną w badaniu COMPOSE-I i jeden otrzymujący placebo w badaniu COMPOSE-II. Jeden chory leczony naldemedyną w badaniu COMPOSE-II zmarł z powodu przedawkowania opioidu, co spowodowało zahamowanie sercowo-płucne. Trzech pacjentów w badaniu COMPOSE-I (dwóch leczonych naldemedyną i jeden otrzymujący placebo) doświadczyli objawów odstawienia opioidów [29].

W ostatecznym, wielośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy (COMPOSE-III, NCT 01965652) przez okres 52 tygodni oceniano długotrwałą skuteczność i bezpieczeństwo stosowania naldemedyny w dawce 0,2 mg podawanej raz na dobę [30]. Badana populacja obejmowała chorych dorosłych z OIC otrzymujących stabilne dawki opioidów, którzy otrzymywali lub nie otrzymywali leki przeczyszczające. Pierwszorzędowym celem była ocena bezpieczeństwa i tolerancji naldemedyny, drugorzędowym ocena skuteczności leku.

Do analizy bezpieczeństwa włączono 620 chorych leczonych naldemedyną i 620 otrzymujących placebo. Stwierdzono podobny odsetek chorych w obydwu grupach, którzy doświadczyli TEAE (68.4 vs. 72.1%, odpowiednio). TEAE, które wystąpiło u > 5% chorych i częściej w grupie pacjentów leczonych naldemedyną niż placebo obejmowały bóle brzucha (8.2 vs. 3.1%), biegunkę (11.0 vs. 5.3%) i wymioty (6.0 vs. 3.1%). Nie stwierdzono związku pomiędzy stosowaniem naldemedyny a objawami odstawienia opioidu lub pogorszeniem analgezji. Chorzy leczeni naldemedyną mieli częstsze wypróżnienia podczas 7 dni, różnica była statystycznie istotna przez cały okres badania, także w 52 tygodniu leczenia [30].

W 2 badaniach otwartych 3 fazy z pojedynczym ramieniem oceniano bezpieczeństwo i skuteczność naldemedyny u chorych w Japonii z OIC otrzymujących regularnie opioidy (COMPOSE-6) lub PR oksykodon (COMPOSE-7) z powodu przewlekłego bólu nienowotworowego [31]. Dorośli chorzy z Japonii spełniający kryteria włączenia do badania z OIC i przewlekłym bólem nienowotworowym otrzymywali raz dziennie drogą doustną naldemedynę w dawce 0,2 mg przez okres 48 tygodni, niezależnie od przyjmowanych posiłków. Pierwszorzędowymi punktami końcowymi były TEAE, natężenie bólu i objawy odstawienia opioidów. Ocenę drugorzędowego celu — skuteczności, dokonywano w 2 tygodniu leczenia. PAC-SYM i PAC-QOL oceniano w obydwu 48-tygodniowych badaniach.

Pośród pacjentów włączonych do badań COMPOSE-6 (N = 43) i COMPOSE-7 (n = 10), TEAE wystąpiły u 88% (95% CI 74,9–96,1) i 90% chorych (95% CI 55,5–99,7), odpowiednio. Najczęściej podawanym TEAE było zapalenie nosogardła i biegunka, głównie o niewielkim i umiarkowanym natężeniu. Oceny natężenia bólu i odstawienia opioidów pozostawały stabilne przez okres 48 tygodni leczenia w obydwu badaniach. Proporcja odpowiadających na leczenie (SBM w 2 tygodniu) w badaniu COMPOSE-6 wynosiła 81,0% (95% CI 65,9–91,4) i 90,0% (95% CI 55,5–99,7) w badaniu COMPOSE-7. Istotna i utrzymująca się poprawa w wynikach PAC-SYM i PAC-QOL była także obserwowana w obydwu badaniach (wszystkie  $p < 0,05$ ). Działania niepożądane naldemedyny były głównie o niewielkim lub umiarkowanym natężeniu, a wyniki sugerują, że naldemedyna poprawia czynność jelit i jakość życia u chorych w Japonii z OIC otrzymujących regularnie opioidy lub PR oksykodon z powodu przewlekłego bólu nienowotworowego [31].

W analizie eksploracyjnej [32] oceniano początek działania naldemedyny w 2 randomizowanych badaniach III fazy z kontrolą placebo [29]. Oceniano proporcję chorych, u których wystąpiło SBM w okresie 24 godzin od rozpoczęcia leczenia, czas od pierw-

szej dawki leku do pierwszego SBM i częstość SBM w okresie 7 dni. Leczenie naldemedyną było związane ze znaczącym zwiększeniem proporcji pacjentów ze SBM po 4, 8, 12, and 24 godzinach od podania pierwszej dawki leku, w porównaniu z placebo (wszystkie  $P < 0,0001$ ). W okresie 24 godzin w obydwu badaniach w statystycznie istotnie ( $P < 0,0001$ ) większym odsetku chorych leczonych naldemedyną, w porównaniu z placebo, wystąpiło SBM (61,2% vs. 28,3% i 56,5% vs. 33,6%, odpowiednio). Mediana czasu do pierwszego SBM była istotnie krótsza w grupie chorych leczonych naldemedyną vs. placebo (COMPOSE-1, 16,1 vs. 46,7 godz.; COMPOSE-2, 18,3 vs. 45,9 godz.;  $P < 0,0001$ ). Leczenie naldemedyną było także związane ze znaczącym wzrostem częstości SBM w okresie 7 dni vs. placebo ( $P < 0,001$ ). Najczęściej TEAE były związane z przewodem pokarmowym (ból brzucha, biegunka i nudności). TEAE były najczęściej podawane w 1 dniu, a następnie rzadziej od 2 do 7 dnia. Naldemedyna wykazywała szybki początek efektu, a działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego ustępowały w większości w okresie pierwszych 7 dni leczenia. Powyższe ustalenia powinny pomóc klinicytom w doradzaniu chorym z przewlekłym bólem nienowotworowym w oczekiwaniach podczas rozpoczynania leczenia naldemedyną z powodu OIC [32].

## Badania u chorych na nowotwory

Badanie III fazy obejmowało 2-tygodniowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie (COMPOSE-4) i otwarte, 12-tygodniowe badanie przedłużone (COMPOSE-5) [33]. W badaniu COMPOSE-4, spełniających kryteria włączenia chorych dorosłych z OIC i rozpoznaniem nowotworu przydzielano losowo w proporcji 1 : 1 do leczenia drogą doustną raz dziennie naldemedyny w dawce 0,2 mg lub placebo. Pierwszorzędowym punktem końcowym była proporcja SBM odpowiadających na leczenie ( $\geq 3$  SBM/tydzień i wzrost o  $\geq 1$  SBM/tydzień, w porównaniu z wartościami przy włączeniu do badania). Pierwszorzędowy punkt końcowy badania COMPOSE-5 stanowiło bezpieczeństwo.

W badaniu COMPOSE-4 193 chorych spełniających kryteria włączenia przydzielono losowo do leczenia naldemedyną (n = 97) lub placebo (n = 96). Proporcja chorych odpowiadających na leczenie (SBM) w badaniu COMPOSE-4 była znacząco wyższa w grupie chorych leczonych naldemedyną niż placebo (71,1% [69 spośród 97 pacjentów] vs. 34,4% [33 spośród 96 pacjentów];  $P < 0,0001$ ). Większa zmiana w porównaniu z początkiem badania była obserwowana podczas leczenia naldemedyną niż placebo w odniesieniu do częstości SBM/tydzień (5,16 vs. 1,54;  $P < 0,0001$ ),



SBM z pełnym wypróżnieniem/tydzień (2,76 vs. 0,71;  $P < 0,0001$ ) i SBM bez wysiłku/tydzień (3,85 vs. 1,17;  $P = 0,0005$ ). W badaniu COMPOSE-4 więcej chorych leczonych naldemedyną niż otrzymujących placebo zgłaszało działania niepożądane związane z leczeniem (TEAE) [43 spośród 97 chorych] vs. 26,0% [25 spośród 96 pacjentów];  $P = 0,01$ ; ; w badaniu COMPOSE-5, 105 (80,2%) spośród 131 chorych zgłaszało TEAE. Biegunka była najczęściej zgłaszanym TEAE w badaniu COMPOSE-4 (19,6% [19 spośród 97 chorych] vs. 7,3% [7 spośród 96 chorych] podczas leczenia naldemedyną vs. placebo) i COMPOSE-5 (18,3% [24 spośród 131 chorych] leczonych naldemedyną). Leczenie naldemedyną nie powodowało objawów odstawienia opioidów i nie wpływało znacząco na analgezję wywołaną opioidami. Naldemedyna podawana drogą doustną raz dziennie w dawce 0,2 mg zapewniła skuteczne leczenie OIC i była ogólnie dobrze tolerowana u chorych na nowotwory z OIC [33].

W innym doniesieniu [34] przedstawiono wyniki dotyczące drugorzędowych punktów końcowych, włączając ocenę jakości życia z podwójnie zaślepionego badania III fazy (COMPOSE-4) i otwartego badania przedłużonego (COMPOSE-5) [33, 34].

W badaniu COMPOSE-4 dorosłych chorych na nowotwory spełniających kryteria z OIC losowo przydzielono w proporcji 1 : 1 do leczenia naldemedyną podawaną drogą doustną raz dziennie w dawce 0,2 mg ( $n = 97$ ) lub placebo ( $n = 96$ ) przez okres 2 tygodni, a kontynuujący leczenie w badaniu COMPOSE-5 otrzymywali naldemedynę przez okres 12 tygodni ( $n = 131$ ). Wtórne oceny w badaniu COMPOSE-4 obejmowały proporcje chorych odpowiadających — całkowite spontaniczne wypróżnienie (CSBM, *complete SBM*), SBM lub CSBM w okresie tygodnia, i pacjenci z  $\geq 1$  SBM lub CSBM w okresie 24 godzin po pierwszej dawce. Zmiany w porównaniu z początkiem badania w częstości SBM lub CSBM na tydzień były oceniane w 1 i w 2 tygodniu. Oceniano także czas do pierwszego SBM lub CSBM po pierwszej dawce leku. W obydwu badaniach jakość życia oceniano, stosując kwestionariusze PAC-SYM i PAC-QOL.

Naldemedyna poprawiła czynność jelit w zakresie wszystkich drugorzędowych ocen skuteczności vs. placebo (wszystkie wartości  $P \leq 0,0002$ ). Szybki początek działania naldemedyny vs. placebo został dowiedziony przez medianę czasu do pierwszego SBM (4,7 godz. vs. 26,6 godz.) i CSBM (24,0 godz. vs. 218,5 godz.) po pierwszej dawce (wszystkie wartości  $P < 0,0001$ ). W badaniu COMPOSE-4 istotne różnice pomiędzy badanymi grupami chorych obserwowano w wymiarze dotyczącym stolca kwestionariusza PAC-SYM ( $P = 0,045$ ) i w wymiarze braku satysfakcji kwestionariusza PAC-QOL ( $P = 0,015$ ).

W badaniu COMPOSE-5, znaczącą poprawę w porównaniu z rozpoczęciem badania, obserwowano dla wyników ogólnej i indywidualnych wymiarów kwestionariuszy PAC-SYM i PAC-QOL. Naldemedyna zapewniła skuteczne i szybkie złagodzenie objawów OIC i poprawę QOL chorych na nowotwory z OIC [34].

W analizie *post-hoc* [35] 2 randomizowanych badań [28, 33] oceniono charakterystykę na początku badania, która mogła wpłynąć na skuteczność i bezpieczeństwo naldemedyny u chorych na nowotwory z OIC [35]. Dane chorych, którzy otrzymywali naldemedynę w dawce 0,2 mg lub placebo pozyskano z randomizowanych, kontrolowanych placebo badań faz IIb i III. Proporcje chorych odpowiadających (SBM) i pacjentów z biegunką były oceniane dla każdej z grup chorych. Dla podgrup pacjentów z lub bez uszkodzenia bariery krew–mózg, oceniano zmiany wyników w skali numerycznej natężenia bólu (NRS, *Numerical Rating Scale*) i skali klinicznej odstawienia opioidu (COWS, *Clinical Opioid Withdrawal Scale*).

Do analizy włączono 307 pacjentów (leczenie naldemedyną: 155 chorych; placebo: 152 pacjentów). Proporcja chorych odpowiadających na leczenie (SBM) wynosiła 73,5% otrzymujących naldemedynę vs. 35,5% placebo. Obserwowano istotny wzrost w proporcji odpowiadających na leczenie (SBM) naldemedyną vs. placebo 38,0% (95% CI 27,6–48,4%;  $p < 0,0001$ ). Więcej chorych w grupie odpowiadającej na leczenie naldemedyną (SBM) i chorych, u których wstąpiła biegunka, obserwowano podczas leczenia naldemedyną vs. placebo we wszystkich podgrupach. Zmiany w wynikach NRS i COWS, porównując wartości przed leczeniem, były podobne u chorych otrzymujących naldemedynę lub placebo i u pacjentów z lub bez przerzutów do mózgowia [35].

Chociaż niewystarczająco silne, aby wykryć istotne statystycznie różnice w efektach leczenia pomiędzy podgrupami chorych, badanie to wykazało, że naldemedyna wydaje się przynosić korzyści chorym na nowotwory z OIC, niezależnie od charakterystyki na wstępie badania i nie wydaje się wpływać na analgezję lub objawy odstawienia, nawet u chorych z potencjalnym uszkodzeniem bariery krew–mózg. Charakterystyka na początku badania wydaje się nie mieć wpływu na częstość występowania biegunki u chorych otrzymujących naldemedynę [35].

## Podsumowanie

OIBD i OIC stanowią częste powikłania występujące podczas długotrwałego leczenia opioidami. Każda interwencja powinna zawsze być poprzedzona dokładną oceną OIC, biorąc pod uwagę chorobę podstawową, schorzenia współistniejące i całościową ocenę chorych

z uwzględnieniem problemów niemedycznych [36]. Znaczny postęp uzyskano w zakresie terapii celowanych w leczeniu chorych z objawami OIC i OIBD, mianowicie OXN, MNTX i PAMORA przeznaczonych do podawania drogą doustną, takich jak naloksegol i naldemedyna [37–39]. Grupy Ekspertów Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej i Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej zalecają rozważanie PAMORA w leczeniu OIC [40, 41]. Aktualne dane pochodzące z badań klinicznych i przeglądów systematycznych wskazują, że naldemedyna jest skuteczną i ogólnie dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną dla chorych z OIC z bólem w przebiegu nowotworu i przewlekłym bólem nie nowotworowym, z wygodnym dawkowaniem raz na dobę drogą doustną [42, 43].

### Piśmiennictwo

1. Brock C, Olesen S, Olesen A, et al. Opioid-Induced Bowel Dysfunction. *Drugs*. 2012; 72(14): 1847–1865, doi: [10.2165/11634970-000000000-00000](https://doi.org/10.2165/11634970-000000000-00000).
2. Reimer K, Hopp M, Zenz M, et al. Meeting the challenges of opioid-induced constipation in chronic pain management - a novel approach. *Pharmacology*. 2009; 83(1): 10–17, doi: [10.1159/000165778](https://doi.org/10.1159/000165778), indexed in Pubmed: [18957874](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18957874/).
3. Olesen AE, Drewes AM. Validated tools for evaluating opioid-induced bowel dysfunction. *Adv Ther*. 2011; 28(4): 279–294, doi: [10.1007/s12325-011-0006-4](https://doi.org/10.1007/s12325-011-0006-4), indexed in Pubmed: [21437762](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21437762/).
4. Abramowitz L, Béziaud N, Caussé C, et al. Further validation of the psychometric properties of the Bowel Function Index for evaluating opioid-induced constipation (OIC). *J Med Econ*. 2013; 16(12): 1434–1441, doi: [10.3111/13696998.2013.851083](https://doi.org/10.3111/13696998.2013.851083), indexed in Pubmed: [24102611](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24102611/).
5. Marquis P, De La Loge C, Dubois D, et al. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. *Scand J Gastroenterol*. 2005; 40(5): 540–551, doi: [10.1080/00365520510012208](https://doi.org/10.1080/00365520510012208), indexed in Pubmed: [16036506](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16036506/).
6. Lewis SJ, Heaton KW. Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*. 1997; 32(9): 920–924, doi: [10.3109/00365529709011203](https://doi.org/10.3109/00365529709011203), indexed in Pubmed: [9299672](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9299672/).
7. Chojnacki J. Itopride in the treatment of kinetic disorders of gastrointestinal tract. *Gastroenterology Review*. 2011; 3: 139–145, doi: [10.5114/pg.2011.23139](https://doi.org/10.5114/pg.2011.23139).
8. Bouras EP, Camilleri M, Burton DD, et al. Prucalopride accelerates gastrointestinal and colonic transit in patients with constipation without a rectal evacuation disorder. *Gastroenterology*. 2001; 120(2): 354–360, doi: [10.1053/gast.2001.21166](https://doi.org/10.1053/gast.2001.21166), indexed in Pubmed: [11159875](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11159875/).
9. Tack J, van Outryve M, Beyens G, et al. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut*. 2009; 58(3): 357–365, doi: [10.1136/gut.2008.162404](https://doi.org/10.1136/gut.2008.162404), indexed in Pubmed: [18987031](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18987031/).
10. Thayalasekeran S, Ali H, Tsai HH. Novel therapies for constipation. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(45): 8247–8251, doi: [10.3748/wjg.v19.i45.8247](https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i45.8247), indexed in Pubmed: [24363515](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24363515/).
11. Cuppoletti J, Chakrabarti J, Tewari K, et al. Methadone but not morphine inhibits lubiprostone-stimulated Cl<sup>-</sup> currents in T84 intestinal cells and recombinant human ClC-2, but not CFTR Cl<sup>-</sup> currents. *Cell Biochem Biophys*. 2013; 66(1): 53–63, doi: [10.1007/s12013-012-9406-6](https://doi.org/10.1007/s12013-012-9406-6), indexed in Pubmed: [22918821](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22918821/).
12. Müller-Lissner S. Pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations for the current chronic constipation treatments. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2013; 9(4): 391–401, doi: [10.1517/17425255.2013.773972](https://doi.org/10.1517/17425255.2013.773972), indexed in Pubmed: [23425050](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23425050/).
13. Busby RW, Kessler MM, Bartolini WP, et al. Pharmacologic properties, metabolism, and disposition of linaclotide, a novel therapeutic peptide approved for the treatment of irritable bowel syndrome with constipation and chronic idiopathic constipation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2013; 344(1): 196–206, doi: [10.1124/jpet.112.199430](https://doi.org/10.1124/jpet.112.199430), indexed in Pubmed: [23090647](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23090647/).
14. Larkin PJ, Sykes NP, Centeno C, et al. European Consensus Group on Constipation in Palliative Care. The management of constipation in palliative care: clinical practice recommendations. *Palliat Med*. 2008; 22(7): 796–807, doi: [10.1177/0269216308096908](https://doi.org/10.1177/0269216308096908), indexed in Pubmed: [18838491](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18838491/).
15. Holzer P, Ahmedzai SH, Niederle N, et al. Opioid-induced bowel dysfunction in cancer-related pain: causes, consequences, and a novel approach for its management. *J Opioid Manag*. 2009; 5(3): 145–151, indexed in Pubmed: [19662924](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19662924/).
16. Meissner W, Schmidt U, Hartmann M, et al. Oral naloxone reverses opioid-associated constipation. *Pain*. 2000; 84(1): 105–109, doi: [10.1016/s0304-3959\(99\)00185-2](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(99)00185-2), indexed in Pubmed: [10601678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10601678/).
17. Thomas J, Karver S, Cooney GA, et al. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med*. 2008; 358(22): 2332–2343, doi: [10.1056/NEJMoa0707377](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0707377), indexed in Pubmed: [18509120](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18509120/).
18. Ford AC, Brenner DM, Schoenfeld PS. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(10): 1566–74; quiz 1575, doi: [10.1038/ajg.2013.169](https://doi.org/10.1038/ajg.2013.169), indexed in Pubmed: [23752879](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23752879/).
19. Webster L, Dhar S, Eldon M, et al. A phase 2, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study to evaluate the efficacy, safety, and tolerability of naloxegol in patients with opioid-induced constipation. *Pain*. 2013; 154(9): 1542–1550, doi: [10.1016/j.pain.2013.04.024](https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.04.024), indexed in Pubmed: [23726675](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23726675/).
20. Chey WD, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. *N Engl J Med*. 2014; 370(25): 2387–2396, doi: [10.1056/NEJMoa1310246](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310246), indexed in Pubmed: [24896818](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24896818/).
21. Blair HA. Naldemedine: A Review in Opioid-Induced Constipation. *Drugs*. 2019; 79(11): 1241–1247, doi: [10.1007/s40265-019-01160-7](https://doi.org/10.1007/s40265-019-01160-7), indexed in Pubmed: [31267482](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31267482/).
22. Kanemasa T, Koike K, Arai T, et al. Pharmacologic effects of naldemedine, a peripherally acting  $\mu$ -opioid receptor antagonist, in vitro and in vivo models of opioid-induced constipation. *Neurogastroenterol Motil*. 2019; 31(5): e13563, doi: [10.1111/nmo.13563](https://doi.org/10.1111/nmo.13563), indexed in Pubmed: [30821019](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30821019/).
23. Watari R, Matsuda A, Ohnishi S, et al. Minimal contribution of P-gp on the low brain distribution of naldemedine, a peripherally acting  $\mu$ -opioid receptor antagonist. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2019; 34(2): 126–133, doi: [10.1016/j.dmpk.2018.12.002](https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2018.12.002), indexed in Pubmed: [30770183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30770183/).
24. Kubota R, Fukumura K, Wajima T. Population Pharmacokinetics and Exposure-Response Relationships of Naldemedine. *Pharm Res*. 2018; 35(11): 225, doi: [10.1007/s11095-018-2501-7](https://doi.org/10.1007/s11095-018-2501-7), indexed in Pubmed: [30280262](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30280262/).

25. 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](https://doi.org/10.1002/cpdd.690), indexed in Pubmed: [30977959](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30977959/).
26. Rizmoic. Summary of Product Characteristics. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rizmoic-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rizmoic-epar-product-information_en.pdf) (6.09.2019).
27. Webster LR, Yamada T, Arjona Ferreira JC. A Phase 2b, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients with Chronic Noncancer Pain. *Pain Med.* 2017; 18(12): 2350–2360, doi: [10.1093/pm/pnw325](https://doi.org/10.1093/pm/pnw325), indexed in Pubmed: [28371937](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28371937/).
28. Katakami N, Oda K, Tauchi K, et al. Phase IIb, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Naldemedine for the Treatment of Opioid-Induced Constipation in Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(17): 1921–1928, doi: [10.1200/JCO.2016.70.8453](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.8453), indexed in Pubmed: [28445097](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28445097/).
29. 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(8): 555–564, doi: [10.1016/S2468-1253\(17\)30105-X](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(17)30105-X), indexed in Pubmed: [28576452](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28576452/).
30. Webster LR, Nalamachu S, Morlion B, et al. Long-term use of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Pain.* 2018; 159(5): 987–994, doi: [10.1097/j.pain.0000000000001174](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001174), indexed in Pubmed: [29419653](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29419653/).
31. Saito Y, Yokota T, Arai M, et al. Naldemedine in Japanese patients with opioid-induced constipation and chronic noncancer pain: open-label Phase III studies. *J Pain Res.* 2019; 12: 127–138, doi: [10.2147/JPR.S175900](https://doi.org/10.2147/JPR.S175900), indexed in Pubmed: [30613161](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30613161/).
32. Wild J, Yamada T, Arjona Ferreira JC, et al. Onset of action of naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in patients with chronic noncancer pain: results from 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 trials. *Pain.* 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1097/j.pain.0000000000001629](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001629), indexed in Pubmed: [31145214](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31145214/).
33. Katakami N, Harada T, Murata T, et al. Randomized Phase III and Extension Studies of Naldemedine in Patients With Opioid-Induced Constipation and Cancer. *J Clin Oncol.* 2017; 35(34): 3859–3866, doi: [10.1200/JCO.2017.73.0853](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.73.0853), indexed in Pubmed: [28968171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28968171/).
34. Katakami N, Harada T, Murata T, et al. Randomized phase 3 and extension studies. Efficacy and impacts on quality of life of naldemedine in subjects with opioid-induced constipation and cancer. *Ann Oncol.* 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1093/annonc/mdy118](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy118), indexed in Pubmed: [29912271](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29912271/).
35. 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 randomised controlled studies. *ESMO Open.* 2019; 4(4): e000527, doi: [10.1136/esmoopen-2019-000527](https://doi.org/10.1136/esmoopen-2019-000527), indexed in Pubmed: [31423335](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31423335/).
36. Leppert W. Emerging therapies for patients with symptoms of opioid-induced bowel dysfunction. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 2215–2231, doi: [10.2147/DDDT.S32684](https://doi.org/10.2147/DDDT.S32684), indexed in Pubmed: [25931815](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25931815/).
37. Leppert W, Woron J. The role of naloxegol in the management of opioid-induced bowel dysfunction. *Therap Adv Gastroenterol.* 2016; 9(5): 736–746, doi: [10.1177/1756283X16648869](https://doi.org/10.1177/1756283X16648869), indexed in Pubmed: [27582887](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27582887/).
38. Stern EK, Brenner DM. Spotlight on naldemedine in the treatment of opioid-induced constipation in adult patients with chronic noncancer pain: design, development, and place in therapy. *J Pain Res.* 2018; 11: 195–199, doi: [10.2147/JPR.S141322](https://doi.org/10.2147/JPR.S141322), indexed in Pubmed: [29391826](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29391826/).
39. Dzierżanowski T. The role of peripherally acting mu-opioid receptor antagonists (PAMORA) in the treatment of constipation in palliative care. *Palliative Medicine.* 2019; 11(2): 51–57, doi: [10.5114/pm.2019.86528](https://doi.org/10.5114/pm.2019.86528).
40. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpio D, et al. ESMO Guidelines Committee. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018; 29(Suppl 4): iv111–iv125, doi: [10.1093/annonc/mdy148](https://doi.org/10.1093/annonc/mdy148), indexed in Pubmed: [30016389](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30016389/).
41. Leppert W, Dzierżanowski T, Stachowiak A, et al. Constipation in cancer patients – the management recommendations of the Expert Group of the Polish Association for Palliative Medicine. *Med Paliat.* 2014; 6: 1–10.
42. Luthra P, Burr NE, Brenner DM, et al. Efficacy of pharmacological therapies for the treatment of opioid-induced constipation: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2018 [Epub ahead of print], doi: [10.1136/gutjnl-2018-316001](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-316001), indexed in Pubmed: [29730600](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29730600/).
43. Esmadi M, Ahmad D, Hewlett A. Efficacy of naldemedine for the treatment of opioid-induced constipation: A meta-analysis. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2019; 28(1): 41–46, doi: [10.15403/jgld.2014.1121.281.any](https://doi.org/10.15403/jgld.2014.1121.281.any), indexed in Pubmed: [30851171](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30851171/).