

Z ZDRAVILI POVZROČENE TEŽAVE PREBAVNE CEVI

DRUG-INDUCED GASTROINTESTINAL DISORDERS

AVTORICA / AUTHOR:

Sara Korošec, mag. farm., spec.

*Zasavske lekarnе Trbovlje, Lekarna Trbovlje,
Rudarska cesta 12, 1420 Trbovlje*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: sara.korosec@zasavske-lekarne.si



1 UVOD

Težave prebavne cevi (GIT), povzročene z zdravili, predstavljajo pogosto in klinično pomembno področje v farmakoterapiji. Zaradi široke uporabe zdravil, ki vplivajo na GIT, in polifarmakoterapije so neželeni učinki na GIT med najpogostejšimi razlogi za zmanjšano sodelovanje pri zdravljenju, prilagoditve zdravljenja ali celo hospitalizacije (1). Starostniki z več kroničnimi boleznimi in hkratno uporabo

POVZETEK

Težave prebavne cevi, ki jih povzročajo zdravila, so pogost in dostikrat spregledan pojav v klinični praksi. Pojavljajo se v različnih oblikah, od blage slabosti do hudih zapletov, kot so ulkusi in črevesne razjede. Marsikdaj gre za pričakovane farmakološke učinke zdravil, kot sta z opiodi povzročeno zaprtje ali diareja pri uporabi metformina. Še posebej ranljivi so starostniki in bolniki v paliativni oskrbi, kjer polifarmacija, spremenjena farmakokinetika ter oslABLJENO jetrno in ledvično delovanje povečujejo tveganje za neželene učinke zdravil. V prispevku so predstavljeni najpogostejši povzročitelji prebavnih neželenih učinkov.

KLJUČNE BESEDE:

diareja, neželeni učinki zdravil, prebavna cev, zaprtje

ABSTRACT

Gastrointestinal adverse effects induced by medications are a common and often overlooked phenomenon in clinical practice. They can manifest in various forms, ranging from mild nausea to severe complications such as ulcers and intestinal lesions. These effects frequently reflect the expected pharmacological actions of the drugs, such as opioid-induced constipation or metformin-associated diarrhea. Older adults and patients receiving palliative care are particularly vulnerable, as polypharmacy, altered pharmacokinetics, and impaired hepatic and renal function increase the risk of adverse events. This article reviews the most frequent culprits of drug-induced gastrointestinal adverse effects.

KEY WORDS:

adverse drug reactions, constipation, diarrhea, gastrointestinal tract

več zdravil so izjemno dovzetni za neželene učinke zdravil (NUZ). Pogosti in bolj poznani so neželeni učinki nekaterih zdravil, kot so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAR), medtem ko so negativni vplivi drugih široko predpisovanih učinkovin, kot so antipsihotiki, antidepresivi in antihipertenzivi, še vedno premalo raziskani ter marsikdaj spregledani v klinični praksi (1).

Pri izdaji zdravil, v ambulantni farmacevta svetovalca ter pri izvajanju storitve Pregled uporabe zdravil se farmacevti

ALI STE VEDELI?

- Memantin, antagonist receptorjev za NMDA, ima v primerjavi z zaviralci acetilholinesteraze ugodnejši profil glede gastrointestinalnih neželenih učinkov, pri čemer so hujši prebavni zapleti redki in so pogosto povezani s sočasno uporabo drugih zdravil.
- Nedihidropiridinski zaviralci kalcijevih kanalov, kot sta verapamil in diltiazem, lahko povzročajo zaprtje, medtem ko so gastrointestinalne krvavitve pri tej skupini zdravil redke.
- Pri SSRI je pojavnost gastrointestinalnih neželenih učinkov, kot sta slabost in diareja, pomembno višja kot pri placebo, kar je pomembno za spremljanje bolnikov na začetku zdravljenja.

pogosto srečujemo z bolniki, ki zaradi zdravljenja z zdravili občutijo simptome, kot so slabost, bruhanje, zaprtje, diareja, dispepsija in refluks. Ti simptomi vplivajo ne le na kakovost življenja, temveč lahko vodijo tudi k prekinitvi terapije, s čimer se zmanjša učinkovitost zdravljenja. Vloga farmacevta je ključna pri prepoznavanju možnih vzrokov za gastrointestinalne težave, oceni tveganja glede na bolnikovo celotno terapijo in pridružene bolezni, svetovanju glede ukrepov za preprečevanje, obvladovanju NUZ ter sodelovanju z zdravniki pri optimizaciji zdravljenja z zdravili.

2 OPIOIDI

Zaprtje je najbolj pogost NUZ zdravljenja z opioidi. Drugi NUZ opioidov so tudi slabost, bruhanje, abdominalno nelagodje in suha usta, vendar so ti praviloma prehodni, le na zaprtje se toleranca ne razvije. Brez ustreznega lajšanja lahko zaprtje postane hujši simptom kot sama bolečina (2–4). Bolniku zaprtje povzroča fizično neugodje in dodatno bolečino, zato ga je pomembno preprečevati in zdraviti. Do zaprtja pri uporabi opioidov pride zaradi vezave opioidov na periferne μ -opioidne receptorje v prebavni cevi, kar zavira peristaltiko črevesja, izločanje tekočin in zmanjšuje občutljivost na raztezanje (2–4). Posebej ogroženi so starejši, onkološki in polimorbidni bolniki (2). V osnovnem farmakološkem pristopu k zdravljenju se priporočajo osmotska odvajala, pri čemer se kot prva izbira uveljavlja makrogol zaradi večje učinkovitosti in boljše prenosljivosti v primerjavi z laktulozo. Dodatek stimulativnih odvajal je

potreben pri bolnikih, pri katerih z makrogolom ali laktulozo ne dosežemo uspeha (2–4). V primeru neučinkovitosti osnovnega zdravljenja se lahko uvedejo periferno delujoči antagonisti μ -opioidnih receptorjev (3). V Evropi imajo dovoljenje za promet trije: naloksegol, metilnaltrekson in naldemedin, vsi z dokazi iz randomiziranih kliničnih raziskav, ki potrjujejo povečanje števila spontanega odvajanja in izboljšanje kakovosti življenja brez pomembnih NUZ (2–5). Nalokson pa se pogosto uporablja v kombiniranih zdravilih. Pomembno je vedeti, da opioidi lahko povzročajo zaprtje že pri uporabi majhnih odmerkov, tudi tistih, ki bolniku ne zadoščajo za lajšanje bolečine. Večina bolnikov, ki jemlje opioide (85 %), ima zaprtje in potrebuje odvajala (4, 5). Za transdermalne opioide (fentanil, buprenorfin) so raziskave pokazale, da povzročajo manj zaprtja kot morfin (6), saj je sistemska koncentracija nižja in običajno bolj stabilna, prav tako ne pride neposredno do lokalnega delovanja v črevesju kot pri peroralnih oblikah. Tudi pri opioidih z dvojnimi delovanjem (metadon, tapentadol) je učinek na opioidne receptorje manjši, zato so manj izraziti tudi neželeni učinki, ki so s tem povezani. Če izbrani opioid bolniku povzroča močno zaprtje, je potrebno razmisliti o zamenjavi opioida ali dodatku antagonista μ -opioidnih receptorjev (4). Tramadol je neselektivni čisti agonist opioidnih receptorjev in zaviralec ponovnega privzema noradrenalina in serotonina. Presnavlja se s citokromom P450 2D6 do potentnejšega aktivnega metabolita (3). Tramadol zmanjša peristaltiko prebavne cevi kar pogosto vodi v zaprtje. Zaprtje pri uporabi tramadola lahko prizadene do 46 % bolnikov, pri čemer so posebej ogroženi starejši, ki zaradi resnosti simptomov včasih prenehajo z zdravljenjem (7, 8).

3 NESTEROIDNA PROTIVNETNA ZDRAVILA IN ANTIAGREGACIJSKA ZDRAVILA

Med najpogostejše predpisanimi analgetiki so NSAR, katerih uporaba je pogosto povezana s pomembnimi gastrointestinalnimi tveganji (9, 10). Antiagregacijske učinkovine so vzrok 14,5 % vseh krvavitev iz zgornjih prebavil (9, 11). Neželeni učinki NSAR in antiagregacijskih učinkovin so odvisni od vrste učinkovine, odmerka, trajanja zdravljenja ter značilnosti bolnika, vključno s sočasno uporabo glukokortikoidov, drugih antiagregacijskih in antikoagulacijskih učinkovin, okužbo s *Helicobacter pylori* in pridruženimi boleznimi (9). Težave GIT se pojavijo pri



20–40 % bolnikov, ki prejemajo NSAR ali acetilsalicilno kislino (ASK), pri čemer 5–15 % bolnikov zaradi težav preneha z zdravljenjem. Selektivni zaviralci COX-2, npr. celekoksib, povzročajo manj poškodb prebavil v primerjavi z neselektivnimi NSAR, četudi so slednji kombinirani z zaviralci protonске črpalke (ZPČ) (9). Dispepsijo, erozije in razjede želodca ter dvanajstnika zaradi NSAR zdravimo s standardnimi peroralnimi odmerki ZPČ. Ob ulkusnih krvavitvah se po uspešni zaustavitvi krvavitve uporabljajo ZPČ v neprekinjeni tridnevni infuziji, nato 4 do 8 tednov peroralno v standardnih odmerkih (9).

Antiagregacijske učinkovine, med katerimi ima pomembno vlogo ASK, so odgovorne za pomemben delež krvavitev iz zgornjega GIT, tveganje pa je še večje ob dvotirni antiagregacijski terapiji. Tveganje za krvavitev je pri bolnikih, ki prejemajo ASK, 2-krat večje kot pri bolnikih brez terapije z ASK in tudi večje kot pri bolnikih na terapiji s klopidogetrelom (9, 10). V primerjavi z ASK ima klopidogetrel manj gastrointestinalnih NUZ, vendar je njegova uporaba lahko povezana z diarejo in kožnimi izpuščaji. Sočasna uporaba ASK in klopidogetrela je učinkovitejša pri preprečevanju aterotrombotičnih zapletov, a pomembno poveča tveganje za krvavitve, zlasti v prebavilih (9, 10, 11). Razvoj novejših zaviralcev receptorja P2Y₁₂, kot sta prasugrel in tikagrelor, je prinesel hitrejšo in učinkovitejšo inhibicijo trombocitov v primerjavi s klopidogetrelom. Klinične raziskave kažejo, da je njihova uporaba povezana z večjim tveganjem za krvavitve, pri čemer nekateri podatki nakazujejo večje tveganje v primerjavi s klopidogetrelom, medtem ko druge raziskave teh razlik niso potrdile. Kljub temu se v klinični praksi prasugrel in tikagrelor pogosteje uporabljata pri mlajših bolnikih z manj pridruženimi boleznimi, saj je tveganje za krvavitve pri starejših in bolnikih z več komorbidnostmi ocenjeno za preveliko (9, 11).

4 METFORMIN

Metformin je zdravilo prvega izbora in tudi najbolj pogosto predpisano zdravilo pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 (12). Ima dokazano učinkovitost, majhno tveganje za hipoglikemijo in ugoden vpliv na telesno težo (13, 14). Približno 10–15 % oseb s sladkorno boleznijo poroča o gastrointestinalnih NUZ, kot so napenjanje, diareja, krči, slabost in bruhanje. Metformin povzroča gastrointestinalne NUZ predvsem ob začetku zdravljenja in ob titraciji na

višje odmerke, zlasti če je ta prehitra (12–14). Postopno uvajanje terapije je zato ključno za njihovo preprečevanje (12). Ti učinki so praviloma blagi in prehodni, pogostejši pa so pri oblikah s takojšnjim sproščanjem (angl. *immediate release*; IR) v primerjavi s podaljšanim sproščanjem (angl. *extended release*; ER) (12, 15). Glavna razlika med farmaceutskima oblikama metformina IR in ER je v farmakokinetiki in prenašanju. Oblika IR povzroča hitrejši dvig plazemske koncentracije zdravila, kar je povezano z večjo pogostostjo gastrointestinalnih NUZ (12–15). Nasprotno pa oblika ER omogoča enakomernejše sproščanje učinkovine. V kliničnih študijah je bila pojavnost diareje pri obliki IR 15,6 %, pri ER pa zgolj 3,3 % (14, 15). Poleg tega oblika ER omogoča enkrat dnevno odmerjanje, kar poveča sodelovanje pri zdravljenju z zdravili (14). Oblika IR se običajno predpisuje v odmerkih 500 mg dvakrat dnevno z možnim povečevanjem do 2550 mg dnevno, medtem ko se ER začne s 500 mg enkrat dnevno in titrira do največ 2000 mg/dan, praviloma ob večernem obroku (13, 14). V Evropski uniji je maksimalni dnevni odmerek metformina 3000 mg, čeprav imajo odmerki nad 2000 mg navadno majhno dodatno učinkovitost in se slabše prenašajo (12). Slovenske smernice priporočajo, da se lahko v primeru odsotnosti gastrointestinalnih NUZ po 5–7 dneh začetni odmerek poveča s 500 mg 1-krat dnevno na 500 mg ali 850 mg 2-krat dnevno. V primeru NUZ se odmerek zmanjša, po prenehanju težav pa se lahko še enkrat poskusi s povečanjem odmerka (12). Pri bolnikih z gastrointestinalnimi težavami je priporočljiv prehod na obliko ER, saj ta ohranja primerljiv glikemični nadzor ob pomembno boljšem profilu NUZ (16). Kot je bilo zgoraj zapisano, metformin običajno povzroča prehodno diarejo; redkeje pa se lahko pojavijo tudi kasnejši NUZ po več letih uporabe. Subramaniam et al. (2021) so poročali o primerih kronične diareje in izgubi telesne teže pri bolnikih po več letih zdravljenja z metforminom, kar poudarja možnost tudi kasnejšega nastanka gastrointestinalnih težav (17).

5 AGONISTI RECEPTORJEV GLUKAGONU PODOBNEGA PEPTIDA 1

Agonisti receptorjev glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1) predstavljajo učinkovito in uveljavljeno terapevtsko možnost za bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, saj poleg izboljšanja glikemične urejenosti dokazano ugodno

vplivajo tudi na srčno-žilni sistem (18). Njihova uporaba je pogosto omejena zaradi gastrointestinalnih NUZ, ki sodijo med najpogostejše opažene zaplete zdravljenja. Najpogostejši NUZ vključujejo slabost, bruhanje, drisko, zaprtje, bolečine v trebuhu in dispepsijo. Praviloma so prehodni in se najpogostejše pojavijo na začetku zdravljenja, kar je delno posledica upočasnjene peristaltike, predvsem praznjenja želodca (18). Učinek je izrazitejši pri kratkodelujočih agonistih GLP-1 (eksenatid, liksizenatid), ki pomembneje upočasnijo praznjenje želodca in so zato pogostejše povezani s slabostjo in bruhanjem v primerjavi z dolgodelujočimi učinkovinami (liraglutid, dulaglutid, semaglutid) (18–21). Za uspešnost zdravljenja je ključno ustrezno obvladovanje gastrointestinalnih NUZ, saj so ti eden najpogostejših razlogov za začasno ali trajno prekinitev zdravljenja. Podatki iz kliničnih raziskav kažejo, da je do prekinitve zdravljenja zaradi gastrointestinalnih NUZ prišlo pri največ 12 % bolnikov (v primerjavi z ~2 % pri placebo), trajne prekinitve pa so bile zabeležene pri 1,6–6,0 % bolnikov (v primerjavi z < 1 % pri placebo) (21). V realnem okolju se vztrajnost zdravljenja giblje med 40 in 60 % po 180 dneh ter med 34 in 67 % po 360 dneh, pri čemer tedensko aplicirani agonisti GLP-1 dosegajo boljše sodelovanje kot dnevno aplicirani (21). Postopna titracija odmerka je priporočena pri vseh agonistih GLP-1, saj se s tem izboljša gastrointestinalna prenosljivost in zmanjša se verjetnost prekinitve zdravljenja (18–22). Poleg tega ima pomembno vlogo ustrezno svetovanje bolnikom: priporočljivo je uživanje manjših obrokov, počasno prehranjevanje ter izogibanje mastnim in težko prebavljivim živilom, kar zmanjšuje draženje prebavil in izboljšuje toleranco zdravljenja (20). S kombinacijo teh ukrepov je mogoče povečati sodelovanje, izboljšati kakovost življenja bolnikov in dolgoročno uspešnost terapije.

6 SELEKTIVNI ZAVIRALCI PONOVNEGA PRIVZEMA SEROTONINA

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI) so zdravila izbora za zdravljenje depresije, vendar se med njihovo uporabo pogosto pojavijo gastrointestinalni NUZ. Najpogostejša sta slabost in diareja, ki nastaneta predvsem zaradi povečane izpostavljenosti serotoninu v prebavilih in stimulacije serotoninskih receptorjev (23, 24). Posamezni SSRI imajo različne gastrointestinalne NUZ.

Fluoksetin lahko povzroča diarejo in slabost, vendar so opazili tudi potencialno izboljšanje zaprtja (23, 24). Escitalopram je povezan s pojavom slabosti pri približno 42,5 % bolnikov, tudi uporaba citaloprama začasno zmanjša peristaltiko želodca in lahko povzroča slabost. Paroksetin pogosto povzroča zaprtje zaradi upočasnitve prehoda hrane skozi zgornji GIT, medtem ko sertralin redkeje povzroča zaprtje, a pogostejše vodi v slabost in diarejo (23, 24). Meta-analiza je pokazala, da je pojavnost gastrointestinalnih NUZ pri vseh petih ocenjenih SSRI – fluoksetin, escitalopram, citalopram, paroksetin in sertralin – znatno višja kot pri placebo (24). Escitalopram je imel nižjo pojavnost NUZ kot paroksetin, pri drugih primerjavah pa razlike niso bile statistično značilne (24).

7 ANTIPSIHOTIKI

Antipsihotiki, še posebej klopazipin, so pogosto povezani z različnimi gastrointestinalnimi NUZ, ki lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja bolnikov in zahtevajo ustrezno klinično spremljanje (25, 26). Med najpogostejše gastrointestinalne NUZ spadajo zaprtje, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, napihnjenost in, redkeje, diareja. Klopazipin je posebej znan po tem, da lahko povzroči hudo zaprtje, ki v redkih primerih vodi do ileusa ali perforacije črevesja, zato je natančno spremljanje nujno (25). Olanzapin prav tako povečuje tveganje za zaprtje in slabost, medtem ko risperidon, aripiprazol in kvetiapin povzročajo gastrointestinalne NUZ v manjšem obsegu (25, 26). Pomemben patofiziološki dejavnik pri nastanku gastrointestinalnih težav so antiholinergični učinki antipsihotikov. Ti vključujejo zmanjšano izločanje sline, kar se odraža v suhih ustih, zmanjšano peristaltiko črevesja z nastankom zaprtja, zaviranje akomodacije vida z zamagljenim vidom, povečanje zenice in tahikardijo (25). V primeru pojava gastrointestinalnih NUZ je zmanjšanje odmerka antipsihotika lahko primarna strategija za obvladovanje antiholinergičnih NUZ, zamenjava zdravila za tistega z manj izrazitim antiholinergičnim vplivom pa je prav tako učinkovita, odvisno seveda od klinične slike bolnika (25, 26). Posebej pri zaprtju, ki je pogosto pri klopazipinu, sta preprečevanje in zgodnje prepoznavanje ključnega pomena. Priporočene strategije vključujejo zadostno hidracijo ter uporabo osmotskih odvajal, kot je laktuloza ali stimulativnih odvajal, kot sta sena in bisakodil



(25, 26). Tveganje za gastrointestinalne NUZ je večje pri starejših bolnikih, bolnikih s predhodnimi gastrointestinalnimi motnjami ter pri tistih, ki so sočasno prejemajo druga zdravila, kot so opiodi ali dodatni antiholinergiki (25, 26). Natančno spremljanje, prilagajanje odmerka in ustrezna podpora prebavi so zato ključni za varno uporabo antipsihotikov (26).

8 ANTIDEMENTIVI

Zaviralci acetilholinesteraze (AChEI), kot so donepezil, rivastigmin in galantamin, so standardna zdravila za zdravljenje Alzheimerjeve demence, vendar se med njihovo uporabo pogosto pojavljajo gastrointestinalni NUZ (27, 28). Peroralna uporaba AChEI povečuje izločanje želodčne kisline in pospešuje peristaltiko, kar lahko privede do slabosti, bruhanja, diareje, bolečin v trebuhu, zmanjšane apetita ter, redkeje, gastrointestinalnih razjed in krvavitev. Tveganje za gastrointestinalne NUZ je še posebej izrazito pri sočasni uporabi AChEI in NSAR ter pri hitri titraciji odmerka zdravila (27, 28). Rivastigmin je primeren za starejše bolnike, ki so izpostavljeni polifarmaciji, saj je tveganje za farmakokinetične interakcije z encimi citokromi P450 manjše. Pri bolnikih, ki zaradi gastrointestinalnih NUZ ne prenašajo peroralne oblike, se priporoča uporaba transdermalnih obližev rivastigmina, ki se uporabljajo enkrat dnevno in jih je mogoče titrirati od 4,6 mg do 13,3 mg/24 h. Pri uporabi AChEI je ključnega pomena previdna titracija odmerka, spremljanje gastrointestinalnih NUZ in upoštevanje možnih interakcij z drugimi zdravili. Poznavanje farmakokinetičnega in farmakodinamskega profila posameznega zdravila omogoča zmanjšanje tveganja za gastrointestinalne NUZ in optimizacijo terapije pri bolnikih z demenco (27, 28).

Memantin je antagonist receptorjev za N-metil-D-aspartat (NMDA), ki se uporablja pri zdravljenju zmerne do hude Alzheimerjeve bolezni. V primerjavi z AChEI ima memantin ugodnejši profil varnosti glede gastrointestinalnih NUZ. Najpogostejši NUZ memantina vključujejo omotico, glavobol, zmedenost in zaprtje. Gastrointestinalni NUZ, kot so diareja, zaprtje, bolečine v trebuhu, slabost in bruhanje, se pojavljajo redkeje kot pri AChEI (29). Hujši prebavni zapleti, kot so pankreatitis ali gastrointestinalne krvavitve, so redki in so pogosto povezani s sočasno uporabo drugih zdravil, vključno z AChEI (29).

9 ANTIHIPERTENZIVI

Antihipertenzivna zdravila so osnova zdravljenja arterijske hipertenzije, pri tem pa je pomembno upoštevati njihov vpliv na GIT. Med zaviralci kalcijevih kanalov ločimo dihidropiridine, npr. amlodipin, nifedipin, in nedihidropiridine, npr. verapamil, diltiazem, ki se razlikujejo po NUZ. Dihidropiridini povzročajo predvsem periferne edeme, nedihidropiridini pa zaprtje, medtem ko so gastrointestinalne krvavitve redke pri obeh (30–32). Tudi zaviralci angiotenzin konvertaze se običajno dobro prenašajo. Pri njih je klasičen NUZ angioedem, redkejši je visceralni angioedem, ki lahko vključuje tudi tanko črevo in povzroča nespecifične simptome, kot so bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje in diareja, ter posnema akutni abdomen (30–32).

10 SKLEP

Farmacevt ima ključno vlogo pri prepoznavanju, ocenjevanju in obvladovanju gastrointestinalnih NUZ. Simptomi, kot so slabost, bruhanje, diareja, zaprtje, dispepsija in gastrointestinalne krvavitve, lahko pomembno vplivajo na kakovost življenja bolnikov ter njihovo sodelovanje pri zdravljenju z zdravili. Čeprav so gastrointestinalni NUZ najpogostejše povezani z opiodi in NSAR, jih ne smemo spregledati tudi pri zdravljenju sladkorne bolezni, arterijske hipertenzije, psihiatričnih bolezni in demence.

11 LITERATURA

1. Philpott HL, Nandurkar S, Lubel J, Gibson PR. Drug-induced gastrointestinal disorders. *Frontline Gastroenterology*. 2014;5(1):49-57.
2. Squeo F, Celiberto F, Ierardi E, et al. Opioid-induced constipation: old and new concepts in diagnosis and treatment. *J Neurogastroenterol Motil*. 2024;30(2):131-142.
3. Tavčar P. (2024). Farmakološko obvladovanje bolečine v paliativni oskrbi. *Farm Vestn*, 75, 300-306.
4. Lahajnar S, Logonder M. Z opiodi povzročeno zaprtje: pogostnost in zdravljenje. *Onkološki inštitut Ljubljana. Onkologija*. 2009;1(09):24-28.

5. Chey WD, Webster L, Sostek M, et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with non-cancer pain. *N Engl J Med*. 2014; 370:2387-2396.
6. Wirz S, Wartenberg HC, Nadstawek J. Reduced constipation in cancer patients with transdermal fentanyl compared with oral morphine. *Eur J Pain*. 2008; 12(4):510-7.
7. Drugs.com. Does tramadol cause constipation? [Internet]. *Drugs.com*; 2024 [cited 2025 6 20]. Available from: <https://www.drugs.com/medical-answers/tramadol-constipation-3554202/>
8. Larsen IM, Okdahl T, Mark EB, Frøkjær JB, Drewes AM. The influence of tramadol on bowel function: A randomised, placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol*. 2024; First published: 21 August 2024. doi:10.1111/bcpt.14067.
9. Štabuc B, Tepeš B, Skok P, Vujasinović M, Blinc A, Čerček M, et al. Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila. *Zdrav Vestn*, januar 2015, letnik 84, 3-15.
10. Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: Benefits versus risks. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29(5):481-96.
11. Bebars AE, Alhazmi AA, Aldajan MY, Alhujeri NA, Alhaidari RM. Gastrointestinal side effects of antiplatelet drugs (aspirin and clopidogrel) in Medina, Saudi Arabia. *Int J Med Dev Ctries*. 2021;5(1):210-216.
12. Janež A. Zdravljenje hiperglikemije z zdravlili. [Internet].; 2022 [cited 2025 8 2]. Available from: <https://endodiab.si/priporocila/diabetologija/smernice-za-vodenje-sladkorne-bolezni/>
13. McCreight LJ, Bailey CJ, Pearson ER. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia*. 2016;59(3):426-435.
14. Gong L, Goswami S, Giacomini KM, Altman RB, Klein TE. Metformin pathways: pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Pharmacogenet Genomics*. 2012;22(11):820-827.
15. Blonde L, Dailey GE, Jabbour SA, Reasner CA, Mills DJ. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(4):763-768.
16. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline [NG28]. [Internet]. Published 2 Dec 2015, last updated 29 Jun 2022 [cited 2025 8 25]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng28> (pridobljeno 25. 8. 2025).
17. Subramaniam K, Joseph MP, Babu LA. A common drug causing a common side effect at an uncommon time: metformin-induced chronic diarrhea and weight loss after years of treatment. *Clin Diabetes*. 2021;39(2):237-239.
18. Smits MM, van Raalte DH. Safety of semaglutide. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12:645563
19. Davies M, et al. Efficacy and safety of oral semaglutide versus subcutaneous semaglutide: a phase 2 randomized trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(6):501-511.
20. Liu L, Chen J, Wang L, Chen C, Chen L. Association between different GLP-1 receptor agonists and gastrointestinal adverse reactions: a real-world disproportionality study based on FDA adverse event reporting system database. *Front Endocrinol*. 2022; 13:1043789.
21. Aroda VR, et al. Gastrointestinal adverse events with GLP-1 receptor agonists: a clinical review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022; 15:2093-2106.
22. Wilding JPH, et al. Weight loss with liraglutide 3.0 mg in adults with obesity: correlation with nausea and vomiting. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(6):807-813.
23. Oliva V, Lippi M, Paci R, Del Fabro L, Delvecchio G, Brambilla P, et al. Gastrointestinal side effects associated with antidepressant treatments in patients with major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2021; 109:110266.
24. Wang Z, Li H, Kang Y, Liu Y, Shan L, Wang F. Risks of digestive system side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors in patients with depression: A network meta-analysis. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2022;18:799-812.
25. Zheng W, et al. Impact of antipsychotics on gut microbiota and gastrointestinal health. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021;238(7):2031-2047.
26. De Hert M, Detraux J, van Winkel R, Yu W, Correll CU. Metabolic and gastrointestinal adverse effects of antipsychotics: mechanisms, incidence and management. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):618-630.
27. Imai H, Hirai T, Kumazawa R, Nakagawa S, Yonezawa A, Matsubara K, et al. Adverse drug reactions of acetylcholinesterase inhibitors in older people living with dementia: a comprehensive literature review. *Ther Clin Risk Manag*. 2020; 16:1133-1148.
28. Imai H, Hirai T, Kumazawa R, Nakagawa S, Yonezawa A, Matsubara K, et al. Prevalence of and risk factors for adverse events in Alzheimer's patients receiving anti-dementia drugs in at-home care. *PLoS One*. 2020;15(4).
29. Kuns B, Rosani A, Patel P, Varghese D. Memantine. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2025 8 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500025/>
30. Campbell T, Mendez J, Tyring S, Shehan JM. ACE inhibitor-induced angioedema of the bowel. *Case Rep Med*. 2010; 2010:971723.
31. Tarchouli M, et al. ACE inhibitor-induced small bowel angioedema, mimicking an acute abdomen. *J Surg Case Rep*. 2020;10.
32. Du XL, Simpson LM, Tandy BC, Bettencourt JL, Davis BR. Risk of hospitalized and non-hospitalized gastrointestinal bleeding in ALLHAT trial participants receiving diuretic, ACE-inhibitor, or calcium-channel blocker. *PLoS One*. 2021;16(11).