

# Metilnaltreksonijev bromid

## ново тарчно zdravilo, njegov pomen v paliativni oskrbi

Jožica Červak

### Uvod

Kljub velikemu napredku pri obravnavanju raka in novim možnostim zdravljenja je bolezen skoraj pri polovici bolnikov še vedno neozdravljiva (1). Z napredovanjem bolezni postane antitumorsko zdravljenje neučinkovito. Taki bolniki potrebujejo v preostalem času življenja paliativno oskrbo (2). To pomeni, da jim omogočimo obvladovanje bolečine in drugih simptomov bolezni, nego in psihosocialno podporo.

Ko rak napreduje, povzroča vedno več simptomov, ki se glede na neobvladljivost bolezni večajo, so bolj raznoliki, zapleteni in težji. Simptomi so v medsebojni odvisnosti, npr. bolečina, zaprtje in zdravljenje z opioidi.

Bolečina je pri bolnikih z rakom eden najpogostejših simptomov, pojavi se pri približno eni četrtini bolnikov z novo diagnosticirano rakavo boleznijo in pri treh četrtinah bolnikov z napredovalo boleznijo (3).

Opioidi so najučinkovitejši analgetiki. Opioidni analgetiki so vsa zdravila, ki imajo morfinom podobno delovanje na morfinskih receptorjih. Delimo jih na srednje močne in močne opioide (morfin, metadon, fentanil, hidromorfon, oksikodon in buprenorfin).

Uporabnost opioidov pa zmanjšujejo neželeni učinki; najpogostejši in zelo težko obvladljiv neželeni učinek je zaprtje.

### Zaprtje

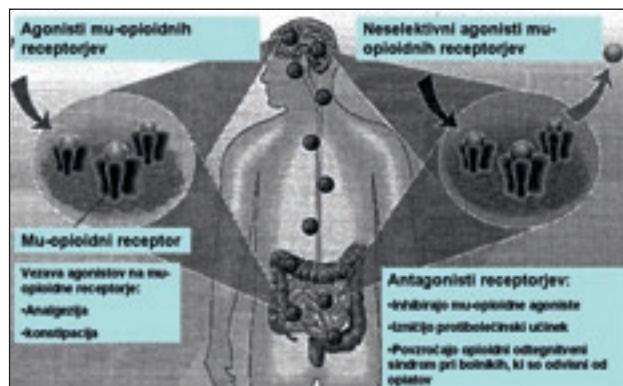
O zaprtju običajno govorimo, ko so manj kot tri defekacije na teden. Prizadene skoraj večino bolnikov na opioidih (90 %) in lahko postane kljub redni in ustrezni uporabi standardnih odvajal bolj nadležen problem kot bolečina. Neobvladljivo zaprtje preprečuje uspešno vodenje bolečine in uporabo ustreznega odmerka opiatov. Pri približno polovici bolnikov, ki se zdravijo z opioidi, je zaprtje neobvladljiv neželeni učinek, ki poslabšuje kakovost življenja, je vzrok trpljenja in resnih zapletov, vodi v slabost, bruhanje, povzroča bolečine v trebuhu, delirij, zaporo urina in črevesja. Bolečina v trebuhu, ki nastane zaradi zaprtja, je huda in se ne odziva na lajšanje z analgetiki. Rezistenca na zaprtje ne nastopi, kar ne velja za druge neželene učinke opioidov.

### Odnos med opioidi in peristaltiko črevesja

Analgetski učinek opioidov temelji na vezavi na opioidne receptorje. Ti se nahajajo v osrednjem živčevju in na periferiji (v prebavilih). Ko se opioidi vežejo na opioidne receptorje v prebavilih, zavirajo in zmanjšajo izločanje in peristaltiko črevesja. Posledica je zaprtje (4).

### Metilnaltreksonijev bromid (MNTX)

MNTX je selektiven antagonist vezave na periferne mu-receptorje. Z blokiranjem mu-opioidnih receptorjev v črevesju zmanjšuje zaprtost, do katere je prišlo zaradi opioidov (slika 1).



Slika 1. Mehanizem zmanjševanja zaprtosti, ki ga povzroča MNTX.

Ker je MNTX kvarterni amin, je njegova sposobnost prehajanja prek krvne možganske pregrade omejena. Zaradi tega deluje kot periferno delujoči opioidni antagonist v tkivih, ne da bi vplival na opioidne receptorje v osrednjem živčevju in zmanjšal protibolečinski učinek opioidov (5, 6).

Indiciran je za obravnavo z opioidom povzročene zaprtja, pri bolnikih z napredovalo neozdravljivo boleznijo, kadar je odziv na običajna odvajala neučinkovit.

### Odmerjanje

Zdravilna učinkovina MNTX se vsak drugi dan injicira v podkožje. Odmerek je odvisen od bolnikove telesne teže. Priporočeni odmerek je 8 mg za bolnike s težo od 38 kg do 62 kg in 12 mg za bolnike težke od 62 kg do 114 kg. Priporočena shema je en odmerek vsak drugi dan. MNTX se ne priporoča bolnikom z resno ledvično in jetrno okvaro. Zdravila ne smemo uporabljati pri bolnikih s črevesno zaporo.

### Učinkovitost

Po predkliničnih preiskavah sta učinkovitost in varnost MNTX potrdili dve randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani klinični raziskavi, opravljene pri bolnikih z neozdravljivo boleznijo v paliativni oskrbi. Vključenih je bilo 228 bolnikov z zaprtjem zaradi opioidov. V obeh raziskavah je MNTX pokazal statistično potrjen učinek na odvajanje blata. Rezultati obeh kliničnih raziskav kažejo, da je 55 % bolnikov, ki so sprejeli MNTX, odvajalo blato v prvih 4 urah po prvi aplikaciji (91 od 165), v primerjavi s 15 % bolnikov, ki so prejeli placebo (18 od 123).

Obravnava z MNTX ni zmanjšala analgetičnega učinka opioida (ni prišlo do spremembe v stopnji bolečine), niti se pri nobenem bolniku niso pokazali znaki, ki nastanejo po ukinitvi opioida.

### Neželeni učinki

V opravljenih kliničnih raziskavah so bili najpogostejši neželeni učinki, povezani z uporabo MNTX, bolečine v trebuhu, občutek slabosti, vetrovi in driske. Neželeni učinki so bili ocenjeni kot blagi do zmerni, pojavljali pa so se od 10 % do 20 % pogosteje kot v skupini, ki je dobivala placebo (7).

### Povzetek

Metilnaltreksonijev bromid (Relistor) je selektiven periferni antagonist vezave opioidov na receptorje. Uporablja se za zdravljenje zaprtja, ki je nastalo zaradi opioidov, kadar običajna odvajala niso učinkovita. MNTX ne vpliva na protibolečinski učinek opioidov.

MNTX je novo tarčno zdravilo, ki ciljano blokira mehanizem z opioidi povzročene zaprtja.

Zaradi navedenih lastnosti omogoča optimalno obravnavo bolečine, ker odpravlja neobvladljivo zaprtje. Bolniku omogoča opravljanje vsakodnevnih dejavnosti in v zadnjem obdobju izboljša kakovost njegovega življenja. Neželeni učinki so manjši od dobrobiti (7). Zaradi navedenega so odgovorne ustanove odobrile MNTX za klinično uporabo.

### Viri

1. Incidenca raka v Sloveniji 2005, Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Register raka za Slovenijo, 2008.
2. Červek J., Zakotnik B., Paliativna oskrba, 21. Onkološki vikend, Zbornik, 2008; 92–96.
3. Lahajnar-Čavlovič S., Krčevski-Škvarč N., Stepanovič A., Čufer T., Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom, Zdravniški Vestnik 2008; 77: 7–12.
4. Nigel P. Sykes, The pathogenesis of constipation, Journal of Supportive Oncology, 2006; 4: 213–218.
5. Jay Thomas, Strategies to manage constipation, Journal of Supportive Oncology, 2006; 4:220–223.
6. Chung-Su Yuan, Clinical status of methylnaltrexone, a new agent to prevent and manage opioid-induced side effects, Journal of Supportive Oncology, 2004; 2: 111–122.
7. Jay Thomas, Update on future management of opioid-induced constipation in palliative care setting, Opioid-induced constipation in palliative care setting – Symposium at the Research Forum 2008 of the European Association of Palliative Care (EAPC), 2008; 16–21.
8. Jay Thomas, Sloan Karver, Gail Austin Cooney, Bruce H. Chamberlain, Charles Kevin Watt, Neal E. Slatkin, Nancy Stambler, Alton B. Kremer, Robert J. Israel, Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness, New England Journal of Medicine, 2008; 358: 2332–43.