

Slabost in bruhanje pri bolnikih na sistemskem zdravljenju raka

Simona Borštnar

Izvleček

Preprečevanje ter kontrola slabosti in bruhanja sta med najpomembnejšimi nalogami pri podpornem zdravljenju bolnikov z rakom. Poznamo akutno, pozno in anticipatorno slabost, ki so povzročene s citostatsko terapijo, ter kronično slabost in bruhanje pri bolnikih z napredovalim rakom. Osnova antiemetkega zdravljenja je nevrokemijska kontrola slabosti in bruhanja. V sluznici prebavil in v osrednjem živčevju so številni serotoninski, nevrokininski, dopaminski, histaminski in drugi receptorji, na katere se vežejo ustrezni prenašalci. Mnogi antiemetiki delujejo po mehanizmu kompetitivne inhibicije prek teh receptorjev tako v perifernem kot v osrednjem živčevju.

Uvod

Slabost in bruhanje sta pogost simptom pri bolnikih z rakom in najpogostejši neželeni učinek zdravljenja s citostatiki. Ne glede na vzrok nastanka lahko nenadzorovana slabost in bruhanje vodita do hudih presnovnih motenj, izčrpanosti in slabe prehranjenosti bolnikov, slabšanja fizičnega in psihičnega počutja in ne nazadnje tudi do odklonitve zdravljenja. Pred četrto stoletja sta bila slabost in bruhanje slabo obvladljiva simptoma, danes pa lahko z zdravili v veliki meri preprečimo bruhanje in omilimo slabost. Njuno preprečevanje in kontrola sta med najpomembnejšimi nalogami pri podpornem zdravljenju bolnikov z rakom.

Definicija

Slabost je neprijeten, neboleč subjektiven občutek siljenja na bruhanje. Bruhanje je kompleksen živčni mišični refleks, ki privede do izpraznenja želodčne vsebine skozi usta. Poleg avtonomnih odzivov je vključeno tudi somatsko živčevje, ki uravnava potek refleksnega dogajanja.

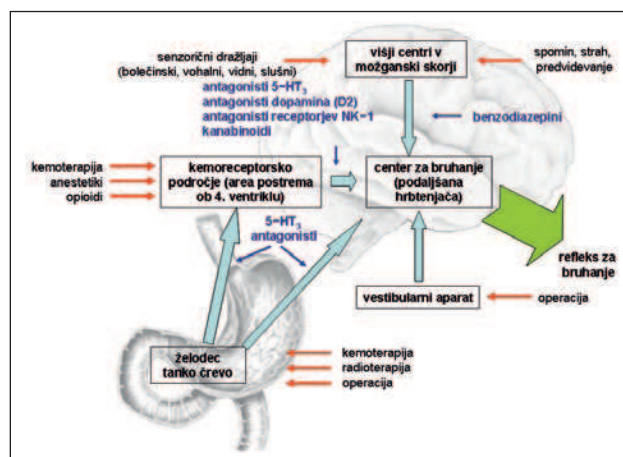
Vzrok in patofiziologija slabosti in bruhanja

Najpogostejša vzroka slabosti in bruhanja pri bolnikih z rakom sta kemoterapija in obsevanje prebavil ali glave. Drugi vzroki so elektrolitske motnje (npr. hiperkalcemija), zasevki raka v prebavilih, jetrih ali osrednjem živčevju, zaprtost, nekatera druga zdravila (npr. opioidi, anestetiki), okužbe in sepsa, uremija.

Opisani vzroki lahko delujejo neposredno na receptorje enterokromafinskih celic na sluznici prebavil ali pa na centre v osrednjem živčevju: na kemoreceptorsko cono v lateralni retikularni formaciji v območju ob 4. ventriku (area postrema) ali na center za bruhanje v podaljšan hrbtenjači. V teh centrih so številni receptorji: serotoninski (5-HT₃), nevrokininski (NK-1), dopaminski (D₂), glukokortikoidni, histaminski, opiatni, kanabinoidni in drugi. Kemoreceptorski predel leži zunaj območja, ki ga ščiti krvnomožganska pregrada, zato je

dostopen za citokine iz krvi in likvorja. Citokini ne delujejo neposredno na vezavo receptorjev, ampak sprožijo sproščanje prenašalcev, kot so serotonin, snov P in dopamin, ki se nato vežejo na te receptorje ter povzročijo slabost in bruhanje. Zdravila proti slabosti in bruhanju se vežejo na opisane receptorje (antagoniste) in tako preprečijo vezavo prenašalcev (agonistov), ki se sprostijo po nekem sprožilnem dejavniku (npr. kemoterapiji).

Na sliki 1 so prikazani možni vzroki slabosti ali bruhanja, na kateri ravni povzročijo ta simptoma in prijemališča zdravil. V tabeli 1 so prikazani prenašalci in ustrezni receptorji, ki so vpleteni v slabost in v bruhanje.



Slika 1. Možni vzroki slabosti ali bruhanja (rdeče puščice), živčne poti prenašanja signalov (svetlo modre puščice), prijemališča zdravil proti slabosti in bruhanju (temno modre puščice).

Prenašalec	Receptorji
serotonin	5-HT _{1A'} , 5-HT _{2A'} , 5-HT _{2C'} , 5-HT _{3A'} , 5-HT _{3B'} , 5-HT ₄
snov P	NK ₁
dopamin	D ₂ , D ₃
endokanabinoidi	CB1

Tabela 1. Prenašalci in receptorji, ki so vpleteni v nastanek slabosti in bruhanja.

Razdelitev

Slabost in bruhanje delimo glede na to, kdaj po prejemu citostatskega zdravljenja se pojavita.

1. Akutna slabost in bruhanje

Akutna slabost se razvije pri 35 %, bruhanje pa pri 13 % bolnikov. Razvija se v prvih 24 urah po prejemu kemoterapije.

Pojavita se lahko že po nekaj minutah ali pa po nekaj urah in sta navadno najhujša 5–6 ur po prejemu zdravljenja.

2. Pozna slabost in bruhanje

Razvijeta se v več kot 24 urah po prejemu kemoterapije, največkrat pri bolnikih, ki prejemajo močno emetogene citostatike. Pri takem zdravljenju se pojavita pri vsakem drugem bolniku. Najbolj sta izražena 2–3 dni po prejemu citostatika in lahko trajata tudi do enega tedna.

3. Anticipatorna slabost in bruhanje

Anticipatorna slabost se razvije pri vsakem tretjem bolniku, bruhanje pa pri vsakem desetem. Nastopita pred prejemom novega cikla kemoterapije. Povzroči ju spomin na predhodno slabost in bruhanje pred kemoterapijo, pa tudi vonj, svetloba ali hrup prostora, kjer je bolnik že prejel kemoterapijo. Nastopi 3–4 ure pred predvideno kemoterapijo, če je bolnik imel akutno ali pozno slabost po prejšnjem ciklu kemoterapije.

4. Kronična slabost ali bruhanje

Prisotna sta ves čas med cikli kemoterapije ali pa tudi takrat, ko bolnik ni na specifičnem protitumorskem zdravljenju. Največkrat je simptom pri napredovalnem raku.

Tveganje za razvoj slabosti in bruhanja glede na vrsto sistemskega zdravila

Tveganje za razvoj in izraženost slabosti in bruhanja ni enako pri vseh bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo. Različno je glede na vrsto in odmere citostatika, starost, spol in druge lastnosti bolnikov. Slabost je pogostejša in bolj izražena pri bolnikih, mlajših od 50 let, in pri ženskah, manj pogosta ali sploh odsotna pa pri bolnikih, ki so daljši čas pili alkohol.

Tveganje za razvoj slabosti in bruhanja po Heskethu delimo na:

- veliko tveganje (pri več kot 90 % bolnikov),
- srednje tveganje (pri 30–90 % bolnikov),
- majhno tveganje (pri 10–30 % bolnikov),
- minimalno tveganje (pri manj kot 10 % bolnikov).

V tabeli 2 so citostatiki in druga zdravila za sistemske zdravljenja raka razvrščeni po emetogenosti. Glede na stopnjo tveganja za razvoj slabosti in bruhanja se odločamo o najustreznejši izbiri antiemetikov pred aplikacijo citostatikov in po njej.

Veliko (> 90 %)	Srednje (30–90 %)	Majhno (10–30 %)	Minimalno (< 10 %)
<ul style="list-style-type: none"> • shema AC (doksorubicin in ciklofosfamid) • karmustin • cisplatin • ciklofosfamid v večjih odmerkih ≥ 1500 mg/m² • dacarbazine • daktinomycin • meklorektamine • streptozotocin 	<ul style="list-style-type: none"> • karboplatin • ciklofosfamid v manjših odmerkih < 1500 mg/m² • citarbin v večjih odmerkih ≥ 1g/m² • daunorubicin • doksorubicin • epirubicin • idarubicin • ifosfamid • irinotecan • oksaliplatin 	<ul style="list-style-type: none"> • bortezumab • cetuksimab • citarbin v manjših odmerkih < 1g/m² • docetaksel • etopozid • fluorouracil • gemcitabine • metotreksat • mitomicin • mitoksantron • paklitaksel • pemetrekset • topotecan • trastuzumab 	<ul style="list-style-type: none"> • bevacizumab • bleomicin • busulfan • cladribin • fludarabin • rituksimab • vinblastin • vincristin • vinorelbin

Tabela 2. Tveganje za slabost ali bruhanje glede na vrsto sistemskega zdravila.

Zdravila za zdravljenje slabosti in bruhanja

Antagonisti dopaminskih receptorjev

Zdravila iz te skupine so kot antiemetiki znana in uporabljena že več desetletij, čeprav niso bila razvita v ta namen. Delimo jih v fenotiazine (klopromazin, proklorperazin, metopimazin), butirofenone (haloperidol in derivati domperidona) in benzamide (metoklopramid, alizaprid). Možen neželeni učinek, predvsem pri večjih odmerkih, so ekstrapiramidni znaki.

Antagonisti serotoninских (5-HT₃) receptorjev

Razvoj zdravil iz te skupine je pomenil velik preobrat v antiemetnem zdravljenju. Danes so izjemno pomembni kot podporno zdravljenje pri bolnikih, ki prejemajo srednje ali močno emetogene citostatike. Zdravila iz te skupine so ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron in palonosetron. Prvi štirje se uporabljajo že skoraj dve desetletji. Učinkoviti so pri preprečevanju akutne slabosti in bruhanja, manj pa pozneje. Palonosetron je novejšo zdravilo. Od ostalih se razlikuje po večji afiniteti do receptorjev 5-HT₃ in daljšem razpolovnem času, ki je 40 ur, v nasprotju z drugimi zdravili iz te skupine, pri katerih je razpolovni čas 10 ur ali manj. Uspešen je tudi pri preprečevanju pozne slabosti in bruhanja. Prednost ima tudi v enkratnem odmerjanju. Možni neželeni učinki antagonistov serotoninских receptorjev so predvsem zaprtost in glavobol, ki se razvijeta pri desetini bolnikov.

Antagonisti nevrokininskih receptorjev

So najnovejša skupina antiemetikov. Raziskovali so številne antagoniste receptorjev NK-1, učinkovitost pa so do sedaj dokazali le za aprepitant. Ne nadomešča antagonistov 5-HT₃, vendar v kombinaciji z njimi in glukokortikoidi značilno ublaži slabost in prepreči bruhanje pri srednje in močno emetogenih citostatikih. Najpogostejši neželeni učinki so utrujenost, neješčnost, zaprtje, driska in kolcanje.

Glukokortikoidi

Mehanizem delovanja glukokortikoidov kot antiemetikov ni povsem znan, najverjetneje pa vplivajo na aktivnost prostaglandinov v osrednjem živčevju. Uporabljamo jih v kombinaciji z drugimi antiemetiki. Metaanaliza je pokazala učinkovitost deksametazona pri preprečevanju zgodnje in pozne slabosti in bruhanja. Glukokortikoide uporabljamo v kombinaciji z drugimi antiemetiki, kot so antagonisti 5-HT₃ in receptorji NK-1. Neželeni učinki glukokortikoidov kot antiemetikov (kratkotrajno, nekajdnevno jemanje) so lahko nespečnost, vznemirjenost, rdečica obraza, srbečica v perineju, povečanje telesne teže.

Kanabinoidi

Učinkujejo prek kanabinoidnih receptorjev v osrednjem živčevju. Dokazana je učinkovitost dronabinola, ki je ena od psihoaktivnih snovi v marihuani. Zaradi razmeroma majhne terapevtske učinkovitosti, mnogih neželenih učinkov in tudi zaradi socialnih in kulturnih zadržkov jih v vsakodnevni praksi ne dajemo.

Benzodiazepini

Niso antiemetiki. Predstavnik zdravil iz te skupine, kot so lorazepam, miazolam in alprazolam, so pomembni predvsem pri preprečevanju anticipatorne slabosti in bruhanja. Delujejo na višje centre v možganski skorji in imajo aksiolitični in sedativni učinek.

Izbira in način dajanja ustreznih antiemetikov

Ustrezne antiemetke izberemo tako, da upoštevamo tveganje za razvoj slabosti in bruhanja, ki ga ocenimo glede na emetogenost citostatikov ali drugih sistemskih zdravil za zdravljenje raka (tabeli 2 in 3). Upoštevamo tudi druge značilnosti bolnikov: spol, starost, razvade, spremljajoče bolezni. Predvidimo morebitne interakcije z drugimi zdravili. Uporabljamo priporočene odmerke antiemetikov. Ni razlike med učinkovitostjo med peroralno in parantalno danimi antiemetiki; slednji imajo prednost samo takrat, ko bolnik ne more zaužiti zdravila. Če se ob zdravljenju z antagonistom 5-HT₃, antagonistom NK-1 in glukokortikoidi kljub temu pojavi slabost ali bruhanje, ne večamo odmerkov, ampak dodamo zdravila iz skupine dopaminskih antagonistov (pri nas so registrirani metoklopramid, tietilperazin in haloperidol) in benzodiazepine. Pri bolnikih, ki prejemajo minimalno emetogene sheme, ne dajemo antiemetikov preventivno. Antiemetke dajemo 30–60 minut pred prejemom citostatikov, da bi preprečili akutne slabosti in bruhanje, in nato še drugi in tretji dan po kemoterapiji, da bi preprečili pozno slabost in bruhanje. Pri nekaterih močno emetogenih citostatikih (npr. cisplatinu) je treba nadaljevati z antiemetiki do 5. dne po kemoterapiji. Pri anticipatorni slabosti in bruhanju, ki se razvija kljub ustreznemu antiemetskemu zdravljenju, je treba dodati še benzodiazepin. Bolnik ga vzame dan pred predvideno kemoterapijo in ga skupaj z drugimi zdravili proti slabosti jemlje še nekaj dni po prejemu citostatikov. Pri kronični slabosti in bruhanju, ko antiemetiki v ustreznih odmerkih niso učinkoviti, je treba raziskati morebitne druge vzroke teh simptomov: druga zdravila (opiat, protimikrobna zdravila), elektrolitske motnje, okužbo, uremijo, zaporo črevesa, zasevke v prebavilih ali osrednjem živčevju in drugo. Glede na vzrok ustrezno ukrepamo. Pri bolnikih s kronično slabostjo in bruhanjem so pogosto potrebne hospitalizacija, parantalna hidracija in prehrana.

Tveganje za slabost/bruhanje	Priporočeni antiemetiki
minimalno (< 10 %)	• antiemetikov preventivno ne damo
majhno (10–30 %)	AKUTNA SLABOST/BRUHANJE • glukokortikoidi ali • antagonist dopaminskih receptorjev ali • nič KASNA SLABOST/BRUHANJE • antiemetikov preventivno ne damo
srednje (30–90 %)	AKUTNA SLABOST/BRUHANJE • glukokortikoidi + antagonist 5-HT ₃ KASNA SLABOST/BRUHANJE • glukokortikoidi + antagonist 5-HT ₃ 2. in 3. dan
veliko (> 90 %)	AKUTNA SLABOST/BRUHANJE • glukokortikoidi + antagonist 5-HT ₃ + aprepitant POZNA SLABOST/BRUHANJE • glukokortikoidi 2.–4. dan + aprepitant 2. in 3. dan

Tabela 3. Priporočeni antiemetiki glede na stopnjo tveganja za razvoj slabosti in bruhanja.

Sklep

S številnimi učinkovitimi antiemetiki, ki jih imamo na razpolago, lahko v veliki meri preprečimo ali vsaj omilimo slabost in bruhanje. Kljub temu pa ostajata pogost in moteč neželeni učinek pri bolnikih z rakom, ki prejemajo kemoterapijo. Raziskave gredo v smer boljšega razumevanja patofiziologije slabosti in bruhanja in razvoja novih učinkovitih antiemetikov, ki bodo še olajšala naporno obdobje zdravljenja in izboljšala kakovost življenja bolnikov, ki se zdravijo s kemoterapijo.

Viri

- Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P, et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* 2004; 100 (10): 2261–8.
- Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, Aapro MS, Gandara D, Lindley CM. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1997 Jan;15 (1): 103–9.
- Morrow GR, Roscoe JA, Kirshner JJ, et al.: Anticipatory nausea and vomiting in the era of 5-HT₃ antiemetics 1998. *Support Care Cancer* 6 (3): 244–7.
- Pajk B. Priporočila za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja zaradi zdravljenja s citostatiki. *Onkologija* 2003; 7 (2): 80–3.
- Schwartzberg L. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: state of the art in 2006. *J Support Oncol* 2006; 4 (2 Suppl 1): 3–8.
- National Comprehensive Cancer Network.: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis. Version 3.2008. Rockledge, Pa: National Comprehensive Cancer Network, 2008.
- Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al.: American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol* 2006; 24 (18): 2932–47.
- Navari RM: Overview of the updated antiemetic guidelines for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Community Oncology* 2007; 4 (4 Suppl 1): 3–11.
- Herrsted J and Dombernowsky P. Anti-emetic Therapy in Cancer Chemotherapy: Current Status. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2007 Sep; 101 (3): 143–50. Review.
- Herrsted J, Roila F; ESMO Guidelines Working Group. Chemotherapy-induced nausea and vomiting: ESMO clinical recommendations for prophylaxis. *Ann Oncol.* 2008 May;19 Suppl 2: 110–2.
- Naeim A, Dy SM, Lorenz KA, Sanati H, Walling A, Asch SM. Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (23): 3903–10. Review.