

Zdravljenje slabosti in bruhanja pri bolnikih z rakom

Branko Zakotnik

Preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja (S/B) pri bolniku z maligno boleznijo je izrednega pomena, saj S/B lahko povzroči metabolna neravnovesja, podhranjenost in anoreksijo, poslabšanje bolnikovega psihofizičnega počutja in opustitev zdravljenja.

- **Slabost** je neprijeten občutek valovanja v žrelu in/ali epigastriju. Ob tem je salivacija povečana, ni motilitete želodca, manjša je sekrecija želodčne kisline in pojavlja se retroperistaltika dvanajstnika. Bolniki so bleedi, potni in tahikardni.
- **Bruhanje** je prisilno izločanje vsebine želodca, dvanajstnika in jejunuma skozi usta. Ob tem nastopa kontrakcija respiratornih mišic in m. rectus abdominis.

Slabost je za bolnike mnogo bolj moteča kot **bruhanje**. Raziskave kažejo, da sta slabost in bruhanje dve različni entiteti. Kljub velikemu napredku pri farmakološkem zdravljenju sta to še vedno dva najbolj moteča sopojava za bolnike z rakom in njihove družine.

Pri bolnikih, ki jih zdravimo s kemoterapijo (KT), S/B običajno delimo na:

- **anticipatorno** - pred aplikacijo KT ali med njo
- **akutno** - 0 do 24 ur po KT
- **kasno** - 24 ur do več dni po KT

NEVROFIZIOLOŠKI MEHANIZMI

Dražljaji za slabost in bruhanje se prenašajo preko centralnega živčnega sistema z različnimi mehanizmi. Slabost se prenaša preko avtonomnega živčnega sistema. Bruhanje nastane z draženjem kompleksnega refleksa, ki je pod kontrolo centra za bruhanje v dorzolateralni retikularni formaciji. Center za bruhanje prejema aferentne dražljaje po več centralnih nevroloških poteh:

- iz kemoreceptorske zone (KZ) v steni IV. ventrikla;
- iz možganske skorje in limbičnega sistema kot odgovor na senzorne dražljaje (vonj, okus...), psihološke dražljaje in bolečino;
- iz notranjega ušesa (gibanje);
- s perifernimi stimuli iz visceralnih organov in žilja (preko vagalnih in spinalnih simpatičnih živcev) kot odgovor na eksogene snovi in endogene substance, ki se kopičijo pri vnetju in ishemiji.

Mehanizem akutne emeze po kemoterapiji se sproži preko sproščanja neurotransmiterjev iz celic v KZ v steni IV. ventrikla in enterokromafinih celic v črevesni sluznici, ki so občutljive na toksične snovi v krvnem obtoku in centralnem

živčnem sistemu. Aferentni dražljaji iz teh celic in iz drugih zgoraj naštetih centrov konvergirajo v centru za bruhanje. Relativni prispevek vsakega od njih je zelo kompleksen in verjetno ravno zato opažamo različno podvrženost posameznikov S/B.

INCIDENCA

Najpogostejši vzroki S/B pri bolnikih z rakom so emetogena kemoterapija in obsevanje gastrointestinalnega trakta (GIT), jeter ali možganov. Drugi možni razlogi so elektrolitske motnje, kot so hiperkalcemija, hipovolemija in intoksikacija z vodo; rast tumorja v GIT, jetrih ali centralnem živčnem sistemu; zaprtje; nekatera zdravila kot npr. opioidi; infekt ali sepsa; uremija in psihološki dejavniki. Za uspešno zdravljenje S/B moramo ugotoviti pravi vzrok; lahko jih je tudi več hkrati.

Anticipatorna S/B se pojavi pred zdravljenjem kot pogojni refleks na specifične dražljaje iz okolice (določeni predmeti, vonji, okusi). Približno 10 do 44% bolnikov, ki prejemajo kemoterapijo, ima anticipatorno S/B pred ali med infuzijo citostatikov. Pojavlja se zelo različno, ponavadi pa ob četrtem ali petem krogu kemoterapije. Anticipatorna S/B se bo bolj verjetno pojavila pri bolnikih, ki prejemajo močno emetogeno kemoterapijo, pri anksioznih bolnikih, pri tistih z motnjami razpoloženja in z manjšo sposobnostjo prilagajanja na stres. Anticipatorno S/B lahko omilijo nefarmakološki ukrepi, kot so hipnoza, relaksacija in druge sprostitvene tehnike, pa tudi nekatera anksiolitična zdravila, kot so benzodiazepini, še posebno lorazepam.

Kemoterapija je najčešči vzrok S/B kot posledice zdravljenja. Kako pogosto se S/B pojavlja in kako hudo, je odvisno od vrste dejavnikov, kot so emetogenost citostatika, doza, shema in način aplikacije, in od bolnika (manj so podvrženi S/B moški kot ženske, alkoholiki, tisti, ki v anamnezi nimajo S/B v nosečnosti ali pri vožnji). Pri večini bolnikov lahko danes S/B po kemoterapiji s pravilnim in pravočasnim zdravljenjem preprečimo. To velja predvsem za akutno S/B, manj za kasno. Najpomembnejši ukrep, s katerim lahko preprečimo kasno S/B, je dobra kontrola akutne S/B. Z zdravili, ki jih imamo danes na voljo, lahko preprečujemo bruhanje uspešneje kot slabost.

Radioterapija je redkejši vzrok S/B. Bolniki, ki se obsevajo, imajo lahko tudi anticipatorno S/B, v glavnem pa se S/B pojavlja predvsem po obsevanju GIT ali možganov. Podobno kot pri kemoterapiji tudi pri obsevanju na pojav S/B pomembno vpliva doza obsevanja. V glavnem velja, da je pojav S/B tem pogostejši, čim večja je dnevna frakcija

Tabela 1. Zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju S/B

DOPAMINSKI ANTAGONISTI
<ul style="list-style-type: none"> • substituirani benzamidi - metoklopramid • butirofenoni - haloperidol - droperidol • substituirani butirofenoni - domperidon • fenotiazini - proklorperazin* - klorpromazin* • derivati fenotiazinov - metopimazin* - tietilperazin
5HT₃ ANTAGONISTI
<ul style="list-style-type: none"> • metoklopramid v visoki dozi • ondansetron • tropisetron • granisetron*
KORTIKOSTEROIDI
<ul style="list-style-type: none"> • deksametazon • metilprednizolon
ANKSIOLITIKI
<ul style="list-style-type: none"> • lorazepam • diazepam
KANABINOIDI
<ul style="list-style-type: none"> • dronabinol*

* zdravila pri nas niso registrirana (Register zdravil R Slovenije 1998)

histamin, dopamin, acetilholin, opioide in druge nevrottransmitterje. Veliko antiemetikov deluje preko kompetitivne inhibicije teh substanc in s tem inhibicije stimulacije perifernih živcev, KZ in morda tudi direktno centra za bruhanje.

Mehanizem delovanja kortikosteroidov ni znan, verjetno pa vplivajo na aktivnost prostaglandinov v možganih.

Benzodiazepini v monoterapiji nimajo intrinzične antiemetične aktivnosti, v kombinaciji pa izboljšajo učinek ostalih antiemetikov. Najverjetneje delujejo na centre v možganih, možganskem deblu in hrbtenjači. Delujejo anksiolitično, sedativno in imajo anterogradni amnestični

doze in čim večji je volumen tkiva, ki ga obsevamo. Še posebno to velja za polja, ki vključujejo GIT (zlasti tanko črevo in želodec). S/B po obsevanju je ponavadi akutna in se pojavi pol ure do nekaj ur po obsevanju.

ZDRAVLJENJE

Najpogosteje zdravimo S/B z antiemetiki. Osnova za antiemetično zdravljenje je nevrokemična kontrola bruhanja. Čeprav točnega mehanizma ne poznamo, imajo periferni nevroreceptorji in KZ receptorje za serotonin,

učinek. Poleg tega močno ublažijo ekstrapiramidne sopojave, še posebno akatizijo (subjektivni občutek nemira), ki nastopajo kot stranski učinek blokatorjev receptorjev dopamina.

Antiemetike uporabljamo posamično ali v kombinaciji, pri čemer je smiselno kombinirati zdravila iz različnih skupin. Katere antiemetike bomo uporabili, bo odvisno od vrste S/B. Tabela 1 prikazuje zdravila, ki jih uporabljamo pri zdravljenju S/B.

POSTOPEK PRI BOLNIKU Z RAKOM IN S/B

Na osnovi anamneze, kliničnega pregleda, pregleda medicinske dokumentacije in - če je potrebno - osnovnih laboratorijskih preiskav (Ca⁺⁺) ugotovimo, kaj je najverjetnejši vzrok S/B. Če gre za S/B v zvezi z boleznijo, če je le možno, zdravimo vzrok. Če gre za S/B v zvezi z zdravljenjem, je najpogostejši razlog S/B citostatsko zdravljenje in/ali obsevanje. Pri bolnikih, ki prejema kemoterapijo, opredelimo, ali gre za anticipatorno, akutno

Tabela 2. Priporočene kombinacije in doze antiemetikov pri odraslem glede na emetogenost KT in vrsto S/B.

AKUTNA S/B			
hudo emetogena KT (S/B > 90%)*	visoko emetogena KT (S/B 60-90%)*	srednje emetogena KT (S/B 30-60%)*	nizko emetogena KT (S/B < 30%)*
cisplatin (=75 mg) DTIC (=500 mg) ciklofosfamid (>1 g) citarabin (=1 g) mekloretamin (MOPP)	cisplatin (<75 mg) DTIC (<500 mg) ciklofosfamid (1 g - CMF) citarabin (250 mg - 1 g) metotreksat (>250 mg) doksorubicin(>75 mg - CAF,CEF,CHOP) daktinomycin ifosfamid karboplatin	5-FU (>1000 mg) asparaginaza tenipozid ciklofosfamid (<1g, CMF,CHOP) mitomicin-C metotreksat (100-250 mg) doksorubicin (20-75 mg)	5-FU (=1000 mg) bleomicin melfalan vinblastin etopozid paklitaksel tiotepa metotreksat (<100 mg) doksorubicin (<20 mg)
deksametazon 20 mg iv. 15 min ALI metilprednizolon 125 mg iv. + ondansetron 3 x 8 mg iv. (po.) ALI tropisetron 5 mg iv. (po.) ± 5 mg ± lorsilan po ali diazepam po./iv.	deksametazon 20 mg iv. 15 min ALI metilprednizolon 125 mg iv. + ondansetron 3 x 8 mg iv. (po.) ALI tropisetron 5 mg iv. (po.) ± lorsilan po ali diazepam po./iv.	deksametazon 8 mg iv. 15 min ALI metilprednizolon 60/125 mg iv. + ondansetron 8 mg iv. (po.) ± lorsilan po ali diazepam po.	metoklopramid 20 mg iv./po. ± 2-3 x 20 mg po. ALI domperidon 3 x 10-20 mg po.
KASNA S/B			
metoklopramid 4 x 20-40 mg / dan po. ALI domperidon 3 x 10-20 mg / dan po.. ± metilprednizolon 16 mg / dan ± lorsilan po. ali diazepam po.			

* pogostost S/B brez zdravljenja z antiemetiki

ali kasno S/B, in glede na to ustrezno ukrepamo (tabela 2). Katere antiemetike bomo uporabljali, je odvisno od vrste S/B, od tega, kako emetogeno je zdravljenje, in od karakteristik bolnika.

SKLEP

Splošnega ali družinskega zdravnika bodo bolniki najčešče potrebovali zaradi S/B zaradi same maligne bolezni, kasne S/B in anticipatorne S/B ob kemoterapiji in S/B pri bolnikih, ki jih ambulantno obsevamo.

- V prvem primeru je pomembno, da zdravnik ugotovi vzrok, saj je potem ukrepanje uspešnejše, nemalokrat pa bo edina možna terapija simptomatska (antiemetik ali kombinacije).
- Zdravljenje kasne S/B ob kemoterapiji žal ni najuspešnejše. Raziskave niso uspele dokazati prednosti 5HT₃ antagonistov pred ostalimi antiemetiki. Osnovna shema je prikazana v tabeli 2, če pa z njo ne dosežemo uspeha, velja poizkusiti tudi z drugimi antiemetiki. Če bolniki bruhamo, bo potrebno aplicirati antiemetik parenteralno ali rektalno (tietilperazin). Če bolniki kljub temu vztrajno bruhamo, je potrebno nadomeščati elektrolite in tekočino z infuzijami in pomisliti tudi na druge vzroke.

- Še težje je zdravljenje anticipatorne S/B, ki je pogosto refraktarna na standardno antiemetično zdravljenje, ker so mehanizmi njenega nastanka drugačni. Od zdravil se je izkazal za delno uspešnega lorazepam, ki deluje anksiolitično in amnestično (blokira spomin na S/B po zdravljenju in s tem pogojne reflekse, ki so osnova za anticipatorno S/B). Dajemo ga v času, ko bolnik prejema kemoterapijo. Poleg zdravil priporočajo tudi nefarmakološke ukrepe po navodilu psihiatra ali psihologa.
- Pri bolnikih s S/B, ki se obsevajo, uporabljamo v prvi vrsti dopaminske antagoniste (metoklopramid, tietilperazin). Zelo učinkoviti so tudi 5HT₃ antagonisti, vendar jih moramo indicirati premišljeno, saj ob dolgotrajnem jemanju velikokrat povzročajo zaprtost.

Literatura:

DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 2705-806

