

## Medikamentozno zdravljenje kolcanja

Tanja Roš Opaškar

Kolcanje so ponavljajoče nehotene ritmične mioklonične kontrakcije prepone in pomožnih dihalnih mišic, ki jim po kratkem intervalu sledi nenadna zapora glotisa; moč vdihanega zraka, ki naleti na zaprt glotis, povzroči značilen zvok (1).

Refleksni lok kolcanja sestavljajo aferentne senzorične veje freničnega živca, vagusa in dorzalnih simpatičnih vlaken, respiratorni center v možganskem deblu, descendentno nitje do C3 – C5 hrbtenjačnega področja ter eferentne motorične veje freničnega živca, ki povzročijo kontrakcijo prepone (2). Lokacija »centra za kolcanje« ni točno znana, zagotovo pa obstojajo povezave med respiratornim centrom v možganskem deblu, jedri freničnega živca, retikularno formacijo v meduli in hipotalamusom, kar kaže na kompleksnost tega respiratornega refleksa (2). Prepono oživčuje parni frenični živec, ki ga tvorijo vlakna 3. do 5. vratne korenine. Poteka ob globokem vratnem mišičju, mimo zgornjega dela arterije in vene subklavije, notranje mamarne arterije, ob pljučih, plevri, perikardu in peritoneju. V prsnem košu je v stiku z simpatičnim živčevjem, simpatičnimi gangliji ter akcesornim in hipoglosnim živcem (1). Poznavanje refleksnega loka kolcanja in poteka freničnega živca je potrebno za razumevanje možnih nivojev draženja in vzdrževanja akta kolcanja.

Kolcanje običajno ne traja dlje od nekaj minut in spontano mine ali izzveni po enostavnih nefarmakoloških postopkih ter predstavlja obliko fiziološke mioklonusa. **Kronično kolcanje** je posledica ponavljajočega se ali stalnega draženja nekje v poteku refleksnega loka za kolcanje v trajanju najmanj en mesec. Pojavlja se redko, za bolnika pa predstavlja vznemirjajoče dogajanje. Pogostejše je pri moških, v razmerju moški - ženske približno 20:1 (3). V primerih, ko organskega vzroka kolcanja ne ugotovimo, govorimo o **idiopatskem kroničnem kolcanju (IKK)**. Zdravljenje je večinoma empirično, čeprav menijo, da je tudi pri IKK vzrok v visceralnih organih prsnega koša ali trebuha ali v živčnih poteh (4). V člankih tujih avtorjev se za oznako kroničnega kolcanja, ki ni dovzetno za standardno terapijo, pojavljajo označbe »persistent«, »obstinate« ali »intractable«.

### ETIOLOGIJA

Možni vzroki ali sprožilni dejavniki kolcanja so številni, večinoma pa je razlog draženje ali okvara v poteku refleksnega loka za kolcanje.

Grobo delimo vzroke kolcanja na **periferne**, z draženjem vagusa ali freničnega živca v njunem poteku v vratu, prsnem košu in zgornjem abdomnu (hiatalna hernija,

refluksni ezofagitis, vnetja, poškodbe, stanja po kirurških posegih) in **centralne**, z lezijami v možganskem deblu, vratni hrbtenjači in njunih povezavah v centralnem živčevju, kot so tumorji možganskega debla (5), infarkti, plaki multiple skleroze (6), možganski absces (7), kavernomi (8), angiomi, arteriovenske malformacije, zdravila (9) in metabolne motnje, npr. uremija (2,3).

Pri bolnikih z napredovalim rakom so najpogostejši razlogi kolcanja distenzija želodca, draženje prepone, draženje freničnega živca, uremija, okužbe in primarni ali metastatski tumorji centralnega živčevja. Distenzija želodca je verjetno vzrok kolcanja kar v 95% primerov (10).

### MEDIKAMENTOZNO ZDRAVLJENJE

Diagnostične preiskave opravimo glede na prevladujoče težave, spremljajoče bolezni, glede na fizikalni in nevrološki pregled in glede na stanje zmogljivosti bolnika. Mednje štejemo zlasti osnovne in biokemične preiskave krvi, slikovne preiskave prsnega koša, včasih tudi gastroskopijo ali celo CT ali MRI centralnega živčevja (2,3). Če je le možno, zdravimo najverjetnejši vzrok, sicer pa pričnemo z medikamentoznim zdravljenjem.

Zapis obravnava predvsem uspešne poskuse medikamentoznega zdravljenja trdovratnejšega persistentnega kolcanja, ki ga avtorji v svojih člankih tudi najpogosteje predstavljajo, potem ko jim z zdravljenjem možnega organskega vzroka in/ali s standardnimi medikamentoznimi pristopi (10) ni uspelo doseči zadovoljivega učinka v ublažitvi ali prekinitvi kolcanja.

V večini primerov nam uspe kolcanje ustaviti že s **standardno terapijo**:

- metoklopramid 10-20 mg po. do 4 x dnevno (zmanjšuje gastrično distenzijo) *ali*
- klorpromazin 10-25 mg po. 2 do 4 x dnevno ali iv/im. (deluje preko centralne supresije refleksa, pri nas ni več registriran) *ali*
- haloperidol 5-10 mg po. ali iv. (deluje preko centralne supresije refleksa) *ali*
- midazolam 2 mg iv. s postopnim naraščanjem doze za 1-2 mg vsakih 3-5 min.

Za zdravljenje idiopatskega kroničnega kolcanja (IKK), ki ne odgovori na standardno terapijo, se je izkazala pri večini bolnikov uspešna kombinacija **cizaprida, omeprazola in baklofena**, ki pokriva tako periferne kot centralne možne vzroke in jo je prvi svetoval Guelaud (11). Uporabljene **dnevne doze** so:

- cizaprid 3 x 10 mg (agonist 5-OH-triptamina; pospešuje praznjenje želodca)
- +
  - omeprazol 1 x 20 mg (inhibitor protonske črpalke; zmanjšuje aferentni dotok impulzov v center za kolcanje)
  - +
    - baklofen 3 x 15 mg (agonist GABA; z zmanjšanjem sinaptičnega prenosa predvsem na spinalnem nivoju zniža aktivnost refleksnega centra).

Učinkovitost omenjene kombinacije je bila potrjena v nekaj študijah (11,12) in velja pri IKK trenutno za terapijo izbora (13).

Ko baklofen v omenjeni kombinaciji ni zadovoljivo učinkovit, mu lahko dodamo ali ga uspešno zamenjamo z gabapentinom v dozi 3 x 400 mg dnevno, s postopnim višanjem do polne doze. Gabapentin, ki ga sicer uporabljamo v terapiji epilepsije in spastičnosti, verjetno poveča sproščanje endogene gama-amino-butarične kisline (GABA) in s tem spreminja vzdražnost v refleksnem loku kolcanja (14).

O uspešni monoterapiji z baklofenom v primerih persistentnega oziroma nezadržnega kolcanja, ki ni izzvenelo ali se ublažilo po standardnem zdravljenju, včasih tudi po blokadi ali TENS freničnih živcev, poročajo raziskovalci v nekaj člankih. Predpisujejo dozo baklofena 40 mg (2) ali 30 mg (15,16) dnevno, zdravljenje pa nima neželenih stranskih učinkov.

Mukhopadhyay in sodelavci poročajo o učinkoviti terapiji nezadržnega kolcanja s Ca-blokatorjem nifedipinom v dozi 3 x 20 mg tbl dnevno pri bolniku z metastatskim rakom (pljuča, jetra, možgani), potem ko standardna terapija ni bila učinkovita (17). O podobnih ugodnih učinkih nifedipina pri nekaterih bolnikih poročajo tudi drugi, v dnevni dozi 30-60 mg in z znižanjem krvnega tlaka le pri enem bolniku (18). Priporočajo testiranje učinka nifedipina pred uporabo bolj invazivnih metod, kot so blokada ali sekcija freničnega živca, stimulacija prepone.

Obstajajo tudi zapisi anekdotičnih primerov uspešne uporabe nekaterih drugih substanc.

## SKLEP

Večino kolcanj lahko obvladamo s standardnim medikamentoznim zdravljenjem. V redkih primerih trdovratnega kolcanja, ki predstavlja vznemirjajoče dogajanje za bolnika, pa velja pred nadaljnjo uporabo invazivnejših metod in seveda ob možnosti etiološkega zdravljenja poskusiti z opisano terapijo, ki ima malo neželenih stranskih učinkov.

Verjetno je malo boleznih ali bolezenskih stanj, kjer je bilo preizkušenih toliko zdravljenj s tako majhnim učinkom kot pri trdovratnem kolcanju. Že pred davnimi sedemdesetimi leti je Charles W. Mayo (1898-1968) zapisal v zvezi s trdovratnim kolcanjem misel, ki še vedno drži (19):

*»The amount of knowledge on any subject such as this can be considered as being in inverse proportion to the number of different treatments suggested and tried for it.«*

## Literatura:

1. Davis NJ. An experimental study of hiccup. *Brain* 1970; 93:851-72.
2. Fodstad H, Nilsson S. Intractable singultus: a diagnostic and therapeutic challenge. *Br J Neurosurg* 1993; 7:255-62.
3. Lewis JH. Hiccups: causes and cures. *J Clin Gastroenterol* 1985; 7:539-52.
4. Kolodzik PW, Eilers MA. Hiccups: review and approach to management. *Ann Emerg Med* 1991; 20:565-73.
5. Kozik M, Owsianowska L. Persistent hiccoughs as the predominant symptom with a tumor of medulla oblongata. *J Neurol* 1976; 212:91-3.
6. Mc Farling DA, Susac JO. Hoquet diabolique: intractable hiccups as a manifestation of multiple sclerosis. *Neurology* 1979; 29:797-801.
7. Jansen PHP, Joosten EMG, Vingerhoets HM. Persistent periodic hiccup following brain abscess: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990; 53:83-4.
8. Musumeci A, Cristofori L, Bricolo A. Persistent hiccup as presenting symptom in medulla oblongata cavernoma: a case report and review of the literature. *Clin Neurol Neurosurg* 2000; 102:13-7.
9. Le Witt PA, Barton NW, Posner JB. Hiccup with dexamethasone therapy. *Am Neurol* 1982; 12:405-6.
10. Twycross R. Symptom management in advanced cancer, 2<sup>nd</sup> ed. Oxon: Radcliffe Medical Press, 1997:152-5.
11. Guelaud C, Similowski T, Bizec JL, Cabane J, Whitelaw WA, Derenne JP. Baclofen therapy for chronic hiccup. *Eur Resp J* 1995; 8:235-7.
12. Petroianu G, Hein G, Petroianu A, Bergler W, Rüfer R. Idiopathic chronic hiccup: combination therapy with cisapride, omeprazole and baclofen. *Clin Therapeut* 1997; 19:1031-8.
13. Petroianu G. Idiopathic chronic hiccup: phrenic nerve block is not the way to go (letter). *Anesthesiology* 1998; 89:1284-5.
14. Petroianu G, Hein G, Stegmeier-Petroianu A, Bergler W, Rüfer R. Gabapentin »Add-on Therapy« for Idiopathic Chronic Hiccup (IHH). *J Clin Gastroenterol* 2000; 30:321-4.
15. Ramirez FC, Graham DY. Treatment of intractable hiccup with baclofen: results of a double- blind randomized, controlled, cross-over study. *Am J Gastroenterol* 1992; 87:1789-91.
16. Burke AM, White AB, Brill N. Baclofen for intractable hiccups. *New Engl J Med* 1988; 319:1354.
17. Mukhopadhyay P, Osman MR, Wajima T, Wallace TI. Nifedipine for intractable hiccups. *New Engl J Med* 1986; 314:1256.
18. Lipps DC, Jabbari B, Mitchell MH, Daigh JD. Nifedipine for intractable hiccups. *Neurology* 1990; 40:531-2.
19. Mayo CW. Hiccup. *Surg Gynecol Obstet* 1932; 55:700-8.