

# Obrnava gastrointestinalnih zapletov sistemskega zdravljenja raka: zaprtje

## Gastrointestinal complications of systemic cancer treatment: constipation

asist. Katja Leskovšek, dr. med.<sup>1,2</sup>, prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Onkološki inštitut Ljubljana, Sektor internistične onkologije, Zaloška 2, 1000 Ljubljana

<sup>2</sup>Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

<sup>3</sup>Fakulteta za vede o zdravju, Univerza na Primorskem, Polje 42, 6310 Izola

### Izveček

Zaprtje se pojavlja pri 60-90% bolnikov z rakom. Incidenca je višja pri bolnikih z napredovalim rakom in starostnikih. Je posledica neposrednega ali posrednega učinka raka ali specifičnega onkološkega zdravljenja. Pojavi se lahko pri bolnikih na aktivnem zdravljenju, v obdobju paliativne oskrbe in po zaključenem zdravljenju. V sklopu sistemskega zdravljenja se najpogosteje pojavi kot zaplet zdravljenja s citostatiki, v sklopu podpornega zdravljenja pa zaradi opioidnih analgetikov, ki zmanjšajo motiliteto črevesja. Mnogokrat je slabo prepoznano in obravnavano, kar vodi v okrnjeno bolnikovo telesno in psihološko stanje ter posledično slabšo kvaliteto življenja. Vzrok zaprtja je pogosto kombinacija dejavnikov, zato je zdravljenje kompleksno. Ključen je individualen pristop k zdravljenju. Za razrešitev zaprtja se najpogosteje uporabljajo kombinacije osmotskih in kontaktnih odvajal, svečk, klizem in prokinetiki. Pomembno vlogo ima tudi nefarmakološko ukrepanje.

**Ključne besede:** zaprtje, citostatiki, opioidni analgetiki, odvajala.

### Abstract

Constipation occurs in 60-90% of cancer patients. The incidence is higher in patients with advanced cancer and the elderly. It is the result of a direct or indirect effect of cancer or specific oncological treatment. It can occur in patients on active treatment, during the period of palliative care and after treatment has been completed. As part of systemic treatment, it most often occurs as a complication of treatment with cytostatics, and as part of supportive treatment, it occurs due to opioid analgesics, which reduce intestinal motility. It is often poorly recognized and treated, which leads to a reduced physical and psychological state of the patient and, consequently, a worse quality of life. The cause of constipation is often a combination of factors, so treatment is complex. An individual approach to treatment is key. Combinations of osmotic and contact laxatives, suppositories, enemas and prokinetics are most often used to relieve constipation. Non-pharmacological measures also play an important role.

**Keywords:** constipation, cytostatics, opioid analgesics, laxatives.

## 1. Uvod

Zaprtje je tretji najpogostejši simptom bolnikov z rakom, za bolečino in hujšanjem. Pomeni iztrebljanje majhne količine trdega blata, ki ga spremlja močno napenjanje, ali odvajanje blata manj kot trikrat tedensko. Predvsem je pomembna sprememba v normalnem odvajanju pri posamezniku. Pogosto ga spremlja splošno slabo počutje z napetostjo, nelagodjem in bolečino v trebuhu, s poslabšanjem apetita, pogosto slabostjo, bruhanjem, lahko tudi presežno drisko. Privede lahko do resnejših zapletov kot sta zapora črevesja in perforacija. Zaprtje pri bolnikih z rakom je velikokrat posledica več vzročnih dejavnikov, organskih, polifarmacije, zmanjšane telesne aktivnosti in zmanjšane vnosa tekočine in hrane. Najpogostejša vzroka sta sistemsko zdravljenje z določenimi skupinami citostatikov in podporno zdravljenje z opioidnimi analgetiki. Povzročajo ga lahko tudi druga zdravila, ki se pogosto uporabljajo v podpornem zdravljenju raka ter nekatera tarčna ali hormonska terapija. Zdravljenje je kombinacija nefarmakoloških in farmakoloških ukrepov, odvisno od vrste in stopnje zaprtja. Najpogosteje se za razrešitev zaprtja uporablja kombinacija osmotskih in kontaktnih odvajal.

## 2. Sistemsko zdravljenje kot vzrok zaprtja

Najpogosteje zaprtje povzročajo citostatiki iz skupine vinka alkaloidov (vinkristin, vinblastin, vinorelbin), taksani (paklitaksel, docetaksel), soli platine (oksaliplatin, cisplatin), temozolomid, lenalidomid, talidomid, bortezomib in liposomalni doksorubicin. Mehanizmi nastanka zaprtja so slabo raziskani in poznani, saj je bilo na tem področju opravljenih malo kliničnih študij. Težavno je namreč razlikovanje zaprtja povzročena s kemoterapijo od sekundarnega zaprtja, ki je posledica podpornega zdravljenja ali same rakave bolezni. Talidomid, vinka alkaloidi in cisplatin povzročajo zaprtje pri do 80-90 % bolnikov. Zaprtje se pogosto obravnava kot klinično nepomembno dokler ne poslabša kvalitete življenja. Hudo zaprtje bolnikom povzroča napihovanje v trebuhu, ki ga spremljajo epizode bolečine. Kot zaplet prehajanja trdega blata se lahko pojavijo rektalne raztrganine, fisure in hemoroidi. Nezdravljeno zaprtje lahko vodi v hudo obstipacijo ali kronično zaprtje, ki lahko vodita v življenje ogrožajoče zaplete, fekalno impakcijo in obstrukcijo ter nenazadnje tudi perforacijo črevesja. Fekalna impakcija je dejavnik tveganja za pojav urinske inkontinence pri starostnikih. Lahko povzroča zmedenost, poslabšanje bolečine v trebuhu, slabost z bruhanjem in zmanjšano absorpcijo peroralnih zdravil. Zaprtje lahko pomembno vpliva na toleranco in učinkovitost administracije kemoterapije.

Obstajajo hipoteze, da je zaprtje povzročeno s kemoterapijo posledica učinka na živčne končiče v črevesju, ki nadzorujejo motorično aktivnost gladkega mišičja. Študije s 5-fluorouracilom, oksaliplatinom in cisplatinom na miškah in podganah so pokazale, da pride med zdravljenjem do izgube nevronov, podaljšane prehoda črevesne vsebine in zavore kontrakcij črevesja. Izguba črevesnih nevronov po aplikaciji cisplatina in oksaliplatina korelira s povečano ekspresijo nevronalne dušik-oksidsne sintetaze in spremembami v glijalnih celicah.

Zaprtje lahko povzročajo tudi nekatere hormonske terapije (letrozol, anastrozol, tamoksifen,...) in tarčno zdravljenje (bikalutamid, trastuzumab derukstekan, ribociklib,...).

## 3. Z opiodi povzročeno zaprtje

Opioidni analgetiki predstavljajo zlati standard za obvladovanje bolečine pri bolnikih z napredovalim rakom, vendar pa ob tem povzročajo neželene učinke, kot sta zmanjšana funkcija črevesa in zaprtje, ki pomembno vplivajo na njihov terapevtski potencial. Incidenca pri bolnikih z močno napredovalo boleznijo znaša do 90 %. Opioidni receptorji se nahajajo v centralnem in perifernem živčnem sistemu in so vključeni v prenos bolečine. V gastrointestinalnem traktu se mu-opioidni receptorji nahajajo v želodcu, ileumu in proksimalnem kolonu, kjer sodelujejo pri prenosu tekočine in elektrolitov ter motiliteti črevesja. Opioidni analgetiki podaljšajo čas prehoda črevesne vsebine, stimulirajo nepropulzivne kontrakcije in spremenijo gastrointestinalni tonus preko učinkovanja na črevesne nevrone. Te spremembe spremlja aktivacija mukoznih senzoričnih receptorjev, ki sprožijo refleksno zanko, povzročijo povečano reabsorpcijo tekočine in zaprtje.

Od zdravil, ki se uporabljajo v podpornem zdravljenju raka, se med pogoste povzročitelje zaprtja uvrščajo tudi nekateri antiemetiki (5-HT<sub>3</sub> antagonisti), antiholinergiki, sedativi, anksiolitiki, triciklični antidepresivi, diuretiki in antacidi ter druga zdravila.

## 4. Zdravljenje zaprtja

Zdravljenje je pogosto kombinacija nefarmakoloških in farmakoloških ukrepov. Nefarmakološki ukrepi zajemajo zadosten vnos tekočine (1.5-2 l/dan), prehrano bogato z vlakninami (20-30 g/dan), redno telesno aktivnost ter zagotovitev zasebnosti in udobja med odvajanjem. Potrebno je zdravljenje vzroka oziroma ukinitve nepotrebnih zdravil ali zamenjava le-teh. Farmakološko zdravljenje zajema peroralno in rektalno aplikacijo odvajal. Ločimo več kategorij odvajal glede na mehanizem delovanja.

Volumska odvajala se delijo na topna (seme indijskega trpotca, pektin) in netopna (metilceluloza). Z vezavo vode nabreknejo in povečajo volumen črevesne vsebine, kar sproži raztegnitev črevesja in spodbudi peristaltiko. Hkrati črevesno vsebino tudi zmehčajo. Običajno učinek nastopi šele po 48 do 96 urah.

Uporabljajo se pri blažjem do zmernem zaprtju, saj lahko povzročijo impakcijo blata, predvsem ob zmanjšanem vnosu tekočine.

Mehčalci blata se delijo na lubrikante in emoliense (dioktil-natrijev-sulfosukcinat, tekoči parafin). Zmanjšajo površinsko napetost med maščobo v črevesni vsebini in vodo, kar povzroči prehajanje vode v črevo in zmeščanje blata. Učinek običajno nastopi po 12 do 72 urah. Potreben je zadosten dvig vnosa tekočine. Lahko povzročijo diarejo. Primerna so predvsem za bolnike s hemoroidi in rektalnimi fisurami.

Volumska odvajala in mehčalci blata se ne priporočajo za uporabo pri bolnikih z napredovalim rakom in starostnikih ter zaprtju povzročenim z opioidi.

Osmotska odvajala se delijo na laktulozo, sorbitol, polietilenglikol in anorganske soli (topni fosfati, natrijev, kalijev in magnezijev sulfat). Povečajo osmotski pritisk v črevesju, kar povzroči prehajanje vode v črevo in zmeščanje blata ter povečanje motilitete črevesja. Običajno učinek nastane po 24 do 72 urah. Ob jemanju je potrebno zaužiti dodatno vsaj 1 liter tekočine dnevno. Običajen odmerek je 15-45 ml sirupa. Aplicirajo se lahko tudi v obliki klizem. Lahko povzročijo napihnjenost, krče v trebuhu, slabost in drisko.

Kontaktne odvajala se delijo na derivate fenilmetana (bisakodil, fenilftalen, natrijev pikosulfat) in antrakinonske droge (preparati sene, cascara, dantron). Direktno stimulirajo črevesno živčevje in povečajo kontrakcijo gladkih mišic in peristaltiko. Ob tem se poveča tudi sekrecija elektrolitov in vode v črevo. Učinek običajno nastane po 6 do 12 urah. Začetni odmerek je 1-2 tableti pred spanjem ali 2 dcl odvajalnega čaja čez dan. Aplicirajo se lahko tudi v obliki rektalnih svečk. Povzročajo lahko trebušne krče, slabost, bruhanje in diarejo. Sena lahko povzroči melanozo kolona, bisakodil pa atonični kolon.

Prokinetiki, ki se najpogosteje uporabljajo, so metoklopramid, tametil in eritromicin.

Med ostala odvajala spadajo selektivni agonisti klorovih kanalčkov (lubiproston, linaklotid). S svojo vezavo v lumen črevesja sprostijo klorove ione, ki zmeščajo blato, povečajo motiliteto in sprožijo velike peristaltične valove.

Zdravilo prvega izbora pri zaprtju je kombinacija peroralnih osmotskih in kontaktnih odvajal. Svetuje se redno jemanje kombinacije odvajal v odmerku, ki zagotavlja redno odvajanje mehkega oblikovanega blata vsak dan ali vsak drugi dan. Pri dalj časa trajajočem zaprtju, starostnikih in nepokretnih bolnikih je potrebna kombinacija peroralnih in rektalnih odvajal, svečk in klizem. Svečke in klizme povečajo vsebnost vode v distalnem delu črevesa in pospešijo peristaltiko. Absolutne kontraindikacije za aplikacijo klizme so nevtropenija in trombocitpenija, analne ali rektalne poškodbe, kolitis, nepojasnjena bolečina v trebuhu, toksični megakolon in nedavno obsevanje trebuha. V primeru fekalne impakcije v ampuli rektuma je potrebna ročna razdrobitev blata.

Pri zdravljenju zaprtja povzročenega z opioidi se priporoča profilaktično zdravljenje s kontaktnimi odvajali, ki se jih po potrebi kombinira z osmotskimi. Pogosto so potrebni višji odmerki odvajal. Če ni odgovora po maksimalnih odmerkih oziroma po vsaj dveh razredih odvajal, je možno zdravljenje s selektivnimi antagonistami perifernih mu-opioidnih receptorjev (metilnaltrekson, naloksegol). Metilnaltrekson je zelo učinkovit pri razrešitvi zaprtja, ob tem pa ohrani analgetični učinek, saj ne prehaja krvno-možganske bariere. Odmerek znaša 8-12 mg, odvisno od telesne teže, enkrat na 48 ur v obliki podkožne injekcije. Učinek nastopi po okrog 4 urah, po prvem ali drugem odmerku. Uporaba je kontraindicirana pri mehanskem ileusu. Naloksegol se jemlje v peroralni obliki, v odmerku od 12.5 do 25 mg dnevno. Bolniki, ki so ogroženi za nastanek delne ali popolne zapore črevesa in imajo ob običajnih odmerkih odvajal neželene učinke, so kandidati za zdravljenje bolečine s kombinacijo oksikodon/nalokson. Dodan opioidni antagonist nalokson preprečuje zaprtje zaradi opioidov.

## 5. Zaključek

Zaprtje je pogost, pomemben in podcenjen zaplet pri bolnikih z napredovalim rakom. Pogosto je posledica systemskega zdravljenja ali podporne terapije, največkrat pa kombinacije dejavnikov. Zdravljenje je zato pogosto kompleksno. Vloga zdravnikov je prepoznati bolnike z zaprtjem in tistih s povečanim tveganjem. Pri zdravljenju je potrebno upoštevati prognozo, splošno stanje, dejavnike tveganja, zdravila ter ali je

zaprtje že prisotno ali je visoko verjetno. Pomembno je redno sledenje bolnikov za titracijo optimalnih odmerkov odvajal, ki razrešijo zaprtje oziroma olajšajo simptome brez pomembnega bremena in neželenih učinkov. Pri blažjem, kratkotrajnem zaprtju se priporočajo nefarmakološki ukrepi, uporaba mehčalcev blata in volumskih odvajal. Pri hujšem, kroničnem zaprtju je potrebna kombinacija osmotskih in kontaktnih odvajal, rektalnih svečk in klizem. Pri zaprtju povzročeni z opiodi se priporoča profilaksa in začetno višji odmerki odvajal. Antagonisti perifernih mu-opioidnih receptorjev se uporabljajo v drugi liniji pri trdovratnem zaprtju kljub ustreznem zdravljenju z odvajali.

## Literatura

- Ebert Moltara M et. al. Obvladovanje simptomov v paliativni oskrbi bolnika z rakom. 2020: 116-127. [https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/staro/RSK/AD5\\_2\\_PRIPOROCILA-OBVLADOVANJE-SIMPTOMOV-V-PALIATIVNI-OSKRBI-BOLNIKA-Z-RAKOM-za-RSK.pdf](https://www.gov.si/assets/ministrstva/MZ/DOKUMENTI/staro/RSK/AD5_2_PRIPOROCILA-OBVLADOVANJE-SIMPTOMOV-V-PALIATIVNI-OSKRBI-BOLNIKA-Z-RAKOM-za-RSK.pdf)
- Škrbinc B. Driska in zaprtje. ONKOLOGIJA. Izobraževalni dnevi OI, leto XIII/št. 1/junij 2009: 47-50.
- P. J. Larkin et. al. Diagnosis, Assessment and Management of Constipation in Advanced Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* (2018) 29 (Suppl 4): iv111–iv125.
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Palliative Care. Version 1.2022-March 8, 2022. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/palliative.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf).
- McQuade RM, Stojanovska V, Abalo R, Bornstein JC, Nurgali K. Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments. *Front Pharmacol*. 2016 Nov 3;7:414. doi: 10.3389/fphar.2016.00414. PMID: 27857691; PMCID: PMC5093116.
- Wickham RJ. Managing Constipation in Adults With Cancer. *J Adv Pract Oncol*. 2017 Mar;8(2):149-161. Epub 2017 Mar 1. PMID: 29900023; PMCID: PMC5995490.
- Thomas J, Karver S, Cooney GA, Chamberlain BH, Watt CK, Slatkin NE, Stambler N, Kremer AB, Israel RJ. Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med*. 2008 May 29;358(22):2332-43. doi: 10.1056/NEJMoa0707377. PMID: 18509120.
- Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 May 13;2015(5):CD003448. doi: 10.1002/14651858.CD003448.pub4. PMID: 25967924; PMCID: PMC6956627.
- Justin A, Issam H. Recommendations for the Management of Constipation in Cancer Patients. *Glob J Pharmaceu Sci*. 2018; 6(3): 555686. DOI 10.19080/GJPPS.2018.06.555686.