

Wojciech Leppert<sup>1,2</sup>, Jarosław Woron<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Zakład Badań nad Jakością Życia, Gdański Uniwersytet Medyczny

<sup>3</sup>Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie; Zakład Farmakologii Klinicznej Katedry Farmakologii Wydziału Lekarskiego, *Collegium Medicum*, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

# Nudności i wymioty u chorych na nowotwory — zalecenia postępowania terapeutycznego

## Nausea and vomiting in cancer patients — clinical practice recommendations

### Streszczenie

Nudności (N) i wymioty (W) należą do częstych objawów ze strony układu pokarmowego u chorych na nowotwory. Przewlekłe N i W wywołane są najczęściej rozwojem choroby nowotworowej, zaburzeniami metabolicznymi, podawaniem opioidów i innych leków. Istotną grupę przyczyn N i W stanowi leczenie onkologiczne: leki cytostaticzne i inne terapie systemowe, leczenie miejscowe: radioterapia i zabiegi operacyjne. Szczególnie trudny problem terapeutyczny stanowią N i W związane z rozwojem nieoperacyjnej niedrożności jelit. Według teorii receptorowej N i W wywołują liczne neurotransmitery, które aktywują receptory zlokalizowane na zakończeniach nerwu błędnego i w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), stąd leczenie polega na skutecznym blokowaniu poszczególnych receptorów włączonych w patomechanizm objawów.

U chorych na nowotwory z przewlekłymi N i W, niezwiązanymi z leczeniem onkologicznym, przeprowadzono niewiele randomizowanych badań klinicznych i w konsekwencji nie opracowano zaleceń postępowania terapeutycznego opartych na wiarygodnych dowodach naukowych. Postępowanie terapeutyczne u chorych z przewlekłymi N i W powinno uwzględniać przyczyny i patomechanizm objawów, szczegółową ocenę kliniczną (dokładny wywiad, badanie przedmiotowe i w razie potrzeby wykonanie badań dodatkowych: laboratoryjnych i/lub obrazowych), co pozwala na wdrożenie skutecznego leczenia i w efekcie poprawę jakości życia chorych. W artykule omówiono przyczyny, patomechanizm i leczenie N i W, z uwzględnieniem częściej stosowanych leków przeciwwymiotnych i zaleceń Międzynarodowego Stowarzyszenia Opieki Wspierającej (MASCC, *Multinational Association for Supportive care in Cancer*) i Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*).

*Medycyna Paliatywna w Praktyce 2016; 10, 3: 98–111*

**Słowa kluczowe:** leczenie, niedrożność jelit, nudności, objawy ze strony przewodu pokarmowego, wymioty

### Abstract

Nausea and vomiting (NV) are frequent symptoms from the gastrointestinal system in cancer patients, especially in advanced disease. Chronic NV are most frequently evoked by the cancer progression, metabolic disturbances, oncologic treatment, opioids and other drugs administration. Significant group of causes of NV are cytostatic drugs and other systemic therapies, local treatment: radiotherapy and surgery. The most difficult therapeutic challenge concerns NV in the course of inoperable bowel obstruction. According

Adres do korespondencji: dr hab. n. med. Wojciech Leppert

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Osiedle Rusa 55, 61–245 Poznań

tel./faks: 61 8738 303, e-mail: wojciechleppert@wp.pl

Medycyna Paliatywna w Praktyce 2016; 10, 3, 98–111



Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

to a receptor theory NV are induced by numerous neurotransmitters that activate receptors located on the vagus nerve endings and in the CNS, thus the treatment should effectively block receptors involved. In cancer patients suffering from chronic NV unrelated to oncology treatment few randomized studies were conducted to date and in consequence there is a lack of therapeutic recommendations for the management of symptoms based on a high level of scientific evidence. Therapeutic interventions in patients with chronic NV should encompass possible causes, pathophysiology, meticulous clinical assessment (including detailed history, physical examination and if necessary laboratory and/or imaging investigations), which allows to introduce effective treatment and in consequence improve patients' quality of life. In this article causes, pathophysiology and treatment are discussed including more frequently used antiemetics and therapeutic recommendations of the Multinational Association for Supportive care in Cancer (MASCC) and European Society of Medical Oncology (ESMO).

*Medycyna Paliatywna w Praktyce 2016; 10, 3: 98–111*

**Key words:** treatment, bowel obstruction, nausea, gastrointestinal symptoms, vomiting

## Wstęp

Nudności (N) to nieprzyjemne uczucie potrzeby wymiotowania z towarzyszącymi objawami ze strony układu nerwowego autonomicznego: bladeścią powłok skórnych, zimnym potem, ślinotokiem i tachykardią. Odruchy wymiotne to rytmiczne, spazmatyczne ruchy przepony i mięśni brzucha, które pojawiają się obok N i często prowadzą do wystąpienia wymiotów (W). Wymioty polegają na gwałtownym wyrzuceniu zawartości żołądka przez usta, przy znacznej objętości również przez nos, i stanowią złożony proces odruchów, który obejmuje skoordynowane działanie przewodu pokarmowego, przepony i mięśni brzucha [1].

W grupie chorych na nowotwory N i W stanowią częste objawy, które występują zarówno w trakcie leczenia objawowego, jak i przyczynowego (leczenie systemowe i miejscowe: radioterapia i zabiegi operacyjne). Częstość występowania N i W u chorych na nowotwory ocenia się na ok. 40–70%. Objawy te powodują znaczne cierpienie pacjentów, przy czym uporczywe N mogą być przez chorych odczuwane jako bardziej przykre doświadczenie niż okresowo występujące W. Nudności występują u 6–98%, a wymioty u 4–32% pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową [2, 3]. Objawy te istotnie pogarszają jakość życia chorych i w ocenie pacjentów, obok zmęczenia, zmiany smaku i utraty włosów, stanowią główne działania niepożądane leczenia, zakłócające poczucie dobrostanu. N i W są jedną z 5 najczęstszych przyczyn konieczności podjęcia dodatkowych interwencji na oddziałach ratunkowych — obok duszności, niewydolności oddechowej, bólu brzucha i ogólnie złego samopoczucia. N i W mogą powodować liczne konsekwencje, które obejmują pogorszenie ogólnego samopoczucia, utratę apetytu, odwodnienie, zaburzenia odżywiania i elektrolitowe. W przypadku braku lub nieskuteczności leczenia mogą również prowadzić do

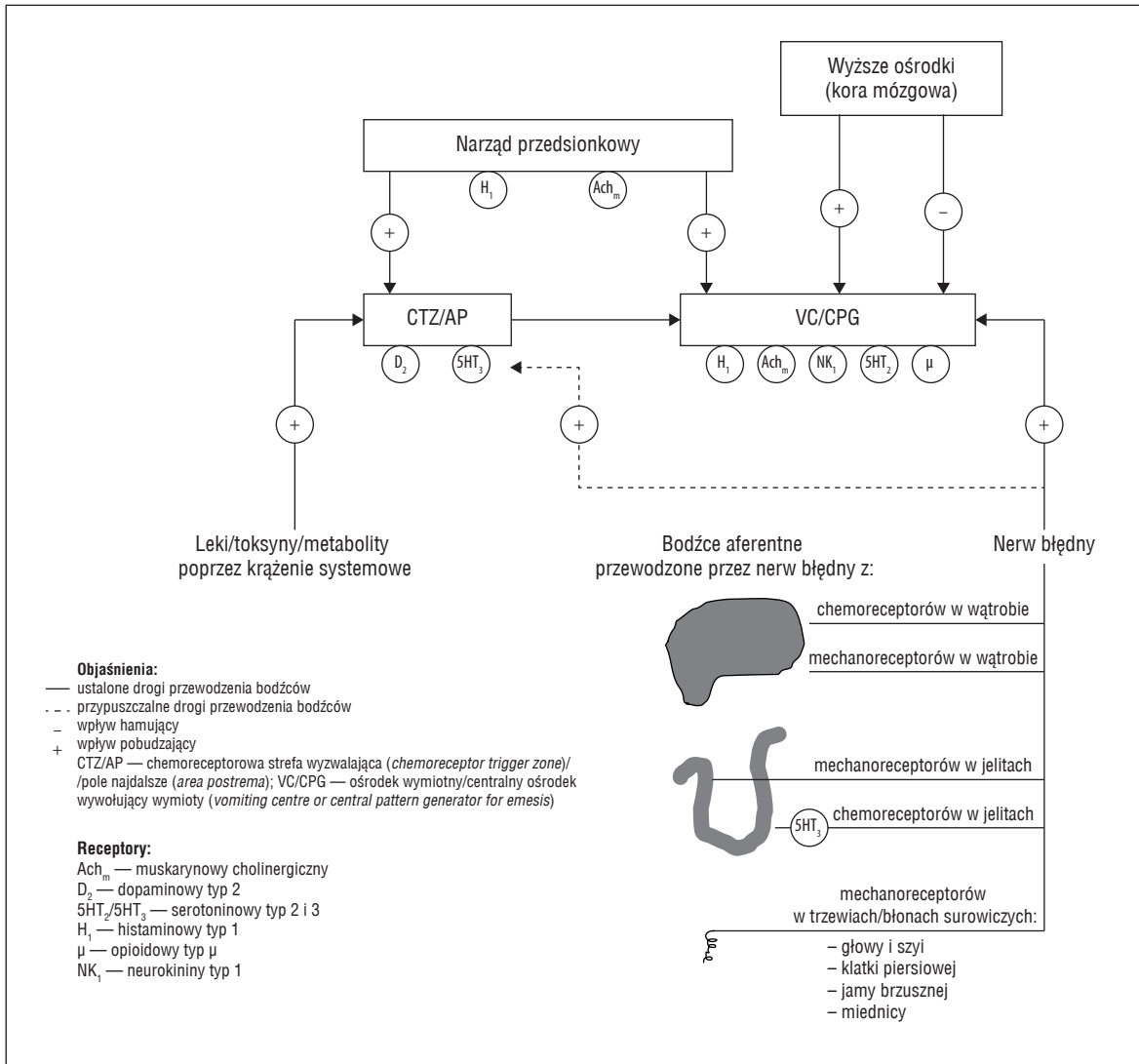
opóźnienia lub przerwania leczenia przyczynowego nowotworu. Biorąc pod uwagę tak istotne konsekwencje kliniczne i ekonomiczne, zasadne pozostaje zastosowanie optymalnego postępowania terapeutycznego w celu minimalizacji ryzyka wystąpienia i skutecznego leczenia N i W [4].

Do czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia N i W u chorych na nowotwory zaliczane są: płeć żeńska, co wiąże się z większą wrażliwością kobiet na analgetyki opioidowe, cytostatyki i inne leki, z lokalizacją nowotworu (piersi i narząd rodny), czynnikami hormonalnymi i występowaniem N i W podczas ciąży, młodszy wiek i nowotwory przewodu pokarmowego, układu chłonnego i krwiotwórczego. Rzadziej natomiast N i W występują u pacjentów z nowotworami głowy i szyi oraz płuca i u chorych regularnie spożywających alkohol [5].

Zasady leczenia N i W powinny opierać się na dokładnym ustaleniu przyczyn, patomechanizmu i ocenie klinicznej chorych oraz wyborze optymalnej terapii. Niezbędne jest systematyczne prowadzenie oceny objawów i skuteczności zastosowanego postępowania. Dzięki dostępnym lekom przeciwwymiotnym można skutecznie zapobiegać i leczyć N i W. Najlepszy efekt osiąga się dzięki stosowaniu leków przeciwwymiotnych dobranych właściwie do przyczyny i patomechanizmu N i W [6].

## Zarys patomechanizmu nudności i wymiotów

W patomechanizmie N i W istotną rolę odgrywa teoria receptorowa, według której liczne neurotransmitery aktywują receptory w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Do substancji, które wywołują N i W, zalicza się między innymi: serotoninę, dopaminę, norepinefrynę, apomorfina, histaminę, neurotensynę, angiotensynę II, gastrynę, wazopresynę, enkefalinę i substancję P.



Rycina 1. Schemat dróg przewodzących bodźce wywołujące nudności i wymioty

Ważną rolę w patomechanizmie N i W odgrywa *area postrema* — pole najdalsze, zlokalizowane w pniu mózgu, w dnie komory IV, gdzie znajduje się chemoreceptorowa strefa wyzwalająca (CTZ, *chemoreceptor trigger zone*). Do *area postrema* dociera krążenie systemowe i płyn mózgowo-rdzeniowy, przy czym w obszarze tym znajdują się głównie receptory dopaminowe D<sub>2</sub> i serotoninowe 5-HT<sub>3</sub>, które są pobudzane przez substancje emetogenne w surowicy krwi, takie jak: jony wapnia, mocznik, leki, między innymi opioidy i wiele cytostatyków. *Area postrema* prawdopodobnie ma połączenia z nerwem błędnym i aparatem przedsionkowym. Włókna nerwu błędnego zawierają również receptory serotoninowe 5-HT<sub>3</sub>. Ośrodek wymiotny, który położony jest w pobliżu *area postrema* i wewnątrz bariery krew–mózg, otrzymuje i integruje bodźce z różnych źródeł i stanowi centrum, które koordynuje i wywołuje N i W (ryc. 1).

Receptory zlokalizowane w przewodzie pokarmowym odgrywają równie istotną rolę w patogenezie N i W, zwłaszcza receptory dla serotoniny 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub> i receptory dopaminowe D<sub>2</sub>. Komórki enterochromatofilne w ścianie jelit są bogatym źródłem serotoniny, która jest uwalniana w dużych ilościach, w odpowiedzi na różne bodźce, zwłaszcza chemioterapię, radioterapię, gdy pole napromieniania obejmuje jamę brzuszną i rozdęcie jelit w przebiegu guza lub niedrożności przewodu pokarmowego. Masywne uwolnienie serotoniny uwrażliwia zakończenia nerwu błędnego usytuowane zarówno w ścianie jelita, jak i w *area postrema* oraz w sąsiadującym jądrze pasma samotnego na substancje emetogenne, pobudzające receptory serotoninowe 5-HT<sub>3</sub>. Stres, niepokój i N wywołują opóźnienie opróżniania żołądka poprzez pobudzenie obwodowych receptorów dopaminowych w neuronach wstawkowych splotów nerwowych błó-

ny śluzowej jelita. Efekt ten jest odwracalny przez leki z grupy antagonistów receptora D<sub>2</sub>. Biorąc pod uwagę rolę receptorów dopaminowych (D<sub>2</sub>), serotoninowych (5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> i 5-HT<sub>4</sub>), histaminowych (H<sub>1</sub>) i muskarynowych w patomechanizmie N i W, leczenie polega na blokowaniu poszczególnych rodzajów receptorów z wyjątkiem 5-HT<sub>4</sub>. Dotychczas nie zgromadzono przekonujących dowodów potwierdzających, że zaparcie stolca jest przyczyną N i W i prawdopodobnie jest to objaw współistniejący. Zarówno N i W, jak i zaparcie stolca mogą być spowodowane zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego.

Mechanizmy efektu emetogennego opioidów zostały do tej pory poznane w niewielkim stopniu. Opioidy powodują N i W poprzez mechanizmy obwodowe (zastój treści w żołądku i jelitach — pobudzenie receptorów opioidowych (głównie mu) błony śluzowej (głównie mu) ściany przewodu pokarmowego) i ośrodkowe — wpływ na *area postrema* (CTZ), korę mózgową i narząd przedśionkowy. Opioidy mogą wykazywać działanie przeciwwymiotne poprzez blokowanie ośrodka wymiotnego. Różnice w potencjale wywoływania N i W poszczególnych opioidów prawdopodobnie wynikają z własności fizykochemicznych: opioidy lipofilne (fentanyl, buprenorfina, metadon) cechuje słabszy efekt emetogeny, w porównaniu z opioidami hydrofilnymi (morfina, oksykodon, hydromorfon), co związane jest z większą zdolnością do przechodzenia przez barierę krew–mózg i w konsekwencji zahamowaniem ośrodka wymiotnego przez opioidy lipofilne. Powyższe różnice są również prawdopodobnie związane z mniejszym obwodowym wpływem opioidów lipofilnych, w porównaniu do opioidów hydrofilnych,

na receptory opioidowe zlokalizowane w ścianie przewodu pokarmowego [7].

## Przyczyny nudności i wymiotów

Do najczęstszych przyczyn N i W u chorych na nowotwory należą:

- podrażnienie gardła i przetyku (często z bolesnym połykaniem) spowodowane gryzicą lub utrudnionym odkrztuszaniem wydzieliny z oskrzeli, niezłym nosa wywołującym drażnienie tylnej ściany gardła;
- zaburzenia czynnościowe wywołane przez nowotwór: zastój pokarmu w żołądku, niedrożność jelit i przewodów żółciowych;
- objawy niepożądane leków, zwłaszcza opioidów, antybiotyków, niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) (należy rozważyć prewencyjne podawanie środków gastroprotekcyjnych), preparatów żelaza, digoksyny (tab. 1);
- zaburzenia metaboliczne: hiperkalcemia, zaburzenia czynności wątroby i nerek;
- leczenie przyczynowe nowotworów: systemowe (głównie chemioterapia), radioterapia, zabiegi operacyjne;
- infekcje i zespoły paranowotworowe;
- guzy pierwotne i przerzuty do mózgowia (zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego), zespół żyły głównej górnej;
- czynniki psychosomatyczne: lęk, zapach i widok jedzenia;
- ból;
- zaburzenia sercowo-naczyniowe, np. hipotonia ortostatyczna.

Tabela 1. Przyczyny nudności i wymiotów spowodowane podawaniem leków

Mechanizm	Leki
Podrażnienie błony śluzowej przewodu pokarmowego	NLPZ Preparaty żelaza Antybiotyki Kwas traneksamowy
Opóźnienie opróżniania żołądka	Analgetyki opioidowe Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne Neuroleptyki pochodne fenotiazyny Leki przeciwcholinergiczne
Pobudzenie chemoreceptyjnej strefy wyzwalającej ( <i>area postrema</i> )	Analgetyki opioidowe Digoksyna Antybiotyki Cytostatyki
Leki pobudzające receptory 5-HT <sub>3</sub>	Cytostatyki Radioterapia Leki przeciwdepresyjne: selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, <i>selective serotonin reuptake inhibitor</i> )

## Ocena kliniczna nudności i wymiotów

Ocena kliniczna N i W powinna uwzględniać:

- odróżnienie wymiotów od regurgitacji (cofania treści pokarmowej z żołądka do przełyku) i od-krztuszania wydzieliny z dróg oddechowych;
- ustalenie objętości i zawartości wymiotów, w których może znajdować się niestrawiony pokarm, żółć, treść fusowata, krew, treść kałowa;
- ocenę nudności, odruchów wymiotnych i wymio-tów oraz związku z przyjmowanymi posiłkami i ruchem (pobudzenie układu błędnika);
- N i W zależne od pory dnia i inne objawy ze strony układu pokarmowego: utratę apetytu, zmiany smaku i preferencji potraw, suchość jamy ustnej, bóle brzucha, zaparcie stolca;
- przegląd przyjmowanych przez chorych leków, które mogą powodować N i W;
- badanie jamy ustnej, gardła i brzucha, ręczne badanie odbytnicy;
- oznaczenie stężenia mocznika, kreatyniny, wapnia w surowicy krwi;
- rozważenie wykonania badań endoskopowych i obrazowych, zwłaszcza u chorych z podejrzeniem niedrożności dróg żółciowych i jelit;
- u chorych z objawami sugerującymi podejrzenie guza pierwotnego lub przerzutów do mózgowia ocenę neurologiczną i rozważenie wykonania badań obrazowych;
- zastosowanie skali Światowej Organizacji Zdro-wia (WHO, *World Health Organization*) służącej do oceny nudności (tab. 2) i wymiotów (tab. 3) bądź zmodyfikowanego kwestionariusza *Edmonton Symptom Assessment System* (ESAS), zawierającego dwa pytania o nasilenie N i W (w skali od 0 — brak objawu do 10 — objaw najsilniejszy) [8, 9].

## Podstawowe zasady leczenia nudności i wymiotów

Ogólne zasady leczenia obejmują odpowiednio wczesne wdrożenie profilaktyki, wystarczająco długi czas prowadzenia leczenia i wybór optymalnej drogi podania leków przeciwwymiotnych. Należy zadbać o odpowiednie nawodnienie chorych i korektę zaburzeń elektrolitowych. Istotne jest zapewnienie właściwej diety: częste spożywanie posiłków lekkostrawnych o niewielkiej objętości i temperaturze pokojowej. Bardzo ważne jest zadbanie o właściwą higienę, zapobieganie suchości i infekcjom jamy ustnej.

Istotne jest uwzględnienie wielu możliwych przy-czyn N i W u chorych na nowotwory, w tym przyczyn odwracalnych. Do najczęstszych zaliczane są: ból, infekcje grzybicze jamy ustnej, gardła lub przełyku, ka-szel, hiperkalcemia, nasilone wodobrzusze, wzmożone ciśnienie śródczaszkowe, leki wykazujące działanie emetogenne, zaburzenia lękowe.

Podstawowym sposobem leczenia pozostaje far-makoterapia. Wybór leku przeciwwymiotnego po-winien opierać się na określeniu prawdopodobnej przyczyny N i W, a także znajomości mechanizmu działania i powinowactwa do receptorów — im więk-sze powinowactwo danego leku do receptora, tym większa szansa zahamowania N i W.

### Nudności i wymioty wywołane cytostatykami

Prawdopodobieństwo wystąpienia N i W u chorych leczonych cytostatykami zależy od rodzaju, dawki i sposobu podania leków cytostatycznych. Leki te podzielono na 4 grupy, biorąc pod uwagę ich poten-cjał emetogeny mierzony odsetkiem chorych, u któ-rych wystąpią N i W po zastosowaniu określonego cytostatyku drogą dożylną i doustną. W przypadku

Tabela 2. Nasilenie nudności według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

Stopień I	Stopień II	Stopień III	Stopień IV	Stopień V
Brak apetytu	Zaburzenia odżywiania bez utraty masy ciała, bez cech odwodnienia i niedożywienia	Zaburzone przyjmowanie drogą doustną płynów i pokarmów stałych	Niemożliwość jedzenia, duże nasilenie nudności, objawy ciągłe	Śmierć

Tabela 3. Natężenie wymiotów według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO)

Stopień I	Stopień II	Stopień III	Stopień IV	Stopień V
1 epizod/24 godz.	2–5 epizodów/24 godz.	6–10 epizodów/24 godz.	Powyżej 10 epizodów/24 godz.	Śmierć

**Tabela 4. Podział nudności i wymiotów wywołanych cytostatykami**

<b>Ostre</b>	Pojawiają się i ustępują w ciągu pierwszej doby po zastosowaniu chemioterapeutyku, najczęściej z największym nasileniem ok. 5–6 godz. od rozpoczęcia podawania cytostatyków; dominuje patomechanizm związany z efektem serotoniny
<b>Późne</b>	Występują w czasie 24–120 godz. po zakończeniu chemioterapii; patomechanizm związany jest prawdopodobnie z wpływem substancji P
<b>Przedłużone</b>	Występują w okresie od 120 godz. do kilkunastu dni po podaniu chemioterapii
<b>Wyprzedzające</b>	Pojawiają się przed kolejnym podaniem leków cytostatycznych
<b>Przebijające</b>	Krótkotrwałe incydenty N i W, pomimo stosowanego leczenia
<b>Oporne na leczenie</b>	Występują pomimo zastosowania właściwego leczenia N i W

schematów złożonych z leków należących do różnych grup pod względem potencjału wywoływania N i W ryzyko odnosi się do leku o najsilniejszym potencjale emetogennym, przy czym 2 lub więcej cytostatyki o podobnym potencjale emetogennym podawane równocześnie znacznie zwiększają ryzyko wystąpienia objawów. W praktyce N i W mogą być znacznie bardziej nasilone, w porównaniu do każdego z leków (działanie supraaddytywne). W tabeli 4 przedstawiono podział N i W wywołanych cytostatykami [10, 11].

#### **Nudności i wymioty wywołane radioterapią**

N i W spowodowane radioterapią stanowią mniejszy problem kliniczny w porównaniu z tymi wywołanymi cytostatykami. Emetogenne efekty radioterapii związane są z pobudzeniem receptorów błony śluzowej przewodu pokarmowego i *area postrema* w mózgowiu. W patofizjologii istotna wydaje się rola serotoniny, w mniejszym stopniu dopaminy, choć do tej pory zagadnienia te nie zostały dokładnie wyjaśnione. Napromienianie miejscowe innych niż mózgowie i jama brzuszna okolic ciała zazwyczaj nie powoduje N i W. Napromienianie całego ciała wymaga podobnego postępowania przeciwwymiotnego, jak podczas leczenia wysoce emetogennymi schematami chemioterapii [12].

#### **Nudności i wymioty wywołane opioidami**

W leczeniu N i W wywołanych opioidami stosuje się najczęściej leki z grupy antagonistów receptora dopaminowego, zwykle jeden z prokinetyków (metoklopramid, itopryd, prulakopryd), haloperidol lub tietylperazynę, rzadziej leki przeciwhistaminowe — najczęściej przy mechanizmie związanym z narządem przedsionkowym.

Mimo że N i W występują u 20–40% chorych, obecnie brak zaleceń rutynowego, profilaktycznego stosowania leków przeciwwymiotnych na początku leczenia opioidami. Postępowanie takie można rozważyć u chorych, u których wcześniej występowały N i W, także podczas leczenia opioidami lub obawiają-

cych się przyjmować analgetyki opioidowe z powodu możliwości wystąpienia wymiotów. Natomiast przy rozpoczęciu leczenia opioidami należy uprzedzić chorych o możliwości wystąpienia N lub W i ustalić sposób postępowania, na przykład zabezpieczyć pacjentów w leki przeciwwymiotne do krótkotrwałego podawania regularnego lub doraźnie [7].

### **Przegląd leków przeciwwymiotnych**

Klasyfikację najczęściej stosowanych leków przeciwwymiotnych przedstawiono w tabeli 5. Mechanizm działania na poszczególne receptory leków przeciwwymiotnych zestawiono w tabeli 6. Dostępne preparaty leków przeciwwymiotnych opisano w tabeli 7. Przedstawiony podział na leki przeciwwymiotne stosowane w leczeniu N i W wywołanych chemioterapią i radioterapią oraz w przewlekłych N i W jest umowny, ponieważ niejednokrotnie leki stosowane są zamiennie lub równocześnie ze względu na często współistniejące przyczyny N i W, na przykład wywołane cytostatykami i obecnością nowotworu. Przykładem mogą być glikokortykosteroidy, często dodawane do innych antyemetyków.

#### **Leki stosowane w nudnościach i wymiotach wywołanych chemioterapią i radioterapią**

##### **Antagoniści receptora serotoninowego**

Wykazują działanie zarówno w mechanizmie centralnym (blokowanie receptora 5-HT<sub>3</sub> w strefie wyzwalającej w dnio komory IV), jak i obwodowym (blokują receptor 5-HT<sub>3</sub> w splocie śródściennym przewodu pokarmowego i w zakończeniach nerwu błędnego). Wyróżniono dwie generacje leków z grupy antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub>.

I generacja: ondansetron, granisetron, dolasetron, ramosetron i tropisetron blokują aktywność neuroprzekaźników, przy czym najlepsze efekty przynoszą w ostrych N i W wywołanych cytostatykami.

Tabela 5. Klasyfikacja leków przeciwwymiotnych

Przypuszczalne miejsce działania	Grupa leków	Przykłady	
OUN	Ośrodek wymiotny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwwcholinergiczne</li> <li>• Leki przeciwhistaminowe przeciwwcholinergiczne<sup>a</sup></li> <li>• Antagoniści receptorów 5HT<sub>2</sub></li> <li>• Antagoniści receptora NK<sub>1</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hydrobromek hioscyny</li> <li>• Cyklizyna, dimenhydrinat, prometazyna</li> <li>• Olanzapina, levomepromazyna</li> <li>• Aprepitant, netupitant, rolapitant</li> </ul>
	Chemoreceptorowa strefa wyzwalająca (CTZ)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagoniści receptora dopaminowego (D<sub>2</sub>)</li> <li>• Antagoniści receptora 5HT<sub>3</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Haloperidol, fenotiazyny, metoklopramid, domperidon</li> <li>• Granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron</li> </ul>
	Kora mózgowa	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzodwuzepiny</li> <li>• Kanabinoidy</li> <li>• Glikokortykosteroidy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lorazepam</li> <li>• Nabilon</li> <li>• Deksametazon</li> </ul>
Przewód pokarmowy	Prokinetyki	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Agoniści receptora 5-HT<sub>4</sub></li> <li>• Antagoniści receptora dopaminowego (D<sub>2</sub>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Metoklopramid, cisaprid, prukalopryd</li> <li>• Metoklopramid, domperidon, itopryd</li> </ul>
	Leki hamujące sekrecję	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Leki przeciwwcholinergiczne</li> <li>• Analogi somatostatyny</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Butylobromek hioscyny, bromek glikopyronium</li> <li>• Oktreotyd, vapreotyd</li> </ul>
	Leki blokujące receptory 5-HT <sub>3</sub> nerwu błędnego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagoniści receptora 5HT<sub>3</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Granisetron, ondansetron, tropisetron, dolasetron, palonosetron</li> </ul>
	Leki blokujące receptory NK <sub>1</sub> nerwu błędnego	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagoniści receptora NK<sub>1</sub></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aprepitant, netupitant, rolapitant</li> </ul>
	Leki o działaniu przeciwwzapalnym	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glikokortykosteroidy</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Deksametazon</li> </ul>

<sup>a</sup>Leki o działaniu antyhistaminowym i pochodne fenotiazyny mają właściwości antagonistów receptora H<sub>1</sub> i własności przeciwwcholinergiczne (patrz tab. 1)

Tabela 6. Powinowactwo do receptorów wybranych leków przeciwwymiotnych

Lek	Antagoniści receptorów dopaminowych D <sub>2</sub>	Antagoniści receptorów histaminowych H <sub>1</sub>	Antagoniści receptorów acetylocholinyl (muskarynowe)	Antagoniści receptorów 5HT <sub>2</sub>	Antagoniści receptorów 5HT <sub>3</sub>	Agoniści receptorów 5HT <sub>4</sub>
Metoklopramid	++	0	0	0	(+)	++
Domperidon	++ <sup>a</sup>	0	0	0	0	0
Cisaprid	0	0	0	0	0	+++
Ondansetron <sup>b</sup>	0	0	0	0	+++	0
Cyklizyna	0	++	++	0	0	0
Hydrobromek hioscyny	0	0	+++	0	0	0
Haloperidol	+++	0	0	0	0	0
Prochlorperazyna	++	+	0	0	0	0
Chlorpromazyna	++	++	+	0	0	0
Levomepromazyna	++	+++	++	+++	0	0

Aktywność farmakologiczna: 0 brak lub minimalna, + mała, ++ umiarkowana, +++ znaczna

<sup>a</sup>Domperidon nie przekracza bariery krew-mózg i nie powoduje objawów pozapiramidowych

<sup>b</sup>Inni antagoniści 5-HT<sub>3</sub>: granisetron, tropisetron i dolasetron mają porównywalne powinowactwo do receptorów 5HT<sub>3</sub>. W przeciwieństwie do granisetronu i dolasetronu, które wykazują działanie selektywne na receptory 5-HT<sub>3</sub>, ondansetron i tropisetron wykazują nieznaczne działanie antagonistyczne na receptory 5-HT<sub>4</sub>. Nowsze leki (palonosetron) wykazują znacznie większe powinowactwo do receptorów 5-HT<sub>3</sub> i dłuższy okres półtrwania

**Tabela 7. Okres półtrwania i dostępne preparaty wybranych leków przeciwwymiotnych**

Lek	Okres półtrwania (godziny)	Dostępne preparaty
Metoklopramid*	2,5–5	Tabl. 10 mg, amp. 10 mg
Itopryd	6	Tabl. 50 mg
Prukalopryd	24	Tabl. 1 mg, 2 mg
Cisaprid	7–15	Tabl. 5 mg, 10 mg
Haloperidol*	12–20	Tabl. 1 mg, krople (1 ml = 2 mg), amp. 5 mg/1 ml
Chlorpromazyna	30	Tabl. 10 mg, 25 mg, krople 4% (1 kropla = 2 mg), amp. 25 mg, 50 mg — lek drażni tkankę podskórną
Prochlorperazyna	10–20	Tabl. 10 mg
Tietylperazyna	12	Tabl. 6,5 mg, czopki 6,5 mg, amp. 6,5 mg/1 ml
Levomepromazyna*	30	Tabl. 25 mg, krople 4% (1 kropla = 1 mg), amp. 25 mg
Olanzapina****	35–50	Tabl. i tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej 5, 10, 15, 20 mg, amp. 0,21, 0,3, 0,405 mg
Butylobromek hyoscyny*	5	Tabl. 10 mg, amp. 20 mg
Dimenhidrynat**	3,5	Tabl. 50 mg, syrop 100 ml zawiera 330 mg, amp. 50 mg
Prometazyna**	6	Tabl. 25 mg, 50 mg, syrop 150 ml (zawiera 150 mg), amp. 50 mg
Deksametazon***	3,5 (biologiczny 18–36)	Tabl. 0,5 mg, 1 mg, amp. 4 mg, 8 mg
Ondansetron**	4	Tabl. 4 mg, 8 mg, amp. 4 mg, 8 mg, czopki 16 mg
Granisetron**	9–11	Tabl. 1 mg, amp. 3 mg
Tropisetron****	7	Kaps. 5 mg, amp. 5 mg
Dolasetron****	7–9	Tabl. 50 mg, 200 mg
Palonosetron****	40	Tabl. 0,5 mg, amp. 0,25 mg

\*Lek może być podawany drogą podskórną i mieszany w jednej strzykawce z morfiną, tramadolem, ketaminą, midazolamem, metoklopramidem, haloperidolem, butylobromkiem hioscyny, levomepromazyną.

\*\*Lek podawany drogą podskórną, ale bez dobrze znanej kompatybilności z innymi lekami.

\*\*\*Lek może być podawany drogą podskórną, ale samodzielnie.

\*\*\*\*Podawanie leków drogą podskórną dotychczas nie zostało sprawdzone.

#### Uwagi

- Zaleca się podawanie levomepromazyny w stężeniu poniżej 50 mg/2 ml, w celu uniknięcia drażnienia tkanki podskórnej. Jeżeli lek podawany jest w sposób ciągły i powstaje drażnienie okolicy motylka, poleca się podanie małej dawki deksametazonu lub hialuronidazy w miejscu wkłucia, przed rozpoczęciem stosowania leku [40].
- Brak pewnych danych odnośnie kompatybilności mieszanin zawierających dimenhidrynat — w praktyce często stosowany w mieszaninach z tramadolem, morfiną i innymi lekami [41].
- Do tej pory zgromadzono niewiele informacji odnośnie kompatybilności prometazyny — może być mieszana z tramadolem, ponadto w 5% dekstrozie z hydromorfonem, glikopyronium, haloperidolem, morfiną, nie jest kompatybilna z cyklizyną i prawdopodobnie z midazolamem. Może być podawana drogą podskórną, choć niekiedy w miejscu wkłucia obserwowano zmiany martwicze i ropnie.
- Ze względu na znaczne ryzyko interakcji deksametazonu (roztwór zasadowy) z innymi lekami stosowanymi drogą podskórną, zaleca się podawanie leku osobno.
- Istnieje niewiele danych odnośnie stabilności mieszanin ondansetronu z innymi lekami. Lek może być mieszany z morfiną, diamorfiną, alfentanilem, metoklopramidem, midazolamem, istnieje ryzyko interakcji przy wyższych stężeniach z deksametazonem. Brak danych o stabilności mieszanin zawierających pozostałe setrony [42].

Wyniki metaanaliz porównujące poszczególne leki z tej grupy nie wskazały istotnych różnic w skuteczności. Dolasetron, z powodu wywoływania zaburzeń rytmu serca, został wycofany w postaci do stosowania drogą dożylną przez FDA.

II generacja: palonosetron — odwrotny agonista serotoniny, w porównaniu z innymi antagonistami receptora serotoninowego ponad 100 razy silniej wiąże się z receptorem 5-HT<sub>3</sub>, powoduje internalizację receptorów i dodatkowo blokuje kanały wapniowe. Długi okres półtrwania (40 godzin) przekłada się na

skuteczne leczenie ostrych i opóźnionych N i W u chorych otrzymujących chemioterapię wysokiego i średniego stopnia ryzyka wystąpienia N i W.

Ogólne zasady leczenia antagonistami 5-HT<sub>3</sub>:

- należy stosować najniższą skuteczną dawkę, co związane jest z wysyceniem receptorów. Dawki wyższe nie zwiększają efektu przeciwwymiotnego, natomiast powodują istotnie więcej działań niepożądanych;
- wybrany lek podaje się najczęściej raz dziennie przed chemioterapią;



- droga doustna i dożylna podania leków wykazują podobną skuteczność.

Leki z grupy antagonistów receptorów 5-HT<sub>3</sub> są najskuteczniejsze w leczeniu ostrych N i W, przy czym palonosetron wykazuje również efekt w N i W opóźnionych, wywołanych cytostatykami o średnim i wysokim stopniu emetogenności. Do najczęstszych działań niepożądanych należą zaparcie stolca i bóle głowy, rzadziej biegunka i osłabienie, natomiast nie powodują objawów pozapiramidowych. Podczas leczenia antagonistami 5-HT<sub>3</sub> może nastąpić wydłużenie odcinka QT, dlatego istotne jest przestrzeganie zalecanych dawek i eliminowanie innych czynników ryzyka kardiotoksyczności [13].

### Antagoniści receptora dla neurokininy

Mechanizm działania obejmuje centralne i obwodowe hamowanie wiązania substancji P z receptorem NK-1. Do przedstawicieli tej grupy leków należą: aprepitant, fosaprepitant, netupitant i rolapitant. Metaanaliza 7 badań randomizowanych wykazała, że antagoniści receptora NK-1 zmniejszają natężenie ostrych i opóźnionych N i W u chorych leczonych wysoko- i średnioemetogenną chemioterapią. Do najczęstszych działań niepożądanych antagonistów receptora NK-1 należą: bóle głowy, anoreksja, zmęczenie, biegunka, czkawka, podwyższenie poziomu aminotransferaz.

Aprepitant i netupitant są inhibitorami enzymu CYP3A4, stąd mogą wpływać na metabolizm wielu innych leków. Zastosowanie wyżej wymienionych leków powoduje konieczność zmniejszenia dawki deksametazonu. Aprepitant jest substratem i w trakcie leczenia umiarkowanym inhibitorem, a po zakończeniu podawania leku — łagodnym induktorem enzymu CYP3A4. Aprepitant po zakończeniu leczenia indukuje również enzym CYP2C9. Do cytostatyków wykorzystujących te same szlaki metabolizmu należą między innymi: docetaksel, paklitaksel, etopozyd, irynotekan, ifosfamid, imatinib, winorelbina, winkrystyna, winblastyna. Spośród leków spoza grupy cytostatyków warto wymienić warfarynę, deksametazon, metyloprednizolon, midazolam i doustne środki antykoncepcyjne. Interakcje są silniej zaznaczone przy podaniu leków drogą doustną w porównaniu do dożylnej, w związku z mechanizmem pierwszego przejścia. Leki potencjalnie zwiększające stężenie aprepitantu (hamujące CYP3A4) to między innymi ketokonazol, itrakonazol, erytromycyna. Leki indukujące CYP3A4 (między innymi karbamazepina, fenytoina, ryfampicyna) mogą obniżać stężenie aprepitantu w surowicy krwi [14]. Rolapitant nie wpływa na aktywność enzymu CYP3A4, stąd nie ma konieczności zmniejszenia dawki deksametazonu, natomiast lek jest umiarkowanym inhibi-

torem enzymu CYP2D6. Preparat złożony zawierający w składzie netupitant i palonosetron (NEPA) wykazuje synergizm hiperaddycyjny w leczeniu N i W indukowanych wysoce emetogenną chemioterapią [15].

## Leki stosowane w przewlekłych nudnościach i wymiotach

### Antagoniści receptora dopaminowego

Do tej grupy leków przeciwwymiotnych należą pochodne fenotiazyny, butyrofenonu i benzamidu. Najbardziej znanym lekiem z tej grupy pozostaje metoklopramid, który hamuje ośrodkowe i obwodowe receptory D<sub>2</sub>, w wysokich dawkach również receptory 5-HT<sub>3</sub>. Metoklopramid jest najczęściej lekiem pierwszego rzutu, zwłaszcza w zaburzeniach czynnościowych, gastroparazie, refluksie żołądkowo-przełykowym oraz w N i W wywołanych opioidami. Metoklopramid może hamować aktywność enzymu CYP2D6 [16].

U chorych leczonych cytostatykami metoklopramid jest rzadziej stosowany, najczęściej w przypadku oporności na deksametazon i aprepitant bądź nietolerancji antagonistów 5-HT<sub>3</sub>. Należy podkreślić liczne działania niepożądane metoklopramidu, dlatego lek ten nie jest zalecany u dzieci i osób młodych oraz u chorych z zaburzeniami układu pozapiramidowego. Przy braku przeciwwskazań do stosowania leku, leczenie metoklopramidem powinno być krótkotrwałe, w dawce dobowej do 30 mg. Do leków prokinetycznych o korzystnym profilu bezpieczeństwa i działaniu na cały przewód pokarmowy należą itopryd i prukalopryd, które — w przeciwieństwie do cisapridu — nie zwiększają ryzyka kardiotoksyczności.

Haloperidol jest pochodną butyrofenonu o długim okresie półtrwania (12–37 godzin), po podaniu drogą doustną ulega wchłanianiu w 60%, wiąże się z białkami osocza w 92%, metabolizowany jest w wątrobie drogą enzymu CYP3A4. Lek może być podawany drogą doustną (tabletki, krople) lub podskórną bądź dożylną. Haloperidol prawdopodobnie wpływa na receptory dla katecholamin i wychwyty zwrotny neurotransmiterów, wykazuje również silne działanie przeciwdopaminowe i słabe przeciwocholinergiczne. Wywiera działanie przeciwpowrotne, sedatywne i przeciwaustystyczne, wykazuje działanie przeciwwymiotne poprzez blokowanie receptorów D<sub>2</sub> w *area postrema*. Haloperidol stosowany jest w przypadku N i W wywołanych bodźcami chemicznymi (opioidy, hiperkalcemia, niewydolność nerek i wątroby). Dawka dobierana jest indywidualnie, najczęściej lek podawany jest 1–3 razy na dobę 0,5–1 mg drogą doustną lub podskórną. Do najczęstszych działań niepożądanych haloperidolu należą objawy pozapiramidowe (dystonia, akatyzja i parkinsonizm), rzadziej występuje

złśliwy zespół neuroleptyczny. Haloperidol może zwiększać ryzyko wystąpienia zaburzeń rytmu serca związanych z wydłużeniem odstępu QT.

W leczeniu przewlekłych N i W stosowane mogą być pochodne fenotiazyny: chlorpromazyna i prochlorperazyna. Ograniczenie stanowią dość liczne działania niepożądane i brak preparatów do podawania drogą podskórną. Najlepiej tolerowanym lekiem z grupy fenotiazyn wydaje się być tietylperazyna.

### **Leki neuroleptyczne o szerokim spektrum działania**

Olanzapina jest nowszym atypowym lekiem neuroleptycznym, pochodną oksazepiny o szerokim spektrum działania. Wykazuje powinowactwo do receptorów serotoninowych 5-HT<sub>2A/2C</sub>, 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, dopaminowych (D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, D<sub>5</sub>), muskarynowych: m<sub>1</sub>, m<sub>2</sub>, m<sub>3</sub>, m<sub>4</sub>, m<sub>5</sub> i histaminowych H<sub>1</sub>. Dawka dobową wynosi zwykle 5–10 mg. U starszych chorych oraz osób z niewydolnością nerek lub wątroby dawka początkowa zwykle wynosi 5 mg na dobę. Niższe dawki olanzapiny powinny być zarezerwowane również dla chorych z cukrzycą typu 2, hiperglikemią i zaburzeniami poznawczymi. Do najczęstszych działań niepożądanych olanzapiny należą: suchość w ustach, zawroty głowy, senność, przyrost masy ciała [17].

Levomepromazyna podawana jest najczęściej w niskich dawkach drogą podskórną. Lek ma podobne spektrum działania przeciwwymiotnego do olanzapiny, powoduje jednak znacznie więcej działań niepożądanych, stąd zalecane stosowanie niskich dawek leku.

### **Glikokortykosteroidy**

Najczęściej stosuje się deksametazon, rzadziej metyloprednizolon, jednak jednoznacznie nie udowodniono przewagi jednego glikokortykosteroidu nad innymi. Mechanizm działania przeciwwymiotnego jest złożony i obejmuje efekt przeciwzapalny, zmniejszenie przepuszczalności bariery krew–mózg i CTZ dla związków emetogennych oraz zmniejszenie zawartości niektórych neurotransmiterów (leu-enkefalin i GABA) w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN).

Deksametazon najczęściej zalecany jest jako lek zwiększający potencjał przeciwwymiotny innych antiemetyków. Najczęściej podawany jest w zaburzeniach prowadzących do objawów niedrożności mechanicznej jelit. Stosowany jest również u chorych leczonych cytostatykami o wysokim, średnim i niskim potencjale emetogennym. W odpowiednio niższej dawce może być stosowany razem z aprepitantem, co pozwala na zwiększenie skuteczności leczenia N i W. Deksametazon może być używany jako jedyny lek przeciwwymiotny u chorych leczonych cytostatykami o niskim ryzyku wywołania N i W.

### **Oktreotydy**

Jest analogiem somatostatyny o 30 razy dłuższym okresie półtrwania (1,5 godziny) od związku macierzystego — czas działania wynosi około 6 godzin. Lek może być podawany drogą dożylną i podskórną (biodostępność wynosi ok. 100%), powoduje normalizację czynności perystaltycznej jelit, zwiększa wchłanianie wody i elektrolitów z jelit, hamuje sekrecję soków trawiennych do przewodu pokarmowego, dzięki czemu zmniejsza rozciąganie jelit i hamuje N i W. Najczęściej lek jest stosowany w mechanicznej niedrożności jelit, przy braku efektu tradycyjnego leczenia, w dawkach 2–3 razy dziennie 0,05–0,1 mg w sposób frakcjonowany lub w ciągłym wlewie, zwykle w dawce do 0,6 mg na dobę, niekiedy do 2,4 mg na dobę. Forma leku o długotrwałym działaniu podawana jest raz na 28 dni u chorych z niedrożnością jelit. Istotnym problemem pozostaje wysoki koszt terapii oktreotydem [18].

### **Benzodwuzepiny**

Benzodwuzepiny, choć prawdopodobnie bezpośrednio nie hamują N i W, przeciwdziałają lękowi i depresji, które mogą powodować nasilenie N i W występujących z różnych przyczyn i wymagają zastosowania odpowiedniego leczenia zarówno farmakologicznego, jak i nefarmakologicznego. Benzodwuzepiny stosowane są podczas chemioterapii, zwłaszcza wysoce emetogennej, u chorych z N i W poprzedzającymi, które pojawiają się przed podaniem cytostatyków [19]. Najczęściej stosowane leki to alprazolam, lorazepam i diazepam. W leczeniu N i W poprzedzających istotną rolę odgrywają także techniki behawioralne (relaksacja mięśni, desensytyzacja systemowa i hipnoza).

### **Gabapentyna**

Gabapentyna jest analogiem kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) i jest stosowana w leczeniu padaczki, bólu neuropatycznego i zespołu niespokojnych nóg. Skuteczność gabapentyny udowodniono również w prewencji i leczeniu N i W, które towarzyszą podawaniu leków cytostatycznych. Stosowanie gabapentyny w dawce 3 razy dziennie 300 mg drogą doustną jest szczególnie skuteczne w leczeniu N i W późnych, a mechanizm działania leku jest najprawdopodobniej związany ze zmniejszeniem aktywności neuroprzekazników, głównie z grupy tachykinin, które poprzez wpływ na strefę chemoreceptyjną pola najdalszego mogą indukować N i W. Co więcej, gabapentyna przez działanie hamujące na podjednostkę alfa-2-delta kanału wapniowego zmniejsza skutki działania tachykinin u pacjentów leczonych cytostatykami. Zwiększone narażenie komórek na działanie jonów wapnia jest jednym z mechanizmów wydzielania czynników pro-

wymiotnych, co hamowane jest dzięki podaniu gaba-pentyny. W przypadku stosowania chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym zaleca się podanie gabapentyny w dawce 3 razy dziennie 300 mg drogą doustną przez 5 dni przed chemioterapią i kontynuację przez 5 dni po jej zakończeniu [20].

## Drogi podania leków przeciwwymiotnych

- Doustna — u chorych, u których występują nudności bez wymiotów.
- Podskórna — przez igłę typu motylek, zwłaszcza u chorych z przewlekłymi N i W.
- Dożylna — u chorych z zaburzeniami połykania lub z wymiotami, najczęściej tą drogą podawane są leki przeciwwymiotne w trakcie chemioterapii.
- Przechłonna (system transdermalny).
- Doodbytnicza lub do sztucznego odbytu.
- Domięśniowa.

Ostatnie 3 drogi podania są rzadko wykorzystywane ze względu na brak dostępnych postaci leków (transdermalna) i niedogodności dla chorych (doodbytnicza i domięśniowa).

## Postępowanie u chorych z niedrożnością przewodu pokarmowego

Leczenie N i W u chorych na nowotwory w przebiegu nieoperacyjnej niedrożności jelit stanowi trudny problem terapeutyczny [21]. Postępowanie zależy od rodzaju niedrożności: czynnościowej lub mechanicznej. W tym pierwszym przypadku uzasadnione jest stosowanie leków prokinetycznych (najczęściej metoklopramidu), co poprawia czynność jelit, często w połączeniu z deksametazonem. Takie postępowanie może być również stosowane u chorych z niedrożnością mechaniczną częściową (przepuszczającą), przy braku bólu kolkowego. W przypadku niedrożności mechanicznej należy każdorazowo rozważyć leczenie operacyjne [22]. U wielu chorych zabieg nie jest możliwy do wykonania, z różnych przyczyn. Istotne są preferencje i stan ogólny chorych. Pacjenci w złym stanie sprawności (ECOG 4 i skala Karnofsky 40% lub mniej) i z prognozowanym czasem przeżycia poniżej 2 miesięcy, z masywnym rozsiewem w jamie otrzewnowej, najczęściej nie są kwalifikowani do zabiegu operacyjnego. U chorych z nowotworami zamykającymi światło żołądka i jelita grubego, przy braku możliwości interwencji chirurgicznej, rozważane jest zakładanie protez [23].

Postępowanie zachowawcze polega na kojarzeniu leków przeciwwymiotnych z działającymi rozkurczowo na mięśniówkę gładką jelit. Najczęściej niezbędne jest również stosowanie analgetyków opioidowych z powodu dolegliwości bólowych [24]. Leki podawane są drogą pozajelitową, najczęściej podskórną, rzadziej dożylną. Nawadnianie w celu wyrównywania zaburzeń wodno-elektrolitowych zwykle w ograniczonej ilości płynów, najczęściej do 1000 ml na dobę. Niekiedy złagodzenie objawów następuje po wykonaniu wlewu doodbytniczego.

Najczęściej stosowanym schematem leczenia przeciwwymiotnego jest kojarzenie haloperidolu z butylobromkiem hioscyny. Do innych leków, które mogą poprawić skuteczność leczenia, należą glikokortykosteroidy, dimenhydrinat, prometazyna i levomepromazyna (lub olanzapina), przy braku skuteczności dodatkowo stosowany jest oktreatyd [25]. W nasilonych wymiotach korzyści może przynieść zgłębnik nosowo-żołądkowy zakładany po zapewnieniu sedacji, jednak jego długotrwałe stosowanie często powoduje dyskomfort chorych i szereg działań niepożądanych [26].

U części chorych z niedrożnością jelit stosowane jest żywienie pozajelitowe, które prawdopodobnie wydłuża czas przeżycia chorych, jednak związane jest również z dość licznymi powikłaniami, głównie infekcyjnymi dotyczącymi cewnika centralnego i wysokim kosztem. Postępowanie takie znajduje zastosowanie głównie u chorych z lepszym rokowaniem (oczekiwany czas przeżycia powyżej 2–3 miesięcy, brak znacznego zajęcia ważnych życiowo narządów). W niektórych ośrodkach podejmowane są próby odprowadzenia treści żołądkowo-jelitowej poprzez zakładanie odbarczającej gastrostomii, jejunostomii lub cekostomii, do czego można wykorzystać wcześniej założoną gastrostomię odżywczą. Dla niektórych chorych istotne może być doustne spożywanie niewielkiej ilości płynów i potraw, pomimo występowania N i W [27].

## Zabiegi paliatywne

- U chorych z niedrożnością jelit rozważenie wykonania zabiegu chirurgicznego bądź zakładanie protez.
- U pacjentów z objawami nieoperacyjnej niedrożności jelit oraz N i W opornymi na leczenie farmakologiczne i bardzo obfitym wydzielaniem treści żołądkowo-jelitowej opróżnianie treści żołądka przez zgłębnik lub gastrostomię.
- Ewakuacja płynu z jamy otrzewnowej przy nasilonym wodobrzuszu.
- W przypadku ucisku lub zamknięcia dróg żółciowych założenie protezy lub drenażu.

## Postępowanie nefarmakologiczne

Najczęściej stosowane są poniższe metody postępowania:

- zapobieganie występowaniu przykrego zapachu spowodowanego stomią, guzami grzybiastymi lub owrzodzeniami odleżynowymi;
- zapewnienie przyjemnego otoczenia, z dala od widoku i zapachu jedzenia;
- unikanie podawania potraw, które mogą spowodować nudności;
- u wyniszczonych chorych podawanie małych porcji jedzenia, na przykład kilka objętości jamy ustnej, zamiast obfitych posiłków;
- przezskórna elektryczna stymulacja nerwów (TENS, *transcutaneous electrical nerve stimulation*), akupresura (zakładanie opasek) lub akupunktura, stosowane w punkcie P6 nadgarstka (zlokalizowanym w środku części dłoniowej nadgarstka, ok. 3 cm od bruzdy na dłoni) [28];
- masaż stóp.

## Zalecenia leczenia przewlekłych nudności i wymiotów u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową

W ostatnio opublikowanych zaleceniach międzynarodowych towarzystw naukowych: MASCC i ESMO uwzględniono problematykę leczenia N i W niezwiązanych z leczeniem onkologicznym u chorych na zaawansowane nowotwory. W dużym stopniu rekomendacje oparto na opiniach ekspertów, ze względu na brak dowodów naukowych wysokiej wiarygodności (poziom C i D) [29]. Lekiem pierwszego rzutu w leczeniu przewlekłych N i W pozostaje metoklopramid [30–32]. Jako alternatywę wymieniono haloperidol, levomepromazynę lub olanzapinę [33]. Zastosowanie cyklizyny i leków z grupy antagonistów receptorów 5-HT<sub>3</sub> może być rozważane przy braku efektu leków o działaniu przeciwdopaminowym, jednak ich rola nie została jasno określona.

W leczeniu N i W występujących w przebiegu niedrożności mechanicznej jelit zalecono połączenie leku przeciwwymiotnego (haloperidolu) z oktreatydem. Alternatywnie przy braku efektu rekomendowane zostało podawanie kortykosteroidów i pochodnych hyoscyny. Stosowanie metoklopramidu powinno być ostrożne u chorych z częściową i przeciwwskazane u pacjentów z całkowitą niedrożnością mechaniczną przewodu pokarmowego [29].

Nie udało się sformułować zaleceń leczenia N i W wywołanych opioidami. Stwierdzono, iż różne

leki przeciwwymiotne mogą być skuteczne, ponadto należy rozważyć zmianę drogi podania i analgetyki opioidowego [34–36]. Nie zalecono rutynowej profilaktyki N i W przy rozpoczęciu leczenia opioidami.

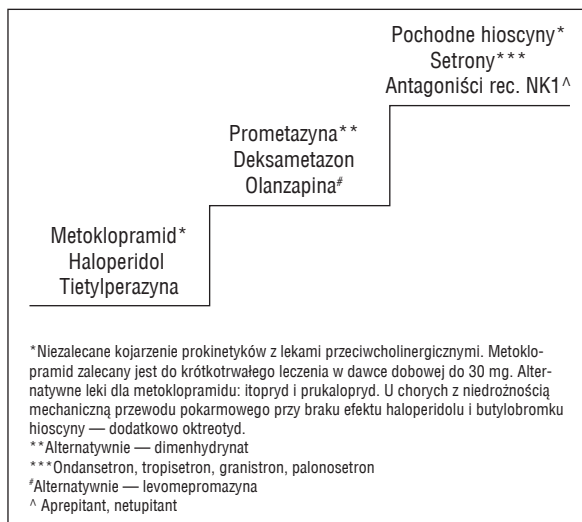
Komentując powyższe zalecenia w odniesieniu do naszych warunków, warto zwrócić uwagę na możliwość zastosowania alternatywnych prokinetyków dla metoklopramidu (itopryd, prukalopryd), które cechuje działanie prokinetyczne obejmujące cały przewód pokarmowy i mniejsze ryzyko działań niepożądanych, szczególnie kardi toksyczności związanej ze stosowaniem cisapridu.

Przy braku efektu prokinetyków alternatywą może być stosowanie haloperidolu bądź przy przeciwwskazaniach tietylperazyny, którą pacjenci lepiej tolerują niż levomepromazynę. Wydaje się, iż niedocenianym lekiem o korzystnym profilu działań niepożądanych jest olanzapina, która jest lepiej tolerowana w porównaniu do levomepromazyny. Ze względu na możliwe zwiększenie apetytu i wzrost masy ciała stosowanie olanzapiny może okazać się potencjalnie korzystne dla chorych z zespołem wyniszczenia nowotworowego [37, 38].

U chorych z mechaniczną niedrożnością przewodu pokarmowego, ze względu na koszty terapii, racjonalne wydaje się stosowanie w pierwszej linii leczenia pochodnych hyoscyny (w naszych warunkach bytlobromku hyoscyny) w połączeniu z haloperidolem, dodatkowo przy braku efektu powyższego schematu zalecane jest dołączenie deksametazonu. Podawanie oktreatydu, ze względu na wysoki koszt, powinno być zarezerwowane dla przypadków niepowodzenia powyższej terapii. Proponowany schemat postępowania u pacjentów z przewlekłymi N i W w przebiegu choroby nowotworowej przedstawiono na rycinie 2 [39–43].

## Podsumowanie

Skuteczne leczenie N i W powinno opierać się na dokładnej ocenie klinicznej, ustaleniu przyczyny i patomechanizmu oraz indywidualnym wyborze terapii optymalnej dla danego chorego. Niezbędne jest monitorowanie skuteczności i działań niepożądanych zastosowanego leczenia. Najtrudniejsze problemy kliniczne stanowią N i W występujące w przebiegu nieoperacyjnej niedrożności przewodu pokarmowego i typu opóźnionego po zastosowaniu wysoce emetogenicznej chemioterapii. Warto dodać, iż leki przeciwwymiotne u chorych na nowotwory (poza N i W wywołanymi leczeniem onkologicznym) stosowane są poza wskazaniami rejestracyjnymi. Dzięki dostępnym lekom przeciwwymiotnym i odpowiedniemu postępowaniu nefarmakologicznemu u większości chorych na



**Rycina 2.** Trójstopniowa drabina leczenia przewlekłych nudności i wymiotów u chorych na nowotwory

nowotwory można skutecznie zapobiegać i leczyć N i W, co znacząco poprawia jakość życia chorych i ich opiekunów.

### Piśmiennictwo

- Mannix K.A. Palliation of nausea and vomiting. W: Doyle D., Hanks G., Calman K. (red.). Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford University Press 2004, 459–468.
- Ripamonti C., Bruera E. Chronic nausea and vomiting. W: Ripamonti C., Bruera E. (red.). Gastrointestinal Symptoms in Advanced Cancer Patients. Oxford University Press 2002, 169–192.
- Leppert W. Postępowanie u chorych z objawami ze strony przewodu pokarmowego w medycynie paliatywnej. *Terapia* 2011; 19: 59–66.
- Twycross R., Wilcock A. Anti-emetics. W: Twycross R., Wilcock A. Palliative Care Formulary. Fourth Edition. Palliativedrugs.com Ltd 2011, 219–236.
- Kawecki A., Krzakowski M. Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią. W: Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. *Onkol. Prakt. Klin.* 2013; 9, supl. B., tom I, 586–597.
- Twycross R., Back I. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Eur J Palliat Care* 1998; 5: 39–45.
- Laugsand E.A., Kaasa S., Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: systematic review and evidence-based recommendations. *Palliat. Med.* 2011; 25: 442–453.
- Wood J.M., Chapman K., Eilers J. Tools for Assessing Nausea, Vomiting, and Retching. *Cancer Nurs.* 2011; 34: E14–E24.
- Leppert W., Forycka M., de Walden-Gałuszko K. i wsp. Ocena jakości życia u chorych na nowotwory – zalecenia dla personelu oddziałów onkologicznych i medycyny paliatywnej. *Psychoonkologia* 2014; 18: 17–29.
- Gregory R.E., Ettinger D.S. 5HT<sub>3</sub> Receptor Antagonists for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Drugs* 1998; 55: 173–189.
- Saito M., Aogi K., Sekine I. i wsp. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during therapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 115–124.

- Feyer P.Ch., Jahn F., Jordan K. Radiation induced nausea and vomiting. *Eur. J. Pharmacol.* 2014; 722: 165–171.
- Jordan K., Gralla R., Franziska J., Molassiotis A. International antiemetic guidelines on chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV): Content and implementation in daily routine practice. *Eur. J. Pharmacol.* 2014; 722: 197–202.
- Leppert W., Wache A. Nudności i wymioty wywołane chemioterapią i radioterapią u chorych na nowotwory. *Onkol. Dypl.* 2014; 11: 23–31.
- Aapro M., Rugo H., Rossi G. i wsp. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2014; 25: 1328–1333.
- Desta Z., Wu G.M., Morocho A.M., Flockhart D.A. The gastroprokinetic and antiemetic drug metoclopramide is a substrate and inhibitor of cytochrome P450 2D6. *Drug Metabol. Dis.* 2002; 30: 336–343.
- Navari R.M., Einhorn L.A., Passik S.D. i wsp. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A Hoosier Oncology Group study. *Support Care Cancer* 2005; 13: 529–534.
- Matulonis U.A., Seiden M.V., Roche M. i wsp. Long-Acting Octreotide for the Treatment and Symptomatic Relief of Bowel Obstruction in Advanced Ovarian Cancer. *J. Pain Symptom Manage.* 2005; 30: 563–569.
- Aapro M.S., Molassiotis A., Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support. Care Cancer* 2005; 13: 117–121.
- Navari R.M. Management of Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *New Agents and New Uses of Current Agents.* Springer International Publishing, Heidelberg 2016.
- Baines M., Oliver D.J., Carter R.L. Medical management of intestinal obstruction in patients with advanced malignant disease: a clinical and pathological study. *Lancet* 1985; 2: 990–993.
- Mercadante S., Ferrera P., Villari P., Marrazzo A. Aggressive Pharmacological Treatment for Reversing Malignant Bowel Obstruction. *J. Pain Symptom Manage.* 2004; 28: 412–416.
- Ripamonti C., Twycross R., Baines M. i wsp. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. *Support Care Cancer* 2001; 9: 223–233.
- Ripamonti C.I., Easson A.M., Gerdes H. Management of malignant bowel obstruction. *Eur. J. Cancer* 2008; 44: 1105–1115.
- Leppert W., Łuczak J. Nudności i wymioty w zaawansowanej chorobie nowotworowej — zasady postępowania. *Przew. Lek.* 2000; 1: 31–41.
- Benitez-Rosario M.A., Salinas-Martin A., Martínez-Castillo L.P. i wsp. Intermittent Nasogastric Drainage Under Sedation for Unresponsive Vomiting in Terminal Bowel Obstruction. *J. Pain Symptom Manage.* 2003; 25: 4–5.
- Leppert W., Swoboda D. Postępowanie u chorych na nowotwory z objawami niedrożności jelit. *Med. Paliat.* 2010; 2: 177–189.
- Vickers A.J. Can acupuncture have specific effects on health? A systematic review of acupuncture antiemesis trials. *J. R. Soc. Med.* 1996; 89: 303–311.
- Walsh D., Davies M., Ripamonti C. i wsp. 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Management of nausea and vomiting in advanced cancer. *Support. Care Cancer* 2017; 25: 333–340.
- Bruera E., MacEachern T.J., Spachynski K.A. i wsp. Comparison of the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Controlled Release and Immediate Release Metoclopramide for the Management of Chronic Nausea in Patients with Advanced Cancer. *Cancer* 1994; 74: 3204–3211.
- Bruera E., Belzile M., Neumann C. i wsp. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and

- placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J. Pain Symptom Manage.* 2000; 19: 427–435.
32. Bruera E., Moyano J.R., Sala R. i wsp. Dexamethasone in Addition to Metoclopramide for Chronic Nausea in Patients with Advanced Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J. Pain Symptom Manage.* 2004; 28: 381–388.
  33. Atreya S., Datta S.S. Olanzapine for refractory nausea and vomiting in patients with advanced malignancy. *Eur. J. Palliat. Care* 2016; 23: 214–218.
  34. Porecca F., Ossipov M.H. Nausea and Vomiting Side Effects with Opioid Analgesics during Treatment of Chronic pain: Mechanisms, Implications, and Management Options. *Pain. Med.* 2009; 10: 654–662.
  35. Laugsand E.A., Fladvad T., Skorpen F. i wsp. Clinical and genetic factors associated with nausea and vomiting in cancer patients receiving opioids. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 1682–1691.
  36. Smith H.S., Laufer A. Opioid induced nausea and vomiting. *Eur. J. Pharmacol.* 2014; 722: 67–78.
  37. Navari R.M., Brenner M.C. Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial. *Support. Care Cancer* 2010; 18: 951–956.
  38. Naing A., Dalal S., Abdelrahim M. i wsp. Olanzapine for cachexia in patients with advanced cancer: an exploratory study of effects on weight and metabolic cytokines. *Support. Care Cancer* 2015; 23: 2649–2654.
  39. Leppert W., Woźniak S., Łuczak J. Zastosowanie trójstopniowej drabiny leczenia nudności i wymiotów w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Twój Mag. Med.* 2005; 5: 19–25.
  40. Dickman A., Schneider J., Varga J. Compatibility data tables. W: Dickman A., Schneider J., Varga J. *The Syringe Driver — Continuous subcutaneous infusions in palliative care.* Oxford University Press 2005, 117–318.
  41. Płotkowiak Z., Popielarz-Brzezińska M., Andrzejewska J., Leppert W., Łuczak J. Badania analityczne chlorowodorku tramadolu i jego mieszanin z lekami wspomagającymi. *Biul. Inst. Lek.* 1996; 40: 3–8.
  42. Negro S., Azuara M.L., Sánchez Y., Reyes R., Barcia E. Physical compatibility and in vivo evaluation of drug mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Support. Care Cancer* 2002; 10: 65–70.
  43. Roila F, Malassiotis A, Herrstedt J. i wsp. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl. 5) : 119–133