

# Postępowanie u chorych na nowotwory z objawami niedrożności jelit

## Management of cancer patients with symptoms of bowel obstruction

Wojciech Leppert<sup>1</sup>, Dorota Swoboda<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Oddział Chirurgii, 111 Szpital Wojskowy w Poznaniu

### Streszczenie

Niedrożność przewodu pokarmowego w przebiegu choroby nowotworowej stanowi trudny problem decyzyjny i terapeutyczny. W pracy omówiono rodzaje niedrożności, patofizjologię, objawy i sposoby postępowania, z uwzględnieniem leczenia chirurgicznego i zachowawczego, mającego na celu łagodzenie dokuczliwych objawów i poprawę jakości życia chorych.

**Słowa kluczowe:** niedrożność jelit, choroba nowotworowa, jakość życia, bóle kolkowe, nudności i wymioty.

### Abstract

Gastrointestinal tract obstruction in the course of cancer is a difficult decision and therapeutic problem. In this review types of obstruction, pathophysiology, symptoms and management methods including surgical and conservative approach directed at the relief of distressing symptoms and an improvement of patients' quality of life are discussed.

**Key words:** bowel obstruction, cancer, quality of life, colicky pain, nausea and vomiting.

Adres do korespondencji:

Wojciech Leppert, Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Osiedle Rusa 25 A, 61-245 Poznań, tel. i faks +48 61 873 83 03, e-mail: wojciechleppert@wp.pl

### RODZAJE NIEDROŻNOŚCI PRZEWODU POKARMOWEGO

Niedrożność przewodu pokarmowego polega na zamknięciu światła lub zaprzestaniu czynności skurczowej jelita, co prowadzi do zaburzeń pasażu treści jelitowej. Niedrożność może dotyczyć każdego odcinka przewodu pokarmowego, począwszy od jamy ustnej poprzez gardło, przełyk, żołądek, dwunastnicę, jelito cienkie do jelita grubego. Niedrożność występującą w jamie brzusznej można podzielić na: niedrożność mechaniczną, porażenną (czynnościową, pseudoniedrożność) oraz mieszaną [1].

Niedrożność mechaniczna jest dość częstym powikłaniem, występującym u pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym, zlokalizowanym w obrębie jamy brzusznej lub miednicy mniejszej i stanowi przyczynę ok. 3% zgonów chorych na nowotwór. Niedrożność mechaniczna może wystąpić u pacjentów z nowotworami pierwotnymi o różnym umiejscowieniu, jednak najczę-

ściej stanowi powikłanie guzów pierwotnych jamy brzusznej lub miednicy mniejszej: jajnika, jelita grubego, żołądka, błony śluzowej trzonu i szyjki macicy, pęcherza moczowego, trzustki i żołądka. Z nowotworów o innej lokalizacji są to najczęściej: rak płuca, piersi, jądra i czerniak złośliwy skóry. Najczęstszą przyczyną rozsiewu otrzewnowego powikłanego niedrożnością są nowotwory jelita grubego (10–28%) i jajnika (5,5–40%) [2]. Niedrożność ma wówczas zwykle charakter wielopoziomowy, zwłaszcza gdy dotyczy jelita cienkiego, co najczęściej występuje u chorych z przerzutami do sieci, licznymi zrostami międzyjelitowymi, którym towarzyszy wysiew komórek nowotworowych do otrzewnej (*carcinosis peritonei*) [3].

Niedrożność porażenna polega na zatrzymaniu perystaltyki jelita, z następczym wzdęciem, zahamowaniem wchłaniania jelitowego i zastojem żylnym w ścianie jelit, bez wyraźnej przyczyny mechanicznej. Przyczyną niedrożności porażennej mogą być leki (opioidy, leki przeciwdepresyjne

i neuroleptyczne), zaburzenia metaboliczne (hipokaliemia, hiperkalcemia, hipomagnezemia, hiponatremia, niedokrwistość, odwodnienie, mocznica, cukrzyca i niedoczynność tarczycy), leczenie cytostatykami (alkaloidy *vinca*) i inne schorzenia (neurologiczne, zespoły paranowotworowe w przebiegu raka płuca, nacieki nowotworowe w obrębie krezki, mięśniówki, nerwów zaopatrujących jelito i splotu trzewnego) [4].

Trzecim rodzajem niedrożności jest niedrożność mieszana, która występuje, gdy nakładają się obie wymienione przyczyny. Przykładem jest niedrożność spowodowana lekami hamującymi perystaltykę jelit, co może prowadzić do nagromadzenia kamieni kałowych zamykających światło jelita. W późnym okresie niedrożności mechanicznej dołącza się mechanizm porażenny [5].

Podstawą podziału niedrożności mechanicznej jest umiejscowienie przeszkody w przechodzeniu treści pokarmowej oraz szybkość występowania i narastania objawów. Z punktu widzenia chirurga o wysokiej niedrożności mówi się wówczas, gdy przeszkoda znajduje w zakresie jelita cienkiego, o niskiej, gdy dotyczy jelita grubego. Granicę pomiędzy niedrożnością niską a wysoką stanowi zastawka krętniczno-kątnicza. Z punktu widzenia medycyny paliatywnej do wysokiej niedrożności przewodu pokarmowego można zaliczyć także niedrożność spowodowaną obecnością guza w obrębie jamy ustnej i gardła, a także niedrożność przełyku oraz żołądka związane z obecnością guza w świetle lub uciskiem z zewnątrz. Podstawowym celem leczenia jest przywrócenie drożności przewodu pokarmowego. U osób z nieoperacyjnymi nowotworami, zlokalizowanymi w obrębie jamy ustnej, gardła oraz przestrzeni przygardłowej, niedrożność powoduje niemożność przyjmowania pokarmów i płynów, polykania śliny oraz powikłania w postaci krwawień i infekcji. Najczęstszym postępowaniem jest wówczas założenie gastrostomii odżywczej, co zapewnia możliwość przyjmowania pokarmów, jednak może się wiązać z powikłaniami i uniemożliwia odczuwanie smaku podawanego pokarmu. Ponadto u większości chorych rak przełyku rozpoznawany jest późno, kiedy pojawiają się objawy dysfagii, i wówczas metodami leczenia z wyboru są zabiegi udrażniające, takie jak laseroterapia, endoskopowe założenie endoprotezy bądź radioterapia paliatywna [6].

Jeśli chodzi o szybkość występowania i narastania objawów, to w ostrej niedrożności mechanicznej początek jest nagły, a objawy od początku gwałtowne. W przewlekłej niedrożności mechanicznej objawy są łagodniejsze i narastają powoli, przy czym ten rodzaj niedrożności najczęściej obserwuje się u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. W przewlekłej, zaostrzającej się

niedrożności spowodowanej nagłym zamknięciem poprzednio już zwężonego światła jelita, ostre objawy nakładają się na występujące wcześniej symptomy przewlekłej niedrożności [7].

## PATOFIZJOLOGIA I OBJAWY NIEDROŻNOŚCI PRZEWODU POKARMOWEGO

Niedrożność jelit powoduje znaczne odwodnienie chorych poprzez utratę płynów i elektrolitów na skutek wymiotów i gromadzenia płynu w jamie otrzewnowej oraz zastój i brak wchłaniania z jelita. Staje się ono wówczas „trzecią przestrzenią” płynową, zatrzymującą znaczne ilości płynu zewnątrzkomórkowego, co prowadzi do istotnego zmniejszenia objętości osocza (hematokrytu), a tym samym również ilości krwi krążącej. Dochodzi do zaburzeń elektrolitowych, głównie utraty sodu, chloru i potasu. Przy nasilonych wymiotach, po krótkim okresie alkalozy, dochodzi do rozwoju kwasicy metabolicznej i do znacznej hipoproteinemii, związanej z utratą białka z sokami trawiennymi i przechodzeniem do światła jelita [8].

Istotną rolę w niedrożności odgrywają zaburzenia ukrwienia jelita. Przy niedrożności wyłącznie z zaciopowania zaburzenia te występują dość późno i są następstwem rozdęcia jelita przez gazy, obrzęku jego ściany i działania na nią toksyn powstających w świetle jelita pod wpływem flory bakteryjnej. Niedokrwiona ściana jelita staje się przepuszczalna dla bakterii i ich toksyn, a później dla płynów, co w efekcie może doprowadzić do zgorzeli ściany jelita i przedziurawienia do jamy otrzewnej, z następczym zapaleniem otrzewnej. W niedrożności zmienia się skład i znacznie zwiększa aktywność flory bakteryjnej, co prowadzi do obniżenia odporności ściany jelita i sprzyja powstawaniu martwicy, rozwoju stanu zapalnego wskutek przenikania drobnoustrojów i ich toksyn do jamy otrzewnej oraz rozwoju stanu septycznego [1].

Cechą charakterystyczną niedrożności przewodu pokarmowego w przebiegu choroby nowotworowej jest często powolny i skryty przebieg, o trudnym do określenia początku dolegliwości, które przez długi czas mają charakter niedrożności przepuszczającej, co znacznie utrudnia ustalenie właściwego rozpoznania. Wraz z postępem choroby pojawiają się objawy typowe dla niedrożności przewodu pokarmowego [9]. W patomechanizmie niedrożności u chorych na nowotwory należy podkreślić rolę nacieków nowotworowych ściany jelit, co obok zaciopowania światła jelita i ucisku z zewnątrz zaburza właściwy pasaż treści jelitowej [2].

Nudności i wymioty to najczęstszy i stały objaw niedrożności mechanicznej. Występują tym wcześniej i tym bardziej są nasilone, im wyżej znajduje

się przeszkoda. Wymioty stają się cuchnące i przybierają kałowy charakter wskutek zastoju treści jelitowej i rozwoju flory bakteryjnej. Są główną przyczyną odwodnienia i zaburzeń elektrolitowych. Typowym objawem klinicznym jest suchy język, obłożony brązowym nalotem. W niedrożności porażennej wymioty towarzyszą narastającemu wzdęciu. Początkowo chory wymiotuje zawartością żołądka, następnie wymioty mają charakter żółciowy, a w późnym okresie są to brunatne wymioty kałowe [10].

Ból w niedrożności mechanicznej ma charakter kolki występującej okresowo, z przerwami. Po fali ostrego bólu następuje złagodzenie, a nawet zupełne ustąpienie bólu, po czym pojawia się nowa fala bólu. Częstość i nasilenie bólu narasta, a gdy dołączają się objawy wtórnego zapalenia otrzewnej, ból staje się ciągły. W niedrożności porażennej początkowa faza przebiega bez bólu. Chorzy skarżą się na uczucie rozpierania, zależne od wzdęcia. Długotrwałe wzdęcie w niedrożności porażennej prowadzi do uszkodzenia ściany jelita, czemu towarzyszy przenikanie bakterii do jamy otrzewnej. Wówczas zmienia się obraz kliniczny, pojawiają się bóle brzucha oraz objawy zapalenia otrzewnej. Niekolkowy ból brzucha jest spowodowany masą guza, hepatomegalią, wzdęciem brzucha lub wodobrzuszem [11].

Zatrzymanie gazów i stolca jest spowodowane niemożnością pokonania przez ruchy propulsywne przeszkody. Usiłowanie pokonania przeszkody manifestuje się opisany bólem, którego fala występuje synchronicznie ze słyszalnymi dźwięcznymi, metalicznymi i nasilonymi szmerami perystaltycznymi oraz z objawem tzw. stawiania się jelita [4]. Objaw ten, nie zawsze obecny, polega na widocznym zarysowaniu się przez powłoki skurczów pętli jelit, znajdujących się powyżej przeszkody. Wymienione objawy występują tylko w początkowym okresie niedrożności mechanicznej, później wzmożona perystaltyka jelit się wyczerpuje, a niedrożność przechodzi w fazę porażenną [5]. Przy niedrożności częściowej (przepuszczającej), z niepełnym zamknięciem światła jelita, możliwe jest przechodzenie gazów i stolca. Nawet przy całkowitej niedrożności chory może w początkowym okresie oddać stolec, pochodzący z dolnych odcinków jelita. Stopień utrudnienia pasażu jelitowego stanowi podstawę podziału niedrożności na całkowitą i częściową (przepuszczającą) [12].

Wzdęcie brzucha występuje tym wyraźniej, im niżej położona jest przeszkoda. Największe wzdęcie obserwuje się w niedrożności jelita grubego. Przy niedrożności wysokiej, na poziomie dwunastnicy i najwyższych pętli jelita czczego, wzdęcie może być nieznaczne. Wzdęcie jest natomiast głównym objawem niedrożności porażennej.

Osluchiwaniem nie stwierdza się szmerów jelitowych. Czasem słyszy się je tylko przy poruszaniu się chorego lub pod wpływem lekkiego uderzenia w powłoki brzuszne, jako bardzo charakterystyczne, pojedyncze, metaliczne, dźwięczne „pluskania”. Objaw ten jest bardzo charakterystyczny dla niedrożności porażennej i czasami służy do odróżnienia jej od mechanicznej [1].

Do rzadszych objawów należą rzekoma biegunka w przypadku niedrożności przepuszczającej na poziomie jelita grubego lub wtórnego upłynnienia zalegających mas kałowych pod wpływem działania enzymów bakteryjnych i samoistna przetoka jelitowa zewnętrzna lub wewnętrzna. Należy podkreślić, że tętno chorego jest zazwyczaj w początkowym okresie choroby miernie przyspieszone, a temperatura ciała prawidłowa. Przyspieszenie tętna jest najczęściej wyrazem zmniejszonej ilości płynu pozakomórkowego i występuje dopiero po kilku godzinach trwania niedrożności. Podwyższenie temperatury często towarzyszy niedrożności jelita grubego spowodowanej rozpadającym się nowotworem. Niekiedy przy badaniu dotykem można stwierdzić obecność guza. U każdego chorego z objawami nasuwającymi podejrzenie niedrożności jelit należy przeprowadzić badanie przez odbyt, co pozwala niekiedy wykryć przyczynę niedrożności w postaci guza odbytnicy, nacieku w miednicy mniejszej lub mas kałowych zamykających światło jelita [5].

Ustalenie przyczyny niedrożności i podjęcie optymalnej decyzji terapeutycznej jest trudne. W przypadku podejrzenia każdej ostrej choroby jamy brzusznej zasadniczą kwestią jest wyłączenie skrętu lub zadzierzgnięcia jelita (np. uwięźnięta przepuklina pachwinowa, udowa, pępkowa, pooperacyjna), które będąc bezpośrednim stanem zagrożenia życia, wymagają leczenia chirurgicznego w trybie natychmiastowym. Istotną wartość dla rozpoznania niedrożności ma badanie radiologiczne przeglądowe jamy brzusznej. Typowy obraz stanowią rozdęte pętle z licznymi poziomami płynu. Dodatkowo zalecane jest wykonanie badań laboratoryjnych, takich jak: morfologia, mocznik, kreatynina, elektrolity, oznaczenie stężeń białka i albumin oraz badanie ogólne moczu, szczególnie gdy rozważana jest możliwość wykonania zabiegu chirurgicznego. Dla dalszego postępowania istotne jest, czy niedrożność stanowi wynik uogólnionego rozszewu nowotworowego w otrzewnej czy też jest spowodowana inną przyczyną. W niedrożności mechanicznej przewlekłej należy rozważyć wykonanie badań endoskopowych i radiologicznych z kontrastem, które pozwolą na sprecyzowanie charakteru niedrożności oraz lokalizacji przeszkody, co jest istotne w przypadku zakwalifikowania chorego do leczenia operacyjnego. Znaczenie dla podjęcia właściwej decyzji mają także badanie tomograficz-

ne bądź nukleomagnetyczne, które pozwalają na dokładną ocenę rozległości procesu nowotworowego w obrębie jamy brzusznej i miednicy małej [13].

## LECZENIE CHORYCH Z OBJAWAMI NIEDROŻNOŚCI PRZEWODU POKARMOWEGO

W przypadku rozpoznania niedrożności należy w pierwszej kolejności rozważyć możliwość wykonania operacji przywracającej drożność przewodu pokarmowego [14]. Jest to często bardzo trudna decyzja. Paliatywne zabiegi chirurgiczne obciążone są dużym odsetkiem powikłań i znaczną śmiertelnością okołoperacyjną. Postępowanie terapeutyczne w przebiegu choroby nowotworowej uzależnione jest od wielu czynników [3]. Decyzja terapeutyczna zależy od:

- rozpoznania pierwotnego ogniska i stopnia zaawansowania choroby nowotworowej,
- możliwości leczenia onkologicznego,
- przebytego w przeszłości napromieniania lub zabiegu chirurgicznego w obrębie jamy brzusznej i miednicy mniejszej,
- nasilenia objawów,
- lokalizacji niedrożności,
- oczekiwanego okresu przeżycia,
- stanu ogólnego pacjenta: stan aktywności 4 (ECOG – WHO) lub równy bądź niższy niż 40% (Karnofsky) stanowi przeciwwskazanie do interwencji chirurgicznej,
- woli pacjenta i jego rodziny.

Należy przede wszystkim brać pod uwagę jakość życia chorego [15], a podejmując decyzję o zastosowaniu leczenia operacyjnego bądź zachowawczego [16], uwzględnić wszystkie wymienione czynniki. Jeżeli obraz kliniczny na to pozwala, należy podjąć próbę przywrócenia drożności przewodu pokarmowego poprzez wykonanie wlewów przeczyszczających, niekiedy ręcznie usunąć kamienie kałowe (zawsze po uprzednim podaniu analgetyków i wywołaniu sedacji), leczenie przeciwbólowe i nawadnianie [17].

## LECZENIE CHIRURGICZNE

Sposób leczenia operacyjnego uzależniony jest od wielu czynników. Najczęściej sprowadza się do skorygowania przyczyny niedrożności poprzez wytworzenie przetoki obciążającej, odcinkową resekcję jelita, wytworzenie zespolenia omijającego bądź wyłonienie jelita [18]. Decyzja co do rodzaju zabiegu wymaga dużego doświadczenia i umiejętności oceny spostrzeganych zmian. Przed przystąpieniem do zabiegu należy założyć zgłębnik do żołądka w celu jego opróżnienia, założyć cewnik do

pęcherza moczowego celem monitorowania diurezy, w miarę możliwości uzupełnić zaburzenia gospodarki wodnej i elektrolitowej oraz niedobory białka, przetoczyć masę erytrocytarną w celu wyrównania niedokrwistości i zastosować antybiotykoterapię [19].

Postępowanie pooperacyjne, poza odsysaniem treści żołądkowej i jelitowej przez zgłębnik, polega na wyrównywaniu zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej do czasu powrotu czynności jelit oraz zapobieganiu gromadzeniu się płynu i gazu w jelitach. Konieczne jest prowadzenie bilansu płynów oraz monitorowanie parametrów układu krążenia i oddechowego. W okresie pooperacyjnym nadal podawane są antybiotyki drogą dożylną, wyrównywane niedobory białka oraz krwi, prowadzi się leczenie bólu. Pielęgnowanie przetoki rozpoczyna się w dniu operacji i polega na zabezpieczeniu skóry powłok brzucha, prawidłowym odprowadzaniu wydzieliny, a po powrocie czynności jelit na diecie regulującej ilość kału oraz na opróżnianiu obwodowego od przetoki odcinka jelit [20].

W niedrożności w przebiegu nieoperacyjnego raka odbytnicy można rozważyć elektrokoagulację tkanki nowotworowej lub laseroterapię. W celu uzyskania drożności odbytnicy konieczne jest wykonanie kilku, a nawet kilkunastu zabiegów, co znacznie zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań. Inną alternatywą jest krioterapia ciekłym azotem lub założenie protezy. Wyniki leczenia chirurgicznego chorych z rozległym rozsiewem wewnątrz-otrzewnowym są złe. Dowodem nieskuteczności leczenia operacyjnego tej grupy chorych jest bardzo wysoka śmiertelność okołoperacyjna, niski odsetek przywrócenia drożności przewodu pokarmowego na czas przynajmniej 2 miesięcy, wczesny nawrót dolegliwości, krótki czas przeżycia po operacji, wysoki odsetek utrzymującej się niedrożności pooperacyjnej [21–24].

U części chorych otwarcie jamy brzusznej z powodu niedrożności jest zabiegiem diagnostycznym, jeżeli niedrożność jest pierwszym objawem nowotworu. Przy niewłaściwej kwalifikacji operacja może znacznie pogorszyć samopoczucie chorego przez uraz operacyjny, wynik zabiegu w postaci stomii lub zwiadowczego otwarcia jamy brzusznej, wyniszczenie, niegojąca się ranę, ból, osłabienie. Decyzję o zabiegu zawsze trzeba poprzedzić dokładną rozmową z chorym i rodziną, przedstawiając celowość, możliwe korzyści i powikłania, a także konsekwencje wynikające z operacji (możliwość niegojenia się rany pooperacyjnej, problemy pielęgnacyjne, obsługa stomii). U chorych z zaawansowanymi nowotworami, którym towarzyszy rozpoznany przedoperacyjnie rozsiew wewnątrz-otrzewnowy, ze względu na kliniczne objawy niedrożności ze wskazań życiowych wykonuje się lapa-

rotomię. U większości tych chorych zabieg wiąże się wówczas z wyłonieniem stomii. Z operacji tych rezygnuje się u chorych w bardzo złym stanie ogólnym i z bardzo dużym ryzykiem okołoperacyjnym. Ryzyko to określa się na podstawie takich czynników, jak: trudny do określenia początek dolegliwości, stopniowe narastanie objawów niedrożności, zaawansowane stadium choroby podczas leczenia pierwotnego, krótki czas pomiędzy leczeniem pierwotnym a wystąpieniem objawów niedrożności, wodobrzusze, zwłaszcza wymagające częstej paracentezy, z obecnością komórek nowotworowych w płynie, zachowany, ale wydłużony czas pasażu środka cieniującego w badaniu rentgenowskim, bez wyraźnych cech całkowitej niedrożności, wyczuwalne opory w jamie brzusznej, przerzuty do wątroby, płuc, wysięk do jamy opłucnej, inne przerzuty odległe, jednoczesna niedrożność na poziomie jelita cienkiego i grubego, wyniszczenie nowotworowe i zły stan ogólny [16].

## LECZENIE OBJAWOWE

Od leczenia operacyjnego odstępuje się, gdy:

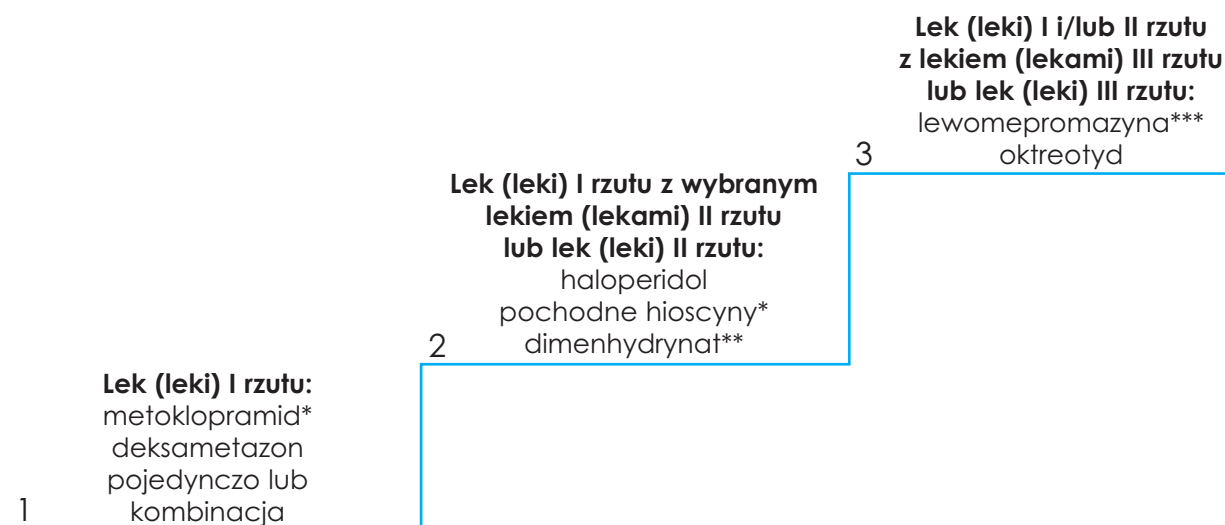
- wynik poprzedniej laparotomii wyklucza możliwość skutecznej interwencji chirurgicznej;
- w badaniu stwierdzono rozsiew wewnątrz jamy brzusznej w postaci licznych guzów badanych przez powłoki;
- istnieje znaczne wodobrzusze gwałtownie narastające po odbarczeniu;
- stwierdzono rozsiew nowotworowy, przy bardzo złym stanie ogólnym, jeszcze przed wystąpieniem niedrożności;
- pacjent nie wyraża zgody na leczenie operacyjne.

W przypadku odstąpienia od leczenia operacyjnego prowadzone jest leczenie zachowawcze, którego celem jest skuteczne łagodzenie objawów niedrożności (nudności i wymiotów, bólu, uczucia rozpierania w jamie brzusznej), przywrócenie doustnej drogi pokarmowej i poprawy samopoczucia, uniknięcie niepotrzebnej i nieskutecznej operacji. Takie postępowanie pozwala na poprawę komfortu chorego bez stosowania intensywnych metod leczenia (zgłębnika i intensywnego nawadniania) [4]. Dobierając sposób prowadzonej terapii, należy kierować się zapewnieniem pacjentowi możliwie najlepszej jakości życia.

## NUDNOŚCI I WYMIOTY

W niedrożności nieoperacyjnej, gdy wymiotów nie można opanować farmakoterapią, opróżnianie treści zalegającej w żołądku przy zastosowaniu zgłębnika wprowadzanego przez nos może być jedyną alternatywą przy bardzo obfitym wydzielaniu treści. Jest to zabieg zwykle źle znoszony przez pacjentów, wykonywany w sedacji; niekiedy jednak chorzy odczuwają znaczną ulgę po założeniu zgłębnika. U niektórych pacjentów należy rozważyć założenie odbarczającej, przezskórnej gastrostomii lub odbarczającej, przezskórnej jejunostomii. Pomimo postępów w metodach nefarmakologicznych, nadal podstawowym sposobem leczenia nieoperacyjnej niedrożności jelit pozostaje farmakoterapia. W wyborze właściwego postępowania pomocne może być zastosowanie schematu – trójstopniowej drabiny leczenia nudności i wymiotów u chorych z objawami niedrożności jelit [25, 26].

**Rycina 1.** Trójstopniowa drabina leczenia nudności i wymiotów u chorych na nowotwory z objawami niedrożności jelit



\* Niezalecane kojarzenie prokinetyków z lekami przeciwcholinergicznymi

\*\* Alternatywnym lekiem jest prometazyna

\*\*\* Alternatywnym lekiem jest olanzapina

## LEKI PRZECIWWYMIOTNE PIERWSZEGO RZUTU

- Do leków przeciwwymiotnych I rzutu należą:
- prokinetyki (metoklopramid, domperidon, cisaprid),
  - leki przeciwwymiotne działające głównie na *area postrema* (haloperidol),
  - leki przeciwwymiotne działające głównie na ośrodek wymiotny (dimenhidrynat, prometazyne).

### Prokinetyki

#### Metoklopramid

Metoklopramid jest najczęściej stosowanym lekiem przeciwwymiotnym pierwszego rzutu. Wynika to z wielokierunkowego działania: zarówno ośrodkowego (blokuje receptory dopaminowe  $D_2$ , a w dawkach powyżej 100 mg/dobę, podawanych drogą podskórną, blokuje również receptory serotoninowe  $5HT_3$  w *area postrema*), jak i obwodowego (agonista receptorów  $5HT_4$ ). Powoduje zwiększenie napięcia zwieracza dolnego przełyku, przyspieszenie opróżniania żołądka oraz pobudzenie perystaltyki jelita cienkiego. Metoklopramid stosuje się głównie przy nudnościach i wymiotach wywołanych zaburzeniami czynnościowymi przewodu pokarmowego (regurgitacja, gastropareza, zespół uciśniętego żołądka, niedrożność mechaniczna wywołana guzem odźwiernika i zaburzenia motoryki jelit). W przypadku niecałkowitej niedrożności mechanicznej jelit, jeżeli nie występują bóle kolkowe, można podjąć próbę terapii metoklopramidem. Leku nie należy podawać przy całkowitej mechanicznej niedrożności z uwagi na możliwość pojawienia się bólu kolkowego jelit oraz nasilenia nudności i wymiotów. Biodostępność metoklopramidu wynosi 50–80% [27]. Początek działania po podaniu drogą doustną występuje po 15–60 min, po podaniu domięśniowym po 10–15 min. Czas działania (w odniesieniu do opróżniania żołądka) wynosi 1–2 godz., okres półtrwania 2,5–5 godz. Tolerancja leczenia jest zazwyczaj dobra. Niekiedy, szczególnie przy wysokich dawkach, lek może wywołać ruchy dystoniczne, objawy pozapiramidowe (dlatego jest przeciwwskazany w chorobie Parkinsona), rzadko drgawki. U starszych i wyniszczonych chorych niekiedy obserwuje się senność. Rzadko występujące ostre reakcje dystoniczne, skurcze mięśni twarzy i mięśni szkieletowych oraz napady rotacyjnych ruchów gałek ocznych mogą być bardziej nasilone u młodszych chorych (zwłaszcza kobiet) i u dzieci, u których zaleca się zamiast metoklopramidu stosowanie antagonistów receptorów serotoninowych, które nie wywołują zaburzeń układu pozapiramidowego. Dłuższe stosowanie

leku może powodować zwiększenie stężenia prolaktyny, niekiedy z ginekomastią i mlekotokiem. Nie zaleca się kojarzenia metoklopramidu z antagonistami receptora  $5HT_3$  (ondansetron) ze względu na ryzyko zaburzeń rytmu serca podczas podawania obu leków drogą dożylną.

Standardowa dawka leku 10–20 mg podawana jest drogą doustną, 3–4 razy dziennie, mniej więcej pół godziny przed posiłkiem. Dawkę leku należy zmniejszyć u chorych z niewydolnością nerek i/lub wątroby. Jeżeli wymioty uniemożliwiają podawanie leku drogą doustną, preferowaną drogą podania jest droga podskórna. Roztwór metoklopramidu jest kompatybilny z większością leków podawanych drogą podskórną: tramadolem, morfiną, diamorfiną, metadonem, hydromorfonem, fentanylem, alfentanilem, haloperidolem, lewomepromazyną, ondansetronem, oktreatydem, bromowodorkiem hyoscyny, glikopyronium, midazolamem; z cyklizyną może powodować krystalizację.

#### Domperidon

Domperidon działa podobnie do metoklopramidu, jest antagonistą receptorów  $D_2$ , natomiast nie wywiera wpływu na receptory  $5HT_4$ . Ponadto nie przekracza bariery krew–mózg i dlatego rzadziej wywołuje objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Działa dłużej niż metoklopramid, z powodu niskiej biodostępności dawki podawane drogą doustną są wyższe niż metoklopramidu i wynoszą zwykle 20–30 mg, 2–4 razy dziennie. Wadą jest brak preparatów do podawania drogą pozajelitową [28]. Obecnie lek nie jest dostępny w Polsce.

#### Cisaprid

Cisaprid jest silnym agonistą receptorów  $5HT_4$ , ułatwia wydzielanie acetylocholino, nie ma natomiast wpływu na receptory dopaminergiczne. W odróżnieniu od metoklopramidu cisaprid pobudza perystaltykę zarówno jelita cienkiego, jak i grubego, nie wykazuje natomiast ośrodkowego działania przeciwwymiotnego. W porównaniu z metoklopramidem wykazuje większą skuteczność w leczeniu opóźnienia opróżniania żołądka wywołanego podaniem morfiny. Biodostępność dla drogi doustnej na czczo wynosi 50%, po posiłku 65%, dla drogi doodbytniczej poniżej 50%. Okres półtrwania wynosi 10 godz., początek działania następuje po 0,5–1 godz., czas działania 12–16 godz. Leczenie jest zazwyczaj dobrze tolerowane. Niekiedy występują bóle kolkowe i biegunka. Można wówczas zmniejszyć dawkę leku o połowę bądź podawać częściej mniejsze dawki. Rzadko mogą się pojawić bóle i zawroty głowy. Ze względu na możliwość interak-

cji cisapridu z azotowymi lekami przeciwgrzybiczymi (zwłaszcza ketokonazolem, w mniejszym stopniu flukonazolem, a także itrakonazolem i mikonazolem) oraz z antybiotykami makrolidowymi (erytromycyna, klarytromycyna) równoczesne ich zastosowanie może wywołać zaburzenia rytmu serca, dlatego nie zaleca się powyższych połączeń leków. Cisaprid podawany jest wyłącznie drogą doustną, najczęściej 2–3 razy na dobę po 5–10 mg. Maksymalna dawka dobową wynosi 40 mg [29]. Nowszym lekiem z grupy prokinetyków jest tegaserod, obecnie niedostępny w Polsce.

### Leki neuroleptyczne, pochodne butyrofenonu

#### *Haloperidol*

Jednym z częściej stosowanych leków przeciwwymiotnych w opiece paliatywnej jest haloperidol. Jest pochodną butyrofenonu, lekiem działającym wyłącznie na receptory dopaminergiczne w CTZ, przy czym jest najsilniejszym inhibitorem receptorów  $D_2$  z dostępnych antyemetyków. Najczęściej stosowany jest w nudnościach i wymiotach wywołanych bodźcami chemicznymi: lekami, hiperkalcemią, niewydolnością nerek, toksynami we krwi. Często podawany jest także w nudnościach i wymiotach wywołanych niedrożnością jelit. Haloperidol wykazuje działanie przeciwpsychotyczne i uspokajające. Pozostaje niejasne, czy wywołuje efekty analgetyczne lub czy nasila analgezję po łącznym podaniu z opioidami. Możliwe jest, że lek ma działanie prokinetyczne. Haloperidol jest dobrze wchłaniany po podaniu drogą doustną (biодostępność wynosi 60–70%) i podskórną. Początek działania po podaniu drogą doustną występuje po ponad 1 godz., po podaniu drogą podskórną po 10–15 min. Ze względu na długi okres półtrwania (13–35 godz.) i czas działania (ok. 24 godz.) lek może być podawany raz na dobę (1–2 mg na noc) lub w dawce 1–2 mg dwa razy dziennie drogą doustną, a także 5–10 mg na dobę, we frakcjach lub w ciągłym wlewie drogą podskórną. Do najczęstszych objawów niepożądanych należą sedacja, objawy pozapiramidowe oraz obniżenie progu drgawkowego. Rzadziej mogą wystąpić tachykardia i zaburzenia rytmu serca [30]. Haloperidol może być mieszany w jednej strzykawce z większością leków przeciwbólowych (także z klonazepamem i ketaminą) oraz innymi środkami przeciwwymiotnymi. Niezgodność występuje między roztworem haloperidolu, a roztworem deksametazonu oraz w większych stężeniach z cyklizyną.

#### *Droperidol*

Innym lekiem z tej grupy jest droperidol, który podobnie jak haloperidol charakteryzuje się silnym powinowactwem do receptorów dopaminergicznych. Jednak w praktyce środek ten jest rzadko stosowany z uwagi na silne działanie sedacyjne oraz zwiększone ryzyko zaburzeń rytmu serca, wywołane wydłużeniem odstępu QT, co spowodowało wycofanie leku w Wielkiej Brytanii.

### Leki przeciwhistaminowe

Istotną rolę w leczeniu nudności i wymiotów odgrywa grupa leków o działaniu przeciwhistaminowym. Leki te wykazują także działanie na receptory muskarynowe. Najczęściej stosowanym preparatem z tej grupy jest dimenhidrynat (w Wielkiej Brytanii cyklizyna), rzadziej podaje się prometazyne. Ten ostatni lek wykazuje, oprócz działania na receptory  $H_1$  i M, umiarkowane efekty przeciwdopaminowe. Leki te działają głównie na receptory usytuowane w jądrach przedśionkowych i w ośrodku wymiotnym. Wskazania stanowią nudności i wymioty wywołane zmianami pozycji, chorobą lokomocyjną, przerzutami do mózgu, niedrożnością jelit. Grupa leków przeciwhistaminowych może być także stosowana w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych podawaniem opioidów, ponieważ u większości chorych dochodzi wówczas do zaburzeń czynności narządu przedśionkowego [31].

#### *Dimenhidrynat*

Dimenhidrynat składa się z difenhydraminy, (która prawdopodobnie jest odpowiedzialna za działanie farmakologiczne leku) i 8-chloroteofiliny. Farmakokinetyka leku jest słabo poznana. Początek działania występuje po 20–30 min, okres półtrwania wynosi 3,5 godz., lek działa 4–6 godz., podawany jest najczęściej 3–4 razy dziennie drogą doustną lub podskórną, dawki dobowe wynoszą najczęściej 50–200 mg [32]. Objawy niepożądane związane są z działaniem antycholinergicznym leku (zalecane ostrożne stosowanie u chorych z jaskrą, przerostem gruczołu krokowego, nadczynnością gruczołu tarczowego, astmą oskrzelową). Niekiedy, zwłaszcza u wyniszczonych i osłabionych chorych, przy większych dawkach leku może wystąpić senność; rzadko obserwuje się zaburzenia widzenia, zawroty głowy, spadki ciśnienia tętniczego. Dimenhidrynat powoduje osłabienie działania glikokortykosteroidów i doustnych leków przeciwzakrzepowych. Istnieją dane na temat zgodności leku w połączeniu z morfiną, hydromorfonem, haloperidolem, metoklopramidem, butylobromkiem i bromowodorkiem hioscyny oraz oktreatydem, natomiast lek nie może

być mieszany z glikopyronium, prometazyną i fenobarbitalem. Sprzeczne doniesienia dotyczą kompatybilności roztworów dimenhydrynatu i midazolamu.

### Prometazyna

Lekiem o nieco innym mechanizmie działania jest prometazyna, pochodna fenotiazyny o silnym działaniu przeciwhistaminowym, przeciwuczuleniowym i neuroleptycznym. Oprócz znaczącego działania przeciwhistaminowego i przeciwmuskarynowego wykazuje umiarkowane działanie na receptory dopaminowe. Biodostępność po podaniu drogą doustną wynosi 25%, okres półtrwania w surowicy krwi 12 godz., czas działania leku ok. 6–12 godz., najczęściej podaje się 1–3 razy dziennie 20–50 mg drogą doustną (w postaci tabletek lub syropu) bądź podskórną. Objawy niepożądane są podobne jak podczas leczenia dimenhydrynatem, w wyższych dawkach może wywołać objawy pozapiramidowe. Brakuje dokładnych danych dotyczących kompatybilności prometazyny z innymi lekami podawanymi drogą podskórną [33].

### LEKI PRZECIWWYMIOTNE DRUGIEGO RZUTU

Jeżeli leki pierwszego rzutu są nieskuteczne, zaleca się dodanie lub zastąpienie ich lekiem przeciwwymiotnym drugiego rzutu. W leczeniu nudności i wymiotów, nieustępujących po właściwym zastosowaniu leku pierwszego rzutu, użyteczną alternatywą jest lewomepromazyna. Do leków drugiego rzutu zalicza się deksametazon, który jest zazwyczaj dodawany do stosowanych antiemetyków, natomiast lewomepromazyna częściej zastępuje inny lek. Niekiedy niezbędne jest równoczesne podawanie deksametazonu i lewomepromazyny. Do leków drugiego rzutu zalicza się także pochodne hioscyny, klasyfikowane również jako element leczenia wspomagającego.

### Glikokortykoidy

Deksametazon i inne glikokortykoidy powodują prawdopodobnie zmniejszenie przepuszczalności *area postrema* i bariery krew–mózg dla substancji emetogennych oraz zmniejszenie zawartości w neuronach pnia mózgu kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego (GABA), aminy o działaniu hamującym. Glikokortykoidy zmniejszają także uwalnianie leuencefaliny, zarówno w pniu mózgu, jak i w jelitach, oraz hamują syntezę prostaglandyn. Początkowo podaje się 8–12 mg deksametazonu raz dziennie, drogą doustną, podskórną lub dożylną, po uzyskaniu poprawy dawki są zmniejszane do dawki podtrzy-

mującej, która wynosi zwykle 2–6 mg i stosowana jest zazwyczaj raz dziennie. Podawanie glikokortykoidów drogą podskórną powinno się odbywać samodzielnie, ze względu na zasadowy charakter roztworu leku i znaczne ryzyko niezgodności mieszanin deksametazonu z analgetykami i antiemetykami. Oprócz typowych wskazań do leczenia przeciwwymiotnego (chemioterapia, radioterapia, przerzuty do mózgu) glikokortykoidy są wykorzystywane w leczeniu nudności i wymiotów występujących w przebiegu niedrożności jelit [34].

### Leki neuroleptyczne – pochodne fenotiazyny

Lewomepromazyna jest pochodną fenotiazyny, która ma silne właściwości antagonistyczne w stosunku do receptorów 5HT<sub>2</sub>,  $\alpha$ -1-adrenergicznych i histaminowych typu H<sub>1</sub>. Podobnie jak inne fenotiazyny, cechuje się także znacznym powinowactwem do receptorów D<sub>2</sub> i receptorów muskarynowych cholinergicznymi. Jako jedyny z neuroleptyków, lek ten wykazuje znaczące efekty analgetyczne. Lewomepromazyna ma najszersze spektrum działania przeciwwymiotnego. Dawki początkowe najczęściej wynoszą 6,25–12,5 mg na dobę dla drogi podskórnej i 12,5–25 mg na dobę dla drogi doustnej (biodostępność dla tej ostatniej drogi wynosi ok. 40–50%). Po dawce wstępnej lek może być podawany w ciągłym wlewie drogą podskórną lub raz dziennie przed snem (okres półtrwania leku wynosi 15–30 godz., czas działania 12–24 godz., początek działania obserwuje się po 30 min). Niektórzy chorzy czują się lepiej przy częstszym dawkowaniu, np. dawka 6,25 mg podawana drogą doustną 2 lub 3 razy dziennie. Przy wyższych dawkach częściej występują objawy niepożądane w postaci ortostatycznych spadków ciśnienia i senności, objawów antycholinergicznymi i pozapiramidowych. Ostrożne stosowanie leku zaleca się u chorych z parkinsonizmem, ortostatycznym spadkiem ciśnienia, padaczką, niedoczynnością tarczycy, nużliwością mięśni, leczonych środkami obniżającymi ciśnienie tętnicze [35]. Roztwory lewomepromazyny nie mogą być mieszane z deksametazonem, natomiast są kompatybilne z większością analgetyków i antiemetyków. Nowszym lekiem o podobnym, szerokim spektrum działania przeciwwymiotnego i dobrej tolerancji jest olanzapina, w Polsce dostępna wyłącznie w preparatach do podawania drogą doustną.

W leczeniu nudności i wymiotów stosuje się również inne pochodne fenotiazyny: chlorpromazynę, prochlorperazynę i tietylperazynę. W porównaniu z haloperidolem prochlorperazyna nie ma wielu wskazań do stosowania, choć zwykle jest skuteczna przy nudnościach i wymiotach spowodowanych



umiarkowanymi bodźcami chemicznymi. Najczęściej podawana jest w dawce 5–10 mg 3 razy dziennie drogą doustną. Nie ma w Polsce postaci do podawania parenteralnego, choć podobnie jak chlorpromazyne, cechująca się szerszym zakresem działania, oba leki ze względu na miejscowe działanie drażniące (zwłaszcza dotyczy to chlorpromazyne) nie są podawane drogą podskórną. Preparaty te, w odróżnieniu od lewomepromazyne, pozbawione są własności antagonistycznych w stosunku do receptora 5HT<sub>2</sub>, stąd preferowany jest ten ostatni lek. Chlorpromazyne podaje się najczęściej drogą doustną w postaci tabletek, zwykle przy współistniejącej czkawce (biodostępność po podaniu drogą doustną wynosi 32%); zarówno chlorpromazyne, jak i prochlorperazyne cechuje długi okres półtrwania. Inną, często stosowaną pochodną fenotiazyny jest tietylperazyne, podawana drogą doustną lub doodbytniczą, najczęściej w dawce 1–3 razy dziennie po 6,5 mg (okres półtrwania wynosi 12 godz.). Objawy niepożądane są podobne jak w przypadku innych leków z tej grupy, jednak zazwyczaj mają mniejsze nasilenie. Wadą jest brak preparatów leku do podawania drogą pozajelitową.

## POCHODNE HIOSCYNY

Leki o działaniu przeciwcholinergicznym stanowią odrębną grupę preparatów, stosowanych głównie jako leczenie adiuwantowe w niedrożności mechanicznej jelit u chorych na nowotwory, rzadziej z innych wskazań (choroba lokomocyjna, stany kurczowe przewodu pokarmowego). Oprócz wpływu spazmolitycznego na mięśniówkę gładką, leki te powodują hamowanie wydzielania soków trawiennych do przewodu pokarmowego, co zmniejsza objętość wymiotów. Bromowodorek hioscyny (obecnie w Polsce niedostępny) jest lekiem o działaniu ośrodkowym, który wykazuje własności przeciwwymiotne poprzez blokowanie receptorów muskarynowych w ośrodku wymiotnym.

### Butylobromek hioscyny

Biodostępność butylobromku hioscyny po podaniu drogą doustną wynosi 8–10%, początek działania po podaniu drogą doustną następuje po 1–2 godz., po podaniu drogą domięśniową po 3–5 min, czas działania po podaniu domięśniowym – w zakresie efektu spazmolitycznego wynosi 15 min, w zakresie hamowania sekrecji 1–9 godz. (czas działania przeciwsekrecyjnego ulega wydłużeniu przy wielokrotnym podaniu leku). Okres półtrwania wynosi 5–6 godz. Najczęstsze objawy niepożądane to: suchość w jamie ustnej, upośledzenie perystalty-

ki jelit, retencja moczu i zaparcie stolca, w wyższych dawkach lek może wywołać zaburzenia akomodacji. Oprócz butylobromku hioscyny, drugim lekiem o działaniu obwodowym jest niedostępny w Polsce preparat glikopyronium. Lek ten wykazuje działanie trzykrotnie silniejsze od bromowodorku hioscyny, nie powoduje sedacji ani pobudzenia (nie przechodzi przez barierę krew–mózg), w mniejszym stopniu wpływa na układ krążenia i narząd wzroku. Wszystkie trzy preparaty są podawane drogą podskórną i wykazują zgodność w mieszaninach z większością analgetyków i antyemetyków. Butylobromek hioscyny w mieszaninie z cyklizyną nie jest kompatybilny, niezgodność dotyczy również mieszanin butylobromku hioscyny z deksametazonem oraz bromowodoru hioscyny z prometazyną.

W przypadku mechanicznej niedrożności jelit z wymiotami o dużej objętości i towarzyszącymi bólami kolkowymi jelit lek hamujący sekrecję, który częściowo działa poprzez zmniejszenie objętości płynów wydzielanych do przewodu pokarmowego, najczęściej stosuje się w połączeniu z antyemetykiem. Przykład często podawanych leków stanowi połączenie butylobromku hioscyny w dawce 30–120 mg na dobę z haloperidolem w dawce 5–15 mg na dobę lub dimenhydrynatem w dawce 50–150 mg na dobę, we frakcjach lub w ciągłym wlewie drogą podskórną. Efekt hamujący sekrecję, wywołany przez butylobromek hioscyny jest w znacznym stopniu zniesiony, jeżeli chory jednocześnie otrzymuje płyny drogą dożylną, w ilości równej lub większej niż 2 litry na dobę. Działanie oktreotydu jest wówczas także antagonizowane, ale w mniejszym stopniu. W razie wystąpienia całkowitej, nieoperacyjnej niedrożności mechanicznej jelit, z towarzyszącymi bólami kolkowymi, nie zaleca się kontynuacji podawania metoklopramidu (może nasilić dolegliwości bólowe oraz nudności i wymioty). Korzystny efekt można natomiast uzyskać, podając glikokortykosteroidy.

## ANTAGONIŚCI RECEPTORÓW SEROTONINOWYCH

Wprowadzenie do terapii antagonistów receptorów 5-HT<sub>3</sub>, które najczęściej podawane są w nudnościach i wymiotach wywołanych chemioterapią, zwłaszcza wysoce emetogenną, spowodowało późniejsze próby stosowania tej grupy leków w opiece paliatywnej. Leki te blokują efekty wywołane wpływem nadmiaru serotoniny (5-HT) na włókna nerwu błędnego i teoretycznie wykazują skuteczność tylko w sytuacjach, kiedy nadmierne ilości 5-HT są uwalniane z komórek enterochromatofilnych i płytek, podczas uszkodzenia śluzówki jelit, wywołanego chemioterapią lub radioterapią, rozcięciem jelit lub

niewydolnością nerek. Stwierdzono jednak, że antagoniści receptorów 5-HT<sub>3</sub> łagodzą nudności i wymioty, które występują po urazach głowy i radioterapii pnia mózgu, co wskazuje na fakt, że wskazania do ich stosowania mogą być szersze, niż początkowo sądzono [35].

W Polsce pierwszym zarejestrowanym lekiem z grupy antagonistów receptora 5-HT<sub>3</sub> był ondansetron, następnie tropisetron, granisetron, dolasetron i palonosetron. Oprócz ondansetronu pozostałe leki mogą być podawane tylko raz na dobę, wymienione leki cechuje podobna skuteczność, zarówno podczas podawania drogą doustną, jak i dożylną.

### Ondansetron

Działanie przeciwwymiotne polega na blokowaniu receptorów 5-HT<sub>3</sub>, zarówno obwodowo w zakończeniach nerwu błędnego, jak i ośrodkowo w *area postrema* oraz w jądrze pasma samotnego, przy czym efekt ten jest ok. 70 razy silniejszy niż podczas podawania metoklopramidu. Ondansetron wykazuje także nieznaczne działanie na inne receptory: 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>1C</sub>, α1-adrenergiczne i opioidowe μ. Biodostępność dla drogi doustnej wynosi ok. 60%, początek działania występuje po 30 min, po podaniu drogą dożylną po 5 min, czas działania wynosi 12 godz., lek w ok. 70% wiąże się z białkami osocza. Ondansetron może powodować osłabienie analgezji podczas równoczesnego stosowania tramadolu, co związane jest prawdopodobnie z blokowaniem receptorów 5-HT<sub>3</sub> w rdzeniu kręgowym. Dawka ondansetronu to zwykle 8 mg podawane 1–3 razy dziennie drogą dożylną, doustną lub 16 mg doodbytniczo 1–2 razy dziennie. U chorych z niewydolnością wątroby zalecane jest zmniejszenie dawek ondansetronu (do równych lub niższych niż 8 mg na dobę), natomiast nie ma potrzeby zmiany dawkowania leku u chorych z niewydolnością nerek i w starszym wieku. Do najczęściej spotykanych objawów niepożądanych zalicza się bóle i zawroty głowy, zaparcie stolca; niekiedy obserwowano senność, uczucie gorąca, czkawkę, zmiany w obrazie elektrokardiograficznym, opisano przypadki wstrząsu anafilaktycznego po dożylnym podaniu leku.

## INNE LEKI STOSOWANE W LECZENIU NUDNOŚCI I WYMIOTÓW

### Antagoniści receptorów NK<sub>1</sub>

Do nowszej grupy leków, które zwiększają skuteczność leczenia nudności i wymiotów wywołanych cytostatykami, przy użyciu antagonistów receptorów serotoninowych i glikokortykostero-

idów, należą leki blokujące receptory NK<sub>1</sub> (aprepitant, vofopitant). Receptory NK<sub>1</sub> zlokalizowane są zarówno w ośrodku wymiotnym, jak i obwodowo, w zakończeniach nerwu błędnego i odgrywają znaczącą rolę w patogenezie nudności i wymiotów. Substancja P jest silnym agonistą receptora NK<sub>1</sub>, jej podanie do mózgu zwierząt wywołuje wymioty. Dodanie leku blokującego receptor NK<sub>1</sub> (aprepitant) w leczeniu nudności i wymiotów związanych z wysoce emetogennym schematem chemioterapii (zawierającymi cisplatynę) w porównaniu ze standardowym leczeniem (ondansetron z deksametazonem) spowodowało, że nudności i wymioty, ostre i przetrwałe, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn, występowały rzadziej i w mniejszym stopniu zakłócały codzienną aktywność po leczeniu.

### Kanabinoidy

Znalazły zastosowanie w przypadku opornych na leczenie nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią, u chorych na AIDS, u dzieci i młodych dorosłych. Receptory dla kanabinoidów wykryto zarówno w ośrodkowym, jak i w obwodowym układzie nerwowym (CB1) oraz w komórkach immunologicznych i na zakończeniach nerwów obwodowych (CB2). Ponadto stwierdzono, że związki te wykazują aktywność przeciwwzapalną i analgetyczną. Jednym z efektów podawania kanabinoidów jest poprawa apetytu i nastroju, bez przyrostu masy ciała. Do chwili obecnej nie jest znana potencjalna przydatność kanabinoidów, w leczeniu nudności i wymiotów u chorych na nowotwory. Najczęściej podawanymi lekami są nabilon i dronabinol, stosowane przy braku efektu innych leków przeciwwymiotnych podczas chemioterapii, zwykle w dawce 2 razy dziennie 1–2 mg, jednak preparaty te dotychczas w Polsce nie zostały zarejestrowane. Ograniczeniem szerszego stosowania kanabinoidów pozostają objawy niepożądane (senność, zaburzenia nastroju, upośledzenie funkcji poznawczych).

### Propofol

Działanie przeciwwymiotne w nudnościach i wymiotach pooperacyjnych i wywołanych cytostatykami wykazuje propofol, lek stosowany w znieczuleniu ogólnym, który podawany jest w dawkach subanestetycznych (jednorazowo 0,1 mg/kg m.c., a następnie 0,3 mg/kg m.c./godz., w powolnym wlewie kroplowym drogą dożylną). Efekt przeciwwymiotny propofolu prawdopodobnie związany jest z działaniem na CTZ i ośrodek wymiotny. Lek ten wykazuje również działanie sedacyjne i przeciwswiądowe.

## Oktreotyd

Jest analogiem somatostatyny o 30 razy dłuższym okresie półtrwania (1,5 godz.) od związku macierzystego, czas działania wynosi ok. 6 godz. Lek może być podawany drogą dożylną i podskórną (biodostępność wynosi ok. 100%). Oktreotyd może być mieszany w jednej strzykawce z morfiną, diamorfiną, hydromorfonem, metoklopramidem, haloperidolem, lewomepromazyną, midazolamem, bromowodorkiem hioscyny, glikopyronium. Jest lekiem dobrze tolerowanym, głównym problemem jest wysoki koszt terapii. Powoduje normalizację czynności perystaltycznej jelit, zwiększa wchłanianie wody i elektrolitów z jelit, hamuje sekrecję soków trawiennych do przewodu pokarmowego, przez co zmniejsza rozciąganie jelit i hamuje nudności i wymioty. Najczęściej lek jest stosowany w mechanicznej niedrożności jelit, przy braku efektu tradycyjnego leczenia, zazwyczaj w niewielkich dawkach 2–3 razy dziennie 0,05–0,1 mg, w sposób frakcjonowany lub w ciągłym wlewie, w dawce do 0,6 mg na dobę. Ostatnio z powodzeniem stosowany jest preparat o przedłużonym uwalnianiu, podawany domięśniowo raz w miesiącu, przy czym przez pierwsze 14 dni po podaniu pierwszej dawki preparatu konieczne jest stosowanie wlewu lub iniekcji sandostatyny w celu zapewnienia terapeutycznego poziomu leku. Sugerowane jest działanie przeciwnowotworowe leku i synergizm z leczeniem cytostatykami w raku jajnika [36].

## Benzodwuzepiny

Nie wykazują bezpośredniego efektu hamującego nudności i wymioty, jednak znajdują zastosowanie w ich leczeniu. Lęk i depresja mogą nasilać nudności i wymioty z różnych przyczyn i wymagają zastosowania odpowiedniego leczenia, zarówno farmakologicznego, jak i metod nefarmakologicznych. Benzodwuzepiny stosowane są w schematach leczenia przeciwwymiotnego podczas chemioterapii, zwłaszcza schematów wysoce emetogennych, u chorych z tzw. wymiotami poprzedzającymi, które pojawiają się przed podaniem cytostatyków. Stosowane są leki o różnie długim czasie działania, najczęściej średnio i długo działające (lorazepam, diazepam), rzadziej o krótkim działaniu (midazolam). W leczeniu przewlekłych nudności i wymiotów w chorobie nowotworowej ich rola może być znacząca u chorych z zaburzeniami lękowymi czy depresją. W tej ostatniej sytuacji ważną rolę może odegrać podawanie środków przeciwdepresyjnych, przy czym leki trójpierścieniowe wykazują działanie przeciwwymiotne.

## LECZENIE BÓLU, DROGI PODAWANIA LEKÓW, HIGIENA JAMY USTNEJ

W nieoperacyjnej niedrożności przewodu pokarmowego ból może mieć charakter stały lub kolkowy. Do leków najczęściej stosowanych w zwalczaniu bólu należą opioidy: tramadol w bólu o umiarkowanym, morfina i oksykodon w bólu o silnym natężeniu – wymienione analgetyki można podawać drogą podskórną bądź dożylną [37]. Przeskórne preparaty fentanylu i buprenorfiny, obok tramadolu, rzadziej powodują zaparcie stolca.

Preferowaną drogą podawania tych leków jest droga podskórna przez igłę typu motylek [38]. Tą drogą można podawać również analgetyki i leki wspomagające, które wykazują kompatybilność. Do leków, które najczęściej mieszane są w jednej strzykawce, należą morfina, tramadol, metoklopramid, haloperidol, lewomepromazyna, dimenhidrynat, prometazyna, midazolam i ketamina. Leki przeciwbólowe (morfina, tramadol) miesza się w jednej strzykawce (zwykle o objętości 20 ml) z lekami przeciwwymiotnymi i uspokajającymi, w zależności od występujących objawów. W razie potrzeby strzykawkę uzupełnia się do objętości 20 ml roztworem soli fizjologicznej. Z tak przygotowanego roztworu podaje się do motylka najczęściej 2 ml roztworu co 4 godz., zwiększając dawkę nocną do 3 ml. W uzasadnionych przypadkach lek podaje się w ciągłym wlewie, stosując przenośne pompy infuzyjne. W przypadku bólu kolkowego nie należy stosować prokinetyków oraz leków oczyszczających o charakterze objętościowym, osmotycznym i stymulującym. Jeżeli ból kolkowy nie ustaje pomimo podawania morfiny lub tramadolu, należy dodać butylobromek hioscyny w dawce 30–120 mg/dobę. W przypadku parcia na odbytnicę spowodowanego naciekiem nowotworowym bądź zmianami po napromienianiu doraźnie można podawać metamizol drogą dożylną. Lek wykazuje, oprócz działania przeciwbólowego, działanie spazmolityczne na mięśniówkę gładką przewodu pokarmowego.

W uzasadnionych przypadkach zaleca się podawanie drogą dożylną lub podskórną niewielkiej ilości płynów (zwykle 500–1000 ml na dobę). U wybranych chorych z objawami niedrożności jelit można rozważyć żywienie pozajelitowe, postępowanie to jednak jest obciążone licznymi powikłaniami i wysokim kosztem [39, 40]. Wskazówki dietetyczne, jeśli chory może i chce przyjmować pokarm drogą doustną, obejmują częste, małe posiłki, zwykle w postaci płynnej lub papkowatej. Można podawać wysokoenergetyczne gotowe preparaty w postaci płynnej lub proszku do przygotowania napoju.

Należy zwrócić uwagę na higienę jamy ustnej i działania profilaktyczne. U chorych leczonych gli-

kokortykoidami, antybiotykami, cytostatykami czy napromienianiem należy stosować profilaktycznie leki przeciwwgrzybicze. Pomocne jest stosowanie kostek lodu, nebulizacji wodnej lub 0,5-procentowego roztworu NaCl czy metylocelulozy oraz substancji pobudzających wydzielanie śliny w postaci bezcukrowych cukierków i gum do żucia. Właściwa higiena jamy ustnej jest podstawowym warunkiem dobrego samopoczucia chorego i pozwala na:

- utrzymanie prawidłowego nawilżenia warg i błony śluzowej jamy ustnej,
- zachowanie ciągłości śluzówek jamy ustnej,
- usunięcie nalotów i resztek pokarmu,
- zapobieganie infekcjom jamy ustnej, próchnicy, chorobom przyzębia i obecności przykrego zapachu z jamy ustnej,
- łagodzenie bólu w jamie ustnej i zwiększenie lub utrzymanie ilości pokarmu i płynów przyjmowanych drogą doustną,
- zapobieganie uszkodzeniom błony śluzowej jamy ustnej u chorych leczonych farmakologicznie, napromienianiem i cytostatykami.

Zioła są zwykle mało skuteczne, jedynie płukanie i picie mieszaniny rumianku, mięty i siemienia lnianego przynosi ulgę w pieczeniu i suchości w jamie ustnej i przełyku. Należy podkreślić, że substytuty śliny mają tylko jej właściwości fizyczne, natomiast nie spełniają innych jej funkcji, np. przeciwbakteryjnej. Odwodnienie i leki powodują suchość w jamie ustnej, co również wymaga częstego picia niewielkiej ilości wody i częstego płukania jamy ustnej. Można zalecić żucie kostki ananasa lub ssanie płatków lodu. Obłożony język należy oczyścić, stosując roztwór nadtlenku wodoru lub witaminę C. W okresie agonii zaleca się zwilżanie jamy ustnej wodą w aerozolu lub wacikiem, przydatny jest nawilżacz powietrza.

## PODSUMOWANIE

Niedrożność przewodu pokarmowego w przebiegu choroby nowotworowej stanowi trudny problem kliniczny. Leczenie chirurgiczne jest podstawowym i najskuteczniejszym sposobem postępowania w przypadku niedrożności mechanicznej przewodu pokarmowego. Wyniki leczenia chirurgicznego w tej grupie chorych są jednak niezadowalające. Do leczenia operacyjnego należy kwalifikować pacjentów, zwłaszcza z niejasną przyczyną niedrożności, w stanie ogólnym rokującym przeżycie zabiegu chirurgicznego i przewidywanym okresem przeżycia powyżej 2 miesięcy. Pacjenci w schyłkowej fazie choroby, z objawami rozległego wysiewu nowotworowego do otrzewnej i w złym stanie ogólnym, nierokujący przeżycia 2 miesięcy, powinni być leczeni zachowawczo.

## PIŚMIENNICTWO

1. Nielubowicz J. Ostra niedrożność jelit. W: Ostre schorzenia jamy brzusznej. Nielubowicz J. (red.). PZWL, Warszawa 1988; 247-302.
2. Jatoi A., Podratz K.C., Gill P., Hartmann L.C. Pathophysiology and palliation of inoperable bowel obstruction in patients with ovarian cancer. *J Support Oncol* 2004; 2: 323-334.
3. Liszka-Dalecki P., Nowacki M.P. Leczenie niedrożności mechanicznej przewodu pokarmowego u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. *Nowa Med* 1999; 43-48.
4. 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; 326: 990-993.
5. Szyszko S. Niedrożność jelit. W: Chirurgia. Podręcznik dla studentów medycyny. Łapiński Z. (red.). PZWL, Warszawa 1984; 569-578.
6. Wojewoda B., Juzwizyn J., Wyrzykowska K. i wsp. Jakość życia chorych z chorobą nowotworową przełyku. *Onkol Pol* 2006; 4: 189-192.
7. Tang E., Davies J., Silberman H. Bowel obstruction in cancer patients. *Arch Surg* 1995; 130: 832-837.
8. Butler J.A., Cameron B.L., Morrow M. i wsp. Small bowel obstruction in patients with a prior history of cancer. *Am J Surg* 1991; 162: 624-628.
9. Parker M.C., Baines M.J. Intestinal obstruction in patients with advanced malignant disease. *Br J Surg* 1996; 83: 1-2.
10. Ripamonti C. Malignant bowel obstruction in advanced and terminal cancer patients. *Eur J Palliat Care* 1994; 1: 16-19.
11. Aabo K., Pedersen H., Bach F., Knudsen J. Surgical management of intestinal obstruction in the late course of malignant disease. *Acta Chir Scand* 1984; 150: 173-176.
12. Leppert W., Kozikowska J., Łuczak J. i wsp. Objawy ze strony układu pokarmowego u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową. *Nowa Med* 2000; 97: 18-39.
13. Ripamonti C.I., Easson A.M., Gerdes H. Management of malignant bowel obstruction. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1105-1115.
14. Feuer D.J., Broadley K.E., Shepherd J.H., Barton P.J. Systematic Review of Surgery in Malignant Bowel Obstruction in Advanced Gynecological and Gastrointestinal Cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 75: 313-322.
15. Leppert W., Łuczak J. Patomechanizm oraz leczenie nudności i wymiotów u chorych na nowotwory. *Ordynator Lek* 2006; 6: 30-44.
16. Stachowiak A. Niedrożność przewodu pokarmowego. W: Podstawy opieki paliatywnej. de Walden-Gałuszko K. (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2004; 93-99.
17. Leppert W., Dzierżanowski T., Ciałkowska-Rysz A. i wsp. Postępowanie u chorych z zaparciem stolca w medycynie paliatywnej – zalecenia Grupy Roboczej Ekspertów Polskiego Towarzystwa Medycyny Paliatywnej. *Med Paliat* 2009; 1: 1-8.
18. Leppert W., Łuczak J. Leczenie nudności i wymiotów w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Współcz Onkol* 2003; 7: 504-527.
19. Woolfson R.G., Jennings K., Whalen G.P. Management of bowel obstruction in patients with abdominal cancer. *Arch Surg* 1997; 132: 1093-1097.
20. Ripamonti C., De Conno F., Ventafrida V. i wsp. Management of bowel obstruction in advanced and terminal cancer patients. *Ann Oncol* 1993; 4: 15-21.
21. Lichter I. Palliation of nausea and vomiting. *Progr Palliat Care* 1994; 2: 177 – 182.
22. Lau P.W.K., Lorentz T.G. Results of surgery for malignant bowel obstruction in advanced, unresectable, recurrent colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 61-64.

23. Yazdi G.P., Miedema B.W., Humphrey L.J. High mortality after abdominal operation in patients with large-volume malignant ascites. *J Surg Oncol* 1996; 62: 93-96.
24. Heys S.D., Smith I., Eremin O. The management of patients with advanced cancer (II). *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 257-263.
25. Back I. *Antiemetic Ladder. W: Advanced Courses in Pain & Symptom Management 2001. The Oxford International Centre for Palliative Care, WHO Collaborating Centre for Palliative Cancer Care, Oxford 2001.*
26. Leppert W., Woźniak S., Łuczak J. Zastosowanie trójstopniowej drabiny leczenia nudności i wymiotów w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Twój Mag Med* 2005; 5: 19-25.
27. Perkel M.S., Moore C., Hersh T., Davidson E. Metoclopramide Therapy in Patients with Delayed Gastric Emptying A Randomized, Double-Blind Study. *Dig Dis Scie* 1979; 24: 662-666.
28. Twycross R., Back I. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Eur J Palliat Care* 1998; 5: 39-45.
29. Celińska-Cedro D., Ryzko J. Leki regulujące motorykę przewodu pokarmowego. *Klin Pediatr* 1998; 6: 37-41.
30. Twycross R., Wilcock A., Charlesworth S., Dickman A. *Antiemetics. W: Twycross R., Wilcock A., Charlesworth S., Dickman A. (red.) Palliative Care Formulary. Second Edition, Radcliffe Medical Press 2002; 106-120.*
31. Allan S.G. Emesis in the patient with advanced cancer. *Palliat Med* 1988; 2: 89-100.
32. Lichter I. Which Antiemetic? *J Palliat Care* 1993; 9: 42-50.
33. Mannix K.A. Palliation of nausea and vomiting. *W: Doyle D., Hanks G. Cherny N., Calman K. (red.) Oxford Textbook of Palliative Medicine, Oxford University Press 2004; 459-468.*
34. Feuer D.J., Broadley K.E. with members of The Systematic Review Steering Committee. Systematic review and meta-analysis of corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancers. *Ann Oncol* 1999; 10: 1035-1041.
35. Ripamonti C. Management of bowel obstruction in advanced cancer. *Curr Opin Oncol* 1994; 6: 351-357.
36. 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.
37. Kujawska-Tenner J., Łuczak J., Okupny M. i wsp. *Zwalczanie bólów nowotworowych. Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej, Warszawa 1994.*
38. Oliver D.J. Syringe drivers in palliative care: a review. *Palliat Med* 1988; 2: 23-29.
39. Abu-Rustum N.R., Barakat R.R., Venkatraman E., Spriggs D. Chemotherapy and total parenteral nutrition for advanced ovarian cancer with bowel obstruction. *Gynecol Oncol* 1997; 64: 493-495.
40. Mirhosseini N., Fainsinger R.L., Baracos V. Parenteral Nutrition in Advanced Cancer: Indications and Clinical Practice Guidelines. *J Palliat Med* 2005; 8: 914-918.