

Nudności i wymioty należą do częstych objawów, występujących u chorych w zaawansowanej chorobie nowotworowej. W przeciwieństwie do bólu nowotworowego, w tej grupie chorych dotychczas nie opracowano jednolitych, szeroko akceptowanych zasad postępowania, dotyczących leczenia nudności i wymiotów, co można łączyć z niewielką liczbą przeprowadzonych do tej pory kontrolowanych badań klinicznych w tej dziedzinie. Zasady takie powinny opierać się na dokładnym ustaleniu przyczyn, znajomości patomechanizmu i wyborze właściwego sposobu leczenia. Niezbędne jest prowadzenie stałej, dokładnej oceny objawów oraz potwierdzenie skuteczności zastosowanego postępowania poprzez systematyczną ocenę (audit) i dobrze zaplanowane badania kliniczne. Niniejsze opracowanie stanowi próbę podsumowania zasad leczenia nudności i wymiotów, na podstawie przeglądu piśmiennictwa i własnych doświadczeń. W artykule przedstawiono postępowanie oparte na często powtarzanej ocenie objawów, usunięciu przyczyn odwracalnych, kompleksowym leczeniu nefarmakologicznym i farmakoterapii, dotyczące także terapii innych objawów i całościowego podejścia do chorego. Omówiono podawanie leków drogą pozajelitową, kompatybilność mieszanin wybranych analgetyków opioidowych i leków przeciwwymiotnych oraz zasady leczenia nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią i radioterapią.

W terapii nudności i wymiotów stosuje się zazwyczaj postępowanie farmakologiczne, początkowo podając leki przeciwwymiotne pierwszego rzutu: metoklopramid, haloperidol i dimenhidrynat (bądź cyklizynę). Jeżeli kontrola nudności i wymiotów podczas optymalnego stosowania antyemetyków pierwszego rzutu jest niedostateczna, zwykle podawane są leki przeciwwymiotne drugiego rzutu: deksametazon, levomepromazyna i butylobromek hyoscyny. W wybranych sy-

Leczenie nudności i wymiotów w zaawansowanej chorobie nowotworowej

Treatment of nausea and vomiting in advanced cancer

Wojciech Leppert, Jacek Łuczak

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

EPIDEMIOLOGIA NUDNOŚCI I WYMIOTÓW

Nudności i wymioty (N i W) należą do częstych objawów, znacząco obniżających jakość życia chorych na nowotwory i AIDS oraz z niewydolnością nerek i wątroby. Częstość występowania N i W u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową (ZCHN) ocenia się na ok. 40–70 proc. i w opinii większości chorych, objawy te powodują znaczne cierpienie [1]. Uporczywe nudności mogą być przez chorych odczuwane jako bardziej przykre doświadczenie niż okresowo występujące wymioty. Wg różnych autorów nudności występują u 6–98 proc., a wymioty u 4–32 proc. chorych z ZCHN [2]. W jednym z badań prospektywnych, w grupie 1 635 chorych leczonych z powodu bólu nowotworowego, nudności występowały u 27 proc., a wymioty u 20 proc. chorych [3]. W innym opracowaniu nudności wystąpiły u 36 proc., a wymioty u 23 proc. chorych z ZCHN [4]. W badaniu prospektywnym, przeprowadzonym u kolejnych 100 chorych skierowanych do opieki paliatywnej, nudności stwierdzono u 32 proc. chorych (z tego u 38 proc. mężczyzn i 62 proc. kobiet), a wymioty u 25 proc. pacjentów (w tym u 33 proc. mężczyzn i 67 proc. kobiet), umiarkowane i silne natężenie nudności występowało u 66 proc., a wymiotów u 72 proc. bada-

nych chorych [5]. Z kolei w prospektywnym, wielośrodkowym badaniu, porównano częstość występowania objawów u 176 chorych z ZCHN, w chwili przyjmowania do opieki medycznej (szpital – oddział radioterapii, opieka domowa, hospicjum) i w ostatnim tygodniu życia (u większości 56,2 proc. chorych w ostatnich 48 godz. życia), średni czas między dokonaną oceną objawów wynosił 6,5 tyg. Nudności wystąpiły odpowiednio u 26,1 proc. i 13,1 proc., wymioty u 18,8 proc. i 10,2 proc. badanych chorych [6]. We własnym opracowaniu, N i W występowały u 39 proc. chorych z zaawansowanymi nowotworami przewodu pokarmowego [7]. Obserwowane znaczne różnice w częstości występowania N i W, można tłumaczyć brakiem jednolitości badanych grup pacjentów (różne lokalizacje i stopnie zaawansowania choroby nowotworowej), różnicami w czasie dokonywania oceny objawów (na początku, w trakcie leczenia, w okresie przedzgonnym), różnymi rodzajami opieki (domowa, stacjonarna, lekarz pierwszego kontaktu), zastosowanymi metodami badawczymi (retrospektywna, prospektywna) i narzędziami stosowanymi do oceny objawów.

N i W częściej dotyczą kobiet (prawdopodobnie związane jest to z większą wrażliwością na analgety-

tuacjach klinicznych stosowane są również inne leki przeciwwymiotne i wspomagające. Na podstawie przeglądu piśmiennictwa i własnych doświadczeń, przedstawiono propozycję trójstopniowej drabiny leczenia nudności i wymiotów, która oprócz leków przeciwwymiotnych, uwzględnia różne drogi podawania analgetyków i antyemetyków oraz postępowanie wspomagające.

Słowa kluczowe: kompatybilność mieszanin leków, leczenie, leki przeciwwymiotne, nudności i wymioty, zaawansowana choroba nowotworowa.

ki opioidowe, cytostatyki i inne leki oraz z rodzajem nowotworu), chorych z nowotworami przewodu pokarmowego, narządu rodnego, piersi, układu chłonnego i krwiotwórczego, rzadziej natomiast pacjentów z nowotworami głowy i szyi oraz płuca [2]. Przewlekłe N i W u chorych z ZCHN należy traktować w szerszym kontekście. Dokuczliwe objawy, zwłaszcza ze strony układu pokarmowego, takie jak brak apetytu, zaburzenia smaku, wyniszczenie nowotworowe, suchość i infekcje jamy ustnej, utrudnione i bolesne połykanie, odbijania, czkawka, wzdęcia, zaparcie stolca, wodobrzusze i inne, jak ból, osłabienie, duszność są powodem cierpienia i obniżenia jakości życia chorych i wymagają kompleksowej terapii, z uwzględnieniem zaspokajania potrzeb psychicznych, socjalnych i duchowych tej grupy chorych [8].

ELEMENTY PATOFIZJOLOGII NUDNOŚCI I WYMIOTÓW

Nudności to nieprzyjemne uczucie potrzeby zwymiotowania, często z towarzyszącymi objawami ze strony układu nerwowego autonomicznego: błądzącością powłok skórnych, zimnym potem, ślinotokiem, tachykardią i biegunką.

Odruchy wymiotne to rytmiczne, spazmatyczne ruchy przepony i mięśni brzucha, które pojawiają się obok nudności i często prowadzą do wystąpienia wymiotów.

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.

Patofizjologia N i W nie została do tej pory jednoznacznie wyjaśniona, wydaje się, że spełniają one funkcję obronną organizmu i mają zapobiegać przedostaniu się substancji toksycznych z przewodu pokarmowego do układu krążenia. Nudności są prawdopodobnie wywołane pobudze-

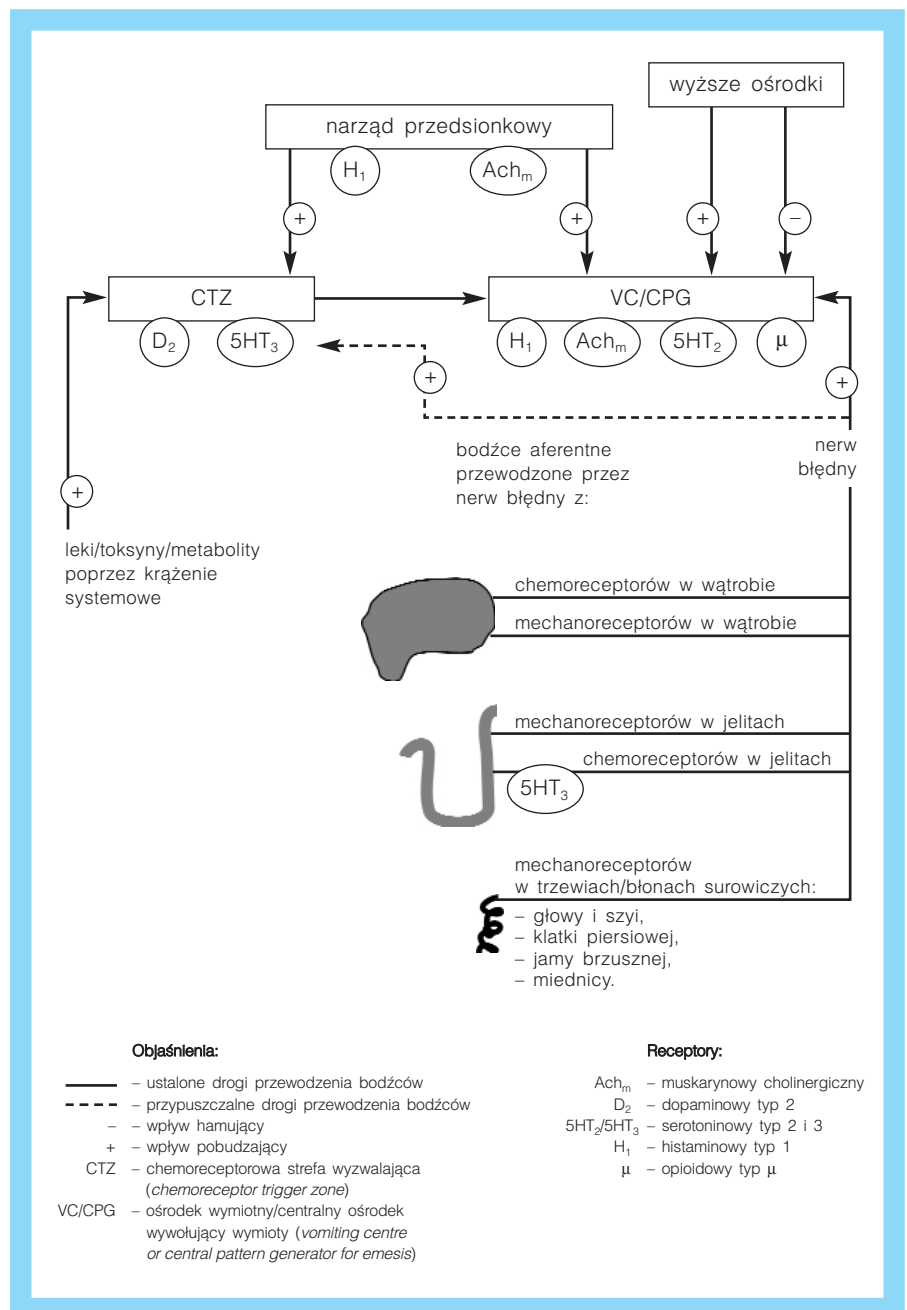
niem układu nerwowego autonomicznego, natomiast odruchy wymiotne i wymioty są przewodzone przez nerwy somatyczne. Niektórzy autorzy uważają jednak, że zarówno N, jak i W, związane są z pobudzeniem tych samych dróg układu nerwowego, a różnica polega na ich słabszej aktywacji w przypadku nudności [9]. Proces wyrzucenia wymiocin na zewnątrz jest spowodowany przede wszystkim przez główne i pomocnicze mięśnie oddechowe i następuje w znacznym stopniu przy użyciu mięśni jamy brzusznej, czemu towarzyszy perystaltyka wsteczna górnego odcinka jelita czczego, atonia odźwiernika, żołądka i zwieracza dolnego przełyku [10].

W patomechanizmie N i W istotną rolę odgrywają elementy ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, liczne receptory oraz wiele neurotransmiterów, biorących udział w wywoływaniu objawów. Schemat połączeń pomiędzy poszczególnymi strukturami anatomicznymi oraz receptory i neuroprzekazniki, odpowiedzialne za wystąpienie N i W, przedstawiono schematycznie na ryc. 1. Do neurotransmiterów, które prawdopodobnie wywołują N i W zalicza się m.in. serotoninę, dopaminę, norepinefrynę, apomorfina, histaminę, neurotensynę, angiotensynę II, gastrynę, wazopresynę, enkefalinę i substancję P [11].

W powstawaniu N i W istotną rolę odgrywa obszar zwany *area postrema*, który znajduje się w pniu mózgu, w dnie komory czwartej, gdzie zlokalizowana jest **chemoreceptorowa strefa wyzwalająca** (CTZ – *chemoreceptor trigger zone*). *Area postrema* znajduje się **na zewnątrz bariery krew-mózg**, dlatego dociera tam krążenie systemowe, a także płyn mózgowo-rdzeniowy. W obszarze tym znajdują się głównie receptory dopaminowe typu 2 (D₂) i serotoninowe (5-HT₃), które są pobudzane przez wysokie stężenie w surowicy krwi substancji emetogennych, takich jak: jony wapnia,

Nausea and vomiting are frequent symptoms in patients with advanced cancer. Contrary to cancer pain, in this group of patients no uniform, widely accepted principles of the management of nausea and vomiting were elaborated on to-date, which may be connected with only few controlled clinical trials performed in this field. These principles should be based on precise recognition of causes, pathomechanism and the choice of appropriate treatment. Moreover it is indispensable to continue precise symptom assessment and to confirm the efficacy of the applied management through audit and well designed clinical trials. This article is an attempt to sum up the principles of the treatment of nausea and vomiting based on the review of the literature and own experience. This paper presents the management based on frequent symptom assessment, correction of reversible causes, complex non-drug treatments and pharmacotherapy concerning also treatment of other symptoms and holistic approach to the patient. The parenteral route of medication administration, compatibility of selected mixtures of opioid analgesics with antiemetics and principles of the treatment of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting are presented.

The management of nausea and vomiting usually comprises pharmacotherapy; at the beginning first-line antiemetics are administered: metoclopramide, haloperidol and dimenhydrinate (cyclizine). If the control of nausea and vomiting during optimal therapy with the first-line antiemetics is poor, usually second-line antiemetics are introduced: dexamethasone, levomepromazine and hyoscine butylbromide. In selected clinical situations other antiemetics and adjuvants are also applied. On the basis of the review of the literature and own experience we proposed a



Ryc. 1. Schemat dróg przewodzących bodźce wywołujące nudności i wymioty, wg [1]

mocznik, leki, np. morfinę, digoksynę, cytostatyki. *Area postrema* posiada prawdopodobnie połączenia z nerwem błędnym i aparatem przedsionkowym. Włókna nerwu błędnego zawierają również receptory serotoniny 5HT₃. Z kolei **ośrodek wymiotny** położony jest w pobliżu *area postrema*, ale znajduje się całkowicie **wewnątrz bariery krew-mózg**. Składa się z szeregu jąder ruchowych: jądra dwuznacznego (*nucleus ambiguus*), grupy brzusznej i grzbietowej ośrodka oddechowego oraz jądra grzbietowego ru-

chowego nerwu błędnego, które jest jądrem przywspółczulnym układu nerwowego. Ośrodek wymiotny koordynuje proces wymiotów, otrzymuje i integruje bodźce z różnych źródeł i stanowi centrum indukowania wymiotów [10].

Działanie analgetyków opioidowych

Większość receptorów w ośrodku wymiotnym to receptory pobudzające, których stymulacja wywołuje N i W, z wyjątkiem receptora opioidowego μ, którego aktywacja powoduje efekty przeciwwymiotne. Działanie

three-step antiemetic ladder which apart from antiemetics includes different routes of medication administration and supportive therapies.

Key words: advanced cancer, antiemetics, compatibility of drug mixtures, nausea and vomiting, treatment

to jest często równoważone przez pobudzający wpływ opioidów na *area postrema*, co z kolei wywołuje N i W. Być może efekt działania opioidów jest zależny od ilości podanego leku; dawki wywołujące analgezę są często emetogenne (działanie na receptory D_2 w *area postrema*), natomiast wyższe dawki mogą nie powodować N i W (pobudzenie receptorów opioidowych μ w ośrodku wymiotnym). Analgetyki opioidowe o dobrej rozpuszczalności w lipidach, np. fentanyl i metadon, mogą w mniejszym stopniu wywoływać N i W niż morfina (która słabo rozpuszcza się w tłuszczach), ponieważ łatwiej przekraczają barierę krew-mózg i wywierają większy efekt hamujący na występowanie N i W. Potwierdzeniem tej sugestii może być doświadczenie przeprowadzone u fretek, w którym podanie drogą dożylną fentanylu w dawkach subanestetycznych, hamowało wymioty wywołane morfiną, cisplatyną i siarczanem miedzi, efekt ten był odwracany przez nalokson [12]. Tak więc, przynajmniej teoretycznie u chorych, którzy wykazują znaczną wrażliwość na emetogenny wpływ morfiny, należałoby oczekiwać poprawy po zamianie morfiny na fentanyl lub metadon. Dotychczas jednak tylko nieliczne badania kliniczne, dotyczące zamiany morfiny na metadon, stanowią dowód z praktyki na poprawę tolerancji leczenia w zakresie N i W [13]. Być może pewną rolę odgrywa także droga podania morfiny; prawdopodobnie stosowanie leku drogą pozajelitową w mniejszym stopniu wywołuje N i W niż terapia doustna [14, 15].

Receptory zlokalizowane w przewodzie pokarmowym odgrywają również istotną rolę w patogenezie N i W, zwłaszcza receptory dla serotoniny (5-hydroksytryptaminy) $5-HT_3$, $5-HT_4$ i dopaminowe D_2 . Komórki enterochromatofilne w ścianie jelita są bogatym źródłem serotoniny (5-HT), która jest uwalniana w dużych ilościach, w odpowiedzi na różne bodźce, zwłaszcza chemioterapię, radioterapię (gdy pole napromieniania obej-

muje jamę brzuszną) i rozdęcie jelit. 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 $5-HT_3$. Czynnikiem, który również może powodować N i W podczas chemioterapii, jest prawdopodobnie wywołane przez cytostatyki zahamowanie produkcji enzymów, odpowiedzialnych za rozpad neuroprzekaźników, wywołujących N i W.

Stres, niepokój i nudności wywołują opóźnienie opróżniania żołądka poprzez działanie obwodowych receptorów dopaminergicznych w neuronach wstawkowych (interneuronach) splotów nerwowych błony śluzowej jelita (*zahamowanie dopaminowe – dopamine brake*) [16]. Efekt ten jest odwracany przez podawanie antagonistów receptora D_2 : metoklopramid i domperidon oraz prawdopodobnie inne leki działające antagonistycznie na receptor D_2 , np. haloperidol. Znajomość lokalizacji i rodzajów receptorów, których pobudzenie jest odpowiedzialne za występowanie N i W, jest pomocna w doborze racjonalnej i skutecznej terapii.

OCENA NUDNOŚCI I WYMIOTÓW

N i W w ZCHN mogą być spowodowane wieloma współistniejącymi czynnikami, zwykle jednak istnieje jedna główna przyczyna objawów (najczęstszą przyczyną N i W jest rozciąganie żołądka przez zalegającą treść żołądkową). Istotną rolę w ocenie objawów odgrywa zebranie dokładnego wywiadu. Powodem nudności może być zapach lub widok przygotowanych potraw bądź utrata łaknienia, co powoduje niechęć do jedzenia przez dłuższy czas. Korzystny efekt może wówczas przynieść izolacja od zapachów *kuchennych* i podawanie małych ilości, estetycznie przygotowanych posiłków oraz stosowanie leków gastroprotekcyjnych, zoboję-

niających soki żołądkowe. Nudności mogą być spowodowane owrzodzeniem śluzówki żołądka i dwunastnicy lub dyspepsją czynnościową, niezwiązaną z chorobą wrzodową [17]. Ważną rolę w ocenie objawów odgrywa przeprowadzenie badania przedmiotowego i w razie potrzeby badań dodatkowych, w celu ustalenia przyczyny N i W.

Ocena N i W powinna uwzględniać:

- ▶ odróżnienie wymiotów od regurgitacji (cofania pokarmu z żołądka do przełyku) i odrzucania wydzieliny z dróg oddechowych (chorzy i rodziny często myślą te objawy);
- ▶ ustalenie objętości i obejrzenie zawartości wymiotów, w których może znajdować się niestrawiony pokarm, żółć, krew, treść fusowata, kałowa;
- ▶ dokonanie oddzielnej oceny N i W oraz ich związku przyczynowego z jedzeniem, ruchem (pobudzenie układu błędnikowego);
- ▶ ustalenie czy po wymiotach przez dłuższy czas występują również nudności i czy nudności poprzedzają wystąpienie wymiotów;
- ▶ zapytanie o występowanie N i W, w zależności od pory dnia i o inne objawy ze strony układu pokarmowego: utratę apetytu, zmiany smaku i preferencji potraw, suchość i dolegliwości bólowe w jamie ustnej, bóle brzucha, zaparcie stolca;
- ▶ sprawdzenie leków przyjmowanych przez chorego i ustalenie ich związku z występowaniem N i W;
- ▶ dokładne zbadanie jamy ustnej, gardła i brzucha oraz *per rectum*;
- ▶ badanie neurologiczne łącznie z badaniem dna oczu, a w uzasadnionych przypadkach z badaniami obrazowymi, w celu wykluczenia przerzutów do mózgu;
- ▶ w uzasadnionych sytuacjach klinicznych należy wykonać oznaczenia stężenia mocznika, kreatyniny, wapnia, albumin i digoksyny w surowicy krwi;
- ▶ rozważenie potrzeby wykonania badań endoskopowych i radiologicznych, jeżeli istnieją wątpliwości do-

tyczące przyczyn N i W, zwłaszcza u chorych z podejrzeniem niedrożności jelit.

Istotną rolę odgrywa czas wystąpienia objawów (np. pojawienie się nudności podczas rozpoczęcia leczenia słabymi lub silnymi analgetykami opioidowymi) oraz występowanie objawów towarzyszących (np. bóle głowy związane ze wzmożonym ciśnieniem śródczaszkowym). Ważnym elementem oceny klinicznej N i W jest odnotowanie natężenia objawów, najlepiej z zastosowaniem skal z odrębnym oszacowaniem N i W. W tym celu można posłużyć się skalami słownymi, np. kwestionariusza STAS [18], który zawiera skale 5-stopniowe, odrębne dla oceny N i W: 0 – brak objawu, 1 – okresowe nudności (niewielkie wymioty), aktywność nie jest zaburzona przez występowanie nudności (wymiotów), 2 – umiarkowane nasilone nudności (wymioty), czasami występują złe dni, nudności (wymioty) ograniczają nieco aktywność, która jest odpowiednia do stopnia rozwoju choroby, 3 – częste, nasilone nudności (wymioty), aktywność i skupienie uwagi znacznie upośledzone przez nudności (wymioty), 4 – nasilone, ciągle występujące nudności (wymioty), chory nie może myśleć o niczym innym.

Innym narzędziem do oceny natężenia nudności jest skala wzrokowo-analogowa kwestionariusza ESAS [19], służąca do oceny natężenia 9 objawów (ból, aktywność, nudności, depresja, lęk, senność, apetyt, samopoczucie, duszność). Na skali oceny nudności, początek odcinka długości 100 mm opisany jest jako brak nudności, koniec jako bardzo nasilone nudności. W przypadku wystąpienia wymiotów, do oceny natężenia objawu w skali ESAS można wykorzystać dodatkową skalę wzrokowo-analogową, służącą do pomiaru objawu wybranego przez chorego. Do innych, sprawdzonych narzędzi, które zawierają odrębne pytania dotyczące N i W należy RSCL (*Rotterdam Symptom Checklist* – Rotterdam

ska Lista Objawów) [20], w której występowanie każdego z objawów ocenia się wg skali 4-stopniowej: wcale nie, raczej nie, raczej tak, bardzo znacznie. Przydatnym narzędziem jest kwestionariusz QLQ C 30 (*Quality of Life Questionnaire – core*) [21], zawierający 30 pytań, w którym podobnie jak w RSCL, objawy ocenia się w 4-stopniowej skali: nigdy, czasami, często, bardzo często. Najprostsza jest 4-stopniowa skala słowna: 0 – brak objawu, 1 – słabe nasilenie, 2 – umiarkowane nasilenie, 3 – silne natężenie, którą stosujemy do oceny, osobno N i W, w codziennej praktyce klinicznej, w Katedrze Medycyny Paliatywnej w Poznaniu.

W badaniach klinicznych leków przeciwwymiotnych, stosowanych podczas chemioterapii lub radioterapii, często efekty podawanego leku oceniane są na podstawie liczby epizodów wymiotnych (także odruchów wymiotnych) oraz stopnia nasilenia nudności, występujących w ciągu jednego dnia, podczas stosowania danego leku. Objawy uboczne badanego leku (podobnie jak nasilenie nudności) mierzone są zazwyczaj przy zastosowaniu czterostopniowej skali słownej, podanej powyżej. W badaniach antyemetyków niejednokrotnie dokonywane są także analizy kosztu – skuteczności leczenia, ocena ogólnej jakości życia oraz tolerancja zastosowanej terapii [22].

Po dokonaniu oceny klinicznej chorego, należy podjąć próbę ustalenia przyczyny nudności i wymiotów. Do najczęstszych przyczyn N i W w ZCHN należą:

- ▶ podrażnienie gardła i przełyku (często z towarzyszącym bolesnym połykaniem) spowodowane grzybicą lub utrudnionym odksztuszaniem wydzieliny z oskrzeli, nieżytem nosa wywołującym drażnienie tylnej ściany gardła (*postnasal drip*);
- ▶ zaburzenia czynności przewodu pokarmowego wywołane procesem nowotworowym, np. zastój pokarmu w żołądku, niedrożność jelit, obturacja przewodów żółciowych;

Tab. 1. Przyczyny nudności i wymiotów spowodowane podawaniem leków wg [23]

Mechanizm	Leki
podrażnienie błony śluzowej przewodu pokarmowego	<ul style="list-style-type: none"> ▮ NLPZ, ▮ preparaty żelaza, ▮ antybiotyki, ▮ kwas traneksamowy
opóźnienie opróżniania żołądka	<ul style="list-style-type: none"> ▮ analgetyki opioidowe, ▮ trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, ▮ neuroleptyki pochodne fenotiazyny, ▮ leki antycholinergiczne
pobudzenie chemoreceptyjnej strefy wyzwalającej	<ul style="list-style-type: none"> ▮ analgetyki opioidowe, ▮ digoksyna, ▮ antybiotyki, ▮ imidazole, ▮ cytostatyki
leki pobudzające receptory 5HT ₃	<ul style="list-style-type: none"> ▮ cytostatyki, ▮ radioterapia, ▮ leki przeciwdepresyjne – selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)

- ▮ objawy uboczne leków, np. analgetyków opioidowych, antybiotyków, NLPZ (należy prewencyjnie podawać środki gastroprotekcyjne), preparatów żelaza, digoksyny;
- ▮ zaburzenia metaboliczne: hiperkalcemia, mocznica;
- ▮ działanie substancji toksycznych podczas radioterapii, chemioterapii, infekcji i w przebiegu zespołów paranowotworowych;
- ▮ guzy i przerzuty do mózgu (zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego) oraz zespół ucisku żyły głównej górnej;
- ▮ czynniki psychosomatyczne: lęk, strach, odczucia związane z przykrymi zapachami, widokiem jedzenia;
- ▮ ból;
- ▮ zaburzenia naczyniowo-sercowe, np. hipotonia ortostatyczna.

Leki mogą powodować N i W na drodze kilku mechanizmów [23] (tab. 1.). Często jako przyczyna N i W podawane jest zaparcie stolca, choć dotychczas nie zgromadzono przekonujących dowodów potwierdzających wspomnianą sugestię. Ponad 50 proc. chorych z ZCHN cierpi z powodu zaparcia stolca i być może jest to objaw współistniejący, ponadto w tej grupie chorych, zarówno nudności, wymioty, jak i zaparcie stolca, mogą być spowodowane zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego [24].

PODSTAWOWE ZASADY LECZENIA NUDNOŚCI I WYMIOTÓW

W celu uzyskania jak najlepszych wyników leczenia, postępowanie powinno opierać się na wynikach dotychczas przeprowadzonych badań klinicznych. Zalecane jest postępowanie według poniższego planu [25]:

- ▮ dokonanie oceny objawów,
- ▮ wyjaśnienie przyczyn N i W chorego i rodziny,
- ▮ indywidualizacja leczenia,
- ▮ uzgodnienie planowanej terapii z chorym i jego opiekunami oraz przekazanie dokładnej instrukcji odnośnie dawek i sposobu stosowania leków, co dotyczy również przygotowywania zestawu leków i ich podawania drogą podskórną,
- ▮ dokładne monitorowanie terapii, ze zwróceniem uwagi na szczegóły.

W leczeniu N i W istotne znaczenie ma teoria receptorowa, wg której objawy powstają wskutek pobudzenia określonych receptorów, zlokalizowanych w układzie nerwowym ośrodkowym lub obwodowym. Celem terapii będzie więc zablokowanie określonego receptora lub receptorów, których pobudzenie u danego chorego powoduje N i W. W tym celu najczęściej stosuje się leki przeciwwymiotne, choć coraz większą rolę

odgrywa leczenie niefarmakologiczne, a także postępowanie przyczynowe uwzględniające czynnik wyzwalający N i W,

Leczenie przyczyn odwracalnych

Do najczęstszych, odwracalnych przyczyn N i W zalicza się:

- ▮ ból,
- ▮ infekcję, zwłaszcza grzybiczą jamy ustnej, gardła, przełyku,
- ▮ kaszel,
- ▮ hiperkalcemię,
- ▮ nasilone wodobrzusze,
- ▮ wzmożone ciśnienie śródczaszkowe,
- ▮ leki, które wykazują działanie emetogenne,
- ▮ lęk może nasilać N i W, występujące z różnych przyczyn.

Postępowanie niefarmakologiczne

Istnieje wiele metod postępowania niefarmakologicznego, które mogą być zastosowane w leczeniu N i W. Metody te mogą być używane samodzielnie, częściej jednak wspomagają farmakoterapię. Do najczęściej stosowanych metod leczenia niefarmakologicznego zalicza się:

- ▮ zapobieganie występowaniu przykrego zapachu, spowodowanego kolostomią, guzami grzybiastymi lub owrzodzeniami odleżynowymi,
- ▮ zapewnienie przyjemnego otoczenia, z dala od widoku i zapachu jedzenia,
- ▮ unikanie podawania potraw, które mogą spowodować nudności; niekiedy potrzebne jest przeniesienie chorego do osobnego pokoju,
- ▮ podawanie małych porcji jedzenia, np. kilka objętości jamy ustnej, zamiast obfitych posiłków,
- ▮ przejęcie obowiązków gotowania przez inne osoby w rodzinie, jeżeli chory dotychczas przygotowywał posiłki,
- ▮ przezskórną, elektryczną stymulację nerwów (TENS), akupresurę (zakładanie opasek) lub akupunkturę, stosowane w punkcie P6 nadgarstka (zlokalizowanym w środku części dłoniowej nadgarstka, ok. 3 cm od bruzdy na dłoni) [26].

Tab. 2. Klasyfikacja leków przeciwwymiotnych wg [10], modyfikacja własna

Przypuszczalne miejsce działania	Grupa leków	Przykłady
OŚRODKOWY UKŁAD NERWOWY		
ośrodek wymiotny	leki antycholinergiczne	▶ bromowoderek hyoscyny
	leki antyhistaminowe antycholinergiczne ¹	▶ cyklizyna, dimenhydrinat, prometazyna, pochodne fenotiazyny
	antagoniści receptorów 5HT ₂	▶ levomepromazyna
	antagoniści receptora NK ₁	▶ aprepitant ▶ vofopitant
chemoreceptorowa strefa wyzwajająca (CTZ)	antagoniści receptora dopaminowego (D ₂)	▶ haloperidol, pochodne fenotiazyny, metoklopramid, domperidon
	antagoniści receptora 5HT ₃	▶ granisetron, ondansetron, tropisetron, dolasetron, palonosetron
kora mózgowa	benzodwuzepiny	▶ lorazepam
	kanabinoidy	▶ nabilon
	glikokortykosteroidy	▶ deksametazon
PRZEWÓD POKARMOWY		
prokinetyki	agoniści receptora 5HT ₄	▶ metoklopramid, cisaprid
	antagoniści receptora dopaminowego (D ₂)	▶ metoklopramid, domperidon
leki hamujące sekrecję	leki antycholinergiczne	▶ butylobromek hyoscyny, bromek glikopyronium,
	analogi somatostatyny	▶ oktreatyd, vapreotyd
leki blokujące receptory 5HT ₃ nerwu błędnego	antagoniści receptora 5HT ₃	▶ granisetron, ondansetron, tropisetron, dolasetron, palonosetron
leki blokujące receptory NK ₁ nerwu błędnego	antagoniści receptora NK ₁	▶ aprepitant, vofopitant
leki o działaniu przeciwzapalnym	glikokortykosteroidy	▶ deksametazon

¹ Leki o działaniu antyhistaminowym i pochodne fenotiazyny posiadają właściwości antagonistów receptora H₁ i własności antycholinergiczne (patrz tab. 3.).

Zabiegi paliatywne

- ▶ Opróżnianie treści zalegającej w żołądku przy zastosowaniu zgłębnika wprowadzonego przez nos 1–2 razy dziennie (po podaniu leków sedatywnych – midazolamu) lub przezskórnej gastrostomii. Procedura ta może być jedynym skutecznym postępowaniem przy bardzo obfitym wydzielaniu treści, w przebiegu nieoperacyjnej niedrożności jelit, gdy wymiotów nie można opanować postępowaniem farmakologicznym [27].
- ▶ Upust płynu z jamy otrzewnowej.
- ▶ U chorych z niedrożnością jelit należy każdorazowo rozważyć możliwość wykonania paliatywnego zabiegu chirurgicznego, a w przy-

padku obturacji dróg żółciowych, założenia stentu drogą endoskopową. Istotne znaczenie, oprócz możliwości technicznych wykonania zabiegu paliatywnego, odgrywa stan ogólny chorego (chorzy z oceną aktywności w skali ECOG 4 i Karnofsky 40 proc. lub mniej, z reguły mają krótki, ok. 2–3-tygodniowy czas przeżycia i najczęściej nie są kwalifikowani do zabiegu operacyjnego) oraz preferencje chorego i opiekunów [28].

Farmakoterapia nudności i wymiotów

Pomimo postępów w metodach niefarmakologicznych, nadal podstawowym sposobem leczenia N i W pozostaje farmakoterapia. Istnie-

je wiele leków, które łagodzą N i W (klasyfikację leków przeciwwymiotnych przedstawiono w tab. 2.). Istotne jest, aby zlecenia podawanych leków były oparte na ustalonej lub prawdopodobnej przyczynie N i W, a także znajomości mechanizmu działania leku i jego powinowactwa do receptorów, które w danym przypadku włączone są w mechanizm wywołania objawów (tab. 3.). Im wyższe powinowactwo danego leku do receptora, tym większa szansa zahamowania N i W. W praktyce ważne jest także, aby wyjaśnić choremu i rodzinie cel podawania, przewidywane efekty, możliwe objawy uboczne i pozostawić pisemną informację o sposobie przyjmowania leku.

Tab. 3. Powinowactwo do receptorów wybranych leków przeciwwymiotnych wg [10, 23]

	Antagoniści receptorów dopaminowych D ₂	Antagoniści receptorów histaminowych H ₁	Antagoniści receptorów acetylocholino (muskarynowych)	Antagoniści receptorów 5HT ₂	Antagoniści receptorów 5HT ₃	Agoniści receptorów 5HT ₄
Metoklopramid	++	0	0	0	+	++
Domperidon	++ ^a	0	0	0	0	0
Cisaprid	0	0	0	0	0	+++
Ondansetron ^b	0	0	0	0	+++	0
Cyklizyna	0	++	++	0	0	0
Bromowodorek hyoscyny	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

a – Domperidon nie przekracza bariery krew–mózg i dlatego nie powoduje objawów pozapiramidowych;

b – Inni antagoniści receptorów 5-HT₃, np. granisetron, tropisetron i dolasetron, posiadają porównywalne powinowactwo do receptorów 5-HT₃.

W przeciwieństwie do granisetronu i dolasetronu, które wykazują bardziej selektywne działanie na receptory 5-HT₃, ondansetron i tropisetron wykazują nieznaczne powinowactwo do innych receptorów: ondansetron do 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, α₁-adrenergicznych i opioidowych μ, tropisetron do 5-HT₄.

Nowsze leki (palonosetron) wykazują znacznie większe powinowactwo do receptorów 5-HT₃ i dłuższy okres półtrwania

Leki przeciwwymiotne pierwszego rzutu

W praktyce początkowy wybór następuje spośród 3 leków, z których jeden powinien być zalecany regularnie i dodatkowo. Do leków przeciwwymiotnych pierwszego rzutu zalicza się [10, 23]:

- prokinetyki podawane przy zapaleniu żołądka, opóźnieniu opróżniania żołądka, czynnościowej niedrożności jelit – metoklopramid 10 mg 4 razy dziennie drogą doustną lub podskórną bądź 30–100 mg/dobę w ciągłym wlewie drogą podskórną;
- leki przeciwwymiotne działające głównie w *area postrema* (CTZ), stosowane w przypadku wymiotów wywołanych większością bodźców chemicznych, np. morfiną, hiperkalcemią, niewydolnością nerek – haloperidol 1–2 mg/noc lub 1–2 mg dwa razy dziennie doustnie lub 5–10 mg/dobę w ciągłym wlewie drogą podskórną; działanie ośrodkowe, choć w mniejszym stopniu, wywiera także metoklopramid;
- leki przeciwwymiotne działające głównie na ośrodek wymiotny; sto-

sowane w mechanicznej niedrożności jelit, wzmożonym ciśnieniu śródczaszkowym, chorobie lokomocyjnej – dimenhydrynat (Aviomarin) 50 mg 3 razy dziennie drogą doustną lub 50–150 mg/dobę we wlewie drogą podskórną – alternatywnie cyklizyna w podobnych dawkach lub rzadziej prometażyna (Diphergan) w dawce 2–3 razy dziennie 25–50 mg drogą doustną lub 50–100 mg na dobę drogą podskórną.

Nie należy jednocześnie podawać prokinetyków i leków o działaniu antycholinergicznym, ponieważ wszystkie prokinetyki wywierają działanie cholinergiczne, natomiast leki antycholinergiczne (pochodne hyoscyny, dimenhydrynat i cyklizyna) blokują ich działanie prokinetyczne. Wydaje się również niewskazane równoczesne podawanie leków o podobnym mechanizmie działania przeciwwymiotnego (np. dimenhydrynatu z prometażyną, haloperidolu z levomepromazyzną i innymi pochodnymi fenotiazyny), ponieważ może to prowadzić do nasilenia objawów ubocznych.

Prokinetyki

Najczęściej stosowanym lekiem przeciwwymiotnym *pierwszego rzutu* jest metoklopramid [29]. Wynika to z wielokierunkowego działania leku, zarówno ośrodkowego (blokuje receptory dopaminergiczne D₂, w wysokich dawkach powyżej 100 mg/dobę podawanych podskórną, również receptory serotoninowe 5HT₃ w *area postrema*), jak i obwodowego (agonista receptorów 5HT₄) – zwiększa napięcie zwieracza dolnego przełyku, przyspiesza opróżnianie żołądka, pobudza perystaltykę jelita cienkiego) [30]. Z tych powodów lek jest stosowany w prewencji N i W na początku leczenia analgetykami opioidowymi. Skuteczność metoklopramidu w tym zakresie została potwierdzona w otwartym badaniu klinicznym, przeprowadzonym u 793 chorych z silnym i bardzo silnym bólem nowotworowym, nie otrzymujących uprzednio opioidów. Badanym chorym podawano morfinę drogą dożylną, w dawce 1,5 mg co 10 min, aż do uzyskania skutecznego uśmierzienia bólu lub wywołania senności,

prewencyjne podanie metoklopramidu drogą dożylną, w dawce 10 mg, zabezpieczyło przed wystąpieniem wymiotów niemal wszystkich pacjentów – N i W pojawiły się u 7 (0,9 proc. wszystkich leczonych) chorych, przy czym u wszystkich objawy ustąpiły, po podaniu dodatkowo 5 mg metoklopramidu dożylnie [31].

Metoklopramid stosuje się przy N i W wywołanych zaburzeniami czynnościowymi przewodu pokarmowego (regurgitacja, gastropareza, zespół uciśniętego żołądka, niedrożność mechaniczna wywołana guzem odźwiernika, zaburzenia motoryki jelit) [32]. W przypadku niecałkowitej niedrożności mechanicznej jelit, jeżeli nie występują bóle kolkowe, można także podjąć próbę terapii metoklopramidem. Biodostępność metoklopramidu po podaniu drogą doustną wynosi 50–80 proc., początek działania po podaniu doustnym 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 zwykle dobra, choć szczególnie przy wysokich dawkach lek wywołać może ruchy dystoniczne, objawy pozapiramidowe (stąd 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, napady rotacyjnych ruchów gałek ocznych, mogą być bardziej nasilone u młodszych chorych (zwłaszcza kobiet) i u dzieci. Dłuższe stosowanie leku może wywołać podwyższenie poziomu prolaktyny, niekiedy z ginekomastią lub mlekotokiem. Nie zaleca się kojarzenia metoklopramidu z antagonistami receptora 5HT₃ (ondansetronem), ze względu na ryzyko zaburzeń rytmu serca, podczas podawania obu leków drogą dożylną [23]. Standardowa dawka leku 10–20 mg, podawana jest doustnie lub podskórną 3–4 razy dziennie, najczęściej pół godziny przed posił-

kiem. Dawkę leku należy zmniejszyć u chorych z niewydolnością nerek i/lub wątroby. Roztwór metoklopramidu jest kompatybilny z większością leków podawanych drogą podskórną: tramadolem, morfiną, diamorfiną, metadonem, hydromorfonem, fentanylem, alfentanilem, haloperidolem, lewomepromazyną, ondansetronem, oktreotydem, bromowodorkiem hyoscyny, glikopirynium, midazolamem, a nawet deksametazonem; może powodować krystalizację z cyklizyną.

W randomizowanym, naprzemiennym badaniu z podwójnie ślepą próbą, porównano skuteczność, bezpieczeństwo i farmakokinetykę metoklopramidu o natychmiastowym uwalnianiu, podawanego w dawce 4 razy dziennie po 20 mg, z metoklopramidem o kontrolowanym uwalnianiu, w dawce 2 razy dziennie po 40 mg, stosowanych przez 3 dni w leczeniu przewlekłych nudności (które występowały przez ponad miesiąc) u 29 chorych z ZCHN, u których nie stwierdzono zajęcia przewodu pokarmowego przez nowotwór, owrzodzenia i zapalenia żołądka, przerzutów do mózgu i zaburzeń metabolicznych. Lepsze wyniki, zarówno w skali wzrokowo-analogowej, jak i kategorycznej, służącej do oceny natężenia nudności, uzyskano w grupie leczonej metoklopramidem o kontrolowanym uwalnianiu (różnice statystycznie znamienne), natomiast nie zaobserwowano różnic między badanymi grupami chorych w zakresie objawów ubocznych. We wnioskach stwierdzono, że metoklopramid o kontrolowanym uwalnianiu jest skutecznym i bezpiecznym lekiem w leczeniu przewlekłych nudności, u chorych z ZCHN [33]. Obecnie w Polsce nie są dostępne preparaty metoklopramidu o kontrolowanym uwalnianiu.

Domperidon. Alternatywnym lekiem jest domperidon, który działa podobnie do metoklopramidu – jest antagonistą receptorów D₂, natomiast nie wywiera wpływu na receptory 5HT₄, ponadto nie przekracza bariery krew-mózg i dlatego rzadziej wywołuje objawy uboczne ze strony

OUN [34]. Działa dłużej niż metoklopramid (T_{1/2} wynosi 14 godz., początek działania występuje po 30 min, biodostępność dla drogi doustnej wynosi 13–17 proc., czas działania 8–16 godz.). Z powodu niskiej biodostępności, doustne dawki jednorazowe są wyższe niż metoklopramidu, wynoszą zwykle 20–30 mg i podawane są 2–4 razy dziennie. Wadą jest brak postaci do podawania pozajelitowego leku. Obecnie lek nie jest dostępny w Polsce.

Cisaprid jest lekiem o odmiennym mechanizmie działania – silny agonista receptorów 5HT₄, ułatwia wydzielanie acetylocholino, nie posiada 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 do metoklopramidu, cisaprid wykazuje większą skuteczność w leczeniu opóźnienia opróżniania żołądka, wywołanego podaniem morfiny [35]. Biodostępność dla drogi doustnej na czczo, wynosi 50 proc., po posiłku 65 proc., dla drogi doodbytniczej <50 proc. biodostępności doustnej. Okres półtrwania wynosi 10 godz., początek działania po 0,5–1 godz., czas działania 12–16 godz. Leczenie jest zazwyczaj dobrze tolerowane, niekiedy występują bóle kolkowe lub biegunka, można wówczas obniżyć dawkę leku o połowę bądź podawać częściej mniejsze dawki, rzadko pojawić się mogą bóle i zawroty głowy. Ze względu na możliwość interakcji cisapridu z azolowymi lekami przeciwgrzybiczymi, które hamują enzymy cytochromu P₄₅₀ (cisaprid jest metabolizowany przez izoenzym CYP3A4), zwłaszcza ketokonazol, w mniejszym stopniu flukonazol, a także itraconazol i mikonazol oraz antybiotykami makrolidowymi (erytromycyna, klarytromycyna), równoczesne ich stosowanie może wywołać zaburzenia rytmu serca, stąd nie zaleca się powyższych połączeń leków. Z powodu tych niebezpiecznych interakcji i związanego z wydłużeniem odstępu QT ryzyka

zaburzeń rytmu serca, lek został wycofany w niektórych krajach (m.in. w Wielkiej Brytanii) [36]. Cisaprid można podawać wyłącznie drogą doustną, najczęściej 2–3 razy na dobę po 5–10 mg (maksymalna dawka dobową wynosi 40 mg) [37].

Leki neuroleptyczne pochodne butyrofenonu

Haloperidol. Jednym z częściej stosowanych leków przeciwwymiotnych w opiece paliatywnej jest haloperidol [29]. Jest pochodną butyrofenonu, lekiem działającym wyłącznie na receptory dopaminergiczne w CTZ, przy czym jest najsilniejszym inhibitorem receptorów D_2 z dostępnych antyemetyków [30]. Najczęściej stosowany w N i W wywołanych bodźcami chemicznymi – lekami, hiperkalcemią, niewydolnością nerek, toksynami we krwi, często podawany w N i W wywołanych niedrożnością jelit. Haloperidol wykazuje działanie przeciwpsychotyczne i uspokajające, natomiast pozostaje niejasne czy wykazuje efekty analgetyczne lub nasila analgezję po łącznym podaniu z opioidami [38]. Możliwe, że lek wykazuje działanie prokinetyczne. Haloperidol jest dobrze wchłaniany po podaniu drogą doustną (biodostępność wynosi 60–70 proc.) i podskórną, początek działania występuje po podaniu doustnym powyżej 1 godz., po podaniu podskórnym 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 np. 1–2 mg/noc lub 1–2 mg dwa razy dziennie doustnie lub 5–10 mg/dobę we frakcjach lub w ciągłym wlewie drogą podskórną. Do najczęstszych objawów ubocznych należą sedacja, objawy pozapiramidowe, obniżenie progu drgawkowego, stąd lek nie powinien być podawany u chorych pobudzonych z miokloniami, ponadto należy równocześnie stosować litu (zwiększone ryzyko objawów pozapiramidowych i neurotoksyczności); rzadziej wystąpić może tachykardia, zaburzenia rytmu serca (powoduje wydłużenie odstępu QT). Poziom ha-

loperidolu w surowicy krwi wzrasta po podaniu fluoksetyny, zmniejsza się o ok. połowę podczas leczenia karbamazepiną. Haloperidol może być mieszany z większością leków przeciwbólowych (także z klonazepamem i ketaminą) i innymi środkami przeciwwymiotnymi w jednej strzykawce. Niezgodność występuje między roztworem haloperidolu, a deksametazonu oraz w wyższych stężeniach z cyklizyną, ponadto mieszaniny haloperidolu, bromowodorku hyoscyny, prometazyny z siarczanem morfiny lub hydromorfonem również są niekompatybilne.

Innym lekiem z tej grupy jest droperidol, który podobnie jak haloperidol, charakteryzuje silne powinowactwo do receptorów dopaminergicznych [30]. Jednak w praktyce leczenia N i W 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 [9, 39].

Leki przeciwhistaminowe

Grupa leków o działaniu antyhistaminowym odgrywa istotną rolę w leczeniu N i W, leki te wykazują także działanie na receptory muskarynowe. Najczęściej stosowanym preparatem z tej grupy jest dimenhidrynat (w Wielkiej Brytanii cyklizyna), rzadziej podaje się prometazynę (Diphergan), ten ostatni lek wykazuje, oprócz działania na receptory H_1 i M , umiarkowane efekty antydopaminergiczne [9]. Leki te działają głównie na receptory usytuowane w jądrach przedśionkowych i ośrodku wymiotnym, wskazaniami do ich stosowania są N i W wywołane zmianami pozycji, chorobą lokomocyjną, przerzutami do mózgu, niedrożnością jelit. Grupa leków antyhistaminowych może być także stosowana w leczeniu N i W wywołanych podawaniem opioidów, ponieważ u większości chorych dochodzi wówczas do zaburzeń czynności narządu przedśionkowego.

Dimenhidrynat jest lekiem składającym 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 doustnie lub podskórnym, dawki dobowe wynoszą najczęściej 50–200 mg. Objawy uboczne 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 wyższych dawkach leku może wystąpić senność; rzadko obserwuje się zaburzenia widzenia, zawroty głowy, spadki ciśnienia tętniczego krwi. Dimenhidrynat powoduje osłabienie działania glikokortykosteroidów i doustnych leków przeciwzakrzepowych. Istnieją dane na temat zgodności leku w połączeniu z morfiną, hydromorfonem, haloperidolem, metoklopramidem, bytylobromkiem i bromowodorkiem hyoscyny oraz oktreatydem, natomiast lek nie może być mieszany z glikopirynium, prometazyną i fenobarbitem. Sprzeczne doniesienia dotyczą kompatybilności roztworów dimenhidrynatu 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 proc., okres półtrwania w surowicy krwi 12 godz., czas działania leku ok. 6–12 godz., dawkowanie najczęściej 1–3 razy dziennie 20–50 mg doustnie (w postaci tabletek lub syropu) bądź podskórnym. Objawy

Tab. 4. Najczęściej stosowane leki przeciwwymiotne

Lek	Okres półtrwania (godz.)	Dostępne preparaty
Metoklopramid*	2,5–5	tabl., amp. 10 mg/2 ml
Cisaprid (Gasprid, Coordinax)	7–15	tabl. 5 mg, 10 mg
Haloperidol*	12–20	tabl. 1 mg, krople (1 ml=2 mg), amp. 5 mg/1 ml
Chlorpromazyna (Fenactil)	30	tabl. 10 mg, 25 mg, krople 4 proc. (1 kropla=2 mg), amp. 25 mg/5 ml, 50 mg/2 ml – lek drażni tkankę podskórną
Prochlorperazyna (Chlorpernazinum)	10–20	tabl. 10 mg
Levomepromazyna (Tisercin, Nozinan)*	15–30	tabl. 25 mg, krople 4 proc. (1 kropla=1 mg), amp. 25 mg/1 ml
Butylobromek hyoscyny (Scopolan, Buscopan, Buscolysin)*	5	tabl. 10 mg, amp. 20 mg/1 ml
Dimenhydrinat (Aviomarin)**	3,5	tabl. 50 mg, syrop 100 ml (zawiera 330 mg), amp. 50 mg/1 ml
Prometazyna (Diphegan)**	12	tabl. 25 mg, 50 mg, syrop 150 ml (zawiera 150 mg), amp. 50 mg/2 ml
Deksametazon (Deksaven)***	3,5 (biologiczny 18–36)	tabl. 0,5 mg, 1 mg, amp. 4 mg/1 ml, 8 mg/2 ml
Ondansetron (Zofran, Atossa)**	4	tabl. 4 mg, 8 mg, amp. 4 mg/2 ml, 8 mg/4 ml czopki 16 mg
Granisetron (Kytril)**	9–11	tabl. 1 mg, amp. 3 mg/3 ml
Tropisetron (Navoban)****	7	kaps. 5 mg, amp. 5 mg/5 ml
Dolasetron (Anzemet)****	7–9 (dotyczy aktywnego metabolitu, hydrodolasetronu)	tabl. 50 mg, 200 mg, amp. 100 mg/5 ml

Objaśnienia:

- * Lek może być podawany drogą podskórną i mieszany w jednej strzykawce z innymi lekami (morfina, tramadolem, ketamina, midazolamem, metoklopramidem, haloperidolem, butylobromkiem hyoscyny, levomepromazyną);
- ** Lek podawany podskórną, ale bez dobrze znanej kompatybilności z innymi lekami;
- *** Lek może być podawany drogą podskórną, ale samodzielnie;
- **** Możliwość podawania leku drogą podskórną nie jest pewna

Uwagi:

1. Zaleca się podawanie levomepromazyny w stężeniu mniejszym niż 50 mg/2 ml (w Polsce preparat Tisercin dostępny jest w ampułkach zawierających 25 mg leku w 1 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.
2. Brak pewnych danych na temat kompatybilności mieszanin zawierających dimenhydrinat (w praktyce często stosowany w mieszaninach z tramadolem, morfina i innymi lekami).
3. Cyklizyna w wyższych dawkach ulega wytrącaniu w mieszaninach z diamorfina, alfentanilem, metoklopramidem, butylobromkiem hyoscyny (alternatywnie stosuje się bromowoderek hyoscyny, z którym jest kompatybilna, niestety w Polsce skopolaminę wycofano), oktreotydem, w mieszaninie z deksametazonem powoduje natychmiastowe wytrącanie; natomiast może być mieszana z haloperidolem, midazolamem, glikopyronium. Istnieje ryzyko wytrącania z lekami, których roztwory zawierają aniony chloru (alfentanil, diamorfina, ketamina, levomepromazyna, metoklopramid, midazolam i ondansetron).
4. Do tej pory zgromadzono niewiele informacji odnośnie kompatybilności prometazyny – może być mieszana z tramadolem i prawdopodobnie z morfina, ponadto w 5 proc. dekstrozie w jednym roztworze zawierającym hydromorfon lub morfina, glikopyronium (gdz zamiast glikopyronium jest bromowoderek hyoscyny roztwory są niekompatybilne) i haloperidol, ponadto nie jest kompatybilna z cyklizyną, dimenhydrinatem i prawdopodobnie z midazolamem. Może być podawana podskórną, choć czasami w miejscu wkłucia obserwowano zmiany martwicze i ropnie.
4. Ze względu na znaczne ryzyko interakcji deksametazonu (roztwór zasadowy) z innymi lekami stosowanymi podskórną, zaleca się podawanie leku osobno.
5. Istnieje niewiele danych na temat stabilności mieszanin ondansetronu z innymi lekami; lek może być mieszany z morfina, diamorfina, alfentanilem, metoklopramidem, midazolamem, istnieje ryzyko interakcji przy wyższych stężeniach z deksametazonem; brak danych o stabilności mieszanin zawierających pozostałe leki z grupy antagonistów receptorów 5HT₃.

uboczne są podobne jak podczas leczenia dimenhydrinatem; w wyższych dawkach może wywołać objawy pozapiramidowe. Brak dokładnych danych dotyczących kompatybilności prometazyny z innymi lekami podawanymi podskórną, dostępne

informacje na ten temat zebraliśmy w uwagach do tab. 4.

Leki przeciwwymiotne drugiego rzutu

Jeżeli leki pierwszego rzutu są nie skuteczne, zaleca się dodanie lub za-

stąpienie lekiem przeciwwymiotnym drugiego rzutu [25]. W leczeniu N i W, nieustępujących po właściwym zastosowaniu leku pierwszego rzutu, użyteczną alternatywą jest levomepromazyna. Do leków drugiego rzutu zalicza się deksametazon, który jest za-

zwyczaj **dodawany** do stosowanych antiemetyków, natomiast levomepromazyna częściej **zastępuje** inny lek. Niekiedy niezbędne jest równoczesne podawanie deksametazonu i levomepromazyny. Do leków drugiego rzutu zalicza się także pochodne hyoscyny, klasyfikowane również jako element leczenia wspomagającego.

Glikokortykosteroidy

Deksametazon (i inne glikokortykosteroidy) powoduje prawdopodobnie zmniejszenie przepuszczalności *area postrema* i bariery krew-mózg dla substancji emetogennych i zmniejszenie zawartości w neuronach pnia mózgu kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), aminy o działaniu hamującym. Kortykosteroidy zmniejszają także uwalnianie leu-enkefalin, zarówno w pniu mózgu, jak i w jelitach oraz hamują syntezę prostaglandyn [1]. Początkowo podawane dawki deksametazonu wynoszą 8–12 mg raz dziennie, stosowane drogą doustną, podskórną lub dożylną, po uzyskaniu poprawy dawki są zmniejszane do dawki podtrzymującej, która wynosi zwykle 2–6 mg i podawana jest zazwyczaj raz dziennie [40]. Podawanie podskórne glikokortykosteroidów powinno odbywać się samodzielnie, ze względu na zasadowy charakter roztworu leku i znaczne ryzyko niezgodności mieszanin deksametazonu z analgetykami i antiemetykami.

W medycynie paliatywnej, oprócz typowych wskazań do leczenia przeciwwymiotnego steroidami, jak chemioterapia, radioterapia, przerzuty do mózgu, leki te są stosowane w N i W występujących w przebiegu niedrożności jelit. Przydatność glikokortykosteroidów w leczeniu zachowawczym nieoperacyjnej niedrożności jelit, u chorych z ZCHN, wykazano w wielośrodkowym, randomizowanym badaniu klinicznym, z podwójnie ślełą próbą, w którym porównano je z *placebo*, uzyskując poprawę w zakresie łagodzenia objawów (odpowiednio 68 proc. vs 33 proc. chorych, $p < 0,047$) [41]. W metaanalizie

dotyczącej stosowania glikokortykosteroidów, u chorych z niedrożnością jelit w przebiegu zaawansowanych nowotworów narządu rodowego i przewodu pokarmowego, wykazano tendencję do poprawy kontroli objawów niedrożności, choć nie była to różnica statystycznie istotna, przy dobrej tolerancji leczenia i braku wpływu na czas przeżycia. Autorzy doniesienia sugerują badania z udziałem większej liczby chorych, w celu ustalenia wpływu leczenia na jakość życia oraz określenia rodzaju leku, dawkowania, drogi podania i oceny objawów ubocznych [42].

Nie wykazano skuteczności deksametazonu, podawanego w dawce 2 razy dziennie po 10 mg, w porównaniu do *placebo*, w wielośrodkowym badaniu, z podwójnie ślełą próbą, do którego włączono 51 chorych na nowotwory z przewlekłymi nudnościami, występującymi przez co najmniej 2 tyg. przed rozpoczęciem badania, u których uzyskano tylko częściową odpowiedź podczas leczenia metoklopramidem, podawanym doustnie przez 48 godz. w dawce 40–60 mg 4 razy dziennie. W obu grupach chorych stosowano metoklopramid, w dawce 10 mg co godzinę, jako lek ratujący w przypadku wystąpienia nudności. Nie wykazano różnic w natężeniu nudności między badanymi grupami chorych, jednak po 8 dniach terapii, w obu grupach pacjentów uzyskano znaczącą poprawę w zakresie nudności, utraty apetytu, zmęczenia, nie stwierdzono natomiast zmian w natężeniu bólu. W konkluzji autorzy stwierdzają, iż deksametazon ma ograniczoną wartość u chorych leczonych przez tydzień metoklopramidem, którzy bardzo dobrze odpowiadają na lek i sugerują dalsze badania przy niepowodzeniach, po 7 dniach stosowania metoklopramidu [43].

Leki neuroleptyczne pochodne fenotiazyny

Levomepromazyna (Tisercin) jest pochodną fenotiazyny, która posiada

silne właściwości antagonistyczne w stosunku do receptorów 5HT₂, alfa-1-adrenergicznych i histaminowych typu H₁. Podobnie jak inne fenotiazyny, posiada także znaczne powinowactwo do receptorów D₂ i receptorów muskarynowych-cholinergicznym. Jako jedyny z neuroleptyków, lek ten wykazuje znaczące efekty analgetyczne. Levomepromazyna posiada najszersze spektrum działania przeciwwymiotnego. Dawki początkowe najczęściej wynoszą 6,25–12,5 mg/dobę dla drogi podskórnej i 12,5–25 mg/dobę dla drogi doustnej (biodostępność dla tej ostatniej drogi wynosi ok. 40–50 proc.) [44]. 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 dwa lub trzy razy dziennie. Przy wyższych dawkach częściej występują objawy uboczne, w postaci ortostatycznych spadków ciśnienia i senności, objawów antycholinergicznym i pozapiramidowym. Ostrożne stosowanie leku zaleca się u chorych z parkinsonizmem, ortostatycznym spadkiem ciśnienia, padaczką, niedoczynnnością tarczycy, nużliwością mięśni, leczonych środkami obniżającymi ciśnienie tętnicze. Roztwory levomepromazyny nie mogą być mieszane z deksametazonem, natomiast są kompatybilne z większością analgetyków i antiemetyków. Lek może wywołać drażnienie w miejscu podania.

Doświadczenie kliniczne przeprowadzone u 45 chorych z ZCHN, u których typowe leki przeciwwymiotne (metoklopramid, cisaprid, haloperidol, deksametazon, ondansetron) nie przyniosły efektu wskazuje, iż levomepromazyna podawana podskórnie w małych dawkach (6,12–25 mg/dobę) była skuteczna i dobrze tolerowana u niemal wszystkich leczonych chorych, a stosowanie leku było proste i tanie [45].

W randomizowanym badaniu, z podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym u 23 chorych z ZCHN, u których występowały wymioty, porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania drogą podskórną levomepromazyny w dawce 12,5 mg/dobę oraz połączenia cyklizyny (150 mg/dobę) z haloperidolem (5 mg/dobę). Chorych obserwowano przez 3 doby, z badania wyłączono pacjentów z niedrożnością jelit, nadwrażliwością na badane leki, diagnozą choroby nienowotworowej i nadciśnieniem tętniczym. U większości chorych w obu badanych grupach uzyskano w ciągu pierwszej doby leczenia dobrą kontrolę wymiotów (u 10 z 11 leczonych levomepromazyną i u 7 spośród 12 leczonych cyklizyną z haloperidolem), oba schematy leczenia były dobrze tolerowane [46]. Levomepromazyna podawana w małych dawkach drogą doustną, jako jedyny antiemetyk, okazała się skuteczna w długotrwałym leczeniu N i W u chorej z nowotworem trzustki [47].

W leczeniu N i W stosuje się również inne **po pochodne fenotiazyny: chlorpromazynę** (Fenactil), **prochlorperazynę** (Chlorpernazinum) (tab. 3.) i **tietylperazynę** (Torecan). W porównaniu do haloperidolu, prochlorperazyna nie posiada wielu wskazań do stosowania, choć zwykle jest skuteczna przy N i W spowodowanych umiarkowanymi bodźcami chemicznymi, najczęściej podawana jest w dawce 5–10 mg 3 razy dziennie drogą doustną. Brak w Polsce postaci do podawania parenteralnego, choć podobnie jak chlorpromazyna, która posiada szerszy zakres działania, oba leki ze względu na miejscowe działanie drażniące (zwłaszcza dotyczy to chlorpromazyny), nie są podawane drogą podskórną [48]. Preparaty te, w odróżnieniu od levomepromazyny, pozbawione są własności antagonistycznych w stosunku do receptora 5HT₂, stąd preferowany jest ten ostatni środek. Chlorpromazynę podaje się najczęściej doustnie w postaci kropli, zwy-

kle przy współistniejącej czkawce (biodostępność po podaniu doustnym wynosi 32 proc.), zarówno chlorpromazynę, jak i prochlorperazynę cechuje długi okres półtrwania. Inną, często stosowaną pochodną fenotiazyny jest tietylperazyna (Torecan), podawana drogą doustną lub doodbytniczą, najczęściej w dawce 1–3 razy dziennie po 6,5 mg (okres półtrwania wynosi 12 godz.) [29]. Objawy uboczne są podobne jak innych leków z tej grupy, jednak zazwyczaj o mniejszym nasileniu. Wadą jest brak postaci do podawania pozajelitowego leku.

Pochodne hyoscyny

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

Butylobromek hyoscyny. Biodostępność butylobromku hyoscyny po podaniu doustnym wynosi 8–10 proc., początek działania po podaniu doustnym występuje po 1–2 godz., po podaniu domięśniowym 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 antysekrecyjnego ulega wydłużeniu przy wielokrotnym podaniu leku). Okres półtrwania wynosi 5–6 godz. Najczęstsze objawy uboczne to suchość w jamie ustnej, upośledzenie perystaltyki jelit, retencja moczu i zaparcie stolca, w wyższych dawkach lek może wywołać zaburzenia akomodacji [1]. Oprócz butylo-

bromku hyoscyny (buscolysin, buscopan, scopolan), drugim lekiem o działaniu obwodowym jest niedostępny w Polsce preparat glikopyronium. Lek ten wykazuje działanie 3-krotnie silniejsze od bromowodorku hyoscyny (skopolaminy), 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 podskórnym i wykazują zgodność w mieszaninach z większością roztworów stosowanych analgetyków i antiemetyków. Butylobromek hyoscyny w mieszaninie z cyklizyną nie jest kompatybilny, niezgodność dotyczy również mieszanin butylobromku hyoscyny z deksametazonem oraz bromowodorku hyoscyny 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 stosowany jest w połączeniu z antiemetykiem [49]. **Przykład często podawanych leków stanowi połączenie butylobromku hyoscyny w dawce 60–120 mg/dobę z haloperidolem w dawce 5–15 mg/dobę lub dimenhidrynatem w dawce 50–150 mg/dobę, we frakcjach lub w ciągłym wlewie drogą podskórną** [50]. Efekt hamujący sekrecję, wywołany przez butylobromek hyoscyny 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) [51]. Korzystny efekt można natomiast uzyskać podając glikokortykosteroidy.

Antagoniści receptorów serotoninowych

Wprowadzenie do terapii antagonistów receptorów 5-HT₃, które najczęściej podawane są w N i W wywołanych chemioterapią, zwłaszcza wysoce emetogenną, spowodowało późniejsze próby użycia tej grupy leków w opiece paliatywnej. Leki te blokują efekty wywołane wpływem nadmiaru 5-HT (serotoniny) na włókna nerwu błędnego i teoretycznie powinny posiadać wartość tylko w sytuacjach, kiedy nadmierne ilości 5-HT są uwalniane z komórek enterochromatofilnych i płytek, podczas uszkodzenia śluzówki jelit, wywołanych chemioterapią lub radioterapią, rozdęcia jelit lub niewydolności nerek [52]. Stwierdzono jednak, że antagoniści receptorów 5-HT₃ łagodzą N i W, które występują po urazach głowy i radioterapii pnia mózgu, co wskazuje na fakt, iż wskazania do ich stosowania mogą być szersze niż początkowo sądzono.

Ondansetron jest lekiem, którego działanie przeciwwymiotne polega na blokowaniu receptorów 5-HT₃, zarówno obwodowo w zakończeniach nerwu błędnego, jak i ośrodkowo w *area postrema* oraz w jądrze pnia samotnego, przy czym efekt ten jest ok. 70 razy silniejszy niż podczas podawania metoklopramidu. Ondansetron wykazuje także nieznaczne działanie na inne receptory: 5-HT_{1B}, 5-HT_{1C}, α_1 -adrenergiczne i opioidowe μ [53]. Biodostępność dla drogi doustnej wynosi ok. 60 proc., początek działania występuje po 30 min, po podaniu drogą dożylną po 5 min, czas działania wynosi 12 godz., w ok. 70 proc. wiąże się z białkami osocza [23]. Lek podlega efektowi pierwszego przejścia w wątrobie i jest metabolizowany do nieaktywnych metabolitów. Proces ten przebiega przy udziale izoenzymów cytochromu P₄₅₀, głównie CYP2D6, co może powodować istotne interakcje z innymi lekami, metabolizowanymi przez ten izoenzym oraz osłabienie efektu przeciwwymiotnego,

u chorych z bardzo szybkim metabolizmem substratów wspomnianego izoenzymu (ok. 2 proc. rasy białej) [54]. Z praktycznego punktu widzenia warto nadmienić, że ondansetron może powodować osłabienie analgezji podczas równoczesnego stosowania tramadolu, co związane jest prawdopodobnie z blokowaniem receptorów 5-HT₃ w rdzeniu kręgowym [55]. Okres półtrwania w surowicy krwi wynosi od 3 (zdrowi ochotnicy) do 5 (chorzy na nowotwór) godz. Dawkowanie 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 ubocznych zalicza się bóle i zawroty głowy, zaparcie stolca; niekiedy obserwowano senność, uczucie gorąca, czkawkę, zmiany w obrazie EKG, opisano przypadki wstrząsu anafilaktycznego po dożylnym podaniu leku [56]. Dane dotyczące kompatybilności mieszanin roztworu ondansetronu z innymi lekami podano w uwagach do tab. 4.

Jedno z wcześniejszych doniesień, wskazało na skuteczną terapię N i W, równocześnie podawanymi haloperidolem i ondansetronem, u chorej na rozlanego raka piersi, leczonej wzrastającymi dawkami morfiny, z upośledzoną funkcją wątroby, u której uprzednie leczenie przeciwwymiotne (haloperidol, metoklopramid, meklozyna, prometazyna, bromowodorek hyoscyny, prednizon, ranitydyna) było nieskuteczne [57]. Skuteczność ondansetronu u chorych na nowotwory i AIDS, potwierdzono w retrospektywnym badaniu z udziałem 16 chorych, w którym lek podawano z powodu N i W wywołanych różnymi przyczynami (z wyjątkiem chemioterapii i radioterapii), niepodatnych na stosowanie innych leków

przeciwwymiotnych. Uzyskano znaczącą poprawę u 80 proc. chorych, którzy mieli nudności i u 71 proc. chorych z wymiotami, przy dobrej tolerancji leczenia [58]. W innym doniesieniu, u 10 chorych z ZCHN, u których przewlekłe N i W nie były związane z chemioterapią ani radioterapią, potwierdzono skuteczność leczenia ondansetronem i granisetronem, podawanych drogą podskórną, co nie spowodowało drażnienia tkanki podskórnej [59]. Mercadante i wsp. opisali przypadek chorej, ze wznową raka szyjki macicy w obrębie przestrzeni zaotrzewnowej, z naciekaniami większości kręgow łędźwiowych i lewego mięśnia łędźwiowo-udowego, leczonej z powodu bólu, u której zarówno zmiana drogi podawania morfiny (doustna, podskórna, zewnątrzoponowa), zamiana na doustny metadon oraz stosowanie typowych leków przeciwwymiotnych (metoklopramid, haloperidol i deksametazon) pozajelitowo, nie spowodowały skutecznego złagodzenia N i W wywołanych opioidami. Podawanie ondansetronu dożylnie, domięśniowo lub doustnie, w dawce 2 razy dziennie po 4 mg, zapewniło skuteczną kontrolę nudności i wymiotów, bez znaczących objawów ubocznych terapii, przez 7 mies. do końca życia chorej [60]. Ciekawe wyniki przyniosło badanie, w którym 39 ochotnikom, u których w wywiadzie występowały nudności po podaniu opioidów, podano ondansetron dożylnie, w dawce 8 mg, 15 min przed dożylnym podaniem morfiny w dawce 0,1 mg/kg masy ciała lub *placebo* (badanie miało charakter podwójnie ślepej próby). Podanie leku spowodowało znaczące zmniejszenie natężenia nudności i epizodów wymiotnych, ponadto zmniejszyło poziom wazopresyny w osoczu i stabilizowało aktywność mioelektryczną żołądka. Wskazuje to na fakt, iż nudności wywołane podaniem morfiny związane są z podwyższeniem poziomu wazopresyny i zwolnieniem opróżniania żołądka, a efekt hamujący nudności ondansetronu wiąże się częściowo z wpływem na aktywność

mioelektryczną żołądka i drogi podwzgórzowe, powiązane z działaniem wazopresyny [61].

W Polsce pierwszym zarejestrowanym lekiem z grupy antagonistów receptora 5-HT₃ był **ondansetron** (Zofran, później Atossa), następnie **tropisetron** (Navoban), **granisetron** (Kytril) i **dolasetron** (Anzemet). Oprócz ondansetronu, pozostałe leki mogą być podawane tylko raz na dobę, wszystkie leki z tej grupy cechuje podobna skuteczność, zarówno podczas podawania drogą doustną, jak i dożylną [62]. W świetle braku wpływu na układ krążenia, długiego okresu półtrwania (lek może być przyjmowany raz na dobę), możliwości terapii drogą doustną oraz braku istotnych interakcji z innymi lekami, wydaje się, że preferowanym lekiem, zwłaszcza u starszych chorych, może być granisetron [63]. W przeciwieństwie do ondansetronu i tropisetronu, lek ten nie jest metabolizowany przez izoenzym CYP2D6 cytochromu P₄₅₀ (metabolizm granisetronu przebiega głównie przy udziale izoenzymu CYP3A4), co eliminuje ryzyko związane z osłabionym działaniem przeciwwymiotnym ondansetronu czy tropisetronu, u niektórych osób z bardzo szybkim metabolizmem leków przez izoenzym CYP2D6 [54]. Istotny jest także brak znaczących interakcji z innymi lekami, co pozwala m.in. na bezpieczne łączenie granisetronu ze środkami blokującymi receptor NK₁ [64]. Obecnie trwają badania kliniczne nad nowymi lekami z tej grupy (palonosetron), które charakteryzuje znacznie większe (ponad 100 razy w porównaniu do ondansetronu) powinowactwo do receptorów 5-HT₃ i dłuższy okres półtrwania (ok. 40 godz.), co pozwala na uzyskanie lepszych wyników leczenia, zwłaszcza przetrwałych nudności i wymiotów, u chorych otrzymujących wysoce emetogenne schematy chemioterapii [65]. Jeżeli stosowanie leku z grupy setronów jest nieskuteczne przez 3 dni, leczenie antagonistą 5-HT₃ powinno zostać przerwane.

Inne leki stosowane w leczeniu nudności i wymiotów

Do nowszej grupy leków, które zwiększają skuteczność leczenia N i W, wywołanych cytostatykami, przy użyciu antagonistów receptorów serotoninowych i glikokortykosteroidów, należą **leki blokujące receptory NK₁** (aprepitant, vofopitant). Receptory NK₁, zlokalizowane są, zarówno w ośrodku wymiotnym, jak i obwodowo, w zakończeniach nerwu błędnego i odgrywają znaczącą rolę w patogenezie N i W. Substancja P jest silnym agonistą receptora NK₁, jej podanie do mózgu zwierząt wywołuje wymioty. Dodanie leku blokującego receptor NK₁ (aprepitant) w leczeniu nudności i wymiotów, związanych z wysoce emetogennym schematem chemioterapii (zawierającymi cisplatinę), w porównaniu do standardowego leczenia (ondansetron z deksametazonem) spowodowało, że nudności i wymioty, ostre i przetrwałe, zarówno u kobiet, jak i mężczyzn, występowały rzadziej [66] i w mniejszym stopniu zakłócały codzienną aktywność po leczeniu [67].

Kanabinoidy znalazły zastosowanie w przypadku opornych na leczenie N i W wywołanych chemioterapią, u chorych na AIDS, u dzieci i młodych dorosłych. Receptory dla kanabinoidów wykryto 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 przeciwzapalną i analgetyczną [68]. Jednym z efektów podawania kanabinoidów (dronabinolu) jest poprawa apetytu i nastroju, bez przyrostu masy ciała [69]. Do chwili obecnej nie jest znana potencjalna przydatność kanabinoidów, w leczeniu N i W u chorych z ZCHN. Najczęściej podawanym lekiem jest nabilon (Cesamet), stosowany przy braku efektu innych leków przeciwwymiotnych podczas chemioterapii, zwykle 2 razy dziennie 1–2 mg, jednak preparat ten dotychczas w Polsce nie został

zarejestrowany [70]. Ograniczeniem szerszego stosowania kanabinoidów pozostają znaczące objawy uboczne (senność, zaburzenia nastroju, upośledzenie funkcji poznawczych) tej interesującej grupy leków.

Działanie przeciwwymiotne w N i W pooperacyjnych i wywołanych cytostatykami wykazuje **propofol** (Diprivan), środek stosowany w znieczuleniu ogólnym, który podawany jest w dawkach subanestetycznych (jednorazowo 0,1 mg/kg masy ciała, a następnie 0,3 mg/kg masy ciała/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 [71].

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 proc.). Oktreotyd może być mieszany w jednej strzykawce z morfiną, diamorfiną, hydromorfonem, metoklopramidem, haloperidolem, levomepromazyną, midazolamem, bromowodorkiem hyoscyny, 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 N i W. Najczęściej lek jest stosowany w mechanicznej niedrożności jelit, przy braku efektu tradycyjnego leczenia. Podawany 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/dobę [72].

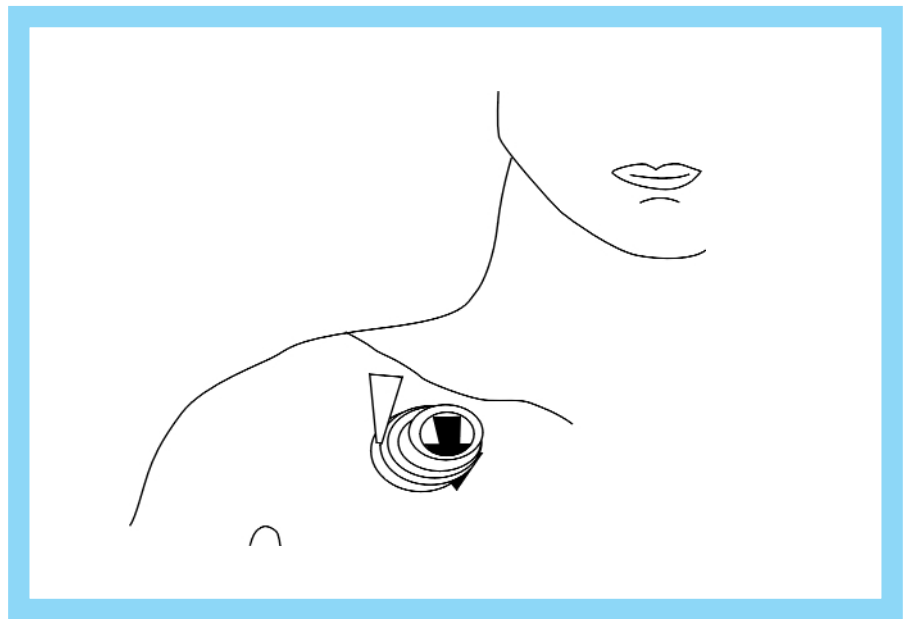
Benzodwuzepiny, choć prawdopodobnie nie wykazują bezpośredniego efektu hamującego N i W, to

jednak znajdują zastosowanie w ich leczeniu. Lęk i depresja mogą bowiem powodować nasilenie N i W z różnych przyczyn i wymagają zastosowania odpowiedniego leczenia, zarówno farmakologicznego, jak i metod nefarmakologicznych. Benzodwiazepiny tradycyjnie 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 długodziałające, np. lorazepam, diazepam, rzadziej o krótkim działaniu, np. midazolam [73]. W leczeniu przewlekłych N i W w ZCHN, ich rola może być znacząca u chorych z różnego rodzaju zaburzeniami lękowymi czy depresją. W tej ostatniej sytuacji, ważną rolę może odegrać podawanie środków przeciwdepresyjnych, przy czym stwierdzono, że leki trójpierścieniowe wykazują działanie przeciwwymiotne [74]. Ponadto w obu grupach pacjentów stosuje się często psychoterapię.

Uzasadnione jest prewencyjne podawanie **środków gastroprotektynnych** blokujących receptory H₂ (cymetydyna i pochodne) lub leków blokujących działanie pompy protonowej (omeprazol) **u wszystkich chorych otrzymujących leki z grupy NLPZ**, co może zapobiec wystąpieniu owrzodzeń śluzówki żołądka i jelit, będących częstą przyczyną N i W [1]. Równocześnie należy uwzględnić działanie tych środków na enzymy cytochromu P₄₅₀ i związane z tym zahamowanie metabolizmu szeregu leków, takich jak benzodwiazepiny, antykoagulanty, metadon i innych.

Droga podskórna podawania leków

Jeżeli wymioty uniemożliwiają wchłanianie z przewodu pokarmowego po podaniu doustnym, leki przeciwwymiotne i przeciwbólne należy podawać drogą pozajelitową (podskórna, rzadziej doodbytnicza lub dożylną). Preferowana jest dro-



Ryc. 2. Igła typu *motylek* założona w okolicy podobojczykowej

ga podskórna, która polega na wielokrotnym podawaniu leków przez igłę typu motylek (ryc. 2.) z cewnikiem i portem, do wielokrotnego podawania leków, zakładaną najczęściej w okolicy podobojczykowej, co stanowi bezbolesną, wygodną dla chorego i opiekunów formę stosowania leków [75]. W Katedrze Medycyny Paliatywnej w Poznaniu, opracowano sposób podawania analgetyków opioidowych (tramadolu i morfiny), które miesza się z lekami przeciwwymiotnymi i w razie potrzeby uspokajającymi, w jednej strzykawce o objętości 20 ml. Jeżeli objętość ampułek nabieranych leków jest mniejsza od 20 ml, w przypadku podawania leków we frakcjach, strzykawkę uzupełnia się solą fizjologiczną do objętości 20 ml, natomiast kiedy leki podaje się w ciągłym wlewie poprzez przenośną pompę infuzyjną zasilaną baterią, wówczas objętość leków, w razie potrzeby uzupełnionych 0,9 proc. NaCl, powinna wynosić 17 ml. Jeżeli leki podajemy w sposób frakcjonowany, objętość dawki jednorazowej wynosi zwykle 2 ml (najczęściej podaje się ją co 4 godz.), objętość podawana przed snem wynosi najczęściej 3 ml, co pozwala chorym na przespanie nocy. Natomiast w przypadku podawania leków w ciągłym wlewie, najczęściej stosowane są dwa rodzaje

przenośnych pomp infuzyjnych zasilanych baterią: z przesuwem tłoka strzykawki ustalonym na godzinę (np. 2 mm na godzinę) lub z przesuwem na 24 godz. (np. 56 mm na dobę). Ten pierwszy rodzaj pomp pozwala na podanie większej ilości leków w krótszym czasie, gdyż zakres przesuwu wynosi w obydwu rodzajach pomp od 1 do 99 mm, odpowiednio na godzinę lub na dobę.

Kompatybilność wybranych leków przeciwwymiotnych

Do leków, które najczęściej mieszane są w jednej strzykawce należą: **morfina**, **tramadol** (tramal), **metoklopramid**, **haloperidol**, **levomepromazyna** (Tisercin), **dimenhydrinat** (Aviomarin), **midazolam** (Dormicum, Midanium, Fulsed), **ketamina** (Calypsol, Ketanest). Doświadczenie kliniczne wskazuje, że leki te są ze sobą kompatybilne. Przeprowadzone dotychczas przez Zakład Chemii Farmaceutycznej we współpracy z Katedrą Medycyny Paliatywnej Akademii Medycznej im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu badania analityczne, potwierdziły kompatybilność i trwałość dwuskładnikowych mieszanin roztworów tramadolu i niektórych leków wspomagających: haloperidolu, butylobromku hyoscyny (Buscopan), bromowodorku hyoscyny (*Scopolaminum*

hydrobromicum), midazolamu (Dormicum), metoklopramidu [76]. Podobne badania przeprowadzono w innych krajach, przy czym większość danych dotyczy trwałości mieszanin diamorfiny (w Wielkiej Brytanii lek ten stosuje się zamiast morfiny, ze względu na większą siłę działania i rozpuszczalność, przy podawaniu opioidów drogą pozajelitową). W jednym z większych badań, zarówno analitycznych, jak i klinicznych, dotyczących mieszanin leków przeciwbólowych i wspomagających stosowanych w opiece paliatywnej, stwierdzono kompatybilność mieszanin morfiny (stężenie 5 mg/ml) i tramadolu (33 mg/ml) z midazolamem (0,62 mg/ml), haloperidolem (5 mg/ml), butylobromkiem hyoscyny (1,33 mg/ml), metoklopramidem (3,33 mg/ml) po 5 dniach. Brak kompatybilności zaobserwowano w mieszaninach deksametazonu (1,33 mg/ml) z midazolamem i haloperidolem, natomiast połączenia morfiny i tramadolu z deksametazonem w wymienionych stężeniach były kompatybilne, choć autorzy sugerują konieczność powtórzenia próby z wyższymi stężeniami badanych leków. W klinicznej części badania, u większości chorych leczonych uprzednio sprawdzonymi pod względem kompatybilności mieszaninami leków, nie stwierdzono poważniejszych objawów ubocznych [77]. W podsumowaniu badań analitycznych mieszanin leków podawanych w opiece paliatywnej, stwierdzono kompatybilność diamorfiny z większością leków wspomagających: metoklopramidem, haloperidolem, bromowodorkiem i butylobromkiem hyoscyny, oktreotydem, levomepromazyną, midazolamem. Problemy pojawiały się najczęściej w zgodności roztworów zawierających cyklizynę (zwłaszcza w wyższych stężeniach) i deksametazon. Niestety, niewiele danych dotyczyło mieszanin siarczanu morfiny (rozpuszczalnikiem była nie stosowana w Polsce 5 proc. dekstroza) i tramadolu [78]. Istnieje więc potrzeba prowadzenia dalszych badań analitycznych analgetyków i leków przeciwwymiotnych, stosowanych w mieszaninach do podawania podskór-

nego, u chorych w medycynie paliatywnej. Problem ten szczególnie dotyczy powszechnie stosowanych połączeń leków, zawierających tramadol, morfinę, ketaminę oraz antyemetyki i leki sedatywne, przy czym badania te powinny uwzględniać stosowane w praktyce stężenia poszczególnych leków w przygotowywanych mieszaninach. W tab. 4. zebrano częściej stosowane leki przeciwwymiotne, podano okres półtrwania w surowicy krwi, dostępne preparaty, możliwość podawania drogą podskórną oraz dane, dotyczące zgodności mieszanin z innymi antyemetykami i analgetykami w jednej strzykawce.

Nudności i wymioty wywołane leczeniem choroby nowotworowej

Dokładniejsze omówienie terapii N i W wywołanych leczeniem onkologicznym, zainteresowany czytelnik znajdzie w cytowanych podręcznikach [11, 22, 70, 79] i piśmiennictwie [53, 54, 56, 62–64, 80–82]. Poniżej przedstawiliśmy podstawowe zasady leczenia przeciwwymiotnego u chorych leczonych cytostatykami i napromienianiem.

Nudności i wymioty wywołane chemioterapią

Oceniając prawdopodobieństwo wystąpienia N i W u chorych leczonych cytostatykami bierze się pod uwagę dwa rodzaje czynników. Pierwsze związane są z rodzajem, dawką i sposobem podania leków cytostatycznych. Druga grupa czynników dotyczy indywidualnych cech chorego: wieku, płci, spożywania alkoholu, uprzedniej tolerancji leczenia cytostatykami czy napromienianiem, stanu ogólnego i schorzeń współistniejących. Prawdopodobieństwo wystąpienia N i W, w znacznym stopniu związane jest z najbardziej emetogennym cytostatykiem, wchodzącym w skład danego programu. Ponadto, stosowanie dwóch lub więcej cytostatyków o podobnym potencjale emetogennym, w jednym programie leczenia, może zwiększać ryzyko N

i W. Jeśli chodzi o drugą grupę czynników, jeden z nich stanowi wiek – młodszy chorzy, poniżej 30. roku życia, gorzej odpowiadają na leczenie przeciwwymiotne, ponadto są bardziej narażeni na reakcje dystoniczne, związane z lekami o działaniu antidopaminowym, dlatego częściej stosuje się u tych chorych leki z grupy antagonistów receptora 5-HT₃. Kolejnym, istotnym czynnikiem jest płeć – kobiety gorzej odpowiadają na leczenie przeciwwymiotne, zwłaszcza jeśli występowały nasilone N i W w czasie ciąży. Korzystnym czynnikiem w leczeniu N i W jest nadmierne spożycie alkoholu w przeszłości lub obecnie (powyżej 100 g dziennie przez dłuższy czas), co powoduje lepsze efekty leczenia przeciwwymiotnego w tej grupie chorych [80]. Nasilone N i W podczas poprzednio stosowanej chemioterapii i radioterapii zwiększają ryzyko gorszej odpowiedzi na leczenie i odwrotnie. Dobry stan ogólny chorego oraz motywacja do leczenia powodują mniejsze ryzyko nasilonych N i W [11]. Należy brać pod uwagę również schorzenia współistniejące, interakcje środków przeciwwymiotnych z innymi lekami, a w leczeniu, oprócz wymienionych czynników, uwzględnić terapię skojarzoną kilkoma antyemetykami oraz preferencje dla leków podawanych drogą doustną.

W celu ułatwienia skutecznego leczenia, podzielono cytostatyki na trzy rodzaje leków o [11, 79]:

- ▶ **wysokiej emetogenności** – N i W występują u ponad 90 proc. leczonych chorych. Do leków wysoce emetogennych należą: Karmustyna >250 mg/m², Cisplatyna >50 mg/m², Cyklofosfamid >1 500 mg/m², Dakarbazyna, Daktynomycyna, Lomustyna >60 mg/m², Mechloretamina (nitrogranulogen), Melfalan >100 mg/m², Streptozocyna, amifostyna (lek niecytostatyczny, chemioterapia wysokodawkowa przed przeszczepem szpiku lub komórek macierzystych);
- ▶ **średniej emetogenności** – N i W występują u 30–90 proc. leczonych

chorych. Leki o średnim potencjale emetogennym: Karboplatyna, Karbomustyna <250 mg/m², Cisplatyna <50 mg/m², Cyklofosfamid <1 500 mg/m², Cytarabina >1 000 mg/m², Doksorubicyna, Epirubicyna, Idarubicyna, Metotreksat >250 mg/m², Lomustyna <60 mg/m², Prokarbazyzna, Kamptotecyna, Ifosfamid, Mitoksantron, Heksametylmelamina;

- ▀ **niskiej emetogenności** – N i W występują u mniej niż 30 proc. leczonych chorych. Do leków o niskim potencjale emetogennym zalicza się: Docetaksel, Etopozyd, Fluorouracyl, Gemcytabinę, Metotreksat <250 mg/m², Mitomycynę, Paklitaksel, Topotekan, Bleomycynę, Busulfan, Chlorambucyl, Kladybinę, Fludarabinę, Hydroksymocznik, Melfalan (podawany doustnie), Winblastynę, Winkrystynę, Winorelbinę, Tioguaninę.

Podstawowe zasady leczenia [79, 81, 82]:

- ▀ **chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym.** Zalecane jest stosowanie antagonistów receptora 5-HT₃ oraz deksametazonu. Można podawać ondansetron 8–16 mg doustnie lub dożylnie przed chemioterapią i 12 godz. po chemioterapii lub jednorazowo tropisetron 5 mg doustnie lub dożylnie bądź granisetron 1–3 mg jednorazowo doustnie lub dożylnie – zawsze dodatkowo podawany jest deksametazon w dawce 8–20 mg dożylnie, 30 min przed chemioterapią. Jeżeli występują przedłużające się N i W, celowe może być podawanie przez kilka dni metoklopramid lub antagonistów receptora 5-HT₃ i glikokortykosteroidów. Przy niepełnej kontroli N i W podczas kolejnych kursów leczenia, należy rozważyć podwyższenie dawki leków, np. ondansetronu do 32 mg/dobę, dodanie leku wspomagającego, np. benzodwuzepiny – lorazepam 0,5–2 mg doustnie. Jeżeli wcześniej nie był stosowany, należy włączyć do terapii antagonistę receptora 5-HT₃, korzystne efekty może przynieść zastosowanie 24-go-

dzinnej premedykacji glikokortykosteroidami, a w przypadku cisplatyny zamiast dawki jednorazowej, lek można podawać w małych frakcjach lub w dłuższym wlewie;

- ▀ **chemioterapia o średnim potencjale emetogennym.** Zaleca się deksametazon 8–20 mg dożylnie ok. 30 min przed podaniem cytostatyków i metoklopramid 20 mg dożylnie. Leki z grupy antagonistów receptora 5-HT₃, stosuje się tylko u osób młodych lub u chorych, u których N i W występowały podczas poprzednich kursów leczenia. W razie przedłużających się N i W po podaniu cytostatyków o średnim potencjale emetogennym, należy podawać przez 2–4 dni glikokortykosteroidy i metoklopramid. Skuteczność antagonistów receptora 5-HT₃, jest w tej sytuacji wątpliwa;

- ▀ **chemioterapia o niskim potencjale emetogennym.** Chorzy nie wymagają premedykacji przeciwwymiotnej. Jeżeli N i W wystąpią, zaleca się podanie deksametazonu w dawce 8–20 mg doustnie lub dożylnie i/lub metoklopramid w dawce 10–20 mg doustnie lub dożylnie 3 razy dziennie. Czasami, przy braku efektu innego postępowania, podaje się leki z grupy antagonistów receptora 5-HT₃.

Problemem, który pojawia się u części chorych leczonych cytostatykami są tzw. **N i W wyprzedzające**. Występują przed podaniem cytostatyków i najczęściej dotyczą chorych, u których podczas poprzednich kursów leczenia kontrola N i W była niedostateczna, a ryzyko ich wystąpienia jest szczególnie wysokie u pacjentów z chorobą lokomocyjną. Postępowaniem z wyboru w tej grupie chorych jest podawanie benzodwuzepin oraz stosowanie psychoterapii.

Stosunkowo dobre wyniki leczenia osiągnane są w leczeniu N i W ostrych, które pojawiają się w czasie 24 godz. od podania cytostatyków. **N i W ostre** występują po ok. 1–2 godz. od podania leku (cis-

platyna, antracykliny, dakarbazyna i inne). W przypadku karboplatyny i cyklofosfamidu w wysokich dawkach, wymioty pojawiają się po 8–18 godz. i mogą trwać do następnego dnia. Wysoka skuteczność antagonistów receptora 5-HT₃ oraz podwyższone poziomy kwasu 5-hydroksyindoloocetowego (głównego metabolitu serotoniny) w moczu, obserwowane u chorych podczas pierwszej doby leczenia cisplatyną, świadczą o zaangażowaniu receptorów serotoninowych w patofizjologię ostrych N i W.

Najtrudniejszy problem kliniczny stanowią obecnie **N i W typu opóźnionego**. Występują one po okresie dłuższym niż 24 godz. od podania cytostatyków i dotyczą głównie chorych leczonych cisplatyną i cyklofosfamidem w wysokich dawkach. W tym rodzaju N i W skuteczność antagonistów receptorów 5-HT₃ jest niewielka, stąd prawdopodobnie istotną rolę odrywają inne czynniki (np. przejściowy obrzęk mózgu po podaniu cisplatyny, na co wskazywałaby skuteczność glikokortykosteroidów). Skuteczność antagonistów receptora 5HT₃ w tego rodzaju N i W jest porównywalna do terapii metoklopramidem i/lub glikokortykosteroidami, stąd w leczeniu N i W typu opóźnionego najczęściej stosuje się te ostatnie leki. Być może nowa generacja, bardziej selektywnych antagonistów receptora 5-HT₃, spowoduje poprawę kontroli N i W typu opóźnionego, w porównaniu do dotychczas stosowanych leków z tej grupy [65]. Duże nadzieje budzi także zastosowanie antagonistów receptorów NK₁, które wydają się być w większym stopniu włączone w patofizjologię N i W typu opóźnionego niż receptory 5-HT₃. Wstępne, pozytywne wyniki, uzyskane podczas stosowania tej grupy leków, zdają się potwierdzać tę hipotezę [64, 66, 67].

Nudności i wymioty wywołane radioterapią

N i W spowodowane napromienianiem stanowią mniejszy problem kli-

niczny niż omówione wcześniej N i W wywołane podawaniem cytostatyków. Emetogenny wpływ radioterapii związany jest z pobudzeniem receptorów w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego oraz obszarem *area postrema* w mózgowiu. W patofizjologii N i W wywołanych napromienianiem istotna wydaje się być rola serotoniny i w mniejszym stopniu dopaminy, choć do tej pory zagadnienia te nie zostały dokładnie wyjaśnione. Najczęściej N i W dotyczą chorych, u których naświetlany obszar obejmuje jamę brzuszną lub okolicę głowy. Szczególnie często (80–90 proc. chorych) N i W dotyczą chorych, naświetlanych jedną frakcją na całe ciało (TBI – *total body irradiation*) oraz dolną połowę ciała (HBI – *hemibody irradiation*). U chorych napromienianych konwencjonalnym sposobem frakcjonowania na okolicę jamy brzusznej, częstość N i W wynosi ok. 50 proc. Szczególnie podatni na działanie emetogenne radioterapii są młodszy chorzy, np. napromieniani na pole płaszczowe dolne, z powodu ziarnicy złośliwej.

U chorych z dużym ryzykiem N i W (TBI lub HBI) niezbędne jest podanie 20–30 min przed napromienianiem antagonistów receptora 5-HT₃ (np. ondansetron 8 mg) w połączeniu z glikokortykosteroidami (deksametazon 10–20 mg) drogą dożylną. U chorych napromienianych na okolicę jamy brzusznej frakcjonowaniem konwencjonalnym, zazwyczaj wystarczającym postępowaniem jest podawanie metoklopramidu, przy braku efektu można zastosować antagonistę receptorów serotoninowych. Przy opóźnionych N i W stosuje się metoklopramid lub rzadziej antagonistę receptora 5-HT₃ [83].

Monitorowanie terapii

Istotnym elementem właściwego leczenia przeciwwymiotnego jest prowadzenie systematycznej oceny terapii, ustalenie optymalnej dawki leku, ze zwróceniem uwagi na objawy niepożądane, a w przypadku braku

poprawy w ciągu 24–48 godz., zmiana leczenia. Co 24 godz. należy dostosować dawkę leku przeciwwymiotnego, biorąc pod uwagę podane dawki dodatkowe antyemetyku oraz ocenę N i W prowadzoną przez chorego. Jeżeli po 24–48 godz. brak poprawy lub jest ona niewielka, pomimo stosowania optymalnych dawek leku, należy ponownie zastanowić się, jaka jest przyczyna N i W. Jeżeli prawdopodobna jest inna przyczyna objawów, należy zastąpić obecnie podawany lek innym środkiem. Alternatywnym sposobem postępowania może być próbne dodanie drugiego leku przeciwwymiotnego do obecnie stosowanego, na 24–48 godz. Można np. podawać haloperidol razem z dimenhydrynatem lub z metoklopramidem i w razie potrzeby dokonać optymalizacji dawek stosowanych leków [29]. Ok. 1/3 chorych, którzy cierpią z powodu N i W, wymaga podawania więcej niż jednego leku przeciwwymiotnego dla uzyskania satysfakcjonującego efektu [17]. Leczenie powinno być kontynuowane, aż do ustania przyczyny N i W.

PODSUMOWANIE

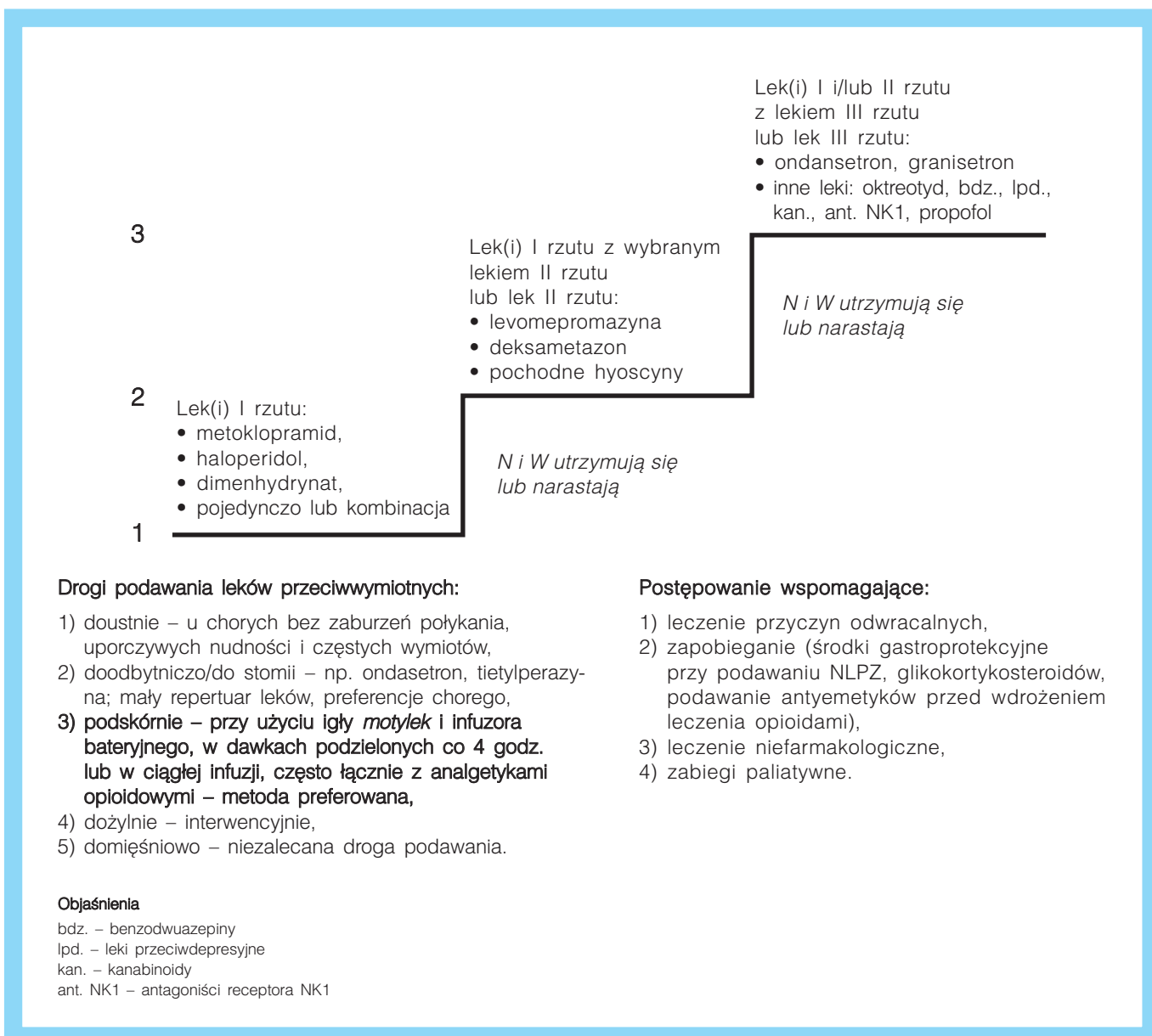
Leczenie N i W w ZCHN pozostaje trudnym problemem terapeutycznym. Dzięki dokonaniu właściwej oceny, trafnemu ustaleniu przyczyn i racjonalnemu postępowaniu terapeutycznemu, w kontekście całościowej opieki nad chorym, możliwe jest skuteczne złagodzenie objawów u większości leczonych chorych, co może przyczynić się do znaczącej poprawy jakości życia [84]. Zastosowanie w praktyce klinicznej poniższych zaleceń, może przyczynić się do poprawy skuteczności leczenia N i W:

- kompleksowa ocena N i W, z uwzględnieniem pozostałych objawów ze strony układu pokarmowego i innych dolegliwości, w tym problemów psychosocjalnych i duchowych;
- ustalenie prawdopodobnej przyczyny objawów;
- znajomość lokalizacji poszczegól-

nych receptorów, odpowiedzialnych za występowanie N i W oraz mechanizmy działania ważniejszych leków przeciwwymiotnych;

- efekty i objawy uboczne uprzednio stosowanego leczenia;
- wpływ leków na motorykę przewodu pokarmowego: prokinetyki (metoklopramid, domperidon, cisaprid) pobudzają ruchy perystaltyczne, leki antycholinergiczne (butylobromek hyoscyny) i antyhistaminowe – antycholinergiczne (dimenhydrynat) hamują perystaltykę przewodu pokarmowego;
- jeżeli konieczne jest stosowanie więcej niż jednego środka przeciwwymiotnego, podawanie leków o działaniu komplementarnym, pod względem mechanizmu działania, np. dimenhydrynatu i haloperidolu;
- niepodawanie jednocześnie leków działających antagonistycznie, np. dimenhydrynatu i metoklopramidu;
- stosowanie leków adjuwantowych, hamujących sekrecję w przewodzie pokarmowym (butylobromek hyoscyny, oktreatyd);
- podawanie leku wykazującego działanie na różne receptory, np. levomepromazyny, zamiast kilku innych preparatów;
- po uzyskaniu dobrej kontroli N i W, można podjąć próbę stopniowego powrotu do drogi doustnej podawania leków;
- uwzględnienie w kompleksowym postępowaniu niesomatycznych aspektów opieki nad chorym (wsparcie psychosocjalne, podawanie benzodwuzepin, leków przeciwdepresyjnych);
- zwracanie uwagi na koszty leków – oktreatyd;
- prowadzenie systematycznej oceny uzyskiwanych wyników leczenia w danej jednostce (*auditum klinicznego*) i porównanie własnych rezultatów z innymi ośrodkami;
- włączanie możliwie największej liczby chorych do programów kontrolowanych badań klinicznych.

Być może w wyborze właściwej terapii pomocne będzie również zastosowanie schematu – trójstopnio-



Ryc. 3. Trójstopniowa drabina leczenia nudności i wymiotów

wej drabiny leczenia N i W (ryc. 3.). Nasza propozycja postępowania terapeutycznego wg drabiny jest dużym uproszczeniem i zapewne nie będzie skuteczna u wszystkich chorych z ZCHN, u których występują przewlekłe N i W. Tym niemniej stanowi ona próbę uporządkowania możliwych sposobów postępowania w tej grupie chorych, którą opracowaliśmy na podstawie propozycji z piśmiennictwa [17, 23, 85] i własnych doświadczeń [25, 29, 51].

PIŚMIENICTWO

1. Mannix KA. *Palliation of nausea and vomiting*. W [red.]: Doyle D, Hanks GWC and MacDonald N. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, Oxford University Press 1998; 489-99.
2. Ripamonti C, Bruera E. *Chronic nausea and vomiting*. W [red.]: Ripamonti C, Bruera E. *Gastrointestinal Symptoms in Advanced Cancer Patients*, Oxford University Press 2002; 169-92.
3. Grond S, Zech D, Diefenbach C, Bischoff A. *Prevalence and Pattern of Symptoms in Patients with Cancer Pain: A Prospective Evaluation of 1635 Cancer Patients Referred to a Pain Clinic*. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9 (6): 372-82.
4. Komurcu S, Nelson KA, Walsh D, et al. *Common Symptoms in Advanced Cancer*. *Seminars in Oncology* 2000; 27 (1): 24-33.
5. Curtis EB, Krech R, Walsh TD. *Common Symptoms in Patients With Advanced Cancer*. *Journal Palliative Care* 1991; 7 (2): 25-9.
6. Conill C, Verger E, Henríquez I, et al. *Symptom Prevalence in the Last Week of Life*. *J Pain Symptom Manage* 1997; 14: 328-31.
7. Woźniak SP, Harasimiuk-Woźniak D, Leppert W, Łuczak J i wsp. *Prevalence and Incidence of Symptoms Among Patients with Advanced Gastrointestinal Cancers*. Abstracts of the 8th Congress of European Association for Palliative Care, The Hague 2003, *Eur J Palliat Care* 2003; str. 109.
8. Łuczak J, Kotlińska-Lemieszek A, Bączyk E. *Somatyczne aspekty cierpienia. Postępy w uśmierzaniu bólu, duszności i innych objawów związanych z chorobą nowotworową*. *Współczesna Onkologia* 2000; 4 (5): 224-30.
9. Lichter I. *Which Antiemetic?* *Journal Palliative Care* 1993; 9 (1): 42-50.

10. Twycross R, Back I. *Nausea and vomiting in advanced cancer*. Eur J Palliat Care 1998; 5 (2): 39-45.
11. Kawecki A, Krzakowski M. *Nudności i wymioty*. W: Krzakowski M. [red.]: *Onkologia Kliniczna*. Wydawnictwo Medyczne Borgis, Warszawa 2001; 416-24.
12. Baines NM, Bunce KT, Naylor RJ, Rudd JA. *The actions of fentanyl to inhibit drug – induced emesis*. Neuropharmacology 1991; 30: 1073-83.
13. Mercadante S, Casuccio A, Groff L, et al. *Switching from morphine to methadone to improve analgesia and tolerability in cancer patients. A prospective study*. J Clin Oncol 2001; 19: 2898-904.
14. MacDonald P, Graham P, Clayton M, et al. *Regular subcutaneous bolus morphine via an indwelling cannula for pain from advanced cancer*. Palliat Med 1991; 5: 323-9.
15. Kalso E, Heiskanen T, Rantio M, et al. *Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double – blind cross – over study*. Pain 1996; 67: 443-9.
16. Twycross R. *The use of prokinetic drugs in palliative care*. Eur J Palliat Care 1995; 2: 143-5.
17. Twycross RG. *Nausea and Vomiting*. W: Twycross RG. *Symptom Management in Advanced Cancer*. Radcliffe Medical Press 1997; 188-98.
18. Higginson I. (red.): *Appendix B: Definitions and Ratings for Individual's Symptoms which can be Added to STAS*. W: Higginson I. [red.]: *Clinical Audit in Palliative Care*, Radcliffe Medical Press, Oxford and New York 1993; 182-6.
19. Majkowicz M, Czuszyńska Z, Leppert W, Maszkowska-Kopij K. *Praktyczne wykorzystanie skali ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) w opiece paliatywnej*. Nowotwory 1998; 48: 847-57.
20. De Haes JCM, van Knippenberg FCE, Nejt JP. *Measuring psychological and physical distress in cancer patients: structure and application of the Rotterdam Symptom Checklist*. Br J Cancer 1990; 62: 1034-8.
21. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer QLQ – C30: A Quality –of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology*. J Natl Cancer Institute 1993; 85 (5): 365-76.
22. Olver IN. *Methodology of trials for treating nausea and vomiting*. W: Dicato MA (red.). *Medical Management of Cancer Treatment Induced Emesis*. Martin Dunitz Ltd 1998; 9-24.
23. Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S, Dickman A. *Anti-emetics*. W: Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S, Dickman A. *Palliative Care Formulary*. Second Edition, Radcliffe Medical Press 2002; 106-20.
24. Ladabaum U, Hasler WL. *Novel Approaches to the Treatment of Nausea and Vomiting*. Dig Dis 1999; 17: 125-32.
25. Leppert W, Łuczak J. *Nudności i wymioty w zaawansowanej chorobie nowotworowej – zasady postępowania*. Przewodnik Lekarza 2000; 1 (15): 31-41.
26. Vickers AJ. *Can acupuncture have specific effects on health? A systematic review of acupuncture antiemesis trials*. J R Soc Med 1996; 89 (6): 303-11.
27. Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, Martínez-Castillo LP, et al. *Intermittent Nasogastric Drainage Under Sedation for Unresponsive Vomiting in Terminal Bowel Obstruction*. J Pain Symptom Manage 2003; 25 (1): 4-5.
28. Liszka-Dalecki P, Nowacki MP. *Leczenie niedrożności mechanicznej przewodu pokarmowego u pacjentów w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej*. Nowa Medycyna 1999; 43-8.
29. Harasimiuk-Woźniak D, Woźniak SP, Leppert W, Łuczak J i wsp. *Nausea and Vomiting in Advanced Cancer: Pathogenesis, Clinical Aspects and Treatment by Antiemetic Ladder*. Abstract of the 14th MASCC International Symposium Supportive Care in Cancer, Boston, Massachusetts, June 23-26, 2002. Support Care Cancer 2002; 10 (4): 363.
30. Allan SG. *Emesis in the patient with advanced cancer*. Palliat Med 1988; 2: 89-100.
31. Suresh Kumar K, Rajagopal MR, Naseema AM. *Intravenous morphine for emergency treatment of cancer pain*. Palliat Med 2000; 14: 183-8.
32. Perkel MS, Moore C, Hersh T, Davidson E. *Metoclopramide Therapy in Patients with Delayed Gastric Emptying A Randomized, Double-Blind Study*. Digestive Diseases and Sciences 1979; 24 (9): 662-6.
33. Bruera E, MacEachern TJ, Spachynski KA, et al. *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: 3204-11.
34. O'Shea M. *A Double – Blind Comparison of Domperidone and Metoclopramide in the Treatment of Postprandial Dyspeptic Symptoms*. Curr Ther Res 1980; 28 (3): 367-70.
35. Rowbotham DJ, Bamber PA, Nimmo WS. *Comparison of the effect of cisapride and metoclopramide on morphine-induced delay in gastric emptying*. Br J Clin Pharmacol 1988; 26: 741-6.
36. Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S, Dickman A. *Prokinetics*. W: Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S, Dickman A. *Palliative Care Formulary*, Second Edition, Radcliffe Medical Press 2002; 7-10.
37. Celińska-Cedro D, Ryżko J. *Leki regulujące motorykę przewodu pokarmowego*. Klinika Pediatryczna 1998; 6 (1): 37-41.
38. Patt RB, Proper G, Reddy S. *The Neuroleptics as Adjuvant Analgesics*. J Pain Symptom Manage 1994; 9: 446-53.
39. Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S, Dickman A. *Prolongation of the QT interval in palliative care*. W: Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S, Dickman A. *Palliative Care Formulary*, Second Edition, Radcliffe Medical Press 2002; 327-30.
40. Hardy J. *Corticosteroids in palliative care*. Eur J Palliat Care 1998; 5 (2): 46-50.
41. Laval G, Girardier J, Lassauniere JM, et al. *The use of steroids in the management of inoperable intestinal obstruction in terminal cancer patients: do they remove the obstruction?* Palliat Med 2000; 14: 3-10.
42. Feuer DJ, Broadley KE 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: 1035-41.
43. Bruera E, Willey J, Palmer JN, et al. *Dexamethasone in Addition to Metoclopramide for Refractory Chronic Nausea in Patients with Advanced Cancer: A Double-Blind Multi-Center Study*. Abstracts of the 8th Congress of European Association for Palliative Care, The Hague 2003, Eur J Palliat Care 2003; str. 96.
44. Twycross RG, Barkby GD, Hallwood PM. *The use of low dose levomepromazine (methotrimeprazine) in the management of nausea and vomiting*. Progress Palliative Care 1997; 5 (2): 49-53.
45. Eisenchlas JH, Garrigue N, Junin M, De Simone GG. *Efficacy of Levomepromazine for Refractory Emesis in 45 Advanced Cancer Patients*. J Pain Symptom Manage 2000; 20 (6): S 63.
46. Coackley A, Skinner J, Bonwick H, Eilershaw J. *A Randomised Double Blind Study to Compare the Efficacy and Safety of Levomepromazine versus Cyclizine Plus Haloperidol in the Management of Vomiting in Advanced Cancer: Interim Results*. Abstracts of the 8th Congress of European Association for Palliative Care, The Hague 2003. Eur J Palliat Care 2003; str. 121.
47. Żylicz Z, Krajnik M. *Treatment of nausea and vomiting in long term survivors of pancreatic cancer*. J Pain Symptom Manage 2001; 21 (5): 366-7.
48. Ripamonti C. *Malignant bowel obstruction*. W [red.]: Ripamonti C, Bruera E. *Gastrointestinal Symptoms in Advanced Cancer Patients*, Oxford University Press 2002; 235-52.
49. Baines M, Oliver D, Carter RL. *Medical Management of Intestinal Obstruction in Patients With Advanced Malignant Disease*

- A Clinical and Pathological Study.* Lancet 1985; 990-3.
50. Ripamonti C, Twycross R, Baines M, et al. *Clinical – practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end – stage cancer.* Support Care Cancer 2001; 9: 223-33.
 51. Leppert W, Kozikowska J, Łuczak J i wsp. *Objawy ze strony układu pokarmowego u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową.* Nowa Medycyna 2000; 7 (1): 18-39.
 52. Naylor RJ. *Pharmacology of serotonin and its receptors.* W: Dicato MA [red.]: *Medical Management of Cancer Treatment Induced Emesis.* Martin Dunitz Ltd 1998; 25-43.
 53. Gregory RE, Ettinger DS. *5HT₃ Receptor Antagonists for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting.* Drugs 1998; 55 (2): 173-89.
 54. Kaiser R, Sezer O, Papies A, et al. *Patient – Tailored Antiemetic Treatment With 5 – Hydroxytryptamine Type 3 Receptor Antagonist According to Cytochrome P – 450 2D6 Genotypes.* J Clin Oncol 2002; 20 (12): 2805-11.
 55. Arcioni R, Rocca DM, Romano S, Romano R, Pietropaoli P, Gasparetto A. *Ondansetron inhibits the analgesic effects of tramadol: a possible 5-HT(3) spinal receptor involvement in acute pain in humans.* Anesth Analg 2002; 94 (6): 1533-7.
 56. Wilde MI, Markham A. *Ondansetron A Review of its Pharmacology and Preliminary Clinical Findings in Novel Applications.* Drugs 1996; 52 (5): 773-94.
 57. Cole RM, Robinson F, Harvey L, et al. *Successful Control of Intractable Nausea and Vomiting Requiring Combined Ondansetron and Haloperidol in a Patient with Advanced Cancer.* J Pain Symptom Manage 1994; 9 (5): 48-50.
 58. Currow DC, Coughlan M, Fardell B, Cooney NJ. *Use of Ondansetron in Palliative Medicine.* J Pain Symptom Manage 1997; 13 (5): 302-7.
 59. Porcel JM, Salud A, Porta J, Schoenenberger JA. *Antiemetic Efficacy of Subcutaneous 5-HT₃ Receptor Antagonists in Terminal Cancer Patients.* J Pain Symptom Manage 1998; 15 (5): 268.
 60. Mercadante S, Sapio M, Serretta R. *Ondansetron in Nausea and Vomiting Induced by Spinal Morphine.* J Pain Symptom Manage 1998; 16 (4): 259-62.
 61. Koch KL, Xu L, Bingaman S, et al. *Effects of Ondansetron on Morphine – Induced Nausea, Vasopressin and Gastric Myoelectrical Activity in Healthy Volunteers.* Gastroenterology 1993; 104 (supl.): A 535.
 62. Gandara DR, Roila F, Warr D, et al. *Consensus proposal for 5HT₃ antagonists in the prevention of acute emesis related to highly emetogenic chemotherapy. Dose, schedule, and route of administration.* Support Care Cancer 1998; 6: 237-43.
 63. Bowler PR. *Granisetron: relating pharmacology to clinical efficacy.* Support Care Cancer 2003; 11: 93-100.
 64. Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR, et al. *Prevention of cisplatin – induced emesis by the oral neurokinin – 1 antagonist, MK – 869, in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone.* J Clin Oncol 2001; 19 (6): 1759-67.
 65. Aapro MS, Bertoli L, Lordick F, et al. *Palonosetron (Palo) is Effective in Preventing Acute and Delayed Chemotherapy – Induced Nausea and Vomiting (CINV) in Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy (HEC).* Abstract of the 15th MASCC International Symposium Supportive Care in Cancer, Berlin, Germany, June 18 – 21, 2003, Support Care Cancer 2003; 11: 391.
 66. Hesketh PJ, Gralla RJ, Grunberg SM, et al. *Two Randomised, Double – Blind, Placebo – Controlled Trials of the Oral NK₁ Antagonist Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting.* Abstract of the 15th MASCC International Symposium Supportive Care in Cancer, Berlin, Germany, June 18-21, 2003; Support Care Cancer 2003; 11: 390-1.
 67. Martin AR, Ma GJ, Carides AD, et al. *The Oral NK₁ Receptor Antagonist, Aprepitant, was Effective in Maintaining Patients' Daily Life Activities in Both Male and Female Patients Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy.* Abstract of the 15th MASCC International Symposium Supportive Care in Cancer, Berlin, Germany, June 18-21, 2003; Support Care Cancer 2003; 11: 394.
 68. Krajnik M, Żylicz Z. *Kannabinoidy w medycynie paliatywnej.* Polska Medycyna Paliatywna 2003; 2 (2): 123-31.
 69. Mantovani G, Maccio A, Massa E, Madeddu C. *Managing Cancer – Related Anorexia/Cachexia.* Drugs 2001; 61 (4): 499-514.
 70. Orzechowska-Juzwenko K, Kotlarek-Haus S. *Nudności i wymioty.* W: Orzechowska-Juzwenko K (red.). *Zarys chemioterapii nowotworów narządowych i układowych.* Volumed, Wrocław 2000; 359-65.
 71. Mercadante S, De Conno F, Ripamonti C. *Propofol in Terminal Care.* J Pain Symptom Manage 1995; 10: 639-42.
 72. Mercadante S. *The Role of Octreotide in Palliative Care.* J Pain Symptom Manage 1994; 9: 406-11.
 73. Gordon P, Comi RJ, Maton PN, Go VLW. *Metoclopramide vs metoclopramide and lorazepam: superiority of combined therapy in the control of cisplatin – induced emesis.* Cancer 1989; 63: 578-82.
 74. Peroutka SJ, Snyder SH. *Antiemetics: Neurotransmitter Receptor Binding Predicts Therapeutic Actions.* Lancet 1982; 658-9.
 75. Oliver DJ. *Syringe drivers in palliative care: a review.* Palliat Med 1988; 2: 21-6.
 76. Płotkowiak Z, Popielarz-Brzezińska M, Andrzejewska J, Leppert W, Łuczak J. *Badania analityczne chlorowodorku tramadolu i jego mieszanin z lekami wspomagającymi.* Biuletyn Instytutu Leków 1996; 40 (3): 3-8.
 77. Negro S, Azuara ML, 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.
 78. Dickman A, Littlewood C, Varga J. *Compatibility data tables.* W: Dickman A, Littlewood C, Varga J. *The Syringe Driver – Continuous subcutaneous infusions in palliative care.* Oxford University Press 2002; 73-150.
 79. Rubach M, Krzakowski M. *Leczenie przeciwwymiotne. Standardy leczenia wspomagającego część 1.* W: Krzakowski M, Siedlecki P. *Standardy leczenia systemowego nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce.* Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Multimedia, Warszawa 1999; 219-20.
 80. D'Acquisto RW, Tyson LB, Gralla RJ, et al. *The influence of a chronic alcohol intake on chemotherapy-induced nausea and vomiting.* Proc Am Soc Clin Oncol 1986; 5: 257.
 81. *Antiemetic Subcommittee of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC): Prevention of chemotherapy- and radiotherapy – induced emesis: Results of the Perugia Consensus Conference.* Ann Oncol 1998; 9: 811-19.
 82. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. *Recommendations for the Use of Antiemetics: Evidence – Based, Clinical Practice Guidelines.* J Clin Oncol 1999; 17 (9): 2971-94.
 83. Feyer P, Titlbach OJ. *Treatment of radiotherapy – induced nausea and vomiting.* W: Dicato MA [red.]: *Medical Management of Cancer Treatment Induced Emesis.* Martin Dunitz Ltd 1998; 103-29.
 84. Lichter I. *Palliation of nausea and vomiting.* Progress Palliative Care 1994; 2: 177-81.
 85. 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.

ADRES DO KORESPONDENCJIdr med. **Wojciech Leppert**

Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej
 Hospicjum Palium
 Osiedle Rusa 25 A
 61-245 Poznań
 e-mail: wojciechleppert@wp.pl