

# Nudności i wymioty u chorych w medycynie paliatywnej

## *Nausea and vomiting in palliative medicine patients*

Wojciech Leppert

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

### Streszczenie

Nudności i wymioty należą do najczęściej występujących objawów ze strony układu pokarmowego u chorych w medycynie paliatywnej. Przewlekłe nudności i wymioty wywołane są najczęściej rozwojem choroby nowotworowej, zaburzeniami metabolicznymi, stosowanym leczeniem onkologicznym, zwłaszcza cytostatykami, podawaniem opioidów i innych leków. Szczególnie trudne jest leczenie tych objawów u chorych z nieoperacyjną niedrożnością jelit. W artykule omówiono patomechanizm oraz leczenie nudności i wymiotów, które powinno być oparte na szczegółowej ocenie przyczyn i stanu klinicznego, co pozwala na wdrożenie skutecznego leczenia i w efekcie poprawę jakości życia chorych.

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

### Abstract

Nausea and vomiting are the most common gastrointestinal symptoms in palliative medicine patients. Chronic nausea and vomiting are most frequently evoked by the cancer progression, metabolic disturbances, oncology treatment especially chemotherapy, opioids and other drugs administration. The treatment of nausea and vomiting in the course of inoperable bowel obstruction is particularly difficult. In this article pathomechanism and treatment of nausea and vomiting is discussed, which should be based on meticulous assessment of underlying causes and clinical evaluation, which allows to introduce effective treatment and in consequence improve patients' quality of life.

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

Adres do korespondencji:

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

### DEFINICJA I EPIDEMIOLOGIA NUDNOŚCI I WYMIOTÓW

Nudności to nieprzyjemne uczucie potrzeby wymiotowania z towarzyszącymi objawami ze strony układu nerwowego autonomicznego: białością powłok skórnych, zimnym potem, ślinotokiem i tachykardią. 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 sko-

ordynowane działanie przewodu pokarmowego, przepony i mięśni brzucha [1].

Nudności i wymioty należą do częstych objawów pojawiających się u chorych na nowotwory. Pomimo częstego występowania, dotychczas nie opracowano jednolitych, szeroko akceptowanych zasad leczenia nudności i wymiotów, co wynika z niewielu przeprowadzonych do tej pory kontrolowanych badań klinicznych. Zasady leczenia tych objawów powinny się opierać na dokładnym ustaleniu ich przyczyn i patomechanizmu, a następnie wdrożeniu właściwej terapii, która pozwoli na ich skuteczne złagodzenie. Niezbędne jest systematyczne prowadzenie oceny klinicznej nudności i wymiotów

oraz innych objawów, a także skuteczności zastosowanego postępowania.

Nudności i wymioty należą do częstych objawów, znacząco obniżających jakość życia chorych na nowotwory. Częstość ich występowania u tych chorych ocenia się na ok. 30–70%, przy czym podkreśla się, że nudności i wymioty powodują znaczne cierpienie pacjentów. Uporczywe nudności mogą być odczuwane przez chorych jako znacznie bardziej przykre doświadczenie niż okresowo występujące wymioty, które w niektórych sytuacjach mogą być prowokowane przez pacjentów i przynosić ulgę. Według różnych autorów nudności występują u 6–98%, a wymioty u 4–32% chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową [2]. Tak znaczne różnice w epidemiologii nudności i wymiotów wynikają z pomiaru objawów prowadzonych w różnych grupach chorych, z różnym stopniem zaawansowania choroby, a także przy zastosowaniu różnych metod oceny nudności i wymiotów. Dla porównania, we własnym badaniu, nudności i wymioty występowały u 39% chorych z zaawansowanymi nowotworami przewodu pokarmowego [3]. Objawy te częściej dotyczą kobiet, co związane jest z ich większą wrażliwością na analgetyki opioidowe, cytostatyki i inne leki, z rodzajem nowotworu (nowotwory narządu rodowego) oraz czynnikami hormonalnymi. Nudności i wymioty częściej obserwuje się u chorych poniżej 65. roku życia i u pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego, gruczołu piersiowego, układu chłonnego i krwiotwórczego, rzadziej natomiast u pacjentów z nowotworami głowy i szyi oraz płuca.

## ZARYS PATOMECHANIZMU NUDNOŚCI I WYMIOTÓW

W patomechanizmie nudności i wymiotów istotną rolę odgrywają elementy ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego oraz liczne receptory i neurotransmitery, które prawdopodobnie wywołują te objawy. Zalicza się do nich m.in. serotoninę, dopaminę, norepinefrynę, apomorfina, histaminę, neurotensynę, angiotensynę II, gastrynę, wazopresynę, enkefalinę i substancję P. W patomechanizmie nudności i wymiotów istotną rolę odgrywa obszar nazywany polem najdalszym (*area postrema*), zlokalizowany w pniu mózgu, w dnie komory czwartej, gdzie znajduje się tzw. chemoreceptorowa strefa wyzwalająca (*chemoreceptor trigger zone* – CTZ). Obszar ten znajduje się na zewnątrz bariery krew–mózg, dlatego dociera tam krążenie systemowe, a także płyn mózgowo-rdzeniowy. W tej okolicy zlokalizowane są głównie receptory dopaminowe D2 i serotoninowe 5-HT<sub>3</sub>, aktywowane przez substancje emetogenne znajdujące się w surowicy, takie

jak jony wapnia, moczniak, oraz szereg leków, zwłaszcza cytostatycznych i opioidowych. Pole najdalsze ma prawdopodobnie połączenia z nerwem błędnym i aparatem przedsionkowym. Włókna nerwu błędnego zawierają również receptory serotoninowe 5-HT<sub>3</sub>. Ośrodek wymiotny, znajdujący się w pobliżu pola najdalszego i całkowicie wewnątrz bariery krew–mózg, koordynuje proces wymiotów, otrzymuje i integruje bodźce z różnych źródeł i stanowi centrum, które wywołuje wymioty [4].

W patogenezie nudności i wymiotów równie istotną rolę odgrywają receptory zlokalizowane w przewodzie pokarmowym, zwłaszcza receptory dla serotoniny 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>4</sub> i receptory dopaminowe D2. Komórki enterochromatofilne w ścianie jelit są bogatym źródłem serotoniny, uwalnianej w dużych ilościach w odpowiedzi na różne bodźce, zwłaszcza podawane leki cytostatyczne, radioterapię, jeżeli pole napromieniania obejmuje jamę brzuszną i rozcięcie jelit, często obserwowane u chorych z guzami przewodu pokarmowego i objawami niedrożności jelit. Uwolnienie znacznych ilości serotoniny uwrażliwia zakończenia nerwu błędnego usytuowane zarówno w ścianie jelita, *area postrema*, jak i w jądrze pasma samotnego na substancje emetogenne, które aktywują receptory serotoninowe 5-HT<sub>3</sub>. Lęk i nudności wywołują opóźnienie opróżniania żołądka poprzez działanie obwodowych receptorów dopaminowych, zlokalizowanych w neuronach wstawkowych spłotów nerwowych błony śluzowej jelita. Efekt ten jest odwracalny przez podawanie antagonistów receptora D2: metoklopramidu i domperidonu, oraz prawdopodobnie haloperidolu.

Nudności i wymioty wywołane podawaniem opioidów mogą występować u nawet 40% chorych na nowotwory, u których uprzednio nie obserwowano objawów. Opioidy wywołują nudności i wymioty na drodze mechanizmu obwodowego (zastój treści w żołądku i jelitach, zaparcie stolca) i ośrodkowego, poprzez wpływ na *area postrema*, korę mózgową, narząd przedsionkowy i pośrednio aktywację ośrodka wymiotnego. Opioidy mogą wykazywać również działanie przeciwwymiotne poprzez blokadę ośrodka wymiotnego – efekt ten wydaje się zależny od własności fizykochemicznych opioidów. Opioidy lipofilne (fentanyl, buprenorfina, metadon) wykazują prawdopodobnie mniejsze działanie emetogenne, natomiast opioidy hydrofilne (morfina, oksykodon, hydromorfon) cechuje większy potencjał wywoływania nudności i wymiotów. Podczas rozpoczynania leczenia opioidami zaleca się najczęściej profilaktyczne podanie leków przeciwwymiotnych, zwykle metoklopramidu bądź haloperidolu lub tietylperazyny, przez co najmniej kilka dni. Dotyczy to zwłaszcza chorych, którzy rozpoczynają leczenie tramadolem drogą doustną [5]. Interesujące jest to, że ostatnio przeprowadzone badania u cho-

rych z bólem po zabiegach chirurgicznych nie potwierdziły antagonistycznego wpływu podania ondansetronu na analgezję wywołaną zastosowaniem tramadolu [6]. U większości chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową występuje zaparcie stolca, co może być jedną z przyczyn nudności i wymiotów. W przypadku nasilonego zaparcia stolca może dochodzić do rozwoju niedrożności mechanicznej przewodu pokarmowego, co z kolei może wywołać nudności i wymioty. Zarówno nudności i wymioty, jak i zaparcie stolca mogą być spowodowane zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego [7]. W zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Opieki Paliatywnej, odnośnie do leczenia nudności i wymiotów wywołanych opioidami, istnieją 3 słabe rekomendacje: zamiany morfiny na alternatywny opioid (oksykodon lub hydromorfon), zamiany fentanylu na metadon i podawania morfiny drogą podskórną, jako alternatywy dla drogi doustnej. Nie ma natomiast zaleceń odnośnie do konkretnego leku przeciwwymiotnego, a nawet wykazania wyższej skuteczności antyemetyków od placebo, co wynika z przeprowadzenia bardzo niewielu dobrze udokumentowanych badań klinicznych, których celem byłaby ocena leczenia nudności i wymiotów wywołanych podawaniem opioidów u chorych na nowotwory [8]. Niewątpliwie potrzebne są w tym zakresie kontrolowane badania kliniczne porównujące skuteczność i tolerancję różnych leków przeciwwymiotnych.

### NAJCZĘSTSZE PRZYCZYNY NUDNOŚCI I WYMIOTÓW

Do najczęstszych przyczyn nudności i wymiotów u chorych na nowotwory należą:

- podrażnienie gardła i przełyku (często współistniejące z bolesnym połykaniem) wywołane grzybicą lub utrudnionym odksztuszaniem wydzieliny z oskrzeli, nieżytem nosa, które z wywołuje drażnienie tylnej ściany gardła,
- zaburzenia czynnościowe wywołane przez nowotwór: zastój treści pokarmowej w żołądku, niedrożność jelit i przewodów żółciowych, wodobrzusze,
- objawy niepożądane leków, zwłaszcza analgetyków opioidowych, antybiotyków, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, preparatów żelaza, digoksyny,
- zaburzenia metaboliczne: hiperkalcemia, zaburzenia funkcji wątroby i nerek,
- leczenie onkologiczne: chemioterapia, zwłaszcza wysoce emetogenna, radioterapia, szczególnie napromienianie całego i połowy ciała, obszaru obejmującego mózgowie i jamę brzuszną, oraz zabiegi chirurgiczne,
- infekcje i zespoły paranowotworowe,
- nowotwory pierwotne i przerzutowe mózgowia (zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego),
- czynniki psychosomatyczne: lęk, zapach i widok jedzenia,
- dolegliwości bólowe.

### OCENA KLINICZNA CHORYCH, U KTÓRYCH WYSTĘPUJĄ NUDNOŚCI I WYMIOTY

Ocena kliniczna pacjentów, u których występują nudności i wymioty, powinna uwzględniać:

- odróżnienie wymiotów od regurgitacji (cofania treści pokarmowej z żołądka do przełyku) i odrzuczenia wydzieliny z dróg oddechowych,
- ustalenie objętości i zawartości wymiotów, w których mogą się znajdować niestrawiony pokarm, żółć, świeża krew, treść fusowata bądź kałowa,
- dokonanie oddzielnej oceny nudności i wymiotów oraz ich związku przyczynowego z przyjmowanymi posiłkami, zmianą pozycji ciała (pobudzenie narządu przedsionkowego),
- występowanie nudności i wymiotów zależnie od pory dnia i innych objawów ze strony układu pokarmowego, takich jak utrata apetytu, zmiana smaku i preferencji potraw, suchość jamy ustnej, bóle brzucha, zaparcie stolca,
- sprawdzenie leków przyjmowanych przez chorych, które mogą powodować wystąpienie nudności i wymiotów,
- badanie fizykalne jamy ustnej, gardła i jamy brzusznej,
- w przypadku wystąpienia zaparcia stolca – ręczne badanie odbytnicy,
- badanie neurologiczne i badania obrazowe ośrodkowego układu nerwowego, w celu potwierdzenia bądź wykluczenia nowotworu pierwotnego lub przerzutów do mózgowia,
- oznaczenie stężenia mocznika, kreatyniny, wapnia w surowicy krwi,
- rozważenie wykonania badań endoskopowych i radiologicznych przewodu pokarmowego u chorych z podejrzeniem niedrożności jelit.

W celu oceny nasilenia nudności i wymiotów można się posłużyć 5-stopniową skalą słowną: 0 – brak, 1 – słaby, 2 – umiarkowany, 3 – silny, 4 – bardzo silny, którą stosuje się do odrębnej oceny nudności i wymiotów. Inna metoda to zastosowanie zmodyfikowanej skali ESAS, która obejmuje 12 skal wzrokowo-analogowych do oceny różnych objawów, w tym dwie przeznaczone do oceny nudności i wymiotów [9]. Oprócz oceny objawów, istotne jest wyjaśnienie przyczyn nudności i wymiotów choremu i rodzinie, uzgodnienie planowanej terapii z chorym i opiekunami oraz zastosowanie leczenia dostosowanego do indywidualnych potrzeb cho-

rych. Istotne jest dokładne przekazanie sposobu dawkowania leków przeciwwymiotnych i poinformowanie o możliwych działaniach niepożądanych. Szczególnie ważne jest przygotowywanie zestawu leków w strzykawce do podawania drogą podskórną przez igłę „motylek” oraz dokładne monitorowanie terapii [10].

## LECZENIE NUDNOŚCI I WYMIOTÓW

Do najczęstszych odwracalnych przyczyn nudności i wymiotów zalicza się: ból, infekcję grzybiczą jamy ustnej, gardła i przełyku, kaszel, hiperkalcemię, nasilone wodobrzusze, wzmożone ciśnienie śródczaszkowe, leki wykazujące działanie emetogenne i zaburzenia lękowe.

### Postępowanie nefarmakologiczne

W leczeniu nudności i wymiotów metody nefarmakologiczne wspomagają farmakoterapię. Do najczęściej stosowanych metod nefarmakologicznych zalicza się:

- zapobieganie występowaniu przykrego zapachu spowodowanego stomią, guzami grzybiastymi lub owrzodzeniami odleżynowymi,
- zapewnienie przyjemnego otoczenia, z dala od widoku i zapachu jedzenia,
- unikanie podawania potraw, które mogą powodować nudności,
- u chorych wyniszczonych – podawanie małych porcji jedzenia, np. kilka objętości jamy ustnej zamiast obfitych posiłków,
- przezskórną elektryczną stymulację nerwów (TENS), akupresurę (zakładanie opasek) lub akupunkturę, stosowaną w środku części dłoniowej nadgarstka [11],
- masaż stóp [12].

### Zabiegi paliatywne

- Opróżnianie treści żołądka poprzez zgłębnik wprowadzony przez jamę nosową. Podczas zakładania zgłębnika celem wywołania sedacji może zostać podany midazolam.
- Założenie przezskórnej gastrostomii jest zwykle zalecane przy bardzo obfitym wydzielaniu treści żołądkowo-jelitowej, w przebiegu nieoperacyjnej niedrożności jelit, gdy nudności i wymiotów nie udaje się skutecznie złagodzić postępowaniem farmakologicznym. W tych przypadkach w celu odżywiania chorych można wykorzystać wcześniej założoną gastrostomię [13].
- Ewakuacja płynu z jamy otrzewnowej przy nasilonym wodobrzuszu.

- U chorych z niedrożnością jelit, rozważenie wykonania zabiegu chirurgicznego, a w przypadku ucisku lub zamknięcia dróg żółciowych, założenia protezy lub drenażu [14].

### Leczenie farmakologiczne nudności i wymiotów

Podstawowym sposobem leczenia nudności i wymiotów pozostaje farmakoterapia. Istnieje wiele leków, które łagodzą te objawy. Wybór leku przeciwwymiotnego powinien się opierać na ustalonej lub prawdopodobnej przyczynie nudności i wymiotów, a także znajomości mechanizmu działania leku, jego powinowactwa do receptorów, które w danym przypadku włączone są w mechanizm ich wywołania (im wyższe powinowactwo danego leku do receptora, tym większa szansa zahamowania nudności i wymiotów), możliwości wystąpienia niekorzystnych interakcji z innymi podawanymi lekami. Praktycznym przykładem może być często stosowane w praktyce klinicznej równoczesne podawanie tramadolu i metoklopramidu. Metoklopramid hamuje aktywność enzymu 2D6 cytochromu P450, który jest główną drogą metabolizmu tramadolu, co może prowadzić do gorszej analgezji i nasilenia działań niepożądanych tramadolu [15]. Na zwiększone ryzyko takiej interakcji wskazuje opis dwóch młodych chorych z rozpoznaniem nowotworów hematologicznych, u których podczas chemioterapii idarubicyną i dokсорubicyną (metabolizowanych drogą enzymu CYP2D6) po podaniu metoklopramidu wystąpiły ostre reakcje dystoniczne. Objawy ustąpiły po podaniu drogą dożylną biperidenu lub triheksfenidylu i przerwaniu leczenia metoklopramidem. Badania genetyczne DNA wykazały, że pacjenci należą do grupy *poor metabolizers*, czyli osób niemetabolizujących substraty enzymu 2D6 cytochromu P450 [16, 17].

### Leki przeciwwymiotne pierwszego rzutu

Do leków przeciwwymiotnych pierwszego rzutu zalicza się [17]:

- Prokinetyki – podawane przy opóźnieniu opróżniania żołądka, czynnościowej niedrożności jelit, zapaleniu żołądka. Najczęściej stosuje się metoklopramid w dawce 10 mg 3 razy na dobę drogą doustną lub 30–100 mg na dobę drogą podskórną lub dożylną. Lekiem alternatywnym o podobnym mechanizmie działania jest domperidon. Mechanizm działania tej grupy leków polega na zablokowaniu receptorów dopaminowych w chemo-recepcyjnej strefie wyzwalającej (*chemoreceptor trigger zone* – CTZ) i w przewodzie pokarmowym oraz aktywacji receptorów 5-HT<sub>4</sub> w przewodzie pokarmowym. Nowszy lek z tej grupy to tegase-

rod, agonista receptorów 5-HT<sub>4</sub>, którego stosowanie jest ograniczone ze względu na ryzyko wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego [18].

- Leki przeciwwymiotne działające głównie w *area postrema* – stosowane w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych lekami (opioidy), hiperkalcemią, niewydolnością nerek. Najczęściej podawany jest haloperidol w dawce 1–2 mg dwa razy dziennie doustnie lub 5–10 mg na dobę (podskórnie); działanie ośrodkowe, choć w mniejszym stopniu, wywiera także metoklopramid. Leki te działają, blokując receptory D<sub>2</sub> w CTZ.
- Leki przeciwwymiotne działające na ośrodek wymiotny – stosowane są w mechanicznej niedrożności jelit, wzmożonym ciśnieniu śródczaszkowym, chorobie lokomocyjnej: dimenhydrynat 50 mg 3 razy na dobę doustnie lub 25–100 mg na dobę drogą podskórną, alternatywnie prometazyna w dawce 2–3 razy na dobę 25–50 mg doustnie lub 25–100 mg na dobę drogą podskórną. Leki te wykazują również działanie na narząd przedsionkowy. Dimenhydrynat blokuje receptory histaminowe i muskarynowe, prometazyna wykazuje ponadto działanie przeciwdopaminowe, a więc działa także na CTZ.

Niezalecane jest jednoczesne podawanie prokinetyków i leków o działaniu antycholinergicznym, ponieważ leki antycholinergiczne (pochodne hioscyny, dimenhydrynat i prometazyna) blokują działanie prokinetyczne. Niewskazane jest równoczesne podawanie leków o podobnym mechanizmie działania (np. dimenhydrynat z prometazyną, haloperidol z lewomepromazyną), z powodu możliwego nasilenia objawów niepożądanych.

### Leki przeciwwymiotne drugiego rzutu

Jeżeli leki pierwszego rzutu są nieskuteczne, zaleca się dodanie lub zastąpienie ich lekiem przeciwwymiotnym drugiego rzutu [4]. W leczeniu nudności i wymiotów, które nie ustępują po podawaniu leku pierwszego rzutu, stosowana jest zwykle lewomepromazyna. Do leków drugiego rzutu zalicza się także glikokortykosteroidy, które zazwyczaj dodaje się do stosowanych leków przeciwwymiotnych. Zwykle podaje się deksametazon, najczęściej drogą pozajelitową (podskórnie lub dożylnie), z odrębnej strzykawki. Dawki wynoszą najczęściej 4–16 mg na dobę. Glikokortykoidy wykazują działanie przeciwzapalne, w obrębie ośrodkowego układu nerwowego zmniejszają uwalnianie leu-enkefaliny i kwasu  $\gamma$ -aminomasłowego, zmniejszają także przepuszczalność bariery krew–mózg dla substancji emetogennych. Oprócz przewlekłych nudności i wymiotów, deksametazon dodawany jest do innych leków przeciwwymiotnych, w schematach leczenia nudności

i wymiotów wywołanych wysoce emetogenną chemioterapią, co poprawia skuteczność leczenia przeciwwymiotnego.

Lewomepromazyna może zastąpić nawet kilka innych leków przeciwwymiotnych. Niekiedy niezbędne jest równoczesne podawanie deksametazonu i lewomepromazyny. Do leków drugiego rzutu zalicza się także pochodne hioscyny, klasyfikowane jako element leczenia wspomagającego, zwłaszcza u chorych z objawami niedrożności mechanicznej jelit. W leczeniu nudności i wymiotów stosuje się również inne pochodne fenotiazyny, takie jak chlorpromazynę, prochlorperazynę i tietylperazynę.

Nowszym lekiem jest atypowy neuroleptyk – olanzapina, która, podobnie jak lewomepromazyna, ma bardzo szerokie spektrum działania przeciwwymiotnego. Lek wykazuje powinowactwo do receptorów serotoninowych 5HT<sub>2A/2C</sub>, 5HT<sub>3</sub>, 5HT<sub>6</sub>, dopaminowych D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>, muskarynowych i histaminowych H<sub>1</sub>. Dawka dobową olanzapiny wynosi zwykle 5–20 mg, u starszych chorych, przy niewydolności nerek lub wątroby, dawka początkowa to 5 mg na dobę. Wadą jest brak w Polsce postaci leku do podawania drogą pozajelitową [19].

### Inne leki stosowane w leczeniu nudności i wymiotów

Do tej grupy leków zalicza się antagonistów receptorów serotoninowych, które podaje się najczęściej w przypadku nudności i wymiotów wywołanych cytostatykami, zwłaszcza wysoce emetogennymi [20]. Leki te blokują efekty wywołane wpływem nadmiaru 5-HT (serotoniny) na włókna nerwu błędnego i wykazują skuteczność, kiedy nadmierne ilości serotoniny uwalniane są z komórek enterochromatofilnych jelit i płytek krwi oraz przy uszkodzeniu śluzówki jelit wywołanych chemioterapią lub radioterapią, rozdęciem jelit albo niewydolnością nerek [21]. Antagoniści receptorów 5-HT<sub>3</sub> łagodzą nudności i wymioty wywołane urazami głowy i radioterapią mózgowia. W Polsce najczęściej stosowany jest ondansetron. Do innych leków z tej grupy należą tropisetron, granisetron i dolasetron. Nowszym lekiem jest palonosetron, który charakteryzuje wysokie powinowactwo do receptorów 5-HT<sub>3</sub> i długi okres półtrwania (ok. 40 godz.). Tolerancja leczenia palonosetronem jest bardzo dobra i pozwala na uzyskanie lepszych wyników, zwłaszcza u chorych z tzw. przetrwałymi nudnościami i wymiotami, które występują przez okres do kilku dni od podania wysoce emetogennych schematów chemioterapii [22].

Do nowszej grupy leków należą leki blokujące receptory NK<sub>1</sub> (aprepitant, wofopitant, kasopitant, fosaprepitant). Kanabinoidy stosowane są w leczeniu nudności i wymiotów wywołanych chemioterapią

opornych na leczenie, u chorych na AIDS, u dzieci i młodych dorosłych. Najczęściej podaje się nabilon, zwykle 2 razy na dobę 1–2 mg, jednak preparaty z grupy kanabinoidów dotychczas w Polsce nie są dostępne. Najczęstsze objawy niepożądane to senność, zaburzenia nastroju i funkcji poznawczych. Działanie przeciwwymiotne u chorych z nudnościami i wymiotami po zabiegach chirurgicznych i wywołanych cytostatykami wykazuje propofol, poprzez działanie na CTZ i ośrodek wymiotny. Lek ten wykazuje działanie sedacyjne i przeciwswiądowe. Stosowany jest u chorych z nudnościami i wymiotami opornymi na inne leki przeciwwymiotne.

Oktreotydz to analog somatostatyny o 30 razy dłuższym okresie półtrwania (1,5 godz.) od związku macierzystego. Czas działania leku wynosi ok. 6 godz. Lek może być podawany drogą dożylną i podskórną (biodostępność wynosi ok. 100%) [23]. Może być mieszany w jednej strzykawce z morfiną, metoklopramidem, haloperidolem, lewomepromazyną, midazolamem, hydrobromkiem hioscyny. Jest dobrze tolerowany. Powoduje normalizację czynności perystaltycznej jelit, zwiększa wchłanianie wody i elektrolitów z jelit, hamuje sekrecję soków trawiennych do przewodu pokarmowego, przez co zmniejsza rozciąganie jelit i hamuje nudności i wymioty. Najczęściej lek ten jest stosowany w mechanicznej niedrożności jelit, przy braku efektu tradycyjnego leczenia (haloperidol podawany z pochodnymi hioscyny), w dawkach 0,05–0,1 mg podawanych 3 razy dziennie, w sposób frakcjonowany lub w ciągłym wlewie, zwykle w dawce do 0,6 mg na dobę; niekiedy dawki dobowe są wyższe i wynoszą do 2,4 mg. Preparat oktreotydu o długotrwałym uwalnianiu podawany jest raz w miesiącu,

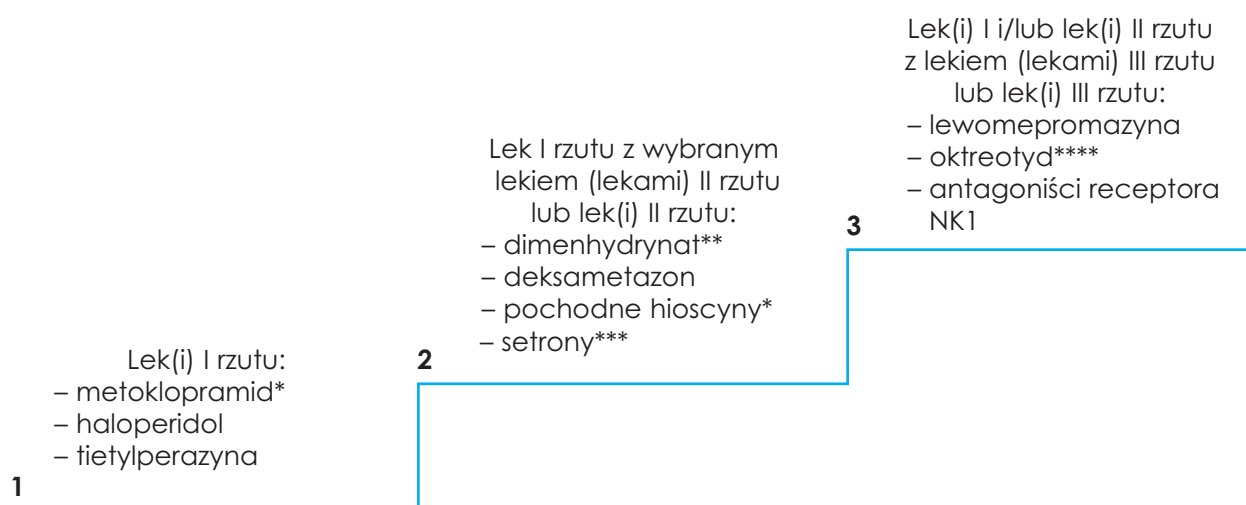
u chorych z objawami nieoperacyjnej niedrożności jelit. Istotnym problemem pozostaje wysoki koszt terapii oktreotydem [24].

Benzodwuzepiny, choć nie wykazują bezpośredniego efektu hamującego nudności i wymiotów, stosowane są w leczeniu tych objawów podczas chemioterapii, zwłaszcza wysoce emetogenicznej, u chorych z tzw. wymiotami poprzedzającymi, które pojawiają się przed podaniem cytostatyków, pod wpływem lęku [25].

Proponowany schemat stosowania poszczególnych leków przeciwwymiotnych przedstawiono na ryc. 1.

### Kompatybilność leków przeciwwymiotnych

Do leków, które najczęściej mieszane są w jednej strzykawce do podawania drogą podskórną, należą morfina lub tramadol z metoklopramidem, haloperidolem, lewomepromazyną, dimenhydrinatem, prometazyną, midazolamem, niekiedy także z ketaminą. Badania analityczne i doświadczenie kliniczne wskazują, że leki te są ze sobą kompatybilne [26]. Przeprowadzone w Polsce badania analityczne potwierdziły kompatybilność i trwałość dwuskładnikowych mieszanin roztworów tramadolu i haloperidolu, butylobromku hioscyny, bromowodorku hioscyny, midazolamu, metoklopramidu [27]. Badania mieszanin morfiny lub tramadolu z powyższymi lekami – oprócz bromowodorku hioscyny – przeprowadzone w Hiszpanii potwierdziły kompatybilność mieszanin, oprócz tych zawierających deksametazon [28].



\*Niezalecane kojarzenie prokinetyków z lekami przeciwcholinergicznymi

\*\*Alternatywnym lekiem jest prometazyna

\*\*\*Ondansetron, tropisetron, granisetron, palonosetron

\*\*\*\*Zalecany u chorych z niedrożnością jelit, przy braku efektu innych leków przeciwwymiotnych

Ryc. 1. Trójstopniowa drabina leczenia przewlekłych nudności i wymiotów u chorych w medycynie paliatywnej

## NUDNOŚCI I WYMIOTY U CHORYCH Z NIEDROŻNOŚCIĄ JELIT

Leczenie nudności i wymiotów u chorych na nowotwory, w przebiegu nieoperacyjnej niedrożności jelit, stanowi trudny problem terapeutyczny. Postępowanie zależy od rodzaju niedrożności: czynnościowej bądź mechanicznej. W pierwszym przypadku uzasadnione jest stosowanie leków prokinetycznych (najczęściej metoklopramidu), co poprawia czynność jelit, często w połączeniu z dekstametazonem. Takie postępowanie może być również stosowane u chorych z niedrożnością mechaniczną częściową (przepuszczającą), przy braku bólu kolkowego, co jest zalecane przez autorów włoskich [29]. W przypadku całkowitej niedrożności mechanicznej należy każdorazowo rozważyć leczenie operacyjne. U wielu chorych z różnych przyczyn zabieg nie jest możliwy do wykonania. Decyzja o podjęciu leczenia operacyjnego powinna się opierać na wnikliwej ocenie klinicznej stanu chorego. Istotne są także preferencje i stan ogólny chorego. Pacjenci w złym stanie ogólnym (ECOG 4, Karnofsky  $\leq$  40%), z prognozowanym czasem przeżycia poniżej 2 miesięcy i masywnym rozsiewem w jamie otrzewnowej najczęściej nie są kwalifikowani do leczenia operacyjnego.

Postępowanie zachowawcze polega na kojarzeniu leków przeciwwymiotnych z działającymi rozkurczowo na mięśniówkę gładką jelit [30]. Najczęściej niezbędne jest również podawanie analgetyków opioidowych z powodu dolegliwości bólowych. Oczywiście jest podawanie leków drogą pozajelitową (najczęściej podskórną, rzadziej dożylną). Najczęściej stosuje się nawadnianie, celem wyrównywania zaburzeń elektrolitowych, jednak płyny podaje się w ograniczonej ilości, zwykle do 1000 ml na dobę. Niekiedy złagodzenie objawów następuje po wykonaniu wlewu doodbytniczego, które należy poprzedzić ręcznym badaniem odbytnicy. Najczęściej stosowanym schematem leczenia przeciwwymiotnego jest kojarzenie haloperidolu z pochodnymi hioscyny, zwykle butylobromkiem hioscyny [4, 7, 13]. Innymi lekami, które mogą poprawić skuteczność leczenia, są glikokortykoidy, dimenhydrinat, prometazyna i lewomepromazy-na. Przy braku skuteczności wymienionych leków stosuje się również oktreotyd [31]. Według własnych doświadczeń, u chorych z nieoperacyjną niedrożnością jelit w przebiegu zaawansowanej choroby nowotworowej zmniejszenie nasilenia nudności i wymiotów o silnym i umiarkowanym natężeniu do słabych lub całkowite ustąpienie objawów uzyskano u 50–60% leczonych chorych [32]. W nasilonych wymiotach przydatne może być okresowe zastosowanie zgłębnika nosowo-żołądko-

wego; założenie wykonywane jest zwykle w sedacji [13]. Postępowanie to wdraża się rzadko i jeśli trwa dłuższy czas, często stanowi dyskomfort dla chorego i powoduje szereg działań niepożądanych [4]. W ostatnich latach coraz częściej podejmuje się próby stosowania żywienia drogą pozajelitową u chorych z niedrożnością jelit, które prawdopodobnie wydłuża czas przeżycia, jednak wiąże się z licznymi powikłaniami i wysokim kosztem. Być może postępowanie takie poprawia jakość życia chorych, jednak do tej pory nie zostało to jednoznacznie potwierdzone w badaniach klinicznych. Wydaje się, że żywienie pozajelitowe może być stosowane u wybranych chorych, zwłaszcza z lepszym rokowaniem (oczekiwany czas przeżycia powyżej 2–3 miesięcy) [33]. W piśmiennictwie można znaleźć próby odprowadzenia treści żołądkowo-jelitowej w przebiegu niedrożności poprzez zakładanie odbarczającej gastrostomii, jejunostomii lub cekostomii. Do tego celu może być także wykorzystana wcześniej założona gastrostomia odżywcza. Niektórzy pacjenci, pomimo objawów niedrożności, spożywają płyny i pokarm drogą doustną [34].

## PODSUMOWANIE

Podsumowując – leczenie nudności i wymiotów u chorych w opiece paliatywnej pozostaje do tej pory słabo poznany problem. Istotnym utrudnieniem jest często współistnienie kilku przyczyn nudności i wymiotów u chorych z zaawansowanymi schorzeniami przewlekłymi. Leczenie powinno być prowadzone na podstawie ustalonej lub prawdopodobnej przyczyny objawów. Szczególnie trudne jest leczenie chorych z rozpoznaniem niedrożności jelit, u których należy rozważyć wykonanie paliatywnego zabiegu chirurgicznego, przywracającego drożność przewodu pokarmowego. W przypadku braku takiej możliwości pozostaje leczenie bólu, nudności i wymiotów, nawadnianie oraz, u wybranych chorych, rozważenie wprowadzenia żywienia pozajelitowego. Niewątpliwie dalszy postęp w leczeniu nudności i wymiotów będzie zależny od przeprowadzenia kontrolowanych badań klinicznych, dostępu do nowych leków przeciwwymiotnych oraz ustalenia roli postępowania nefarmakologicznego w terapii nudności i wymiotów.

## PIŚMIENNICTWO

1. Mannix KA. Palliation of nausea and vomiting. W: Doyle D, Hanks G, Calman K (red.). Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford University Press, Oxford 2004; 459-468.
2. Ripamonti C, Bruera E. Chronic nausea and vomiting. W: Ripamonti C, Bruera E (red.). Gastrointestinal Symptoms

- in Advanced Cancer Patients. Oxford University Press, Oxford 2002; 169-192.
3. Woźniak SP, Harasimiuk-Woźniak D, Leppert W 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; 109.
  4. Leppert W, Łuczak J. Leczenie nudności i wymiotów w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Współcz Onkol* 2003; 7: 504-527.
  5. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol Rep* 2009; 61: 978-992.
  6. Rauers NI, Stüber F, Lee E-H i wsp. Antagonistic effects of ondansetron and tramadol? A randomized, placebo and active drug controlled study. *J Pain* 2010; 11: 1274-1281.
  7. Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S i wsp. Anti-emetics. W: Twycross R, Wilcock A, Charlesworth S, Dickman A. *Palliative Care Formulary*. Second Edition. Radcliffe Medical Press, Oxford 2002; 106-120.
  8. Laugsand EA, Kaasa S, Klepstad P. Management of opioid-induced nausea and vomiting in cancer patients: systematic review and evidence-based recommendations. *Palliat Med* 2011; 25: 442-453.
  9. Majkowicz M, Czuszyńska Z, Leppert W i wsp. Praktyczne wykorzystanie skali ESAS (Edmonton Symptom Assessment System) w opiece paliatywnej. *Nowotwory* 1998; 48: 847-857.
  10. Leppert W, Łuczak J. Nudności i wymioty w zaawansowanej chorobie nowotworowej – zasady postępowania. *Przew Lek* 2000; 1: 31-41.
  11. Vickers AJ. Can acupuncture have specific effects on health? A systematic review of acupuncture antiemesis trials. *J R Soc Med* 1996; 89: 303-311.
  12. Glearish L, Lamasney A, Whiteman B. Foot massage: a nursing intervention to modify the distressing symptoms of pain and nausea in patients hospitalized with cancer. *Cancer Nurs* 2000; 23: 237-243.
  13. Benítez-Rosario MA, Salinas-Martín A, Martínez-Castillo LP i wsp. Intermittent Nasogastric Drainage Under Sedation for Unresponsive Vomiting in Terminal Bowel Obstruction. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 4-5.
  14. Leppert W, Kozikowska J, Łuczak J i wsp. Objawy ze strony układu pokarmowego u chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową. *Nowa Med* 2000; 7: 18-39.
  15. Desta Z, Wu GM, Morocho AM i wsp. The gastroprokinetic and antiemetic drug metoclopramide is a substrate and inhibitor of cytochrome P450 2D6. *Drug Metabol Dis* 2002; 30: 336-343.
  16. Van der Padt A, van Schaik RHN, Sommeveld P. Acute dystonic reaction to metoclopramide in patients carrying homozygous cytochrome P450 2D6 genetic polymorphism. *Neth J Med* 2006; 64: 160-162.
  17. Twycross R, Back I. Nausea and vomiting in advanced cancer. *Eur J Palliat Care* 1998; 5: 39-45.
  18. Al-Judaibi B, Chande N, Gregor J. Safety and efficacy of tegaserod therapy in patients with irritable bowel syndrome or chronic constipation. *Can J Clin Pharmacol* 2010; 17: 194-200.
  19. Navari RM, Einhorn LA, Passik SD i wsp. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A Hoosier Oncology Group study. *Support Care Cancer* 2005; 13: 529-534.
  20. Gregory RE, Ettinger DS. 5HT<sub>3</sub> Receptor Antagonists for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Drugs* 1998; 55: 173-189.
  21. Saito M, Aogi K, Sekine I i wsp. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during therapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 115-124.
  22. Feyer P, Jordan K. Update and new trends in antiemetic therapy: the continuing need for novel therapies. *Ann Oncol* 2011; 22: 30-38.
  23. Mercadante S. The Role of Octreotide in Palliative Care. *J Pain Symptom Manage* 1994; 9: 406-411.
  24. Matulonis UA, Seiden MV, Roche M i wsp. Long-acting octreotide for the treatment and symptomatic relief of bowel obstruction in advanced ovarian cancer. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30: 563-569.
  25. Aapro MS, Molassiotis A, Olver I. Anticipatory nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2005; 13: 117-121.
  26. Dickman A, Schneider J, Varga J. Compatibility data tables. W: Dickman A, Schneider J, Varga J. *The Syringe Driver – Continuous subcutaneous infusions in palliative care*. Oxford University Press, Oxford 2005; 117-318.
  27. Płotkowiak Z, Popielarz-Brzezińska M, Andrzejewska J i wsp. Badania analityczne chlorowodoru tramadolu i jego mieszanin z lekami wspomagającymi. *Biul Inst Lek* 1996; 40: 3-8.
  28. Negro S, Azuara ML, Sánchez Y i wsp. 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.
  29. Mercadante S, Ferrera P, Villari P i wsp. Aggressive Pharmacological Treatment for Reversing Malignant Bowel Obstruction. *J Pain Symptom Manage* 2004; 28: 412-416.
  30. Baines M, Oliver DJ, Carter RL. Medical management of intestinal obstruction in patients with advanced malignant disease: a clinical and pathological study. *Lancet* 1985; 2: 990-993.
  31. Ripamonti C, Twycross R, Baines M i wsp. Clinical – practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. *Support Care Cancer* 2001; 9: 223-233.
  32. Ripamonti CI, Easson AM, Gerdes H. Management of malignant bowel obstruction. *Eur J Cancer* 2008; 44: 1105-1115.
  33. Leppert W, Woźniak S, Łuczak J. Zastosowanie trójstopniowej drabiny leczenia nudności i wymiotów w zaawansowanej chorobie nowotworowej. *Twój Mag Med* 2005; 5: 19-25.
  34. Leppert W, Swoboda D. Postępowanie u chorych na nowotwory z objawami niedrożności jelit. *Med Paliat* 2010; 2: 177-189.