

Postępowanie wspomagające w onkologii

Redakcja:

Maria Podolak-Dawidziak

Zespół autorski:

*Maria Podolak-Dawidziak, Emilia Filipczyk-Cisarż, Andrzej Kiejna,
Marek Kielbiński, Maciej Krzakowski, Andrzej Kübler,
Kazimierz Kuliczkowski, Donata Urbaniak-Kujda*

Spis treści

Neutropenia	481
Definicja	481
Przyczyny	481
Zakażenia w przebiegu neutropenii	481
Częstość występowania i czynniki ryzyka zakażeń w przebiegu neutropenii	482
Charakterystyka zakażeń w przebiegu neutropenii	482
Postępowanie w zakażeniach lub/i gorączce u chorych z neutropenią	483
Postępowanie w przypadku gorączki neutropenicznej i obecności cewnika żylnego	486
Profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa u chorych z neutropenią	486
Leczenie wspomagające immunoglobulinami	488
Leczenie wspomagające cytokinami hematopoetycznymi	488
Piśmiennictwo	492
Niedokrwistość	493
Definicja	493
Etiologia i patogenezą	493
Diagnostyka	494
Leczenie	495
Ogólne zasady	495
Powikłania przetaczania koncentratu krwinek czerwonych	497
Zastosowanie erytropoetyny (EPO)	497
Piśmiennictwo	499
Skaza krwotoczna małopłytkowa	499
Definicja	499
Patogeneza	500
Objawy	500
Diagnostyka	500
Leczenie	501
Transfuzje płytkowe	501
Cytokiny płytkotwórcze	502
Piśmiennictwo	502
Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią	503
Definicje	503
Patogeneza	503
Czynniki warunkujące stopień nasilenia nudności i wymiotów	504

Zasady postępowania (zapobieganie i leczenie)	506
Ogólne zasady	506
Leki przeciwwymiotne	506
Nudności i wymioty typu wczesnego	508
Nudności i wymioty typu późnego	508
Nudności i wymioty w związku z radioterapią	509
Piśmiennictwo	509
Wyniszczenie nowotworowe	510
Definicja	510
Patogeneza	510
Obraz kliniczny	511
Ocena stanu odżywienia	511
Leczenie żywieniowe	511
Żywnienie doustne	512
Żywnienie przez zgłębnik	513
Gastrostomia	513
Jejunostomia	513
Żywnienie pozajelitowe	514
Piśmiennictwo	515
Leki cytoprotekcyjne	516
Definicja	516
Deksrazoksan	517
Folinian wapnia	518
Piśmiennictwo	519
Problemy psychiczne chorych na nowotwory	519
Zespół niepokoju	520
Depresja	521
Chorzy na nowotwory a samobójstwo	523
Piśmiennictwo	523

Neutropenia

Marek Kiełbiński, Kazimierz Kuliczkowski, Maria Podolak-Dawidziak, Maciej Krzakowski

Definicja

Neutropenia polega na zmniejszeniu liczby granulocytów obojętnochłonnych we krwi poniżej $1600/\mu\text{l}$, natomiast w razie stwierdzenia bezwzględnej liczby granulocytów poniżej $500/\mu\text{l}$ rozpoznajemy agranulocytozę.

Przyczyny

Neutropenia może być spowodowana zmniejszonym wytwarzaniem, zwiększonym niszczeniem lub zaburzoną dystrybucją dojrzałych granulocytów.

Wrodzone neutropenie (np. zespół Kostmana, Schwachmana-Diamonda, cykliczna neutropenia) występują głównie u dzieci.

U dorosłych najczęstszymi przyczynami neutropenii są:

1. Zmniejszone wytwarzanie granulocytów:

- w przebiegu pierwotnej aplazji szpiku,
- w następstwie nowotworowego naciekania szpiku (nowotwory krwi, guzy lite),
- w wyniku toksycznego uszkodzenia szpiku polekowego (m.in. po chemioterapii), promiennego (w przebiegu radioterapii) lub poinfekcyjnego (zakażenia wirusowe, bakteryjne, grzybicze).

2. Nieefektywna granulopoeza:

- w zespołach mielodysplastycznych,
- w przebiegu niedokrwistości z niedoboru witaminy B₁₂ lub /i kwasu foliowego,
- w wyniku przewlekłego zatrucia metalami ciężkimi lub alkoholem.

3. Zwiększone niszczenie granulocytów:

- w przebiegu hipersplenizmu,
- pochodzenia immunologicznego (przeciwciała przeciwko granulocytom lub ich prekursorom),
- towarzyszące przewlekłym chorobom tkanki łącznej (toczeń rumieniowaty trzewny, zespół Felty'ego).

4. Zmieniona dystrybucja (pseudoneutropenia).

Zakażenia w przebiegu neutropenii

Neutropenia predysponuje do zakażeń, które w wypadku agranulocytozy mogą szybko postępować i stanowić zagrożenie dla życia. Głębokie neutropenie występują częściej w chorobach nowotworowych układu krwiotwórczego niż w przebiegu nowotworów litych.

Określone postępowanie należy wdrożyć w przypadku pojawienia się u chorego z neutropenią lub agranulocytozą pojedynczego epizodu wzrostu ciepłoty ciała powyżej

38°C (gorączka neutropeniczna) lub w przypadku klinicznie jawnego zakażenia niezależnie od gorączki.

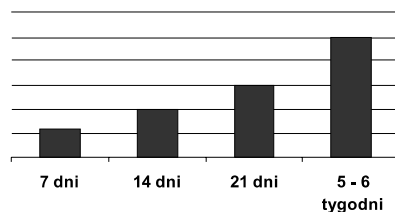
Częstość występowania i czynniki ryzyka zakażeń w przebiegu neutropenii

Zakażenia są przyczyną zgonów u 30-40% chorych w okresie agranulocytozy po intensywnej chemioterapii. Ryzyko zakażeń wzrasta odwrotnie proporcjonalnie do stopnia obniżenia liczby granulocytów (poważne zakażenia i bakteriemia przy obniżeniu liczby granulocytów $< 100/\mu\text{l}$) i wprost proporcjonalnie do wydłużenia czasu trwania neutropenii, co ilustruje przedstawiona zależność czasu trwania neutropenii i prawdopodobieństwa rozwoju zakażenia:

- do 7 dni – około 23 % chorych,
- po 14 dniach – około 40 % chorych,
- po 21 dniach – około 60 % chorych,
- po 5-6 tygodniach – niemal 100 % chorych.

Do czynników ryzyka wystąpienia zakażeń należą:

- neutropenia,
- obniżone stężenia immunoglobulin,
- zmniejszone wytwarzanie cytokin,
- obniżona odporność typu komórkowego,
- zapalenie błon śluzowych jamy ustnej i przewodu pokarmowego z współistniejącymi owrzodzeniami,
- leczenie kortykosteroidami,
- obecność cewników żylnych,
- żywienie pozajelitowe (emulsje olejowe).



Charakterystyka zakażeń w przebiegu neutropenii

Większość zakażeń u chorych z neutropenią jest wywołana przez drobnoustroje stanowiące florę endogenną, w tym najczęściej z przewodu pokarmowego. Częstą przyczyną jest oporna na antybiotyki szpitalna flora Gram-ujemna, aczkolwiek zakażenia wywołane przez patogeny Gram-ujemne stanowią obecnie mniejszość. Najczęstszymi patogenami wśród bakterii Gram-dodatnich identyfikowanych pierwotnie u chorych z zakażeniami w trakcie neutropenii są: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans* i *Enterococcus*. Z kolei, wśród bakterii Gram-ujemnych dominują zakażenia wywołane przez *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* i *Pseudomonas aeruginosa*. Przyczyną wtórnych zakażeń może być o wiele liczniejsza grupa patogenów (w tym również wirusy, grzyby i drożdże).

Jedynie w około 1/3 przypadków gorączka w okresie neutropenii jest udokumentowana mikrobiologicznie (identyfikacja mikrobiologiczna w innych stanach wynosi odpowiednio: posocznica – 25%, ogniskowe zakażenia bakteryjne – 5%, zakażenia wirusowe – 1%, zakażenia grzybicze – 2%).

W około 25% przypadków zakażenie rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych, natomiast około 40% stanowi tzw. gorączka nieznanego pochodzenia (ang. *febrile of unknown origin; FUO*).

Przyczyną gorączki u chorych z neutropenią mogą być:

- zakażenia udokumentowane mikrobiologicznie z objawami klinicznymi oraz dodatnimi posiewami mikrobiologicznymi z krwi lub/i ogniska zakażenia,
- bakteriemie (dodatnie posiewy z krwi oraz brak ogniska zakażenia),

- zakażenia udokumentowane klinicznie z ujemnymi wynikami badań mikrobiologicznych,
- gorączka nieznanego pochodzenia (bez klinicznych cech zakażenia oraz z ujemnymi posiewami).

Postępowanie w zakażeniach lub/i gorączce u chorych z neutropenią

W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej lub klinicznie jawnego zakażenia konieczne jest:

- 1) przeprowadzenie diagnostyki w celu identyfikacji przyczyny i umiejscowienia zakażenia oraz oceny ryzyka wystąpienia powikłań,
- 2) zapewnienie odpowiednich warunków higienicznych,
- 3) prowadzenie w wybranych sytuacjach dekontaminacji przewodu pokarmowego,
- 4) w zależności od rodzaju i stopnia nasilenia zakażenia zastosowanie empirycznej antybiotykoterapii (Ryciny 1, 2 i 3).

Ad 1.

Wstępna diagnostyka obejmuje bezwzględnie:

- wywiad (z uwzględnieniem wcześniejszej antybiotykoterapii oraz zakażeń w otoczeniu),
- pełne badanie przedmiotowe ze zwróceniem szczególnej uwagi na okolice i narządy stanowiące często umiejscowienie zakażeń w trakcie neutropenii (m.in. układ pokarmowy, skóra, płuca, zatoki oboczne, uszy, okolice wkłuc i instalacji cewników naczyniowych),
- badanie morfologii krwi z rozmazem,
- badanie wskaźników czynności nerek i wątroby,
- badanie moczu,
- posiew krwi,
- posiewy materiału pobranego z okolic podejrzanych o zakażenie (wykonywanie rutynowo posiewów materiału z okolic niezmiennych nie jest uzasadnione),
- radiogram klatki piersiowej w przypadku klinicznych podejrzeń zakażenia w płucach.

Ocena ryzyka powikłań zmierza do identyfikacji chorych, którzy z uwagi na niewielkie ryzyko mogą być leczeni poza szpitalem. Według ustaleń Międzynarodowego Stowarzyszenia Leczenia Wspomagającego Nowotworów (ang. *Multinational Association for Supportive Care in Cancer, MASCC*) do grupy chorych niskiego ryzyka zaliczają się chorzy, u których stwierdzono każdy z następujących czynników: przeciwnowotworowe leczenie w warunkach ambulatoryjnych, stabilny stan kliniczny, dobry stan sprawności, prawidłowe wskaźniki czynności nerek i wątroby oraz nieablacyjny charakter chemioterapii z przewidywanym krótkim okresem trwania neutropenii. Chorzy ci mogą być po wstępnej diagnostyce szpitalnej poddawani antybiotykoterapii w warunkach ambulatoryjnych (leczenie antybiotykami o szerokim spektrum podawanymi dożylnie i następnie doustnie lub wyłącznie doustnie). Do grupy wysokiego ryzyka zalicza wystąpienie tylko jednego z następujących czynników: początek gorączki/zakażenia w warunkach szpitalnych, istotne choroby towarzyszące, nowotwór w stanie progresji, stwierdzenie zapalenia płuc, niestabilny stan kliniczny, przeprowadzona chemioterapia w wysokich dawkach z przeszczepem komórek szpiku lub krwi, nieprawidłowe wskaźniki czynności nerek lub/i wątroby oraz przewidywany stan głębokiej (poniżej 100 granulocytów/ μ l) i długotrwałej neutropenii (powyżej 7 dni). Chorzy ci powinni być bezwzględnie leczeni w warunkach szpitalnych antybiotykami podawanymi dożylnie.

Ad 2.

Pacjenci z niewielką neutropenią (bezwzględna liczba granulocytów powyżej 1000/ μ l) nie muszą być hospitalizowani. W warunkach ambulatoryjnych chory powinien przestrzegać reżimu higienicznego w miejscu zamieszkania, a w razie wystąpienia infekcji i gorączki powinien otrzymywać antybiotyki oraz w razie potrzeby leki przeciwgrzybicze doustnie. Z reguły wystarczająca jest monoterapia.

W wypadku agranulocytozy po leczeniu chemo- lub radioterapią, niezależnie od rodzaju nowotworu, konieczny jest znacznie ostrzejszy reżim higieniczny. W ramach działań zmierzających do zapewnienia odpowiednich warunków obowiązują:

- hospitalizacja (w miarę możliwości w jednoosobowym boksie z toaletą),
- ograniczenie odwiedzin,
- zakaz przynoszenia kwiatów do szpitala,
- eliminacja z diety świeżych owoców i warzyw, czarnego pieprzu,
- stosowanie diety zapewniającej regularne wypróżnienia i bogatej w błonnik w celu zmniejszenia ryzyka zapaleń w związku z guzkami krwawnicowymi i ropniami okołodbytniczymi,
- rygorystyczne przestrzeganie zasad higieny osobistej przez chorego (mycie rąk, toaleta całego ciała – szczególnie śluzówek jamy ustnej, okolicy okołodbytniczej i skóry) i personel szpitala.

Ad 3.

Nie udowodniono celowości profilaktycznego systemowego stosowania antybiotyków w celu zapobiegania występowaniu zakażeń. Natomiast w wypadku intensywnej chemioterapii, szczególnie trwającej kilka dni, korzystny efekt profilaktyczny odgrywa tzw. dekontaminacja przewodu pokarmowego. Zapobiega ona infestacji drobnoustrojami jelitowymi w czasie i po chemioterapii, w czasie znacznego zmniejszenia oporności miejscowej błon śluzowych. Dekontaminację prowadzi się łatwo wchłaniającymi się doustnymi antybiotykami i lekami przeciwgrzybiczymi. Zapobieganie rozwojowi zakażeń grzybiczych przeprowadza się jedynie wówczas, gdy hodzi o przewodu pokarmowego wrażliwe na flukonazol szczepy *Candida* lub reagujące na itraconazol/amfoterycynę szczepy z rodzaju *Aspergillus* (Rycina 4).

Ad 4.

Empiryczna antybiotykoterapia powinna być prowadzona według następujących zasad (Ryciny 1, 2 i 3):

- początek leczenia przed uzyskaniem wyniku badań mikrobiologicznych ze względu na zbyt długi czas do izolacji drobnoustrojów i wykonania antybiogramu oraz z uwagi na niedostateczną swoistość i czułość badań mikrobiologicznych (zakażenie może się gwałtownie rozwinąć i doprowadzić do zgonu),
- dobór antybiotyków zależnie od czasu trwania i głębokości neutropenii oraz objawów klinicznych i laboratoryjnych z uwzględnieniem charakterystyki mikrobiologicznej ośrodka (szpitala lub oddziału – konieczność okresowej kontroli sytuacji mikrobiologicznej) i wcześniejszego leczenia antybiotykami,
- w wypadku infekcji o łagodnym przebiegu i dobrego stanu klinicznego wystarczająca jest monoterapia antybiotykem dożylnym zgodnym z antybiogramem,
- stosowanie 2 lub 3 antybiotyków z lub bez antybiotyku glikopeptydowego (np. wankomycyna), gdy bezwzględna liczba granulocytów jest mniejsza od 100 / μ l i stan pacjenta zagraża rozwinięciem ciężkiej infekcji lub sepsy.

Zakończenie empirycznej antybiotykoterapii (wyznaczone przez ustępowanie gorączki, poprawę stanu klinicznego i wzrost liczby granulocytów) powinno mieć miejsce w następujących sytuacjach (Rycina 5):

- ustąpienie gorączki i wzrost bezwzględnej liczby granulocytów powyżej $500/\mu\text{l}$ → po 4-5 dniach od momentu obniżenia się gorączki poniżej 38°C ,
- ustąpienie gorączki i przedłużająca się neutropenia przy stabilnym klinicznym stanie chorego → po 14 dniach leczenia (w przypadku niestabilnego stanu klinicznego lub utrzymywania się objawów zapalenia śluzówek należy kontynuować leczenie do czasu ustąpienia neutropenii).

Gorączka utrzymująca się powyżej 6 dni w przypadku przedłużającej się neutropenii stanowi wskazanie do włączenia amfoterycyny B (leczenie w wypadku dobrej tolerancji powinno trwać przynajmniej 10 dni lub dłużej przy potwierdzeniu obecności flory grzybiczej wrażliwej na ten lek; już po 3 dobach utrzymującej się wysokiej gorączki należy rozważyć usunięcie cewnika naczyniowego, a po 5-7 dobach nieskutecznej antybiotykoterapii oraz utrzymywaniu się gorączki w czasie stosowania amfoterycyny, wskazane jest poszerzenie diagnostyki i w wypadkach uzasadnionych dołączenie leczenia przeciwwirusowego lub tuberkulostatycznego.

Utrzymywanie się gorączki po ustąpieniu neutropenii może wskazywać na układową grzybicę lub nieinfekcyjne przyczyny gorączki i wymaga ponownego poszukiwania przyczyn gorączki.

Uwagi:

- ciężki stan z głęboką neutropenią i objawami zapalenia błon śluzowych lub posocznicą stanowią wskazanie do skojarzenia 2 lub 3 szerokok zakresowych antybiotyków oraz począwszy od drugiej lub najpóźniej trzeciej doby podawania leku przeciwgrzybiczego dożylnie,
- dodanie antybiotyku glikopeptydowego do wstępnego programu leczenia empirycznego w przypadku utrzymywania się gorączki neutropenicznej powinno dotyczyć jedynie chorych z grupy wysokiego ryzyka (nacieki w płucach, wstrząs septyczny, udokumentowane zakażenie patogenami Gram-dodatnimi w przebiegu zakażenia okołocewnikowego) lub w razie identyfikacji szczepów opornych na zastosowane wstępnie antybiotyki (ograniczenia stosowania antybiotyków glikopeptydowych związane są ze wzrostem liczby wankomycyno-opornych szczepów *Staphylococcus aureus*),
- skojarzone leczenie antybiotykami o szerokim spektrum powinno być naprzemienne (należy unikać podawania o tej samej godzinie dwóch antybiotyków),
- w przypadku wstrząsu septycznego konieczne jest leczenie przeciwwstrząsowe (metyloprednizolon, glukagon, aminy katecholowe) oprócz leczenia antybiotykami i lekami przeciwgrzybiczymi oraz należy rozważyć włączenie hematopoetycznych czynników krwiotwórczych i bezwzględnie należy monitorować podstawowe wskaźniki życiowe (ciśnienie tętnicze, czynność serca, diureza, ośrodkowe ciśnienie żyłne),
- przy stosowaniu wysokodawkowanej chemioterapii (szczególnie z podawaniem antracyklin, wysokich dawek cytarabiny oraz metotreksatu) wskazane jest z powodu zagrożenia rozlanym zapaleniem błon śluzowych rozważenie zastosowania dekontaminacji przewodu pokarmowego oraz miejscowej toalety śluzówek jamy ustnej już na 1-2 dni przed rozpoczęciem chemioterapii,
- przy stosowaniu amfoterycyny B należy wykonać próbę uczuleniową, stopniowo zwiększać dawkę leku do dawki terapeutycznej, leczenie prowadzić przynajmniej przez 10 dni oraz kontrolować wskaźniki czynności wątroby i nerek z uzupełnianiem elektrolitów (głównie potasu),

- w wypadku oporności na leczenie należy rozważyć inne przyczyny gorączki oraz możliwość infekcji wirusowej lub grzybiczej, co wymaga osobnego postępowania diagnostycznego i terapeutycznego,
- w przypadku nawrotu gorączki konieczne jest wykonanie ponownych posiewów bakteriologicznych i grzybiczych i modyfikacja postępowania w zależności od ich wyników oraz usunięcie cewników żylnych, cewnika z pęcherza moczowego i innych ciał obcych (wenflony itp.),
- przy stosowaniu antybiotyków wydalanych przez nerki, należy pamiętać o redukcji dawki w zależności od stanu wydolności nerek.

Postępowanie w przypadku gorączki neutropenicznej i obecności cewnika żylnego

W przypadku gorączki neutropenicznej u chorych z zainstalowanym cewnikiem naczyniowym obowiązują następujące zasady:

- w trakcie antybiotykoterapii u większości chorych z neutropenią można utrzymać cewnik, (nawet w wypadku gorączki i bakteriemii),
- często udaje się opanować gorączkę stosując antybiotyki pozajelitowo przez cewnik, bez konieczności jego usuwania z wyjątkiem zakażenia podskórnego tunelu, przez który wprowadzono cewnik,
- cewnik należy bezwzględnie usunąć w przypadku stwierdzenia w posiewach następujących drobnoustrojów: *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Candida*, *Acinetobacter*, *Staphylococcus*,
- w przypadku gorączki powyżej 38°C stosujemy w pierwszym rzucie leczenia piperacylinę/tazobaktam z aminoglikozydem niezależnie od bezwzględnej liczby granulocytów oraz wykonujemy posiew krwi,
- po 48 godzinach oceniamy stan chorego: utrzymywanie się gorączki i ujemny wynik posiewu krwi wymaga zastosowania drugiego rzutu leczenia jak w gorączce nieznanego pochodzenia przez następne 2 doby, a w wypadku pogarszania się stanu chorego mimo ujemnych wyników posiewów należy usunąć cewnik i wykonać posiew z końcówki wkłucia oraz stosować wymienione wyżej leki przez następne 2 doby (w przypadku braku odpowiedzi włączyć wankomycynę lub teikoplaninę),
- w przypadku dodatniego wyniku posiewu krwi po 48 godzinach usuwamy cewnik, wykonujemy posiew z końcówki wkłucia i włączamy przy identyfikacji patogenu Gram-dodatniego wankomycynę lub teikoplaninę, a przy florze Gram-ujemnej cefalosporynę III generacji lub antybiotyk według antybiogramu,
- dalsze postępowanie modyfikujemy w zależności od stanu chorego (analiza czynników ryzyka posocznicy) i wyników badań bakteriologicznych; w wypadku przedłużającej się agranulocytozy należy rozważyć zastosowanie hematopoetycznych cytokin krwiotwórczych (G-CSF).

Profilaktyka przeciwdrobnoustrojowa u chorych z neutropenią

W przypadku stosowania programów chemioterapii z wysokimi dawkami antracyklin, cytarabiny i metotreksatu (wysokie ryzyko wystąpienia głębokiej neutropenii oraz zapalenia błon śluzowych) można rozważyć profilaktyczne zastosowanie antybiotyków i leków przeciwrzybiczych (w tym dekontaminacji przewodu pokarmowego). Zapobiega to za-

równowojowi patologicznej flory w jelitach, jak również w okresie obecności zapaleń i owrzodzeń błon śluzowych po wysokodawkowanej chemioterapii zabezpiecza przed wniknięciem bakterii i grzybów do krwi, co może wywołać groźne dla życia posocznice, szczególnie florą Gram-ujemną. Dotyczy to przede wszystkim chemioterapii w nowotworach układu krwiotwórczego, głównie ostrych białaczek. W wypadku leczenia guzów litych dekontaminacja nie jest konieczna.

W przypadku remisji choroby lub/i wyjściowo prawidłowej bezwzględnej liczby granulocytów, dekontaminacja może być mniej intensywna lub w niektórych przypadkach nie należy jej stosować. Do każdego rodzaju dekontaminacji należy rozważyć dołączenie preparatu *Lactobacillus acidophilus* (w dawce 4-6 ampułek na dobę), szczególnie przy równoczesnej antybiotykoterapii dożylniej. Należy także wyeliminować z diety pokarmy mleczne i drażniące śluzówkę jelit oraz stosować leki osłaniające i hamujące wydzielanie kwasu solnego.

Uwagi:

- zastosowanie antybiotyków we wczesnym okresie neutropenii przebiegającym bez gorączki zmniejsza częstość występowania epizodów gorączki oraz zakażeń bez zmniejszenia śmiertelności,
- leczenie profilaktyczne jest bardziej wskazane u chorych z agranulocytozą oraz u chorych z humoralnymi niedoborami odporności,
- antybiotyki i leki przeciwgrzybicze wchłaniane z przewodu pokarmowego są znacznie bardziej skuteczne niż niewchłanialne,
- w profilaktyce należy rozważyć zastosowanie kotrimoksazolu, chinolonów, kolistyny, amfoterycyny (wyjątkowo – flukonazolu, ketakonazolu i neomycyny) z uwzględnieniem ograniczonego działania:
 - a) kotrimoksazolu wobec *Pseudomonas aeruginosa* i *Streptococcus viridans*,
 - b) chinolonów (pefloksacyna, norfloksacyna) wobec bakterii Gram-dodatnich; chinolony nie powinny być stosowane, gdy schematy empirycznej antybiotykoterapii w gorączce nieznanego pochodzenia zawierają w pierwszym rzucie dożylnie preparaty z tej grupy z powodu ryzyka selekcji szczepów opornych (nie należy stosować ich dłużej niż 7-10 dni),
- nie zaleca się rutynowego profilaktycznego stosowania flukonazolu (wyjątek – izolacja szczepów wrażliwych na ten lek w ośrodku o wysokiej częstości grzybic układowych),
- profilaktycznie można zastosować amfoterycynę B w zawiesinie lub tabletkach doustnych bądź do ssania lub itraconazol (oba leki działają na *Aspergillus*, choć ostatni słabo wchłania się z przewodu pokarmowego u chorych w ciężkim stanie),
- leczenie profilaktyczne u chorych z neutropenią, w tym dekontaminacja przewodu pokarmowego, powinno być indywidualizowane i nie jest konieczne w każdym przypadku neutropenii.

Propozycje leczenia dekontaminującego:

– intensywne:

1. kotrimoksazol – 2 x 960 mg (max. do 2 x 1440 mg)
kolistyna – 3 x 1 mln j.m. (max. do 3 x 4 mln j.m.)
amfoterycyna B – w kapsułkach – 2 x 2 kaps. (max. do 2 x 3 kaps.)
w zawiesinie – 3 x dziennie 1 miarka
w tabletkach do ssania – 2-3 x dziennie 1 tabl.
2. kotrimoksazol i kolistyna jak wyżej
ketokonazol – 1 x 200 mg (max. do 2 x 200 mg)

3. neomycyna – 3 x 500 mg (max. do 3 x 2000 mg)
kotrimoksazol i ketokonazol jak wyżej
- mniej intensywne:
 1. norfloksacyna – 2 x 400 mg (max. do 2 x 600 mg)
ketokonazol – 1 x 200 mg (max. do 2 x 200 mg)
 2. pefloksacyna – 2 x 400 mg
ketokonazol jak wyżej

W wypadku wyjściowej neutropenii lub/i wysokodawkowanej chemioterapii dekontaminację należy rozpoczynać 1-2 dni przed chemioterapią i kontynuować do uzyskania bezwzględnej liczby granulocytów powyżej 1500/ μ l. W wypadku mniej agresywnej chemioterapii dekontaminację rozpoczyna się wraz z chemioterapią i kończy po osiągnięciu bezwzględnej granulocytozy powyżej 1500/ μ l.

Leczenie wspomagające immunoglobulinami

Leczenie wspomagające immunoglobulinami ma zastosowanie głównie w nowotworach układu krwiotwórczego, w których *a priori* istnieją humoralne zaburzenia odporności, pogłębiane przez chemo- i radioterapię. Z powodu upośledzenia odporności (z powodu choroby podstawowej lub/i w wyniku leczenia przeciwnowotworowego), chorzy ci nie mogą wytworzyć odpowiedniej ilości przeciwciał. Przy leczeniu guzów litych terapia immunoglobulinami jest rzadko konieczna.

W profilaktyce zakażeń stosuje się całkowite cząsteczki immunoglobuliny G, natomiast w ostrej fazie infekcji o charakterze posocznicy wskazane są preparaty, których cząsteczka pozbawiona jest fragmentu Fc, co umożliwi ich szybszą penetrację do miejsca zakażenia.

W niektórych przypadkach zakażeń wirusowych stosuje się immunoglobuliny otrzymane od hiperimmunizowanych dawców.

Leczenie wspomagające cytokinami hematopoetycznymi

Zmniejszenie liczby komórek szpiku kostnego wskutek rozwoju choroby nowotworowej lub będące niepożądanym skutkiem chemioterapii i/lub radioterapii, ogranicza możliwość przeprowadzenia należnego leczenia (dawki, czasokres) i zmniejsza jego skuteczność.

Lecnicze zastosowanie G-CSF i GM-CSF u chorych z neutropenią jest wskazane, bowiem: pobudza granulopoezę we wrodzonych i nabytych neutropeniach, w niedokrwistości aplastycznych i u niektórych chorych z zespołami mielodysplastycznymi, przyspiesza regenerację granulocytów obojętnochłonnych w neutropenii wywołanej chemioterapią i radioterapią nowotworów, co skraca czas trwania neutropenii, zmniejsza liczbę dni z gorączką oraz zapotrzebowanie na antybiotyki stosowane dożylnie.

Ponadto G-CSF i GM-CSF odgrywają ważną rolę w transplantacjach szpiku, ponieważ zwiększają liczbę komórek prekursorowych komórek krwiotwórczych we krwi obwodowej przed ich pobraniem do autoprzeszczepu w drodze aferezy oraz skracają czas trwania przedłużającej się neutropenii po przeszczepieniu, szczególnie autologicznego, szpiku kostnego.

Profilaktyczne zastosowanie czynników wzrostu według zaleceń Amerykańskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej jest uzasadnione w określonych sytuacjach klinicznych:

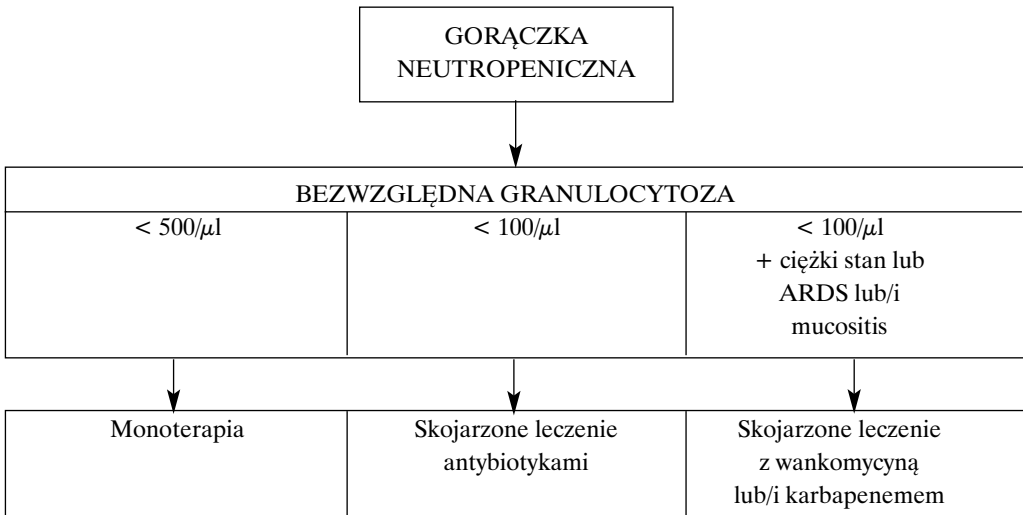
- profilaktyka pierwotna u chorych z głęboką neutropenią (bezwzględna liczna neutrofilii poniżej $500/\mu\text{l}$) przed wystąpieniem objawów klinicznych i zmian w badaniach laboratoryjnych gdy,
 - a) w wyniku stosowanej chemioterapii jest wysokie (powyżej 40%) prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki związanej z neutropenią,
 - b) wyjściowa neutropenia występuje w przebiegu aplazji szpiku lub współistnieje z czynnym zakażeniem, otwartymi ranami lub niedoborami immunologicznymi,
- profilaktyka wtórna u chorych z epizodami głębokiej i przedłużającej się neutropenii (poniżej $500/\mu\text{l}$ przez ponad 14 dni) oraz gorączki, które występowały już po wcześniej zastosowanej chemioterapii i były przyczyną poważnych powikłań (np. zakażenia bakteryjne i grzybicze, dysfunkcja wielonarządowa, zespół septyczny lub hipotonia).

Zaleca się następujące dawkowanie czynników wzrostu:

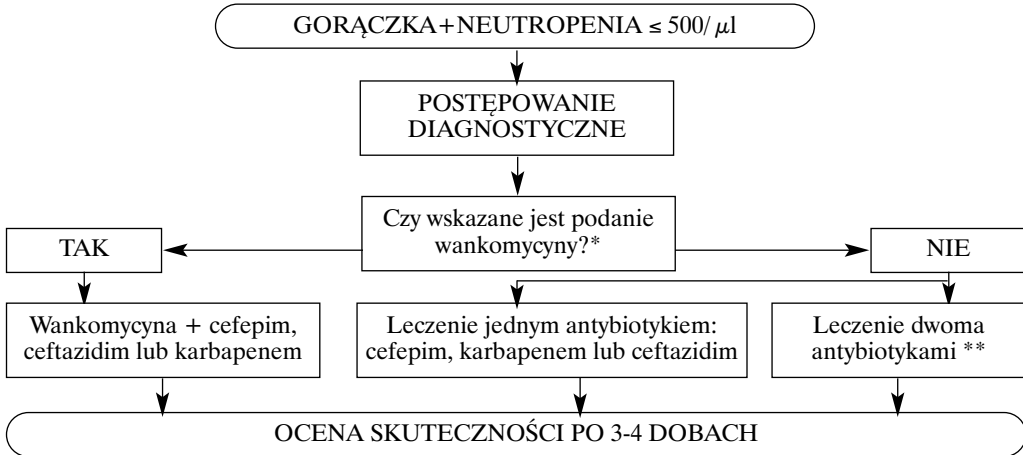
- G-CSF lub GM-CSF $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ m.c./dobę podskórnie lub dożylnie
- czas trwania leczenia do uzyskania liczby neutrofilów powyżej $1000/\mu\text{l}$ utrzymującej się przez przynajmniej 3 dni.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są: objawy pseudogrypowe, bóle kostne, u niektórych chorych zapalenie drobnych naczyń.

Rycina 1. Ogólne zasady doboru antybiotyków w gorączce



Rycina 2. Algorytm wyboru antybiotyku pierwszej linii w empirycznym leczeniu gorączki neutropenicznej



* wskazania do podania wankomycyny: ciężkie zapalenie błon śluzowych, profilaktyczne stosowanie antybiotyków przed gorączką, nosicielstwo MRSA lub *Streptococcus pneumoniae* opornego na PNC i CEF, zakażenia odcewnikowe, spadek ciśnienia tętniczego

** algorytm i rodzaje antybiotyków podano na następnym schemacie

MRSA – metycylooporny szczep *S. aureus*

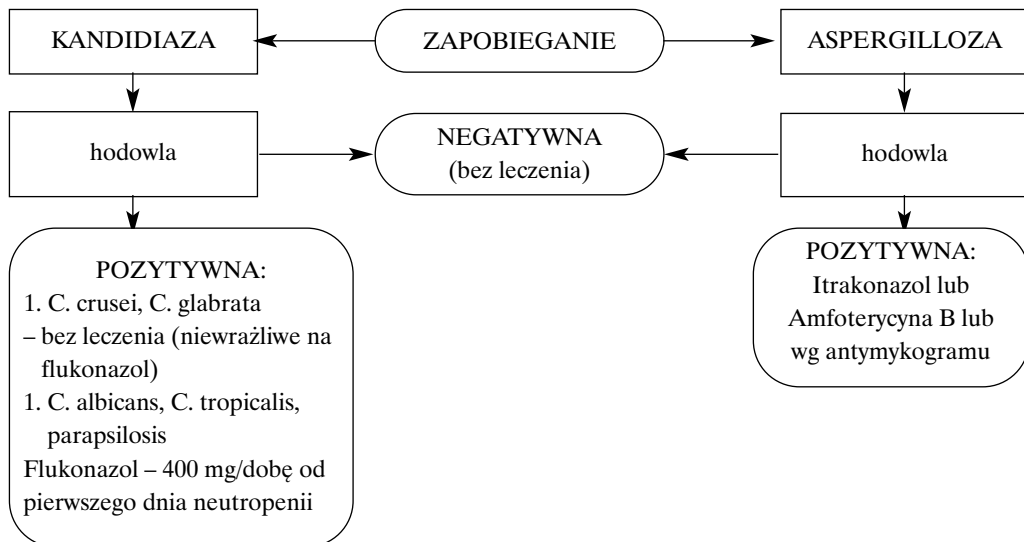
PNC – penicyliny

CEF – cefalosporyny

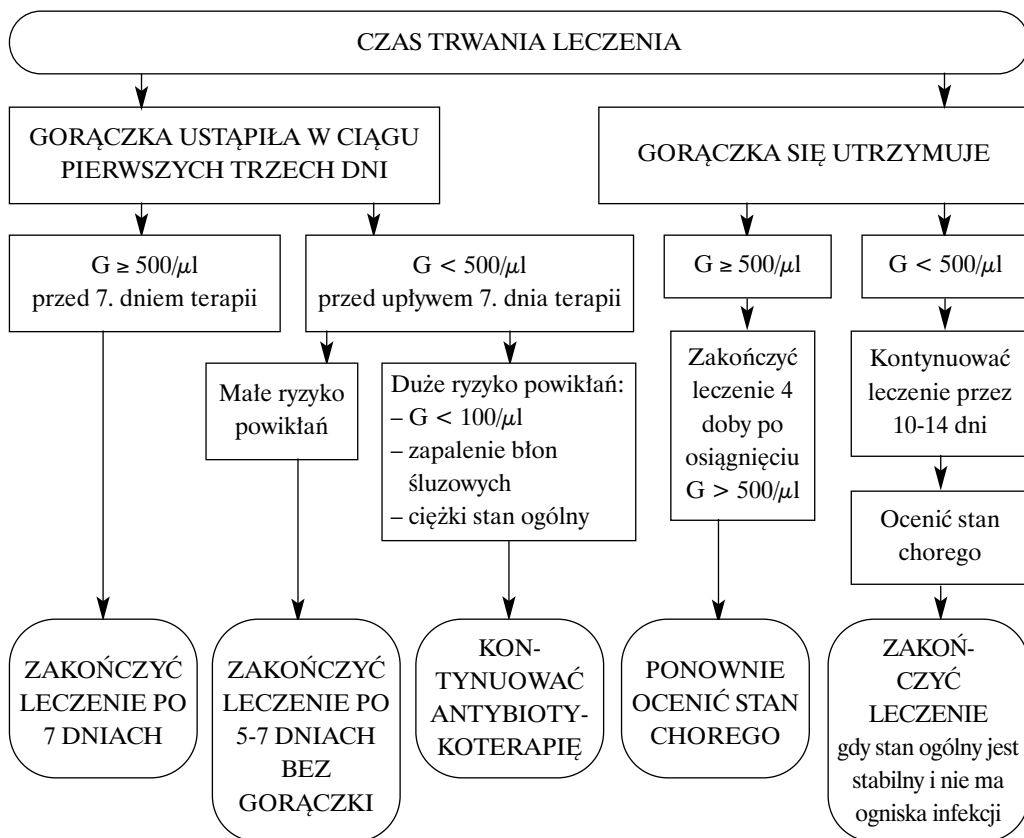
Rycina 3. Postępowanie w gorączce o nieustalonej etiologii (FUO) u chorych z neutropenią (postępowanie uzależnione od stanu chorego oraz bezwzględnej liczby granulocytów)

	GRANULOCYTY < 500/μl	500 < GRANULOCYTY < 1.500/μl
I RZUT (2 DOBY)	PIPERACYLINA/TAZOBAKTAM + AMINOGLIKOZYD	AMOKSYCYLINA +/- AMINOGLIKOZYD
II RZUT (2 DOBY)	KARBAPENEM + CEFALOSPORINA III GENERACJI	AMOKSYCYLINA/CLAVULAN + CHINOLON
1. Gdy występują objawy brzuszne (ból, biegunka) dodajemy kolistynę <i>iv</i> lub / i metronidazol <i>iv</i> 2. W razie nieskuteczności 4-dobowego leczenia wykonujemy posiewy bakteriologiczne i grzybicze oraz ewentualnie dołączamy flukonazol <i>iv</i> (2 doby). 3. W wypadku obecności cewnika żylnego, po jego usunięciu włączamy wankomycynę lub teikoplaninę. 4. Dalsze postępowanie uzależniamy od wyników posiewów i antybiogramu oraz antymykogramu.		
PO 6. DOBIE NIESKUTECZNEGO LECZENIA JAK WYŻEJ, PRZY UJEMNYCH POSIEWACH BAKTERYJNYCH:		
III RZUT	AMFOTERYCYNA B Leczenie przez co najmniej 10 dni (po ujemnej próbie) i osiągnięciu dawki terapeutycznej po 3 dniach. Wskazania do zastosowania AMFOTERYCYNY B: 1) FUO > 6 doby nieskutecznej antybiotykoterapii, 2) nawrót gorączki u chorych z nadal utrzymującą się neutropenią, 3) nawrót gorączki w czasie wzrostu liczby granulocytów, 4) zmiany zapalne w zatokach i obrzęk twarzy, 5) wrzodziejąco-zapalne zmiany w jamie nosowo-gardłowej (ciemna wydzielina), 6) utrzymujące się nacieki w płucach mimo leczenia antybiotykami o szerokim spektrum, 7) dodatnie posiewy z florą grzybiczą wrażliwą na amfoterycynę	

Rycina 4. Algorytm profilaktyki zakażeń grzybiczych



Rycina 5. Czas trwania leczenia w gorączce neutropenicznej



* G- bezwzględna ilość granulocytów

Piśmiennictwo

- Akova M, Akan H, Korten H i wsp. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: a prospective randomized multicentre trial in patients without previous prophylactic antibiotics. Meropenem Study Group of Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 13: 15-19.
- Behre G, Link H, Maschmeyer G i wsp. Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 1998; 76: 73-80.
- Chatzinikalaou I, Abi-Said D, Bodey GP i wsp. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: retrospective analysis of 245 episodes. *Arch Intern Med* 2000; 160: 501-509.
- Collioud D, van den Auwera P, Viot M i wsp. Prospective multicentric study of the etiology of 1051 bacteremic episodes in 782 cancer patients. *Support Care Cancer* 1993; 1: 34-36.
- Cruciani M, Rampazzo R, Malena M i wsp. Prophylaxis with fluoroquinolones in neutropenic patients: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 795-805.
- Del Favero A, Menichetti F, Martino P i wsp. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 1295-1301.
- DeMarie S, Van den Broek PJ, Willemze R i wsp. Strategy for antibiotic therapy in febrile neutropenic patients on selective antibiotic decontamination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12: 897-906.
- Elting LS, Rubenstein EB, Rolston K i wsp. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3699-3706.
- Elting LS, Rubenstein EB, Rolston KVI i wsp. Outcome of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis Chemother* 1998; 42: 511-518.
- EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Project Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989; 86: 668-672.
- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, National Cancer Institute of Canada – Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect. Dis* 1991; 163: 951-958.
- Garcia-Carbonero R, Paz-Ares L. Antibiotics and growth factors in the management of fever and neutropenia in cancer patients, *Curr Opin Hematol* 2002; 9: 215-221.
- Hubel K, Dale DC, Engert A, Liles WC. Current status of granulocyte (neutrophil) transfusion therapy for infectious diseases. *J Infect Dis* 2001; 183: 321-328.
- Kern WV, Cometta A, DeBock R i wsp. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 312-318.
- Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein EB i wsp. The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: A multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-3051.
- Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ i wsp. Guidelines for the management of intravascular catheter – related infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1249-1272.

- Ozer H, Armitage JO, Bennett CL i wsp. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines, *J Clin Oncol* 2000, 18, 3558-3585.
- Papadimitris C, Dimopoulos MA, Kostis E i wsp. Outpatient treatment of neutropenic fever with oral antibiotics and granulocyte colony-stimulating factor. *Oncology* 1999; 57: 127-130.
- Rolston KVI, Tarrand JJ. *Pseudomonas aeruginosa* – still a frequent pathogen in patients with cancer: 11-year experience at a comprehensive cancer center. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 463-464.
- Rotstein C, Bow EG, Laverdiere M i wsp. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28: 331-340.
- Skotnicki AB, Hawrylecka D. Zastosowanie hematopoetycznych czynników wzrostu w hematologii. W: Jędrzejczak WW i Podolak-Dawidziak M (red). *Cytokiny. Zastosowanie kliniczne*. Volumed, Wrocław 2001: 169-171.
- Wingard JR, Merz WG, Rinaldi MG i wsp. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991; 325: 1274-1277.

Niedokrwistość

Donata Urbaniak-Kujda, Maria Podolak-Dawidziak, Maciej Krzakowski, Kazimierz Kuliczkowski

Definicja

Definicja niedokrwistości nie jest jednoznacznie określona. Według Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization, WHO*) występuje ona, gdy poziom hemoglobiny (Hb) jest niższy od 11 g/dl, natomiast kryteria Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute, NCI*) definiują anemię przy stężeniu Hb niższym od przyjętych wartości prawidłowych (kobiety – 12-16 g/dl i mężczyźni – 14-18 g/dl). Kryteria WHO wyróżniają 4 stopnie niedokrwistości: łagodną (9,5-10 g/dl), umiarkowaną (8-9,4 g/dl), poważną (6,5-7,9 g/dl) i zagrażającą życiu (< 6,5 g/dl). Kryteria niedokrwistości łagodnej i umiarkowanej według klasyfikacji NCI różnią się nieco – łagodną niedokrwistość rozpoznaje się dla Hb od 10g/dl do dolnej granicy normy, a umiarkowaną dla Hb 8-10 g/dl.

Niedokrwistość u chorych na nowotwory może być w odniesieniu do niektórych nowotworów negatywnym czynnikiem rokowniczym oraz predykcynym (upośledzona odpowiedź na radioterapię i chemioterapię). Poza tym, niedokrwistość ma niekorzystny wpływ na jakość życia chorych (zmęczenie, będące składową zespołu wyczerpania i w znacznym stopniu zależne od niedokrwistości, większość chorych na nowotwory uważa za bardzo dolegliwy objaw).

Etiologia i patogeneza

Niedokrwistość towarzysząca chorobie nowotworowej (ang. *cancer related anaemia; CRA*) w stopniu zaawansowania 3 lub 4 (WHO) występuje u około 10-40 % chorych na

nowotwory w różnych okresach choroby, przy czym obserwuje się znaczne różnice zależnie od typu nowotworu i zastosowanego leczenia.

Etiologia CRA jest złożona i w nowotworach wiąże się z: naciekaniem szpiku przez komórki nowotworowe i/lub jego następowe włóknienie, krwawieniem, niedoborem żywieniowym (niedobór żelaza, witaminy B₁₂, kwasu foliowego), hemolizą, zakażeniem, hipersplenizmem, niewydolnością nerek (zmniejszenie produkcji erytropoetyny, EPO) lub stanowi niepożądany skutek chemioterapii i radioterapii. W niektórych przypadkach CRA może być wywołana przez różne przyczyny – np. niedobór żelaza, witaminy B₁₂ lub kwasu foliowego oraz hemolizę (np. w chorobach limfoproliferacyjnych).

CRA wykazuje podobieństwo do tzw. niedokrwistości chorób przewlekłych (ang. *anemia of chronic diseases*; ACD), występującej w przebiegu chorób infekcyjnych (np. gruźlica, ropień płuca, bakteryjne zapalenie wsierdza) oraz nieinfekcyjnych (np. toczeń rumieniowaty trzewny, sarkoidoza, choroba Crohna). Patogeneza ACD nie jest w pełni wyjaśniona. Ważną rolę odgrywa osłabienie erytropoezy w szpiku kostnym (m.in. wskutek nowotworowego nacieczenia szpiku). Hamują ją też cytokiny prozapalne (IL-1 α , IFN γ , TNF α), które uwolnione z aktywowanych makrofagów działają bezpośrednio lub pośrednio pobudzając inne komórki (m.in. limfocyty, komórki śródbłonna, fibroblasty) do produkcji czynników osłabiających erytropoezę. Nadto, wydzielanie (EPO) jest zbyt małe w stosunku do stopnia nasilenia niedokrwistości. Innym ważnym zaburzeniem w niedokrwistości wikłającej nowotwory jest zaburzona gospodarka żelazowa. Wzrasta zużycie żelaza przez szybko rozwijające się komórki nowotworowe, a gdy współlistnieje stan zapalny także przez drobnoustroje. Nieprawidłowa jest też dystrybucja, bowiem zbyt dużo żelaza przemieszcza się do magazynów tkankowych (hepatocyty, kosmki jelitowe, mięśnie) i monocytów/makrofagów, a odzyskanie żelaza jest utrudnione. W następstwie tych zaburzeń pogłębia się ustrojowy niedobór żelaza i wydatnie osłabia erytropoeza. Pewną rolę w patogenezie CRA odgrywa też usuwanie z krążenia erytrocytów nawet minimalnie zmienionych przez makrofagi oraz działanie hemolizyn wytworzonych przez komórki nowotworowe (m.in. w przewlekłej białaczce limfatycznej i w chłoniakach).

Czynnikiem regulującym czynność układu czerwokrwinkowego jest EPO – glikoproteina wydzielana przez komórki okołocewkowe typu I w tkance śródmiąższowej wewnętrznej kory nerki oraz przez komórki Kupfera i hepatocyty wątroby. Receptory dla EPO występują w największej liczbie na proerytoblastach oraz w mniejszej liczbie na komórkach CFU-E (ang. *colony-forming unit-erythrocyte*). Stężenie EPO w surowicy u zdrowych osób wynosi 15-30 j/l. Po podaniu EPO jej stężenie wzrasta po 1-2 godzinach i jest najwyższe po 24 godzinach, a potem stopniowo maleje. Najważniejszym czynnikiem pobudzającym wydzielanie EPO jest hipoksja.

Zmniejszenie wydzielania EPO następuje głównie wskutek zmniejszenia wydolności nerek, natomiast w niedokrwistościach pokrwotocznej i z niedoboru żelaza produkcja EPO zwiększa się. Leki cytotoksyczne powodują nieprawidłową odpowiedź prekursorów układu czerwokrwinkowego na EPO.

Diagnostyka

- Kryteriami diagnostycznymi ACD są:
- obniżone stężenie hemoglobiny (Hb),

- obecność erytrocytów normochromicznych (w zaawansowanej niedokrwistości mikrocytowych i hipochromicznych),
- skrócony czas przeżycia erytrocytów,
- obniżona liczba retikulocytów,
- obniżone stężenie żelaza w surowicy,
- zwiększone lub prawidłowe stężenie ferrytyny (żelazo zapasowe i białko ostrej fazy),
- zmniejszone stężenie żelaza transferyny,
- niska całkowita zdolność wiązania żelaza (ang. *total iron binding capacity*; TIBC),
- niska utajona zdolność wiązania żelaza,
- prawidłowe lub podwyższone stężenie rozpuszczalnego receptora dla transferyny (sTfR),
- obniżone stężenie EPO,
- zmniejszona odpowiedź komórek szpiku na EPO,

Leczenie

Ogólne zasady

Przed podjęciem stosownego leczenia niedokrwistości niezbędne jest określenie:

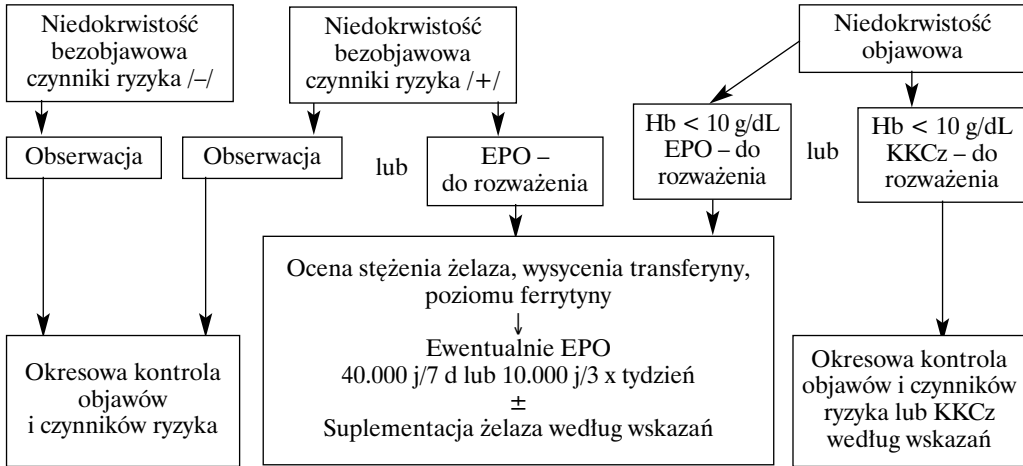
- przyczyny (np. występowanie dodatkowo niedoboru żelaza, kwasu foliowego, witaminy B₁₂ lub EPO),
- czasu jej trwania,
- stopnia adaptacji ustroju, który zależy także od obecności innych chorób wpływających na przenoszenie tlenu (np. upośledzenie czynności płuc, niedostateczny rzut serca, niedokrwienie mięśnia sercowego).

W celu zapewnienia możliwie najlepszej jakości życia, decyzja o sposobie leczenia niedokrwistości u chorych na nowotwory powinna być wyważona i rozpatrywana indywidualnie. Należy obok stopnia niedokrwistości uwzględnić zarówno dane na temat nowotworu, jego leczenia i rokowania, wieku chorego, chorób przebytych i aktualnie współistniejących (np. upośledzenie czynności płuc, niedokrwienie mięśnia sercowego) oraz nawyków żywieniowych (dieta wegetariańska).

U chorych na nowotwory konieczne jest rozważne podejście do korygowania niedoborów żelaza. Jest to wskazane wyłącznie w wypadku potwierdzenia znacznego niedoboru lub przewidywanego wzrostu wykorzystania żelaza do erytropoezy (np. stosowanie EPO). Przy uzupełnianiu niedoboru żelaza ważne są: leczenie choroby podstawowej (zmniejszenie zużycia żelaza przez nowotwór), dostarczenie żelaza w diecie (mięso czerwone, kaszanka, kapusta, szpinak, sałata) i ewentualne podawanie preparatów żelaza w postaci doustnej (150-200 mg), domięśniowej (100 mg elementarnego żelaza jako sól kompleksowa żelaza, sorbitolu i kwasu cytrynowego; kompleksowy związek z poliizomaltozą lub maltozan żelaza) lub dożylniej (100 mg i więcej elementarnego żelaza w postaci dekstranu, cukrzynu lub glukonianu żelaza). Uzupełnianie kwasu foliowego i witaminy B₁₂ wskazane jest również tylko po wykazaniu ich niedoboru. Leczenie poplekowej niedokrwistości megaloblastycznej ma znikomą skuteczność.

Wybór sposobu leczenia niedokrwistości jest uzależniony od stopnia niedokrwistości. Algorytm postępowania przedstawia Rycina 6.

Rycina 6. Algorytm leczenia niedokrwistości towarzyszącej chorobie nowotworowej



Czynniki ryzyka objawowej niedokrwistości: przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych w ciągu ostatnich 6 miesięcy; poziom hemoglobiny poniżej normy; podeszły wiek; przebyte leczenie miosupresyjne; przebyta radioterapia z objęciem powyżej 20 % kośćca.

Skróty: EPO – erytropoetyna; Hb – hemoglobina; KCCz – koncentrat krwinek czerwonych

Transfuzje koncentratu krwinek czerwonych (KCCz)

Wskazaniem do przetaczania KCCz jest stwierdzenie niskiego poziomu Hb – średnio 8 g/dl (7-9 g/dl) i Ht – średnio 24% (21-27%) oraz wyczerpania fizjologicznych mechanizmów kompensacyjnych. W określonych sytuacjach klinicznych przetacza się specjalnie przygotowane KCCz:

- 1) przemywany KCCz – w celu uzupełnienia niedoborów erytrocytów u chorych z przeciwciałami skierowanymi przeciwko białkom osocza, (szczególnie IgA) i u chorych z objawami ostrej reakcji alergicznych występujących po przetoczeniu preparatów krwiopochodnych,
- 2) ubogoleukocytarny KCCz (U-KCCz) – w celu zmniejszenia ryzyka alloimmunizacji antygenami HLA oraz zakażenia CMV,
- 3) napromieniany KCCz (N-KCCz) – w celu przeciwdziałania potransfuzyjnej reakcji przeszczep przeciw biorcy (ang. *graft versus host disease*; GvHD); napromienianie do dawki 25-40 Gy hamuje zdolność proliferacyjną leukocytów bez obniżenia ich zdolności immunogennych i zdolności immunizacji antygenami HLA oraz bez znaczącego uszkodzenia erytrocytów (możliwość stosowania u wszystkich biorców).

Uwagi:

- u chorych z objawami hemolizy należy przetaczać UKCCz,
- u chorych przed i po przeszczepieniu szpiku kostnego należy podawać napromieniany ubogoleukocytarny KCCz (NU-KCCz),
- po przetoczeniu 1 jednostki KCCz uzyskuje się wzrost poziomu Hb o 1g/dl i Ht o 3%; po upływie tygodnia od przetoczenia KCCz parametry Hb i Ht obniżają się o tę samą wielkość (o ile nie współlistnieje hemoliza),
- dla zapewnienia właściwej ilości krwinek czerwonych należy przetaczać po 2 jednostki KCCz co drugi tydzień.

Powikłania przetaczania koncentratu krwinek czerwonych

Przetaczanie KKCz jest obarczone ryzykiem wystąpienia powikłań poprzetoczeniowych, które dzielą się na:

a) ostre

- odczyny hemolityczne,
- odczyny gorączkowe,
- odczyny alergiczne,
- ostra niewydolność oddechowa zależna od transfuzji (ang. *transfusion-related acute lung injury*; *TRALI*),
- przeciążenie krążenia,
- posocznica bakteryjna.

b) opóźnione

- opóźnione odczyny hemolityczne,
- zakażenie chorobami zakaźnymi (HBs, HCV, HIV, choroba Crautzfelda-Jacoba),
- alloimmunizacja antygenami krwinek czerwonych płytek i leukocytów,
- małopłytkowość potransfuzyjna,
- przeładowanie żelazem (hemochromatoza).

Zależnie od przyczyny sprawczej powikłania potransfuzyjne można też podzielić na immunologiczne i nieimmunologiczne (Tabela I).

Tabela I. Podział powikłań poprzetoczeniowych zależnie od przyczyny

Immunologiczne	Nieimmunologiczne
Ostra reakcja hemolityczna poprzetoczeniowa	Sepsa bakteryjna zależna od transfuzji
Opóźniona zewnątrznaczyniowa reakcja hemolityczna	Przeciążenie krążenia i niewydolność krążenia
Gorączkowa reakcja potransfuzyjna	Zakażenie wirusowe
Alergiczna reakcja potransfuzyjna	Przeładowanie żelazem
Alloimmunizacja	Hipokalcemia
Zależna od transfuzji choroba przeszczep-przeciw-gospodarzowi	Hiponatremia
Ostra niewydolność oddechowa zależna od transfuzji	Niedobór czynników krzepnięcia i małopłytkowość z rozcieńczenia

Zastosowanie erytropoetyny (EPO)

Wskazania do zastosowania rekombinowanej ludzkiej EPO (rHuEPO) obejmują wystąpienie niedokrwistości (Hb poniżej 10 g/dl, a w ściśle wybranych przypadkach Hb poniżej 12 g/dl).

W przewidywaniu odpowiedzi na leczenie EPO bardzo istotne znaczenie ma ocena gospodarki żelazowej, bowiem podczas stosowania EPO wzrasta zużycie żelaza w pobudzonym układzie czerwokrwinkowym. O ile wystąpi nawet czynnościowy niedobór żelaza (np. ferrytyna powyżej 20 ug/l, sTfR powyżej 5 mg/l), należy je koniecznie uzupełnić. Lepszy efekt osiąga się podając dożylny niż doustny preparat żelaza (np. kompleks sacharozy i wodorotlenku żelazowego). Innymi czynnikami w prognozowaniu odpowiedzi na EPO są: stężenie EPO na początku leczenia (poniżej 250 j.m./l) i liczba płytek krwi (powyżej 100 x 10⁹/l).

Stosowanie EPO można rozważać w przypadku niedokrwistości występującej w przebiegu następujących sytuacji klinicznych:

- chemioterapia o założeniu radykalnym z udziałem cisplatyny w dawkach 75 mg/m²/cykl lub wyższych oraz karboplatyny w dawkach 350 mg/m²/cykl lub wyższych (zaburzenie odpowiedzi prekursorów układu erytroblastycznego na EPO po pochodnych platyny),
- niskie stężenie EPO przed rozpoczęciem leczenia,
- szpiczak mnogi i chłoniak nieziarnicy o małej złośliwości (upośledzona produkcja EPO),
- przewlekła białaczka limfatyczna (wybrani chorzy),
- zespoły mielodysplastyczne przy niskim (poniżej 100 j/l) endogennym stężeniu EPO (najmniejsza skuteczność leczenia rHuEPO – chorzy z niedokrwistością syderoblastyczną, dobra odpowiedź – chorzy z niedokrwistością oporną na leczenie),
- stan po allogenicznym przeszczepieniu szpiku kostnego,
- radioterapia o założeniu radykalnym (terapeutycznie – poziom Hb poniżej 8-9 g/dl oraz profilaktycznie w celu zapobieganie rozwinięciu się niedokrwistości w trakcie napromieniania).

W Polsce są dostępne preparaty rHuEPO α i β . EPO podaje się podskórnie 150 j.m./kg m.c. (około 10 000 j.m.) 3 razy w tygodniu, co odpowiada dawce 450 j.m./kg m.c. 1 raz w tygodniu (dla osoby ważącej około 70 kg – 31 000 j.m.). Ostatnio wykazano podobną skuteczność EPO podawanej 1 raz w tygodniu w większej dawce (tj. 40 000 j.m.) podskórnie z możliwością jej zwiększenia do 60 000 j.m. Leczenie powinno być prowadzone do ustabilizowania stężenia Hb powyżej 12 g/dl, co następuje po około 2-4 miesiącach.

Czynnikami warunkującymi odpowiedź na EPO są: dostępność erytroblastów w szpiku kostnym (stopień nowotworowego nacieczenia szpiku kostnego) oraz dostępność żelaza dla komórek układu czerwokrwinkowego (niedobór rzeczywisty lub czynnościowy), stopień aktywacji układu odpornościowego (współistnienie zakażenia, obecność stanu zapalnego), zastosowanie prawidłowej dawki EPO.

Ocena skuteczności leczenia EPO:

- zwiększenie retikulocytozy już po 2-4 tygodniach, a pożądany wzrost stężenia Hb 1-2 g/dl na miesiąc,
- na początku leczenia i do ustalenia należytnej dawki EPO kontrola stężenia Hb co 1-2 tygodnie, a po ustabilizowaniu stężenia Hb co 4-6 tygodni,
- osłabienie odpowiedzi na EPO przy dawce 300 j.m./kg/tydzień podskórnie lub 450 j.m./kg m.c. /tydzień dożylnie po 4-6 miesiącach (oporność) jest wskazaniem do zwiększenia dawki (do 300 j.m./kg m.c. 3 x w tygodniu; brak odpowiedzi po 4 tygodniach takiego leczenia – odstawienie EPO).

Do niepożądanych działań obserwowanych podczas stosowania rhEPO zaliczane są:

- nadciśnienie tętnicze (25-30%) i drgawki (3%) głównie u chorych z niewydolnością nerek,
- zakrzepy naczyniowe (10-15 %),
- objawy grypopodobne (8%),
- skórne reakcje alergiczne (2%).

Dane o występowaniu przeciwciał przeciw-EPO, wiodących do wtórnej niedokrwistości czystoczerwokrwinkowej (ang. *pure red cell anaemia*, PRCA), dotyczyły leczonych EPO chorych długotrwale dializowanych, natomiast nie potwierdzono ich występowania u chorych na niedokrwistość w przebiegu nowotworu (badania w Europie objęły około 300 000 osób).

Nowym, pobudzającym erytropoezę, preparatem białkowym jest analog rHu-EPO (ang. *novel erythropoiesis-stimulating protein*; NESP). Jej czas półtrwania jest trzykrotnie dłuższy

EPO, więc podaje się ją rzadziej (200 j.m. rHu-EPO odpowiada około 1 μg NESP). Obiecujące wyniki uzyskano w leczeniu niedokrwistości chorych hemodializowanych z powodu niewydolności nerek. Nie stwierdzono dotąd przeciwciał przeciw NESP. Lek ten nie jest jeszcze zarejestrowany w Polsce.

Piśmiennictwo

- Casadevall N, Nataf J, Viron B i wsp. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 2002; 346: 469-475.
- Coiffier B, Guastalla J-P, Pujade-Lauraine E, Bastid P. For the Anemia Study Group: Predicting cancer-associated anaemia in patients receiving non-platinum chemotherapy: results of a retrospective survey. *Eur J Cancer*, 2001; 37: 1617-1623.
- Dicato M., Harper P: Evolving issues in oncology: what is the „optimal” hemoglobin level in the cancer patients. *Semin Oncol* 2002; 29 (suppl. 8): 88-91.
- Gabrilove JL, Cleeland CS, Livingston RB i wsp. Clinical evaluation of once-weekly dosing of epoetin alfa in chemotherapy patients: Improvements in hemoglobin and quality of life are similar to three-times-weekly dosing. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2875-2882.
- Henry DH III, Thacher N. Patient selection and predicting response to recombinant human erythropoietin in anemic cancer patients. *Semin Hematol* 1996; 33 (supl 1): 2-5.
- Kasznicki M, Robak T. Zastosowanie erytropoetyny w onkologii. *Współ Onkol* 2002; 2002 (supl. 2): 12-18.
- Osterborg A, Brandberg Y, Molostova V i wsp. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of recombinant human erythropoietin, Epoetin beta, in hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2486-2494.
- Podolak-Dawidziak M. Patofizjologia i diagnostyka niedokrwistości w chorobie nowotworowej. *Współ Onkol* 2002; (supl. 2): 5-11.
- Rizzo DJ, Lichtin AE, Woolf SH i wsp. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 4083-4107.
- Sułek K, Budziszewska K. Leczenie niedokrwistości. Wyd. α -Medica Press, Bielsko-Biała, 2002.

Skaza krwotoczna małopłytkowa

Maria Podolak-Dawidziak, Kazimierz Kuliczkowski, Marek Kielbiński

Definicja

Małopłytkowość rozpoznaje się, gdy liczba płytek krwi jest niższa niż 150 G/l. Kliniczne objawy skazy krwotocznej sporadycznie pojawiają się, gdy liczba płytek wynosi 50-150 G/l (o ile nie ma towarzyszących zaburzeń czynnościowych). Niewielkie

krwawienia samoistne oraz krwawienia po zabiegach chirurgicznych obserwuje się, gdy liczba płytek krwi waha się od 20-50 G/l, natomiast groźne krwawienia mogą wystąpić przy liczbie płytek krwi poniżej 20 G/l. Klasyfikacja małopłytkowości opiera się na ich kinetyce: upośledzona produkcja płytek krwi, zwiększone obwodowe zużycie i nieprawidłowa dystrybucja (hipersplnizm).

Patogeneza

U chorych na nowotwory w zależności od przyczyny wyróżniamy małopłytkowość pierwotną lub wtórną. Pierwotna małopłytkowość powstaje wskutek: zmniejszenia wytwarzania płytek krwi (nowotworowe naciekanie szpiku), zwiększenia niszczenia płytek przez przeciwciała przeciwplatekowe lub przeciw-HLA oraz w zespole śródnaczyniowego wykrzepiania (ang. *disseminated intravascular coagulation*; DIC), nieprawidłowej dystrybucji płytek (powiększenie śledziony), stanach przyspieszonego niszczenia płytek krwi w wyniku autoimmunizacji (ang. *immune thrombocytopenic purpura*; ITP) w chorobach limfoproliferacyjnych (przewlekła białaczka limfatyczna, chłoniaki nieziarnicze, ziarnica złośliwa) i sporadycznie w niektórych nowotworach litych (m.in. płuc, piersi, przewodu pokarmowego).

Wtórna małopłytkowość u chorych na nowotwory powstaje w następstwie: leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapia lub/i radioterapia), leczenia heparyną, stosowania moczopędnych leków ciężkich.

Objawy

Objawy małopłytkowej skazy krwotocznej zazwyczaj nie występują przy liczbie płytek krwi poniżej 50 G/l, o ile nie współistnieją zaburzenia czynności płytek krwi lub inne zmiany w układzie krzepnięcia. Do objawów skazy krwotocznej małopłytkowej należą: wybroczyny i podbiegnięcia krwawe na skórze oraz przy większym nasileniu skazy także krwawienia śluzówkowe (obfite i przedłużone krwawienia miesięczne, krwawienia z nosa i z przewodu pokarmowego).

Diagnostyka

Wskazane jest wykonanie następujących badań:

- liczba płytek krwi,
- objętość płytek krwi (ang. *mean platelet volume*, MPV),
- liczba megakariocytów w szpiku kostnym i ocena stopnia ich dojrzałości (biopsja szpiku kostnego),
- przeciwciała przeciwplatekowe,
- czas przeżycia płytek krwi (skrócony w ITP),
- podstawowe badanie układu krzepnięcia (fibrynogen, protrombina, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji, D-dimery),
- ewentualnie stężenie trombopoetyny (TPO) w surowicy (metoda ELISA).

Leczenie

W leczeniu skazy krwotocznej małopłytkowej stosuje się leczenie nieswoiste tj. leki uszczelniające naczynia (preparaty rutozydu i kwasu askorbinowego), czasem środki fibrynolityczne (kwas epsilaminokapronowy, kwas trenaksemowy), a w uzasadnionych przypadkach koncentrat krwinek płytkowych (KKP). W zespole ITP podaje się kortykosteroidy (prednison 60 mg dziennie przez 6 tygodni, potem stopniowo obniża się dawkę do odstawienia), a u opornych na kortykosteroidy rozważa się usunięcie śledziony (źródło przeciwciał przeciw płytkowych i miejsce wzmożonego niszczenia płytek krwi).

Transfuzje płytkowe

Decyzja o przetoczeniu KKP powinna być wyważona, zindywidualizowana i zawsze uwzględniać ryzyko powikłań poprzetoczeniowych (alloimmunizacja, zakażenia krwiopochodne). Groźba krwawienia jest duża, gdy liczba płytek wynosi poniżej 10,0 G/l, choć u niektórych chorych skaza krwotoczna nie ujawnia się nawet przy niższej ich liczbie.

Uzasadnionym wskazaniem do przetoczenia płytek krwi jest obecność skazy krwotocznej małopłytkowej, a niebezpieczne dla życia mogą być krwawienia z przewodu pokarmowego oraz krwawienia do ośrodkowego układu nerwowego.

W podejmowaniu decyzji o przetoczeniu KKP przydatna jest tzw. ruchoma skala według Gmur, która określa konieczność przetaczania w następujących sytuacjach:

1. liczba płytek krwi poniżej 5,0 G/l,
2. liczba płytek krwi 5-10,0 G/l u chorego z gorączką lub niewielkim krwawieniem,
3. liczba płytek 10,0-20,0 G/l (profilaktyczne przetoczenie KKP – zabezpieczenie chemioterapii lub niewielkiego zabiegu chirurgicznego oraz w przypadku współistnienia innych zaburzeń krzepnięcia).

Tzw. „osłonowe” podanie KKP ma na celu zabezpieczenie hemostazy płytkowej przy wykonywaniu niektórych zabiegów diagnostycznych i/lub leczniczych i powinno być prowadzone według następujących zasad:

- ≥ 50 G/l \rightarrow operacje chirurgiczne, punkcja łądźwiowa i podanie leków dokanałowo, biopsje narządów, kolekcja komórek macierzystych,
- ≥ 80 G/l \rightarrow operacje neurochirurgiczne, operacje okulistyczne.

KKP uzyskuje się z separatora drogą aferezy od pojedynczego dawcy (przeciętna zawartość płytek krwi – około $3,0 \times 10^{11}$) lub tradycyjną metodą donacji (preparat „zlewany”, czyli koncentrat z krwi pełnej. KKP należy przechowywać w temperaturze $22 \pm 2^\circ\text{C}$ i nie dłużej niż 5 dni. Chorym dorosłym przetacza się 5-8 jednostek KKP.

Do oceny skuteczności transfuzji płytkowych służy skorygowany wskaźnik wzrostu liczby płytek po przetoczeniu KKP (ang. *corrected count increment*; CCI), w którym uwzględnia się bezpośredni wzrost liczby płytek, liczbę przetoczonych płytek i powierzchnię ciała biorcy.

$$\text{CCI} = \frac{(\text{Wzrost liczby płytek}) \times (\text{powierzchnia ciała w m}^2)}{(\text{Liczba przetoczonych płytek} \times 10^{11})}$$

Najcenniejsza jest ocena dokonana w okresie największego wzrostu liczby płytek krwi tj. po upływie 10-60 minut od zakończenia transfuzji (prawidłowy wskaźnik – CCI > 10 000, niezadawalający wskaźnik – poniżej 5 000-7 500) z zastrzeżeniem, że wskaźnik CCI nie informuje o zadowalającej liczbie płytek krwi osiągniętej przez biorcę.

Skuteczność przetoczeń KKP u chorych na nowotwory ograniczają różne przyczyny występujące u wszystkich biorców oraz związane z nowotworem i jego leczeniem. Są to przyczyny immunologiczne (alloimmunizacja poprzetoczeniowa i ciążowa – przeciwciała przeciw-HLA i w mniejszym stopniu swoiste przeciwciała przeciw płytkowe, krążące kompleksy immunologiczne) oraz nieimmunologiczne (m.in. gorączka, zakażenia, a zwłaszcza posocznica, splenomegalia, zapalenie naczyń, współistnienie DIC, leczenie amfoterycyną, chemioterapia i radioterapia).

Zwiększeniu efektywności przetoczeń KKP służą m.in.: pobieranie płytek krwi od dawców zgodnych pod względem antygenów HLA, przewidywanie swoistości przeciwciał na bazie HLA, wykonywanie prób krzyżowych – surowica pacjenta *versus* płytki dawcy. U chorych z upośledzoną odpornością wskazane jest napromienianie KKP.

Do niepożądanych następstw przetoczeń KKP zaliczane są:

- odczyny gorączkowe,
- pokrzywka i reakcja alergiczna,
- ostra poprzetoczeniowa niewydolność oddechowa (ang. *transfusion related acute lung injury*; TRALI), – choroba „przeszczep przeciw biorcy” w następstwie przetoczenia (ang. *transfusion-associated graft-versus-host disease*; TA-GVHD),
- skaza małopłytkowa poprzetoczeniowa,
- przeniesienie chorób wirusowych.

Cytokiny płytkotwórcze

Spśród czynników wzrostu i cytokin pobudzających układ płytkotwórczy, dotąd jedynie rekombinowana postać ludzkiej interleukiny 11 (IL-11) została dopuszczona do stosowania w USA w celu zapobiegania i leczenia ciężkiej małopłytkowości oraz zmniejszenia zapotrzebowania na przetoczenia krwinek płytkowych u chorych na nowotwory niewywodzące się z układu krwiotwórczego, poddawanych mielotoksycznej chemioterapii. IL-11 podaje się podskórnie w dawce 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dobę}$ po upływie 6-24 godzin po ostatniej dawce chemioterapii. Stosowanie IL-11 nie zmniejsza zapotrzebowania na KKP (np. w leczeniu małopłytkowości po przeszczepieniu komórek macierzystych z krwi obwodowej u chorych na raka piersi). Preparat ten nie jest zarejestrowany w Polsce.

Trombopoetyna (najważniejszy czynnik regulujący rozwój i dojrzewanie płytek krwi) powinien być nadal stosowany wyłącznie w ramach badań klinicznych.

Piśmiennictwo

- Gmur J, Burger J, Schanz Y i wsp. Safety of stringent prophylactic transfusion policy for patients with acute leukemia. *Lancet* 1991; 338: 1223-1226.
- Herman JH. Przetaczanie koncentratów krwinek płytkowych. W: Minz PD (red.). *Leczenie krwi. Zasady postępowania klinicznego*. Wyd. Sekcja Transfuzjologiczna Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów, Warszawa 2001: 73-90.
- Isaacs C, Robert NJ, Bailey FA i wsp. Randomized placebo-controlled study of recombinant human interleukin-11 to prevent chemotherapy-induced thrombocytopenia in patients with breast cancer receiving dose-intensified cyclophosphamide and doxorubicin. *J Clin Oncol* 1997; 15: 3368-3377.
- Podolak-Dawidziak M. Trombopoetyna (TPO). W: Jędrzejczak WW i Podolak-Dawidziak M (red.). *Cytokiny. Zastosowanie kliniczne*. Wyd. Volumed, Wrocław 1997: 103-116.

– Podolak-Dawidziak M. Małopłytkowość – podejście diagnostyczne i lecznicze. *Pol Arch Med Wewn* 2000; 1-3: 21-27.

– Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL i wsp. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology, *J Clin Oncol* 2001; 19: 1519-1538.

– Tepler I, Elias L, Smith JW i wsp. A randomized, placebo-controlled trial of recombinant human interleukin-11 in cancer patients with severe thrombocytopenia due to chemotherapy. *Blood* 1996; 87: 3607-3614.

– Vredenburgh JJ, Hussein A, Fisher D i wsp. A randomized trial of recombinant human interleukin-11 following autologous bone marrow transplantation with peripheral blood progenitor cell support in patients with breast cancer. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998; 4: 134-141.

Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią

Marek Kiełbiński, Maciej Krzakowski, Kazimierz Kuliczkowski

Definicje

Nudności i wymioty (NiW) w następstwie chemioterapii i radioterapii mogą występować z różnym nasileniem u 70-80% chorych. Zapobieganie i leczenie NiW jest niezbędnym elementem postępowania wspomagającego w onkologii. Kontrola (całkowite wyeliminowanie) wymiotów typu wczesnego jest możliwa u około 80% chorych, w przypadku wymiotów typu późnego u około 40-50% chorych. Całkowite wyeliminowanie nudności nie jest również możliwe, aczkolwiek powikłanie to może być skutecznie kontrolowane u przynajmniej 50% chorych.

W następstwie zarówno chemioterapii, jak i radioterapii mogą występować NiW:

- a) typu wczesnego (do 24 godzin od zakończenia chemioterapii lub/i radioterapii),
- b) typu późnego (po 24 godzinach od zakończenia chemioterapii lub/i radioterapii).

NiW typu późnego mogą mieć charakter dolegliwości opóźnionych (występują bez wcześniejszych NiW typu wczesnego), przetrwałych (utrzymują się przez okres kilkunastu dni) lub przepowiadających (pojawiają się bezpośrednio przed zastosowaniem kolejnego cyklu chemioterapii lub/i radioterapii).

Patogeneza

Mechanizm powstawania wymiotów typu wczesnego związany jest głównie z pobudzeniem receptorów serotoninowych w przewodzie pokarmowym. Serotonina (5-hydroksytryptamina; 5-HT₃) jest uwalniana pod wpływem leków cytotoksycznych przez komórki enterochromatofilne zarówno błony śluzowej, jak i na synapsach neuronów warstwy mię-

śniowej przewodowi pokarmowego. Działa ona pobudzająco na ośrodek wymiotny za pośrednictwem swoistych receptorów i włókien dośrodkowych nerwu błędnego.

Mechanizm powstawania wymiotów typu późnego jest wciąż niejasny (najprawdopodobniej w patogenezie odgrywają rolę inne receptory i mediatory reakcji wymiotnej). Podobnie, nie jest do końca znany mechanizm nudności (zwłaszcza bez następujących po nich wymiotów).

Czynniki warunkujące stopień nasilenia nudności i wymiotów

Stopień nasilenia NiW po chemioterapii lub/i radioterapii jest uzależniony od czynników związanych z:

- chorym (wiek i płeć, indywidualna wrażliwość uwarunkowania psychologiczne, wcześniejsze stosowanie chemioterapii lub/i radioterapii, choroba lokomocyjna w wywiadzie, u kobiet dolegliwości w okresie ciąży w wywiadzie, nadmierne spożycie alkoholu w wywiadzie),
- leczeniem przeciwnowotworowym (potencjał emetogeny leków cytotoksycznych – Tabela II, czas trwania chemioterapii lub radioterapii, sposób kojarzenia leków cytotoksycznych w programie chemioterapii, obszar i objętość napromieniana oraz sposób frakcjonowania radioterapii – Tabela III),
- leczeniem przeciwwymiotnym (rodzaj i schemat kojarzenia leków przeciwwymiotnych).

Tabela II. Podział leków cytotoksycznych i innych leków stosowanych w onkologii pod względem potencjału emetogenności

Poziom	Częstość występowania NiW typu wczesnego (%) *	Lek / dawka
5	> 90	Cisplatyna ≥ 50 mg/m ² Cyklofosfamid > 1500 mg/m ² Dakarbazyna Karmustyna > 250 mg/m ² Mechloreتامina Streptozocyna
4	60-90	Busulfan > 4 mg Cisplatyna < 50 mg/m ² Cyklofosfamid > 750 mg/m ² \leq 1500 mg/m ² Cytarabina > 1000 mg/m ² Daktynomycyna Doksorubicyna > 60 mg/m ² Karmustyna \leq 250 mg/m ² Melfalan > 50 mg/m ² Metotreksat > 1000 mg/m ² Prokarbazyna (doustnie)
3	30-60	Amifostyna > 500 mg/m ² Cyklofosfamid \leq 750 mg/m ² Cyklofosfamid (doustnie) Doksorubicyna < 60 mg/m ² Epirubicyna \leq 90 mg/m ² Heksametymelamina (doustnie) Idarubicyna Ifosfamid Interleukina 2 > 12-15 milionów j/m ² Irinotekan

Postępowanie wspomagające w onkologii

Poziom	Częstość występowania NiW typu wczesnego (%) *	Lek / dawka
		Lomustyna Metotreksat 250-1000 mg/m ² Mitoksantron <15 mg/m ² Topotekan
2	10-30	Cytarabina <1000 mg/m ² Docetaksel Doksorubicyna liposomalna Etopozyd Fluorouracyl <1000 mg/m ² Gemcytabina Kapecytabina Metotreksat >50 mg/m ² <250 mg/m ² Mitomycyna Paklitaksel Temozolomid
1	< 10	Asparginaza Bleomycyna Chlorambucil (doustnie) Deksrazoksan Fludarabina Hydroksymocznik Interferon α Kladrybina Melfalan Metotreksat ≤50 mg/m ² Pentostatyna Rituksymab Tioguanina (doustnie) Trastuzumab Winblastyna Windezyna Winkrystyna Winorelbina

* – odsetek chorych z NiW typu wczesnego, u których nie stosowano leczenia przeciwwymiotnego

Wg Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM i wsp. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 103-109.

Tabela III. Stopień działania emetogenego radioterapii w zależności od obszaru napromienianego

Grupa	Obszar napromieniany
I – silne działanie emetogenne	Radioterapia całego ciała (ang. <i>total-body irradiation</i> ; TBI)
II – średnie działanie emetogenne	Radioterapia połowy ciała (ang. <i>hemi-body irradiation</i> ; HBI) Radioterapia nadbrzusza oraz miednicy Radioterapia polem płaszczowym Radioterapia czaszki i rdzenia kręgowego
III – słabe działanie emetogenne	Pozostałe sytuacje

Wg Harding RK, Young RW, Anno GH. Radiotherapy-induced emesis. W: *Emesis in anti-cancer therapy*. Andrews PLR i Sanger GJ (red.). Londyn: Chapman & Hall Medical, 1993: 163-178.

Zasady postępowania (zapobieganie i leczenie)

Ogólne zasady

W ramach postępowania przeciwwymiotnego obowiązują następujące ogólne zasady:

- celem postępowania jest w pierwszej kolejności zapobieganie wystąpieniu NiW (stosowanie profilaktycznego leczenia przed rozpoczęciem chemioterapii), a nie wyłącznie leczenie pojawiających się NiW,
- przeciwdziałanie NiW typu późnego wynika w największym stopniu z możliwie optymalnej kontroli NiW typu wczesnego,
- wybór leków przeciwwymiotnych powinien opierać się na ocenie potencjalnego stopnia nasilenia NiW (zwłaszcza, emetogennego potencjału chemioterapii i radioterapii) z uwzględnieniem możliwych niepożądanych działań leków przeciwwymiotnych,
- wybór leków przeciwwymiotnych w przypadku stosowania skojarzonej chemioterapii i radioterapii powinien opierać się na ocenie potencjału emetogennego chemioterapii,
- wskazane jest stosowanie leków przeciwwymiotnych w najniższych skutecznych dawkach,
- w celu optymalizacji efektu przeciwwymiotnego wskazane jest kojarzenie leków przeciwwymiotnych,
- wskazane jest wykorzystywanie w możliwie największym stopniu leków podawanych doustnie.

Leki przeciwwymiotne

Do leków wykorzystywanych w postępowaniu przeciwwymiotnym zaliczane są:

- pochodne fenotiazyny,
- leki przeciwhistaminowe,
- kortykosteroidy,
- pochodne benzodiazepiny,
- pochodne butyrofenonu,
- antagoniści receptorów dopaminowych,
- antagoniści receptorów serotoninowych (receptor 5-hydroksytryptaminy typu 3; receptor 5-HT₃).

Największe znaczenie w zapobieganiu i leczeniu NiW towarzyszących chemioterapii i radioterapii odgrywają leki z grupy antagonistów receptora 5-HT₃, szczególnie w połączeniu z kortykosteroidami.

W zależności od wskaźnika terapeutycznego wyróżnić można następujące kategorie leków przeciwwymiotnych (dawki i schemat podawania – Tabela IV i Tabela V):

A. Kategoria I – leki o wysokim wskaźniku terapeutycznym (podstawowe)

Obejmuje leki z grupy antagonistów receptora 5-HT₃ i glikokortykosteroidy. Leki z grupy antagonistów 5-HT₃ (ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron) stosowane w porównywalnych dawkach, mają zbliżoną skuteczność i profil bezpieczeństwa. Podane w pojedynczej dawce dobowej wykazują skuteczność podobną do podawania w wielokrotnych dawkach podzielonych. Doustna droga podania jest podobnie skuteczna, jak droga dożylna. Skuteczność antagonistów 5-HT₃ jest wyraźnie większa w odniesieniu do NiW wczesnych w porównaniu do NiW typu późnego.

Spśród kortykosteroidów mogą być stosowane różne preparaty, chociaż szczególnie polecany jest deksametazon (najczęściej w pojedynczej dawce 8-20 mg dożylnie) lub metyloprednizolon. Biorąc pod uwagę skuteczność i bezpieczeństwo związane ze stosowaniem

kortykosteroidów, za optymalną przyjmuje się często dawkę 8 mg deksametazonu podanego dożylnie przed rozpoczęciem chemioterapii.

B. Kategoria II – leki o niskim wskaźniku terapeutycznym (uzupełniające)

Obejmuje leki z grupy antagonistów receptora dopaminowego (przede wszystkim metoklopramid) oraz pochodne fenotiazyny (najczęściej stosowana – chlorpromazyna), pochodne benzodiazepiny (najczęściej – lorazepam), pochodne butyrofenonu (najczęściej stosowane – haloperidol i droperidol), leki przeciwhistaminowe.

Metoklopramid wskazany jest przede wszystkim w zapobieganiu i łagodzeniu NiW typu późnego oraz w NiW ostrych wyłącznie w razie złej tolerancji antagonistów receptora serotoninowego, a także uzupełniająco. U około 30 % chorych (głównie młodych) występują działania niepożądane: niepokój ruchowy, senność, dystonia, dyskineza i drżenie pozapiramidowe.

Tabela IV. Leki przeciwwymiotne podstawowe

Lek	Najczęstsze dawkowanie (gramy)	Najczęściej stosowany schemat podawania
Antagoniści 5-HT3 Dolasetron	0.1 lub 0.0018/kg m.c. <i>iv</i> 0.1 <i>po</i>	1 godzina przed chemioterapią 1 godzina przed chemioterapią
Granisetron	0.1 lub 0.00001/kg m.c. <i>iv</i> 0.002 <i>po</i>	1 godzina przed chemioterapią 1 godzina przed chemioterapią
Ondansetron	0.008 lub 0.00015/kg m.c. <i>iv</i> 0.008 <i>po</i>	1 godzina przed chemioterapią co 8-12 godzin – NiW późne / radioterapia
Tropisetron	0.005 <i>iv</i> 0.005 <i>po</i>	1 godzina przed chemioterapią 1 godzina przed chemioterapią
Kortykosteroidy Deksametazon Metylprednizolon	0.008-0.02 <i>iv</i> 0.04-0.125 <i>iv</i>	$\frac{1}{2}$ -1 godzina przed chemioterapią 1 godzina przed chemioterapią

Skróty: *iv* – dożylnie; *po* – doustnie; m.c. – masa ciała

Tabela V. Leki przeciwwymiotne uzupełniające

Lek	Najczęstsze dawkowanie (gramy)	Najczęściej stosowany schemat podawania
Metoklopramid	0.002-0.003/kg m.c. <i>iv</i> 0.02 lub do 0.0005/kg m. c. <i>po</i>	przed chemioterapią i po 2 godzinach co 4-6 godzin – NiW późne / radioterapia
Prochlorperazyna	0.01-0.03 <i>iv</i> 0.01-0.02 <i>po</i>	co 6-8 godzin w czasie chemioterapii co 6-8 godzin w czasie chemioterapii
Chlorpromazyna	0.0125-0.05 <i>iv</i> 0.01-0.025 <i>po</i>	co 6-8 godzin w czasie chemioterapii co 6-8 godzin w czasie chemioterapii
Klonazepam	0.0005-0.002 <i>iv</i> 0.0005-0.001 <i>po</i>	co 4-6 godzin w czasie chemioterapii wieczorem i rano przed chemioterapią – NiW przepowiadające
Droperidol	0.001 <i>iv</i>	15 minut przed chemioterapią i następnie w razie potrzeby co 6 godzin
Tietylperazyna	0.0065 <i>po</i> lub <i>pr</i> 0.0065 <i>iv</i>	co 4-6 godzin w czasie chemioterapii i po jej zakończeniu co 8-24 godzin – ciężkie NiW

Skróty: *iv* – dożylnie; *po* – doustnie, *pr* – per rectum

Nudności i wymioty typu wczesnego

Leki przeciwwymiotne są stosowane pojedynczo lub w skojarzeniach zawierających 2 lub 3 leki. Jest to uzależnione od rodzaju i czasu trwania chemioterapii lub radioterapii, indywidualnej wrażliwości oraz stopnia tolerancji nudności i odruchów wymiotnych. Za najskuteczniejsze leczenie przeciwwymiotne uważa się połączenie leków z grupy antagonistów receptora 5HT3 z deksametazonem.

W przypadku stosowania chemioterapii o najsilniejszym działaniu emetogennym leki przeciwwymiotne stosujemy profilaktycznie, zwykle około 30-60 minut przed rozpoczęciem chemioterapii. Przy podawaniu leków o pośrednim lub niskim działaniu emetogennym, leki podajemy w razie wystąpienia NiW wczesnych lub późnych, natomiast profilaktycznie tylko u chorych, u których wcześniejsza chemioterapia wywoływała silne lub/i długotrwałe NiW.

Bardzo istotnym elementem w zwalczaniu NiW jest informowanie chorych o możliwości ich wystąpienia i ich przejściowym charakterze oraz o planowanym zastosowaniu leków przeciwwymiotnych, które zmniejszają nieprzyjemne i uciążliwe dolegliwości. Elementy psychoterapii mają szczególne znaczenie w odniesieniu do łagodzenia NiW przepowiadających.

Nudności i wymioty typu późnego

Zapobieganie (tzn. dążenie do uzyskania maksymalnej kontroli NiW typu wczesnego) jest podstawą postępowania i ma znacznie większe znaczenie niż stosowanie leczenia w okresie późnym. W ramach leczenia NiW typu późnego po chemioterapii zawierającej cisplatynę nie wykazano większej skuteczności antagonistów 5-HT3 (z lub bez deksametazonu) w porównaniu do metoklopramidu (z lub bez deksametazonu). W przypadku NiW typu późnego po zastosowaniu chemioterapii z udziałem antracyklin, karboplatyny i cyklofosfamidu wskazane jest stosowanie pochodnych benzodiazepiny z lub bez deksametazonu, leki z grupy antagonistów 5-HT3 powinny być wykorzystywane tylko w wybranych przypadkach (Tabela VI).

Proponowane są następujące programy leczenia przeciwwymiotnego w odniesieniu do NiW typu późnego (dawki w gramach):

- metoklopramid 0.005/kg masy ciała doustnie co 6 godzin (początek – 2. doba, czas trwania – 3 doby od zakończenia chemioterapii) + deksametazon 0.008 doustnie lub dożylnie co 12 godzin (2-3 doba) i 0.004 doustnie lub dożylnie co 12 godzin (4-5 doba),
- chloropernazyna lub prochlorpernazyna 0.01 doustnie + klonazepam 0.001 doustnie + difenhydramina 0.05 doustnie (wszystkie leki – jednocześnie 3 razy w ciągu doby na 1 godzinę przed posiłkami, czas trwania – 2-7 doba po chemioterapii).

Tabela VI. Zalecane postępowanie przeciwwymiotne w zależności od potencjału emetogennego chemioterapii

Poziom	Postępowanie
5 i 4 – silne działanie emetogenne – NiW wczesne – NiW późne	– antagonistą 5-HT3 + deksametazon (dawki – Tabela IV i Tabela V) – deksametazon + metoklopramid (dawki – Tabela V) lub antagonistą 5-HT3 + deksametazon (dawki Tabela IV i Tabela V) lub chloropernazyna (prochlorperazyna) + klonazepam + difenhydramina

Poziom	Postępowanie
3 – średnie działanie emetogenne – NiW wczesne – NiW późne	– deksametazon (dawki – Tabela IV) + antagonist 5-HT ₃ wyjątkowo (rutynowo – leczenie przeciwwymiotne jedynie w razie wymiotów) – chlorpernazyna + klonazepam + difenhydramina
2 i 1 – słabe działanie emetogenne	– profilaktyka NiW nie jest rutynowo stosowana z wyjątkiem chorych, u których w wyniku wcześniejszej chemioterapii obecne są NiW przepowiadające uwarunkowanie psychologiczne

Nudności i wymioty w związku z radioterapią

Profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych (ondansetron z grupy antagonistów receptora 5-HT₃) jest wskazane jedynie w przypadku radioterapii o silnym lub pośrednim ryzyku wystąpienia NiW. W przypadku TBI uzasadnione jest kojarzenie leku z grupy antagonistów receptora 5-HT₃ z deksametazonem.

Zalecenia szczegółowe dotyczące leczenia przeciwwymiotnego w trakcie radioterapii w zależności od ryzyka występowania NiW przedstawiają się następująco:

- grupa I – ondansetron (Tabela IV) przed każdą ekspozycją,
- grupa II – ondansetron (Tabela IV) lub metoklopramid (Tabela V),
- grupa III – metoklopramid (Tabela V).

Piśmiennictwo

- Antiemetic Subcommittee of the Multinational of Supportive Care in Cancer: Results of the Perugia Consensus Conference. *Ann Oncol* 1998; 9: 811-819.
- Gralla RJ, Osoba D, Kris MG i wsp. Recommendations for guidelines for the use of antiemetics: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2971-2994.
- Harding RK, Young RW, Anno GH. Radiotherapy-induced emesis. W: Andrews P. L. R. i Sanger G. J. (red.) *Emesis in anti-cancer therapy*. Chapman & Hall Medical, Londyn 1993: 163-178.
- Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM i wsp. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 103-109.
- Ioannidis JPA, Hesketh PJ, Lau J. Contributions of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3409-3422.
- Kawecki A, Krzakowski M. Zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz stany zapalne błon śluzowych. W: Krzakowski M (red.). *Onkologia Kliniczna* (wyd. I). Borgis-Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001 (tom I): 416-435.
- Lindley CM, Bernard S, Fields SM. Incidence and duration of chemotherapy-induced nausea and vomiting in the out-patient oncology population. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1142-1149.
- Ossi M, Anderson E, Freeman A. 5-HT₃ receptor antagonists in the control of cisplatin-induced delayed emesis. *Oncology* 1996; 53 (supl): 78-85.
- Roila F, Donati D, Tamperi S, Margutti G. Delayed emesis: incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. *Supp Care Cancer* 2002; 10: 88-95.

Wyniszczenie nowotworowe

Andrzej Kübler, Emilia Filipczyk-Cisarż, Maria Podolak-Dawidziak, Maciej Krzakowski

Definicja

W chwili rozpoznania u ponad połowy chorych na nowotwory (u większości w miarę postępu choroby) występuje niechęć do przyjmowania pokarmów oraz niedożywienie, co u części z nich prowadzi do wystąpienia zespołu wyniszczenia (kacheksja/anoreksja). Zespół ten najczęściej występuje w przebiegu nowotworów przewodu pokarmowego. Wyniszczenie nowotworowe w istotny sposób wpływa na jakość życia chorych i ogranicza skuteczność leczenia. W przypadku wielu nowotworów wyniszczenie jest negatywnym czynnikiem rokowniczym.

Patogeneza

Zespół wyniszczenia jest zaliczany do paranowotworowych, ponieważ w większości przypadków istotną rolę w patogenezie odgrywiają cytokiny (czynnik martwicy nowotworu, interleukiny 1 i 6 oraz interferony α i γ). Poza tym, ważną rolę odgrywiają czynniki psychiczne (stres i depresja, zmniejszenie łaknienia, uczucie sytości po przyjęciu niewielkiej porcji pokarmu) oraz fizyczne związane z oddziaływaniem nowotworu (zaburzenia smakowo-węchowe, zaburzenia połykania i wchłaniania, zaparcia, zmiany metaboliczne prowadzące do zaników tkanki mięśniowej i tłuszczowej). Energia guza nowotworowego pochodzi głównie z przemiany glukozy do mleczanów, a te powodując uczucie sytości przyczyniają się do zmniejszenia (czasami utraty) łaknienia.

Dodatkowo, niekorzystnie oddziałują leczenie przeciwnowotworowe. Typowym przykładem są stany po resekcji przełyku, żołądka czy odcinków jelit. Wpływ radioterapii jest różny (fazy ostra i przewlekła) – obok utraty łaknienia, nudności i wymiotów mogą pojawić się inne zmiany zależnie od obszaru ciała objętego napromienieniem:

- napromienianie regionu głowy i szyi → zaburzenia smaku i powonienia, ból i zaburzenia połykania, zmniejszenie wydzielania śliny, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, szczękocisk, próchnica zębów,
- napromienianie klatki piersiowej → dysfagia, zapalenie błony śluzowej, zwężenie lub wytworzenie przetoki przełyku,
- napromienianie jamy brzusznej → nudności, wymioty, biegunki, zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego, zwężenia, przetoki, owrzodzenia, zespół złego wchłaniania.

Chemioterapia przyczynia się do powstawania nudności i wymiotów (omówione w osobnym rozdziale), zaburzeń smaku oraz nieprawidłowej motoryki przewodu pokarmowego (np. zaparcia – winkrystyna, winblastyna; biegunki – metotreksat, 5-fluorouracyl) i stanów zapalnych błon śluzowych (metotreksat, 5-fluorouracyl, adriamycyna, bleomycyna).

Obraz kliniczny

Zaburzenia przemiany materii w wyniszczeniu nowotworowym są głębokie i przypominają zmiany towarzyszące cukrzycy oraz przewlekłym stanom zapalnym (zwiększenie całkowitego metabolizmu białek, synteza białek w wątrobie oraz proteoliza mięśni, zmniejszenie syntezy białek mięśni, wzrost zapotrzebowania na aminokwasy – głównie na glutaminę i węglowodany, zwiększenie glukoneogenezy z aminokwasów i mleczanów, wzrost metabolizmu glukozy, oporność na insulinę, zmniejszenie lipogenezy i nasilenie lipolizy, ketonowa kwasica głodowa, hipokalemia, hiponatremia, hiperkalcemia, hipomagnezemia). Określonym nowotworem mogą towarzyszyć niedobory witamin (np. witaminy A – nowotwory gruczołów ślinowych, witaminy B1 – nowotwory płuca, witaminy C – nowotwory piersi, witaminy PP – rakowiak).

Niedożywienie kaloryczne wtórnie prowadzi do upośledzenia czynności układów: krążenia (bradykardia, zmniejszenie objętości wyrzutowej), oddechowego (duszność), pokarmowego (zmniejszenie wydzielania żółci, soków żołądkowego, trzustkowego i jelitowego, skłonność do biegunek), wewnętrznego wydzielania (przysadka mózgowa) i zmniejszenia odporności (powikłania infekcyjne).

Ocena stanu odżywienia

Ocena stanu odżywienia powinna być prowadzona w oparciu o określenie wskaźników antropometrycznych, biochemicznych i immunologicznych.

Wskaźniki antropometryczne, które obejmują oznaczenie: masy ciała (m.c.), obwodu ramienia, grubości fałdu skór nego nad mięśniami trójgłowym ramienia oraz mięśni ramienia za pomocą dynamometru. Najprostszym wskaźnikiem jest porównanie aktualnej i należy m.c. za pomocą następującego wzoru: aktualna m.c. (kg): należy m.c. (kg) x 100 = % należy masy ciała. Masa ciała wynosząca 75-84% należy odpowiada niedożywieniu umiarkowanemu, a poniżej 75% ciężkiemu.

Innym istotnym miernikiem jest wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index*; BMI) obliczany według wzoru: masa ciała (kg): wzrost (m)². W zależności od wartości BMI stwierdza się znaczną nadwagę (powyżej 30 kg/m²), umiarkowaną nadwagę (25,0-29,5 kg/m²), dobre odżywienie (24,0-24,5 kg/m²), umiarkowane niedożywienie – wskazanie do leczenia żywieniowego (17,0-23,5 kg/m²) i znaczne niedożywienie – konieczność leczenia żywieniowego (poniżej 17 kg/m²).

Badania biochemiczne obejmują stężenie albumin, transferyny i prealbuminy w surowicy. Stężenie albumin koreluje z częstością powikłań po leczeniu i jest czynnikiem rokowniczym, natomiast do monitorowania stanu odżywienia służą poziomy prealbumin i transferyny.

Z badań immunologicznych najczęściej oznacza się całkowitą liczbę limfocytów w 1 ml krwi, która w warunkach prawidłowych wynosi powyżej 1500/ml, a jej zmniejszenie wskazuje odpowiednio na niedożywienie: lekkie – 1490-1200/ml, umiarkowane – 1190-800/ml i ciężkie – poniżej 800/ml).

Leczenie żywieniowe

Celem leczenia żywieniowego (Rycina 7) w onkologii jest zapewnienie choremu jak najlepszego stanu fizycznego (utrzymanie wagi lub zmniejszenie stopnia jej utraty, pra-

widłowego nawodnienia, dowozu elektrolitów, pierwiastków śladowych i witamin oraz uzyskanie dodatniego bilansu azotowego), jak i psychicznego (utrwalone nawyki, funkcjonowanie w rodzinie i środowisku). Bardzo istotne znaczenie ma zapewnienie choremu ogólnego dobrego samopoczucia poprzez stosowanie, tj. zależnie od potrzeby, leków przeciwbólowych, poprawiających nastrój, zmniejszających nudności i wymioty (omówione w stosownych rozdziałach).

Standardowe zapotrzebowanie energetyczne u chorych na nowotwory wynosi 1800-2200 kcal, co pokrywa zapotrzebowanie dobowe na azot (0,2-0,3 g), aminokwasy (1,5-2,0 g), glukozę (około 5 g) i tłuszcze (około 3 g).

Żywnienie doustne

Żywnienie doustne jest fizjologiczne i najkorzystniejsze dla chorego, a nawyk i przyjemność jedzenia stanowi istotny element jakości życia.

Dieta powinna być akceptowana przez chorego i uwzględniać jego ulubione potrawy. Objętość poszczególnych posiłków nie powinna być zbyt duża. Należy uwzględnić w diecie: świeże warzywa i owoce, drób i ryby, ciemne pieczywo ziarniste, nawadnianie wodą mineralną niegazowaną. Wskazane jest ograniczenie spożycia mięsa czerwonego oraz cukru i soli.

Odżywki przemysłowe uzupełniają niedostateczne naturalne żywnienie. Są to preparaty wysokoenergetyczne (np. Nutridrink® – 300 kcal, Survimed® – 350 kcal, Nutrison® – 500-750 kcal), o dużej zawartości białka (np. Protifar®, Protenplus®) lub węglowodanów (np. Fantomalt®).

Istotne znaczenie dla psychiki chorego i jego nastawienia do jedzenia ma zwalczanie suchości w jamie ustnej przez nawilżanie śluzówek, pobudzenie wydzielania śliny (żucie gumy). Systematycznie trzeba leczyć zmiany zapalne lub grzybicze w jamie ustnej, gardle i przełyku. Ważna jest dbałość o higienę jamy ustnej, zębów i protez zębowych (zapobieganie odleżynom).

Kinetykę przewodu pokarmowego usprawnia zastosowanie metoklopramidu na około 30 minut przed posiłkiem doustnie w dawce 10-20 mg.

W celu pobudzenia łaknienia stosuje się kortykosteroidy. Najczęściej podaje się deksametazon w dawce 2-6 mg/dobę, ale także inne leki (prednizolon i jego pochodne, hydrokortyzon). U części chorych poprawa łaknienia następuje już po kilku dniach, lecz ten efekt utrzymuje się nie dłużej niż kilka tygodni. Długotrwałe leczenie powoduje wystąpienie znanych objawów niepożądanych (osłabienie mięśniowe, choroba wrzodowa i niedoczynność nadnerczy). Deksametazon jest w związku z tym cennym lekiem w stanach terminalnych, gdy przewidywany czas przeżycia wynosi kilka tygodni.

Progestageny zwiększają łaknienie i powodują przyrost tkanki tłuszczowej (przez obniżenie stężenia TNF, IL 6 i serotoniny) oraz działają przeciwwymiotnie (np. u chorych z nowotworami przewodu pokarmowego). Stosuje się najczęściej octan megestrolu w dawkach 160-800 mg na dobę w tabletkach lub 400 mg na dobę w zawiesinie. Jednoczesowe podawanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych nasila działanie octanu megestrolu. Niepożądanym działaniem jest zwiększenie ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. Stosowanie progestagenów powinno być zarezerwowane wyłącznie dla chorych z wyniszczeniem rozpoznany ściśle na podstawie kryteriów wymienionych wyżej.

Próby kliniczne nie potwierdziły praktycznej przydatności wielu leków, z którymi wiązano nadzieje na zastosowanie w profilaktyce i leczeniu zespołu kacheksja/anoreksja, (m.in. fluoksymesteron, pentoksyfina, siarczan hydralazyny, fenotiazyny, cyprohektadyna).

Żywienie przez zgłębnik

Żywienie przez zgłębnik może być niezbędne w przypadku niemożności odżywiania doustnego w wyniku zaburzeń połykania, żucia lub wydzielania śliny, w stanach pooperacyjnych, okresowo występującej toksyczności po radio- i chemioterapii lub zaburzeń neurologicznych w przebiegu pierwotnych lub wtórnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego).

Odżywianie prowadzi się przez zgłębnik nosowo-żołądkowy, nosowo-dwunastniczy lub nosowo-jelitowy. Stosuje się cienkie sondy z silikonu lub poliuretanu. Przed posiłkami u niektórych chorych trzeba zastosować znieczulenie. Sondę należy przepłukiwać 10 ml ciepłej wody przed i po żywieniu, a gdy nie podaje się pokarmu wypełnić ją wodą. Sondę utrzymuje się do 6-8 tygodni. Posiłki przez zgłębnik podaje się w różnym rytmie: przy użyciu pompy w ciągłym wlewie przez 16 godzin, w małych porcjach wielokrotnie, podzielone na 3 większe porcje. Ciągły wlew jest lepiej znoszony; należy go prowadzić w pozycji siedzącej lub półleżącej, co zapobiega niebezpieczeństwu nieprawidłowej aspiracji pokarmu. Pożywienie stanowi płynna dieta szpitalna, którą można uzupełnić o odżywki przemysłowe.

W niedożywieniu zwykłym stosuje się np. Nutrison standrad®, Peptison®, Salvimulsin standard®, Survimed®, Terapin®, Fettam®; w niedożywieniu znacznego stopnia m.in. Nutrison energy plus®, Fresubin 75 MCT®, Salvimulsin MCT®. W niedożywieniu ze znacznym hiperkatabolizmem wskazane są Nutricomp intensive®, Renutryl®, Salvimulsin MCT 800®, Fresubin 750 MCT®, Salvipeptid MCT®, Survimed OPD®. Dostępne są gotowe mieszanki zawierające aminokwasy i węglowodany (Aminomix®) lub aminokwasy, węglowodany i tłuszcze (Kabiven®). Mieszanki aminokwasów stosowane są przy niewydolności wątroby (Aminoplasmal hepa®, Aminosteryl®) oraz nerek (Aminoplasmal nephro®, Nephrotect®).

U niedożywionych chorych na nowotwory, u których współistnieją zaburzenia odporności i ciężkie zakażenia można podać np. Stresson Multi Fibre®, Supportan® lub preparaty zawierające glutaminę (np. Glamin®, Dipeptiven®) oraz zwiększoną ilość argininy, kwasów tłuszczowych (Omega-3®, Omegaven®) i nukleotydów (Impact®).

Gastrostomia

Karmienie jest możliwe przez przetokę (gastrostomia). Stosuje się w przypadku zamknięcia światła przełyku lub w razie konieczności długotrwałego żywienia dożołądkowego. Do żołądka można podawać samą dietę płynną, dodatkowo wzbogacaną odżywkami lub też prowadzić kontrolowane odżywianie przy pomocy pompy z zastosowaniem wieloskładnikowych diet przemysłowych. Przy zakładaniu endoskopowej gastrostomii przezskórnej najgroźniejszym powikłaniem jest przedostanie się treści żołądkowej do otrzewnej.

Jejunostomia

Połączenie do jelita czczego (jejunostomia) wykorzystuje się w limitowanym czasie do żywienia niektórych chorych bezpośrednio po zabiegach dokonanych na przełyku, żołądku, drogach żółciowych, wątrobie lub trzustce. Tą drogą podaje się tylko diety elementarne, w których źródłem azotu są wolne aminokwasy (np. Vivonex® i Vivonex T. E. N. ®) lub diety peptydowe z hydrolizy wysokowartościowych białek, w których źródłem azotu są dwu i trójpeptydy (np. Vital®, Reabolan®, Salvipeptid®, Survimed®, Terapim®).

Przetoki te mogą być trwałe lub wykorzystywane czasowo. Do zalet żywienia jelitowego należą: utrzymanie ciągłości i aktywności enzymatycznej śluzówki przewodu pokarmowego oraz równowagi w środowisku mikroflory jelitowej i wspomoczenie odpornościowej czynności jelit. Możliwymi powikłaniami są: uszkodzenia mechaniczne przy wprowadzaniu zgłębnika, niedrożność zgłębnika, biegunka, zachłyśnięcie treścią pokarmową.

Żywienie pozajelitowe

Żywienie drogą pozajelitową (ang. *total parenteral nutrition*; TPN) u chorych na nowotwory podejmuje się rzadko i tylko w określonych sytuacjach klinicznych (np. konieczność opróżnienia przewodu pokarmowego w celu przeprowadzenia badania diagnostycznego lub przy przygotowaniu do zabiegów chirurgicznych, przy wystąpieniu ostrego zapalenia błon śluzowych przewodu pokarmowego *mucositis* i *enterocolitis* po radioterapii lub chemioterapii oraz u wyniszczonych chorych w celu uzupełnienia odżywiania doustnego).

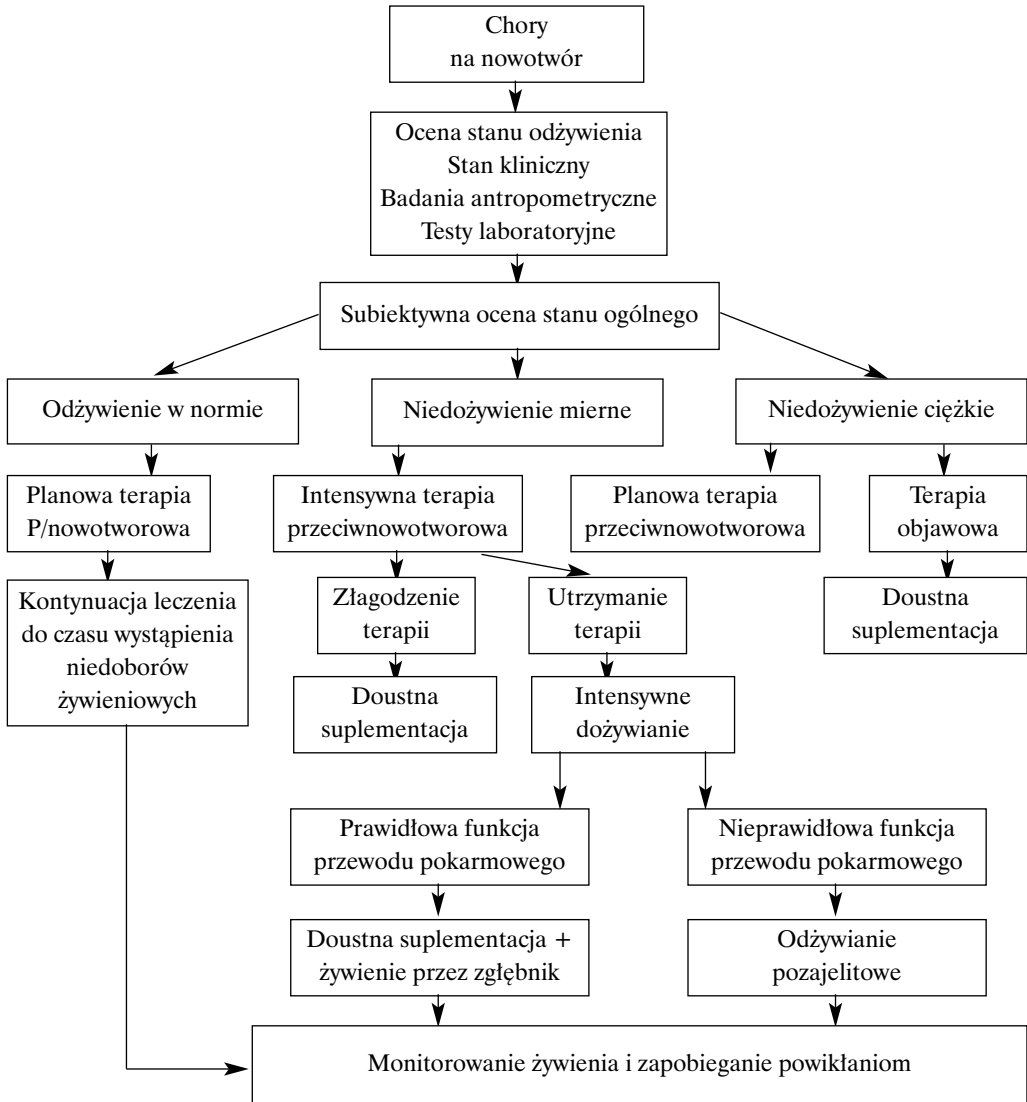
W leczeniu paliatywnym TPN stosuje się wyjątkowo i przez krótki okres, gdy niemożliwe jest żywienie drogą doustną lub dojelitową. Do krótkotrwałego żywienia pozajelitowego można korzystać z żył obwodowych, ale przy dłuższym leczeniu konieczne jest założenie cewnika do żyły centralnej lub wszczępienie podskórne portu umożliwiającego stały dostęp do żyły głównej górnej. Nie jest wskazane stosowanie wlewów w nocy.

Standardowe żywienie pozajelitowe zapewnia podaż glukozy (350-500 g) i białka (70-120 g). Przygotowuje się je w postaci 25-30% roztworu glukozy zawierającego 4,25-5% krystalicznych aminokwasów (około 1000 kcal), elektrolity, witaminy, pierwiastki śladowe, fosforany i insulinę. Emulsje tłuszczowe winny zapewnić 20-40% dziennego (niebiałkowego) zapotrzebowania kalorycznego.

Częściowe żywienie pozajelitowe (ang. *partial parenteral nutrition*; PPN) służy do podawania 10% roztworu glukozy z dodatkiem 3-5% roztworu aminokwasów.

- W trakcie żywienia pozajelitowego mogą występować następujące powikłania związane z:
- zaburzeniami przewodu pokarmowego – najważniejszym z powikłań jest atrofia błony śluzowej umożliwiająca przedostanie się drobnoustrojów do krążenia oraz zaburzenia czynności wątroby (stłuszczenie wątroby) i dróg żółciowych (kamica żółciowa lub tzw. „szlam” w pęcherzyku żółciowym i bezkamicze zapalenie pęcherzyka żółciowego),
 - z naczyniami – powikłania mechaniczne (5-7% chorych) powstałe przy umieszczaniu cewnika w żyłę (np. odma opłucnowa lub wysięk w opłucnej, uszkodzenie ściany dużych naczyń lub ramiennego splotu nerwowego, zator żylny, zator powietrzny wskutek przemieszczenia końcówki cewnika),
 - zakrzepami głównych żył – stosunkowo rzadkie (5% chorych) i przebiegające często bez objawów klinicznych,
 - posocznicą powstałą wskutek zakażenia końcówki cewnika (głównie zakażenia gronkowcowe, rzadziej zakażenia grzybicze i patogenami Gram-ujemnymi),
 - zaburzeniami metabolicznymi – najczęściej hiperglikemia (głównie na początku leczenia), rzadziej hipoglikemia (przy nagłym zaprzestaniu odżywiania pozajelitowego), rzadko hiperlipemia,
 - zaburzeniami elektrolitowymi – najistotniejszymi są hiponatremia (spowodowana nadmierną podażą wolnej wody), hipofosfatemia i hipokalemia.

Rycina 7. Propozycja algorytmu postępowania leczniczego u chorych z wyniszczeniem nowotworowym (według Abeloff MD i wsp. *Clinical Oncology*. 2000: 579–593)



Piśmiennictwo

- Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Niederhuber JE. *Clinical Oncology* (wyd. 2). Churchill Livingstone, Philadelphia 2000: 579-593.
- Bickston SJ. Żywnienie. W: Ewald GA, McKenzie CR (red.). *Współczesna terapia chorób wewnętrznych*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997: 59-79.
- Hasik J, Gawęcki J. *Żywnienie człowieka zdrowego i chorego*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2003.

- Jarosz J. Wyniszczenie nowotworowe. *Medycyna Paliatywna* 2002; 1: 3-8.
- Kübler A (red). *Intensywna terapia* (wyd 1. – polskie). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław 1994.
- Pawłęga J. *Podręcznik onkologii klinicznej*. Wydawnictwo – Przegląd Lekarski, Kraków 2001.
- Pazdur R, Coja LR, Hoskins WJ, Wagman LD (red.): *Cancer Management: A Multidisciplinary Approach*. (wyd. 6). P. R. R. Huntington, 2002.
- Smith JS, Souba WW. Nutritional support. W: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA (red.). *Cancer. Principles & Practice of Oncology* (wyd. 6). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001: 3012-3031.
- Souhami R, Tobias J. *Cancer and its management*. Blackwell Science Ltd., United Kingdom, 1998.
- Szawłowski AW. Zaburzenia odżywiania i zasady sztucznego żywienia u chorych na nowotwory. W: Krzakowski M (red). *Onkologia kliniczna*. Borgis-Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001 (tom I): 436-453.
- Szczygieł B. Leczenie żywieniowe w chorobach układu trawiennego. W: Konturek SJ (red). *Gastroenterologia i hepatologia kliniczna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2001: 51-80.
- Waller A, Caroline NL. Nutrition and hydration. W: *Handbook of palliative care in cancer*. Butterworth-Heinemann, Woburn 2000, 61-76.

Leki cytoprotekcyjne

Donata Urbaniak-Kujda, Maria Podolak-Dawidziak, Maciej Krzakowski, Kazimierz Kuliczkowski

Definicja

Leki cytoprotekcyjne (osłaniające) są stosowane w celu zmniejszenia lub całkowitego wyeliminowania określonych działań niepożądanych (toksycznych) w stosunku do prawidłowych komórek, które są związane z chemioterapią i radioterapią. Idealny lek osłaniający powinien zapobiegać wszystkim działaniom toksycznym i nie zmniejszać jednocześnie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego oraz wykazywać dogodność i bezpieczeństwo stosowania.

Mesna

Ifosfamid i cyklofosfamid stosowany w wysokich dawkach może wywołać krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego, oddziaływanie toksyczne na nabłonek przejściowy dróg moczowych. Oba wymienione leki są substratami (pro-lekami), podlegającymi przemianie w wątrobie do czynnych i nieczynnych metabolitów. Jednym z nich jest akroleina, działająca toksycznie na nabłonek przejściowy dróg moczowych i powodująca krwotoczne zapalenie pęcherza moczowego.

W układzie moczowym wskutek oddziaływania grup sulfhydrylowych mesny z grupami metylowymi akroleiny powstaje nietoksyczny tioeter.

Mesna jest podawana przede wszystkim dożylnie. Możliwe jest też stosowanie doustne (tabletki po 400 mg), choć ograniczeniem jest nieprzyjemny smak tabletek i wolne wchłanianie się leku. Podczas podawania mesny zaleca się intensywne nawadnianie i konieczna jest kontrola diurezy. Mesna podawana dożylnie w dawkach 70-100 mg/kg nie wywiera działania toksycznego na szpik kostny, wątrobę, nerki lub ośrodkowy układ nerwowy. Jest niemal całkowicie wydalana z moczem w ciągu pierwszych 2-4 godzin po podaniu dożylnym, natomiast po podaniu doustnym zwiększone wydalanie obserwuje się do 8 godzin.

Zaleca się następujące schematy stosowania mesny w czasie leczenia ifosfamidem i cyklofosfamidem:

a) ifosfamid w dawce standardowej

- ifosfamid w dawce poniżej 2,5g/m²/dobę w krótkim wlewie dożylnym → dawka dobową mesny wynosi 60 % całkowitej dawki dobowej ifosfamidu (wstrzyknięcia trwające 15 minut przed każdą dawką ifosfamidu oraz po 4 i 8 godzinach od podania ifosfamidu),
- ifosfamid w ciągłym wlewie dożylnym → zalecana dawka mesny wynosi 60% całkowitej dawki ifosfamidu (wstrzyknięcie w dawce stanowiącej 20% całkowitej dawki ifosfamidu, a następnie ciągły wlew dożylny w dawce odpowiadającej 40% dawki ifosfamidu kontynuowany przez 12-24 godziny po zakończeniu wlewu ifosfamidu),

b) ifosfamid w dawce wysokiej

- ifosfamid w dawce powyżej 2,5g/m²/dobę → wobec braku danych o skuteczności mesny sugerowane jest częstsze i dłuższe stosowanie mesny dla zapewnienia maksymalnego działania osłaniającego,

c) cyklofosfamid w dawce wysokiej

- cyklofosfamid w wysokiej dawce → możliwość podania mesny w dawce stanowiącej 130% dawki cyklofosfamidu (w tym 30% jako wstrzyknięcie przed podaniem cyklofosfamidu, a 100% w dożylnym wlewie ciągłym przez 24 godziny).

Do nielicznych działań niepożądanych mesny zaliczane są: biegunki, bóle głowy, odczyn zapalny w miejscu wstrzyknięcia, bóle kończyn i głowy.

Deksrazoksan

Antybiotyki antracyklinowe wykazują działanie kardiotoksyczne i mogą sprzyjać powstaniu kardiomiopatii, której nasilenie zależy od całkowitej dawki leku.

Deksrazoksan poprzez chelatowanie wewnątrzkomórkowych jonów żelaza zmniejsza powstawanie wolnych rodników i działa kardioprotekcyjnie. Okres biologicznego półtrwania deksrazoksanu wynosi 2,1-2,5 godziny.

Dotąd nie ma wystarczających danych opartych na wynikach badań randomizowanych uzasadniających stosowanie deksrazoksanu w następujących sytuacjach klinicznych:

- nowotwory u dzieci,
- chemioterapia zawierająca epirubicynę,
- chemioterapia zawierająca antracykliny w wysokiej dawce (120 mg/m² – 160 mg/m²),
- chorzy o zwiększonym ryzyku choroby serca.

U chorych, u których występują uzasadnione obawy upośledzenia czynności układu krążenia należy zawsze rozważyć możliwość realizacji programu chemioterapii bez antracyklin.

Istnieją wskazania do zastosowania deksrazoksanu w szczególnych sytuacjach klinicznych:

- u chorych z przebytą chorobą serca i utrwalonymi objawami zaburzeń układu krążenia przy kolejnej bezwzględnie wskazanej chemioterapii z udziałem antracyklin,

– po przekroczeniu łącznej dawki 300 mg/m² doksorubicyny:

- a) jednakże nie zaleca się rutynowego stosowania deksrazoksanu u chorych na raka piersi w stadium uogólnienia (należy wybrać program chemioterapii bez antracyklin), lecz można rozważać jego podanie u chorych z obiektywnymi korzyściami leczniczymi w następstwie chemioterapii zawierającej antracykliny,
 - b) deksrazoksan może być podany w ramach leczenia uzupełniającego w razie bezwzględnej konieczności ponownego zastosowania chemioterapii z udziałem antracyklin z powodu wystąpienia przerzutów,
- w przypadku bezwzględnej konieczności stosowania chemioterapii z udziałem antracyklin w połączeniu z radioterapią śródpiersia.

Deksrazoksan stosuje się w dawce 20-krotnie przekraczającej dawkę doksorubicyny w postaci powolnego wstrzyknięcia dożylnego lub szybkiego wlewu na 15-30 minut przed podaniem doksorubicyny. Lek nie może być stosowany w jednej infuzji z lekami cytotoksycznymi z uwagi na ryzyko nasilenia ich działań niepożądanych. Podczas stosowania deksrazoksanu należy monitorować stan czynnościowy serca u chorych, którzy otrzymali całkowitą dawkę doksorubicyny 400 mg/m², a gdy obniży się frakcja wyrzutowa lewej komory lub wystąpią objawy zastoinowej niewydolności serca po przekroczeniu dawki całkowitej 500 mg/m² doksorubicyny należy zakończyć leczenie doksorubicyną i deksrazoksanem. Przeciwwskazaniami do stosowania deksrazoksanu są: nadwrażliwość na lek, zaburzona czynność wątroby i/lub nerek, ciąża i okres laktacji. Do objawów niepożądanych zaliczane są: przejściowa leukopenia i małopłytkowość, odczyn w miejscu podania.

Folinian wapnia

Folinian wapnia jest stosowany w celu zmniejszenia toksyczności metotreksatu. Metotreksat, jako antymetabolit, hamuje konkurencyjnie reduktazę dihydrofolianową, co prowadzi do zahamowania syntezy DNA, RNA, białek i w konsekwencji do obumierania komórek. Metotreksat wykazuje znaczną toksyczność, powodując upośledzenie czynności nerek, uszkodzenie szpiku kostnego, zapalenie naczyń krwionośnych, zapalenie błon śluzowych (m.in. przewodu pokarmowego). Nasilenie tych objawów zależy od czasu ekspozycji na lek. Nefrotoksyczność metotreksatu wiąże się najprawdopodobniej z jego wytrącaniem w kanalikach nerkowych. Wobec tego, że metotreksat gorzej rozpuszcza się w środowisku kwaśnym, dlatego też wskazana jest alkalizacja moczu i nawodnienie chorego. U chorych z upośledzoną czynnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 60ml/min) nie należy stosować wysokich dawek metotreksatu. Metotreksat podawany w wysokich dawkach przechodzi do ośrodkowego układu nerwowego, jąder i słabo unaczynionych guzów nowotworowych, podczas gdy folinian wapnia nie dociera do tych okolic.

Szczegółowe zalecenia przy stosowaniu folinianu wapnia w ramach terapii wysokim dawkami metotreksatu obejmują:

- konieczność oznaczania poziomu metotreksatu w surowicy krwi po 24, 36, 42 i 48 godzinach od rozpoczęcia podawania metotreksatu (prawidłowe stężenia metotreksatu w surowicy wynoszą odpowiednio: po 24 godzinach $\leq 150,0 \mu\text{mol/l}$, po 36 godzinach $\leq 3,0 \mu\text{mol/l}$, po 42 godzinach $\leq 1,0 \mu\text{mol/l}$, po 48 godzinach $\leq 0,4 \mu\text{mol/l}$),
- konieczność stosowania folinianu wapnia według następującego schematu: dawka 15 mg/m² co 6 godzin w ciągu 36 godzin po rozpoczęciu wlewu metotreksatu do uzyskania prawidłowego poziomu metotreksatu w surowicy (jak wyżej).

Niepożądane działania folinianu wapnia obejmują gorączkę po podaniu dożylnym i reakcje uczuleniowe.

Piśmiennictwo

– Chu E, Mota AC, Fogarsi MC. Antimetabolites. W: De Vita V. T, Hellman S., Rosenberg SA (red). *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001: 388-415.

– Hensley ML, Schuchter LM, Lindley C i wsp. American Society of Clinical Oncology: Clinical practice guidelines for use of chemotherapy and radiotherapy protectants. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3333-3355.

– Krzakowski M, Siedlecki P. Metody zmniejszenia ryzyka narządowych powikłań leczenia systemowego nowotworów. W: Krzakowski M (red.). *Onkologia Kliniczna* (wyd. 1). Borgis-Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 2001 (tom I): 454-467.

– Schuchter LM, Hensley ML, Meropol NJ i wsp. for the American Society of Clinical Oncology Chemotherapy and Radiotherapy Expert Panel. 2002 update of recommendations for the use of chemotherapy and radiotherapy protectants: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2895-2903.

Problemy psychiczne chorych na nowotwory

Maria Podolak-Dawidziak, Andrzej Kiejna

W przeszłości wielu lekarzy prezentowało skrajne postawy od uogólnienia, że wszyscy chorzy na raka cierpią na depresję do wręcz przeciwnego stanowiska, że potrafią oni samodzielnie sprostać nowej sytuacji i tylko nieliczni wymagają specjalistycznej pomocy.

Wyniki kontrolowanych badań z lat 90. wskazują, że u około jednej trzeciej chorych na nowotwory obserwuje się nadmierne pobudzenie lub depresję wymagające pomocy psychiatry.

W naszym kraju zaburzenia nastroju u wielu chorych na nowotwory wciąż nie zawsze są właściwie rozpoznawane i dlatego nie podejmuje się stosownego leczenia.

Informacja o chorobie nowotworowej sprawia, że chorzy przechodzą przez trwający zazwyczaj kilka dni okres niedowierzania, zaprzeczenia i rozpacz, który u części z nich utrzymuje się w postaci „zespołu niepokoju” (patrz niżej). Następnie przez kilka tygodni wielu chorych wykazuje zmienny lub depresyjny nastrój z objawami pobudzenia i irytacji, osłabiony apetyt, bezsenność. Występują kłopoty z koncentracją i wykonywaniem zwykłych codziennych czynności, dominują natarczywe myśli o chorobie i niepewność przyszłości. Dopiero po wielu tygodniach rozpoczyna się właściwy proces adaptacji do nowej sytuacji, który trwa przez wiele miesięcy lub nawet lat (indywidualna zależność). Chorzy przystosowują się do swej nowej sytuacji, znajdują powód do pewnego optymizmu i podejmują zajęcia.

Do czynników, które wpływają na procesy adaptacji u chorych na nowotwory zaliczamy różnorodne uwarunkowania medyczne, psychologiczne i socjologiczne. Wpływ tych

czynników na motywację i nastrój chorego zmienia się podczas trwania choroby. Do istotnych uwarunkowań zaliczamy:

a) czynniki związane ze zdrowiem fizycznym:

- bezpośrednio zależne od choroby nowotworowej: rodzaj nowotworu, nasilenie objawów (ból, utrata wagi ciała, zmęczenie), przebieg choroby, rokowanie, leczenie i jego skuteczność oraz obecność i nasilenie objawów niepożądanych,
- związane z ogólnym stanem zdrowia: stan sprawności fizycznej, współistnienie innych chorób (np. zaburzeń neurologicznych), niedobory witamin (np. kwasu foliowego i witaminy B₁₂), zmiany endokrynologiczne (np. niedoczynność kory nadnerczy, zaburzenia czynności tarczycy, menopauza, andropauza), ciężkie choroby układu krążenia,
- zaburzenia neurologiczne (współistnienie innych chorób, przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego),
- stosowane leki (zestawiono niżej),

b) czynniki związane ze zdrowiem psychicznym:

- poczucie zagrożenia, niepewności i beznadziejności związane z rozpoznaniem nowotworu u osób uprzednio zdrowych psychicznie (przyczyna depresji),
- nawrót objawów, niska samoocena i myśli samobójcze u osób z depresją lub dwubiegunową chorobą afektywną w wywiadzie,
- przebieg choroby oraz wsparcie bliskich osób, dotychczasowa wiedza o nowotworze, wcześniejsze doświadczenia z chorobą nowotworową w rodzinie, szczerzy i partnerski kontakt z lekarzem i pielęgniarkami (wpływ na psychologiczną rehabilitację).

c) ogólna sytuacja osoby chorej i jej nastawienie do leczenia:

- wiek i stan cywilny,
- uwarunkowania kulturowe i religijne,
- uprzedzenia związane z wizytą u psychiatry i podjęciem specjalistycznego leczenia.

Zespół niepokoju

Zespół pobudzenia, lęku i buntu u chorych na nowotwory jest odpowiedzią na zmianę stanu fizycznego i zagrożenie skrócenia życia, co powoduje przewartościowanie stosunku do pracy i środowiska. Reakcja ta występuje u części chorych przy rozpoznaniu, podejmowaniu nowego rodzaju badań diagnostycznych i leczenia, przy nawrocie choroby i w stanach terminalnych.

Do objawów zespołu niepokoju zaliczane są: irytacja, utrata apetytu, bezsenność, powracające myśli o rokowaniu, trudności w koncentracji uwagi i wykonywaniu codziennych czynności, napady paniki, obsesje, uogólniony lęk oraz różne dolegliwości somatyczne (poty, drżenia, duszność, uczucie ucisku w klatce piersiowej). Chorzy cierpiący na zespół niepokoju mogą odmówić udziału w badaniach i leczeniu (np. w tej grupie chorych występują częściej nudności i wymioty przed chemioterapią).

Objawy zespołu niepokoju u chorych na nowotwory nasilają: niedostatecznie kontrolowany ból, hipoksja, niedociśnienie, posocznica, choroby neurologiczne, zmiany hormonalne (np. niedoczynność tarczycy), guzy hormonalnie czynne i leczenie hormonalne (np. kortykosteroidy).

Postępowanie z chorym w stanie niepokoju obejmuje:

- przedstawienie informacji o stanie zdrowia choremu i rodzinie,

- przedstawienie możliwości leczenia zespołu „wyczerpania”,
- psychoterapia i techniki behawioralne.

Ważne jest dokonanie oceny czy współistnieje depresja, bowiem wówczas należy zastosować skojarzone leczenie.

W leczeniu niepokoju lekami z wyboru są benzodiazepiny. Stosuje się benzodiazepiny krótkodziałające (np. lorazepam, alprazolam, temazepam, triazolam) 4 razy dziennie lub częściej i długodziałające (np. klonazepam, diazepam). Wystąpienie i nasilenie objawów niepożądanych (ospałość, zaburzenia orientacji i koordynacji ruchowej) zależą od dawki leku i wieku (częściej u chorych w wieku podeszłym z upośledzoną czynnością wątroby).

U chorych w stanie znacznego pobudzenia, które nie jest kontrolowane przy pomocy benzodiazepin korzystne działanie mają małe dawki neuroleptyków (np. haloperidol lub tiorydazyna).

Depresja

Ryzyko wystąpienia depresji wzrasta u chorych na nowotwory:

- w złym stanie ogólnym lub w zaawansowanym stadium choroby,
- w przypadku niedostatecznej kontroli bólu,
- z epizodami depresji oraz ciężkich doświadczeń życiowych w wywiadzie,
- trzustki, narządów głowy i szyi oraz płuca (znaczną predyspozycją),
- otrzymujących niektóre leki zwiększające ryzyko wystąpienia depresji (m.in. glikokortykosteroidy, interferon, interleukina 2, acyklowir, środki narkotyczne, barbiturany i leki przeciwdrgawkowe, propranolol, amfoterycyna B, winkrystyna, winblastyna, prokarbazyna, asparaginaza).

W leczeniu depresji wyróżnia się 3 etapy:

- 1) wczesne rozpoznanie i intensywne leczenie ostrej fazy choroby (objawy poprawy ujawniają się po 4-6 tygodniach),
- 2) leczenie podtrzymujące (zazwyczaj 3-6 miesięcy),
- 3) zapobieganie nawrotom (wiele lat lub całe życie).

Ważne jest, aby chorym zdradzającym zamiary samobójcze zapisywać leki o niewielkiej toksyczności wobec groźby ich przedawkowania.

Podstawowe zasady postępowania z chorymi depresyjnymi obejmują:

- informowanie o depresji i możliwościach jej terapii,
- przekonanie do współpracy z lekarzem i psychologiem,
- odpowiednie dawkowanie leków stosowanych przez długi czas.

W leczeniu depresji u chorych na raka stosuje się leki z następujących grup:

- a) trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne (np. amitryptylina, imipramina, dezypramina) – zaletą jest skuteczność potwierdzona w badaniach klinicznych (około 60-70 %), wadą są działania niepożądane wskazane (Tabela VII); w dużych dawkach są toksyczne, dlatego zapisywanie ich chorym ujawniającym zamiary samobójcze jest ryzykowne,
- b) leki o budowie innej niż trójpierścieniowe (dwupierścieniowe, czteropierścieniowe i inne), do których zaliczane są selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (leki drugiej generacji, skuteczne w zwalczaniu depresji i towarzyszącego jej lęku oraz w zapobieganiu próbom samobójczym) – nie wywołują właściwych środków

trójpierścieniowym objawów cholinergicznym i kardiotoxycznym (można je bezpiecznie stosować u starszych), ale często powodują nudności i wymioty oraz czasem niepokój, a ich wpływ na apetyt jest różny od osłabienia do poprawy,

c) nowe inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna, milnacipran) – działanie przeciwdepresyjne jest porównywalne do trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, a istotną zaletą jest mniejsza ilość działań ubocznych,

d) inhibitory monoaminooksydazy (MAO):

– nieodwracalne (np. tranilcypromina lub fenelzyna) – znane od dawna, lecz ze względu na mniejszą skuteczność i znaczną toksyczność (przełom nadciśnieniowy spowodowany nadmiarem tyraminy, interakcje z lekami antycholinergicznymi) nie są szerzej wykorzystywane, lecz mają zastosowanie w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych i jako leki drugiego bądź trzeciego rzutu w depresjach opornych na leczenie (w Polsce praktycznie nie są stosowane),

– odwracalne (np. moklobemid, brofaromina) – możliwe do bezpiecznego stosowania łącznie z lekami trójpierścieniowymi,

Uwaga!

Inhibitory MAO mają ograniczone zastosowanie u chorych na nowotwory. Można ewentualnie je kontynuować u chorych, którym podawano je przed rozpoznaniem i podjęciem leczenia przeciwnowotworowego, ale należy bardzo dokładnie rozważyć ich ewentualne pierwsze włączenie (zdecydowanie przeciwwskazane u leczonych prokarbazyną, która wykazuje aktywność inhibitora MAO).

– leki psychostymulujące (np. dekstroamfetamina, metylfenidat, pemolina) – u chorych na nowotwory oddziałują korzystnie (poprawa nastroju i apetytu, zmniejszenie poczucia zmęczenia, wzmocnienie działanie leków przeciwbólowych), dlatego też znajdują zastosowanie u osób w stanach terminalnych; leki tej grupy podaje się zazwyczaj rano i w południe przez 1-2 miesiące, pamiętając o niepożądanych działaniach (niskie dawki – bezsenność, tachykardia, euforia, zmienność nastroju; wysokie dawki długo stosowane, majaki nocne, bezsenność, objawy paranoi); szczególna ostrożność dotyczy stosowania pemoliny u chorych z zaburzoną czynnością nerek i wątroby (badania kontrolne podczas leczenia).

Tabela VII. Przykłady leków stosowanych w leczeniu depresji u chorych na nowotwory

Grupa leków/ Preparaty	Dawka leku		Tolerancja, objawy uboczne
	Początkowa (mg/dz)	Lecznicza (mg/dz)	
Selektywne inhibitory wychwyty serotoniny			
Citalopram	10-20	20-60	nieliczne: umiarkowane nudności, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, bóle głowy, trudności w zasypianiu /bezsenność, krótkotrwały okres pobudzenia, dysfunkcja seksualna
Fluoksetyna	20	10-80	
Paroksetyna	10-20	10-50	
Sertralina	25-50	50-200	
Leki przeciwdepresyjne trójpierścieniowe			
Amitrypylina	25	75-100	suchość w ustach, zaparcia, zaburzenia akomodacji i zaburzenia pamięci, ortostatyczne spadki ciśnienia tętniczego, kardiotoxyczność (i zaburzenia przewodnictwa), przybór masy ciała
Dezypramina	25	75-100	
Doksepina	50	75-100	
Imipramina	25	75-100	
Nortryptylina	50	100-150	

Skróty: dz. – dziennie

Zasady postępowanie z chorymi na depresję obejmują:

- zwrócenie uwagi chorego na to, że działanie leków ujawni się po pewnym czasie (stąd, tak ważne jest ich długotrwałe stosowanie),
- rzetelne powiadomienie chorego i jego bliskich o możliwych objawach niepożądanych w celu dostosowania odpowiednio zajęć zawodowych i domowych; objawy uboczne są bowiem częstą przyczyną samowolnej redukcji dawki lub nawet odstawienia leku (np. gdy nadmierne uspokojenie w ciągu dnia utrudnia koncentrację i aktywność zawodową lub następuje przybór wagi ciała),
- prowadzenie leczenia odpowiednim lekiem odpowiednio długo, stosowanie leczenia podtrzymującego i ewentualnie profilaktyki nawrotów; profilaktyka jest wskazana u chorych, którzy mają epizody depresji jednobiegunowej w wywiadzie (więcej niż 3 epizody choroby lub więcej niż 1 epizod w ciągu ostatnich 5 lat), u chorych na chorobę afektywną dwubiegunową należy kontynuować dotychczasowe leczenie podtrzymujące (np. węglan litu) i obserwować ich zachowanie, bowiem współistnienie choroby nowotworowej może wywołać zaostrzenie objawów,
- podanie leku o innym mechanizmie działania u chorych opornych na leczenie depresji, a w razie braku poprawy stosowanie środków pomocniczych (jak: pozabawienie snu, podanie soli litu, inhibitorów MAO lub trójjodotyroniny),
- w ciężkich depresjach z urojeniami wskazanie do zastosowania elektrowstrząsów.

Chorzy na nowotwory a samobójstwo

Wprawdzie nieliczni chorzy na nowotwory popełniają samobójstwo, ale ryzyko podjęcia próby jest większe niż w ogólnej populacji. Natomiast myśli o samobójstwie są częste w tej grupie chorych.

Do czynników zwiększających ryzyko samobójstwa u chorych na raka należą: płeć męska, nowotwór związany z pićm alkoholu i paleniem tytoniu, zaawansowane stadium choroby, złe rokowanie, delirium, niedostateczna kontrola bólu, depresja, choroba psychiczna w wywiadzie, nadużywanie alkoholu lub innych używek obecnie lub w przeszłości, próba samobójcza w przeszłości, psychiczne i fizyczne zmęczenie, izolacja środowiskowa.

Piśmiennictwo

- Hendersson JM, Ord RA. Suicide in head and neck cancer patients. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; 55: 1217-1220.
- Holland JC. Anxiety and cancer: the patient and family. *J Clin Psych* 1989; 50: 20-25.
- Holland JC. *Psycho-oncology*. Oxford University Press, New York, 1998.
- Kasper S, Buchkremer G, Dilling H i wsp. Depresje. Rozpoznawanie i leczenie. Springer PWN, Warszawa 1995.
- Massie MJ, Chertkov L, Roth AJ. Psychological issues. W: De Vita VT Jr, Hellman S., Rosenberg S. A. (red).: *Cancer: Principles & Practice of Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001: 3058-3065.
- Massie MJ, Holland JC. Depression and the cancer patient. *J Clin Psych* 1990; 51: 21-17.
- Stoudemire A, Fogel BS, Greenberg D. *Psychiatric care of the medical patient*. Oxford University Press, New York 2000.

