

Leczenie wspomagające

Redakcja:

Piotr Potemski, Maciej Krzakowski

Zespół autorski:

**Piotr Potemski, Maciej Krzakowski, Renata Duchnowska,
Iwona Głogowska, Jerzy Jarosz, Aleksandra Kapała, Andrzej Kawecki,
Stanisław Klęk, Dariusz M. Kowalski, Aleksandra Łacko,
Małgorzata Misiak, Jerzy Windyga, Piotr J. Wysocki**

Aktualizacja na dzień 26.07.2015

Zdaniem autorów opracowanie zawiera najbardziej uzasadnione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego. Zasady te powinny być jednak interpretowane w kontekście indywidualnej sytuacji klinicznej. Zalecenia nie zawsze odpowiadają bieżącym zasadom refundacji obowiązującym w Polsce. W przypadku wątpliwości należy się upewnić co do aktualnych możliwości refundacji poszczególnych procedur.

Spis treści

Zaburzenia układu krwiotwórczego	537
Neutropenia.....	537
Małopłytkowość	548
Niedokrwistość	554
Powikłania zakrzepowo-zatorowe w chorobie nowotworowej.....	558
Zespół zmęczenia.....	568
Zaburzenia wodno-elektrolitowe	572
Zaburzenia gospodarki wodnej.....	572
Zaburzenia elektrolitowe	575
Zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej.....	583
Zaburzenia układu pokarmowego	586
Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią.....	586
Biegunka	598
Zapalenie błon śluzowych.....	603
Zaburzenia odżywienia	606
Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego związane z leczeniem przeciwnowotworowym	620

ZABURZENIA UKŁADU KRWIOTWÓRCZEGO

Piotr Potemski, Renata Duchnowska, Dariusz M. Kowalski, Aleksandra Łacko

Neutropenia

Piotr Potemski

Definicje

Neutropenia

Neutropenia oznacza zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilii) poniżej dolnej granicy normy. Istotne z klinicznego punktu widzenia jest zmniejszenie liczby neutrofilii poniżej $1000/\mu\text{l}$, co odpowiada nasileniu objawu przynajmniej w III stopniu według klasyfikacji *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Określenie „agranulocytoza” jest zwykle używane, jeżeli liczba neutrofilii jest mniejsza od $100/\mu\text{l}$, co się wiąże ze znacznie wyższym ryzykiem wystąpienia zakażeń.

Gorączka neutropeniczna

Najczęściej stosowana definicja gorączki neutropenicznej (GN) według Europejskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (ESMO, *European Society of Medical Oncology*) obejmuje współistnienie:

- zmniejszenia liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej $500/\mu\text{l}$ lub poniżej $1000/\mu\text{l}$ z przewidywanym spadkiem poniżej $500/\mu\text{l}$ w ciągu kolejnych 48 godzin oraz
- gorączki (ciepłota ciała mierzona w okolicy pachowej $> 38,5^{\circ}\text{C}$, utrzymująca się co najmniej przez 1 godzinę) lub klinicznych objawów posocznicy.

Część autorów rozszerza kryteria gorączki, uznając, że dla rozpoznania wystarcza wystąpienie ciepłoty ciała większej niż $38,5^{\circ}\text{C}$ w pojedynczym pomiarze lub większej niż $38,0^{\circ}\text{C}$ w 2 pomiarach wykonywanych w odstępie przynajmniej 1 godziny.

Zgodnie z wersją 4.0 CTCAE, kryteria GN obejmują:

- zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1000/ μ l oraz
- gorączkę (ciepota ciała $> 38,3^{\circ}\text{C}$ w pojedynczym pomiarze lub $> 38,0^{\circ}\text{C}$ w 2 pomiarach wykonywanych w odstępie przynajmniej 1 godziny).

Gorączka neutropeniczna jest objawem niepożądanym co najmniej w III stopniu nasilenia. W sytuacji zagrożenia życia i konieczności pilnej interwencji medycznej GN przypisuje się IV stopień.

Częstość występowania

U niemal wszystkich osób otrzymujących leczenie cytotoksyczne dochodzi do wystąpienia różnego stopnia neutropenii (najczęściej bez towarzyszących objawów i konieczności leczenia). Istotne znaczenie kliniczne, zwłaszcza w kontekście wskazań do profilaktyki czynnikami pobudzającymi wzrost kolonii granulocytów (G-CSFs, *granulocyte-colony stimulating factors*), ma natomiast ryzyko wystąpienia GN, które zależy przede wszystkim od rodzaju stosowanej chemioterapii (CTH) (tab. 1). Poza rodzajem i dawkami leków istotne znaczenie mają także linia stosowanej CTH, wiek i stan sprawności ogólnej chorego, obecność schorzeń współistniejących i stopień zaawansowania nowotworu.

Patogeneza

Najczęstszą przyczyną neutropenii u chorych na nowotwory są zaburzenia wytwarzania granulocytów obojętnochłonnych w szpiku kostnym wskutek mielotoksycznego działania leków cytotoksycznych, zależnego od dawki. Okres, w którym stwierdza się największe zmniejszenie liczby granulocytów, jest nazywany nadirem — zwykle występuje on po 7–14 dobach od zastosowania CTH, ale w przypadku niektórych leków (pochodne nitrozomocznika) może nastąpić nawet po kilku tygodniach.

Neutropenia może być także wynikiem napromieniania dużych obszarów szpiku kostnego lub wyparcia prawidłowych komórek hematopoetycznych przez komórki nowotworowe. Znacznie rzadziej występuje neutropenia polekowa niezależna od dawki (np. po fenylobutazonie, jako jeden z objawów aplazji szpiku), w związku z powstawaniem autoprzeciwciał lub z niedoboru witaminy B12 bądź kwasu foliowego.

Następstwa

Neutropenia jest jednym z najważniejszych czynników predysponujących do wystąpienia zakażeń, do których dochodzi u około połowy chorych z GN, a u około 25% stwierdza się bakteriemie. Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań infekcyjnych zależy przede wszystkim od czasu trwania i nasilenia neutropenii. Objawy zakażenia u chorych z neutropenią, wskutek osłabienia odpowiedzi zapalnej w miejscu rozwoju infekcji, mogą być skąpe lub nietypowe, zwłaszcza na początku, ale najważniejszym spośród nich jest gorączka.

Konsekwencją bezobjawowej neutropenii może być zmniejszenie intensywności leczenia w wyniku opóźnienia zastosowania kolejnego cyklu CTH i/lub zmniejszenia dawek leków. Wykazano, że u niektórych chorych wspomniana sytuacja może zmniejszać skuteczność leczenia (patrz — zapobieganie neutropenii).

Tabela 1. Prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki neutropenicznej związane z wybranymi schematami chemioterapii (CTH)

Częstość GN	Rozpoznanie	Schematy CTH
> 20%	Rak piersi	TAC (docetaksel, doksorubicyna, cyklofosfamid), AT (doksorubicyna, docetaksel)
	Rak żołądka	DCF (docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl)
	Chłoniaki	BEACOPP (bleomycyna, etopozyd, doksorubicyna, cyklofosfamid, winkrystyna, prokarbazyna, prednizon), DHAP (deksametazon, cytarabina, cisplatyna), ESHAP (etopozyd, metylprednizolon, cytarabina, cisplatyna), ICE (ifosfamid, cisplatyna, etopozyd)
	Guzy zarodkowe	VeIP (winblastyna, ifosfamid, cisplatyna)
	Drobnokomórkowy rak płuca	Topotekan
	Mięsaki tkanek miękkich	MAID (doksorubicyna, ifosfamid, dakarbazyna)
	10–20%	Rak piersi
Rak żołądka		ECF (epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl), ECX (epirubicyna, cisplatyna, kapecytabina)
Chłoniaki		R-CHOP-21 (rytuksymab, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna, prednizon), ABVD (doksorubicyna, bleomycyna, winblastyna, dakarbazyna)
Guzy zarodkowe		BEP (bleomycyna, etopozyd, cisplatyna)
Drobnokomórkowy rak płuca		PE (cisplatyna, etopozyd), CAV (cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna)
Niedrobnokomórkowy rak płuca		Docetaksel
Rak jajnika		Topotekan
Rak pęcherza moczowego		M-VAC (metotreksat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna)
Rak narządów głowy i szyi		TPF (docetaksel, cisplatyna, fluorouracyl)*
Mięsaki tkanek miękkich		Ifosfamid (9 g/m ²)
< 10%	Rak piersi	CMF (cyklofosfamid, metotreksat, fluorouracyl), AC (doksorubicyna, cyklofosfamid), docetaksel (75 mg/m ²), FAC (fluorouracyl, doksorubicyna, cyklofosfamid)
	Rak żołądka	EOX (epirubicyna, oksaliplatyna, kapecytabina), trastuzumab + PF (cisplatyna, fluorouracyl)
	Rak jelita grubego	FOLFIRI (folinian wapniowy, fluorouracyl, irynotekan), FOLFOX (folinian wapniowy, fluorouracyl, oksaliplatyna), CAPOX (kapecytabina, oksaliplatyna), FOLFOXIRI (folinian wapniowy, fluorouracyl, oksaliplatyna, irynotekan), kapecytabina, LVFU2 (folinian wapniowy, fluorouracyl)

Tabela 1. Prawdopodobieństwo wystąpienia gorączki neutropenicznej związane z wybranymi schematami chemioterapii (CTH) (cd.)

Częstość GN	Rozpoznanie	Schematy CTH
< 10%	Niedrobnokomórkowy rak płuca	PN (cisplatyna, winorelbina), PG (cisplatyna, gemcytabina), cisplatyna z pemetreksedem, pemetreksed
	Rak jajnika	Karboplatyna z paklitakselem
	Guzy zarodkowe	GP (gemcytabina, paklitaksel), GO (gemcytabina, oksaliplatyna)
	Rak gruczołu krokowego	Docetaksel z prednizonem
	Rak pęcherza	PG (cisplatyna, gemcytabina)
	Rak narządów głowy i szyi	PF (cisplatyna, fluorouracyl)
	Mięsaki tkanek miękkich	Dokсорubicyna (75 mg/m ²)

*W zależności od sposobu dawkowania leków w schemacie TPF ryzyko GN wynosiło w 2 badaniach III fazy 5% i 12%; w obydwu badaniach stosowano profilaktycznie cyprofloksacynę w dniach 5.–15. kursu

Czynniki etiologiczne zakażeń w przebiegu neutropenii

U 21% osób z grupy około 750 chorych z GN o niskim ryzyku powikłań (ocenę ryzyka omówiono na s. 498–500) udokumentowano mikrobiologicznie zakażenie. Bakteriemię stwierdzono w 58% przypadków (12% ogółu chorych z GN), a infekcje dróg moczowych — w 25% (5% wszystkich chorych). U 49% chorych przyczyną zakażenia były bakterie Gram-dodatnie (najczęściej gronkowce — koagulazo-ujemny i złocisty — oraz paciorkowce i enterokoki), u 36% chorych wyizolowano pałeczki Gram-ujemne (najczęściej *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*), a u 15% osób etiologia infekcji była mieszana. W niewyselekcjonowanej grupie niemal 2500 chorych z GN (w tym 17% poddawanych intensywnej CTH z powodu ostrej białaczki) bakteriemię stwierdzono 2-krotnie częściej (23% chorych), a przyczyną u większości chorych były również bakterie Gram-dodatnie (najczęściej koagulazo-ujemny gronkowiec). Najczęstsze przyczyny bakteriemii u chorych z GN przedstawiono w tabeli 2.

Ocena ryzyka związanego z gorączką neutropeniczną

Ryzyko wystąpienia poważnych powikłań GN (np. niewydolność nerek, niewydolność oddechowa, hipotonia, niewydolność serca, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, zaburzenia świadomości) wynosi około 13% (ryzyko zgonu — ok. 5%). U chorych na niektóre nowotwory układu krwiotwórczego (np. ostre białaczki) ryzyko zgonu jest co najmniej 2-krotnie większe.

Prawdopodobieństwo wystąpienia powikłań GN zależy od wielu czynników, spośród których istotne są przede wszystkim:

- rodzaj i stopień zaawansowania oraz stopień kontroli nowotworu;
- sposób leczenia przeciwnowotworowego;
- wystąpienie GN w trakcie hospitalizacji;
- czas trwania i nasilenie neutropenii;

Tabela 2. Najczęstsze przyczyny bakteriemii u chorych z gorączką neutropeniczną (wg Klastersky J. i wsp., 2007)

Przyczyna	Rodzaj barwienia	Bakteria	Częstość (%)
Zakażenia jednym drobnoustrojem			90
	Gram-dodatnie		57
		<i>Staphylococcus</i> (koagulazo-ujemny)	28
		<i>Streptococcus</i>	15
		<i>Staphylococcus</i> (koagulazo-dodatni)	5
	Gram-ujemne		34
		<i>Escherichia coli</i>	14
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	8
<i>Klebsiella pneumoniae</i>		4	
Zakażenia mieszane			10
	Przynajmniej jedna Gram-ujemna		6
	Tylko Gram-dodatnie		4

Tabela 3. Skala oceny ryzyka powikłań gorączki neutropenicznej według MASCC

Cecha	Punkty
Objawy kliniczne zależne od nowotworu lub współistniejących schorzeń — brak lub niewielkie — umiarkowane	5 3
Skurczowe ciśnienie tętnicze > 90 mm Hg	5
Nieobecność przewlekłej obturacyjnej choroby płuc	4
Nowotwór inny niż hematologiczny lub hematologiczny, jeżeli nie było wcześniej zakażenia grzybiczego	4
Nieobecność stanu odwodnienia	3
Wystąpienie objawów poza szpitalem	3
Wiek < 60 lat	2

Sumuje się punkty przypisywane poszczególnym cechom. Jeżeli objawy kliniczne są znaczne, to nie przyznaje się za cechę punktów. Maksymalna i możliwa liczba punktów wynosi 26. Niskie ryzyko powikłań występuje w przypadku liczby punktów ≥ 21 .

- obecność infekcji narządowej;
- choroby współwystępujące;
- uszkodzenia innych narządów (w tym błon śluzowych);
- wiek i stan sprawności ogólnej.

Na podstawie analizy przebiegu GN w grupie ponad 1000 chorych z różnymi nowotworami Międzynarodowe Stowarzyszenie Wspomagającego Leczenia Nowotworów (MASCC, *Multinational Association for Supportive Care in Cancer*) zaproponowało praktyczną skalę oceny ryzyka związanego z omawianym powikłaniem (tab. 3). U chorych z niskim ryzykiem w skali

Tabela 4. Śmiertelność chorych z gorączką neutropeniczną i bakteriami w zależności od rodzaju patogenu oraz ryzyka według skali MASCC (wg Klastersky J. i wsp., 2007)

Liczba punktów MASCC	Śmiertelność (%)	
	Gram-dodatnie	Gram-ujemne
≥ 21	2	6
15–20	6	23
< 15	28	43

MASCC (≥ 21 punktów) częstość występowania poważnych powikłań neutropenii wynosi 6% (prawdopodobieństwo zgonu — 1%). Jeżeli liczba punktów jest mniejsza od 21, to ryzyko poważnych powikłań wynosi aż 39% (ryzyko zgonu — 14%). Skala MASCC ze względu na swoją prostotę i łatwość stosowania jest często wykorzystywana w praktyce klinicznej do oceny ryzyka towarzyszącego GN.

Wystąpienie bakteriemii pogarsza rokowanie. U osób z jałowymi posiewami krwi poważne powikłania dotyczą 10% (zgon — 3%), podczas gdy u chorych z bakteriami ryzyko wynosi 21% (zgon — 10%). Śmiertelność w przebiegu GN z bakteriami zależy od rodzaju patogenu. Śmiertelność związana z bakteriami wywołanymi drobnoustrojami Gram-dodatnimi i Gram-ujemnymi wynosi, odpowiednio, około 5% i około 20%. Uwzględnienie etiologii bakteriemii wnosi dodatkową wartość rokowniczą do skali MASCC, zwłaszcza u chorych obciążonych wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań (tab. 4).

Diagnostyka gorączki neutropenicznej

Badanie podmiotowe

Wywiad powinien umożliwiać uzyskanie informacji na temat: nowotworu, terminu zastosowania i dawek leków ostatniego cyklu CTH, chorób współwystępujących, wcześniejszych epizodów gorączki lub infekcji, ekspozycji na działanie czynników zakaźnych, dodatkowo stosowanych leków (w tym antybiotyków), wyników badań mikrobiologicznych, towarzyszących objawów mogących wskazywać umiejscowienie zakażenia (np. kaszel, zaburzenia w oddawaniu moczu, biegunka, ból gardła), alergii na leki.

Badanie przedmiotowe

Badanie przedmiotowe umożliwia ocenę ogólnego stanu chorego, stanu nawodnienia, potencjalnych miejsc infekcji (skóra, okolica odbytu, układ oddechowy, jama ustna, okolica wprowadzenia cewnika żylnego). Niezbędne jest przeprowadzenie pomiaru ciśnienia tętniczego.

Badania dodatkowe

W każdym przypadku należy wykonać badania:

- morfologii krwi z obrazem leukocytów i liczbą płytek;
- stężenia mocznika, kreatyniny, sodu, potasu i bilirubiny;
- aktywności aminotransferaz asparaginowej (AspAT) i alaninowej (AlAT);

- posiewu krwi, przy czym w przypadku obecności cewnika w żyłę centralnej zdecydowanie zaleca się pobranie krwi z 2 miejsc (jedno z wkłucia obwodowego i drugie z cewnika).
- Opcjonalnie (badania zlecane w zależności od sytuacji klinicznej) można wykonać: posiewy z innych miejsc, rentgenografię (RTG) klatki piersiowej (w przypadku obecności objawów sugerujących zakażenie dróg oddechowych), RTG zatok przynosowych, ultrasonografię (USG) jamy brzusznej, komputerową tomografię (KT) — w zależności od wskazań klinicznych — klatki piersiowej, jamy brzusznej i miednicy lub ośrodkowego układu nerwowego, badanie ogólne i posiew moczu, badanie stolca w kierunku bakterii beztlenowych (przede wszystkim toksyn A i B *Clostridium difficile*) i innych patogenów, gazometrię, badanie białka ostrej fazy (CRP, *C-reactive protein*), koagulogram, oznaczenie klirensu kreatyniny.

Leczenie

Sposób postępowania zależy od ryzyka towarzyszącego GN. Możliwe są: leczenie chorych w warunkach szpitalnych, krótkotrwała hospitalizacja z kontynuacją terapii w warunkach ambulatoryjnych lub leczenie całkowicie ambulatoryjne.

Według zaleceń *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) hospitalizacja jest konieczna, jeżeli:

- liczba punktów w skali MASCC jest mniejsza niż 21 lub
- występuje przynajmniej jedna z następujących cech:
 - GN wystąpiła w trakcie hospitalizacji,
 - współwystępują istotne choroby lub stan kliniczny jest niestabilny,
 - przewidywany czas trwania agranulocytozy (liczba granulocytów obojętnochłonnych < 100/ μ l) wynosi przynajmniej 7 dni,
 - występują cechy niewydolności wątroby (AIAT lub AspAT 5 \times powyżej górnej granicy normy),
 - obecne są cechy niewydolności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min),
 - stwierdza się progresję choroby nowotworowej lub brak całkowitej remisji u chorego na ostrą białaczkę,
 - występuje zapalenie płuc lub inne zakażenie istotne klinicznie,
 - stosowane jest leczenie alemtuzumabem,
 - stwierdza się zapalenie błon śluzowych w stopniach III lub IV.

Pozostali chorzy mogą być leczeni w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych. Na decyzję o postępowaniu całkowicie ambulatoryjnym znacząco wpływają również uwarunkowania organizacyjne i socjalne oraz psychologiczne (odległość od miejsca zamieszkania chorego do szpitala, możliwość szybkiego transportu chorego do ośrodka onkologicznego, łatwy kontakt telefoniczny z ośrodkiem onkologicznym, stopień realizacji przez chorego zaleceń lekarza itp.).

Najważniejszym elementem leczenia chorych z GN jest empiryczna antybiotykoterapia o szerokim spektrum działania, która powinna obejmować potencjalnie najważniejsze patogeny (tab. 5) i uwzględniać sytuację epidemiologiczną w ośrodku (w tym — zapadalność na zakażenia poszczególnymi patogenami i ich antybiotykowrażliwość). W ramach leczenia wstępnego antybiotyki mogą być, w zależności od sytuacji klinicznej, stosowane pojedynczo (ryzyko nefrotoksyczności jest wtedy mniejsze) lub w sposób skojarzony. W niektórych sytuacjach klinicznych zalecenia ulegają modyfikacjom; najważniejsze spośród nich dotyczą:

- zapalenia płuc — zestaw poszerza się o lek aktywny wobec *Mycoplasma* (makrolid), a przy podejrzeniu etiologii *Pneumocystis* lekiem z wyboru jest kotrymoksazol;

Tabela 5. Najczęściej wykorzystywane leki przeciwbakteryjne w terapii empirycznej chorych z gorączką neutropeniczną

Sposób leczenia	Leki
Antybiotykoterapia dożylna — skojarzona	— Aminoglikozyd + piperacylina — Aminoglikozyd + ceftazydym — Cyprofloksacyna + piperacylina
— monoterapia	— Imipenem z cylastatyną — Meropenem — Ceftazydym — Piperacylina z tazobaktamem — Cefepim
Antybiotykoterapia doustna	— Cyprofloksacyna + amoksycylina z kwasem klawulanowym — Cyprofloksacyna + klindamycyna (jeśli występuje alergia na penicyliny)

- biegunki — do zestawu dodaje się metronidazol i wykonuje się badanie kału w kierunku toksyn *Clostridium difficile*;
- podejrzenia bakteriemii związanej z obecnością cewnika żylnego — zaleca się rozważenie włączenia glikopeptydu (np. wankomycyny). Bezwzględnie konieczne jest możliwie najszybsze uzyskanie rozpoznania mikrobiologicznego. Przydatną w praktyce i prostą (aczkolwiek wymagającą posiadania automatycznego przyrządu do wykrywania wzrostu bakterii) metodą rozpoznawania bakteriemii związanych z obecnością cewnika naczyniowego jest wykonanie dwóch posiewów próbek krwi, pobranych jednocześnie z cewnika oraz z żyły obwodowej, i zanotowanie czasu do uzyskania wyniku dodatniego. Jeśli czas do wystąpienia wzrostu bakterii dla próbki pobranej z cewnika jest krótszy przynajmniej o 2 godziny w porównaniu z próbką pobraną z żyły obwodowej, wskazuje to z dużym prawdopodobieństwem na zakażenie związane z obecnością cewnika naczyniowego, który powinien zostać usunięty (zwłaszcza w przypadku zakażenia *Candida*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* lub zakażenia tkanek miękkich wokół cewnika albo zakrzepicy żyłnej);
- zakażenia w obrębie jamy brzusznej lub miednicy — do zestawu dołącza się metronidazol;
- zakażenia skóry — zalecane jest rozważenie dołączenia glikopeptydu;
- podejrzenia zakażenia wirusowego (pęcherzyki na błonach śluzowych, półpasiec) — do zestawu jest dołączany acyklowir;
- podejrzenia zakażenia grzybiczego (martwicze owrzodzenia błon śluzowych jamy ustnej, cechy kandydozy jamy ustnej, bolesne połykanie) — należy wdrożyć diagnostykę mikrobiologiczną w kierunku grzybicy, a do zestawu dołączyć lek przeciwgrzybiczy (flukonazol);
- zakażenia u chorych w trakcie intensywnej CTH przebiegającej z masywnym uszkodzeniem błon śluzowych (większe ryzyko zakażeń paciorkowcami penicylinoopornymi) — należy rozważyć zastosowanie wankomycyny w ramach wstępnego leczenia;
- zakażenia poprzedzonego profilaktyką chinolonami — należy rozważyć zastosowanie wankomycyny w ramach wstępnego leczenia.

W trakcie leczenia empirycznego codziennie należy monitorować kliniczny stan chorego oraz powtarzać dodatkowe badania (morfologia krwi, stężenie kreatyniny w surowicy oraz inne, w zależności od sytuacji klinicznej) do momentu ustąpienia gorączki i uzyskania przynajmniej 500/ μ l neutrofilii. Oceny odpowiedzi na leczenie dokonuje się po 48 godzinach, o ile stan chorego jest stabilny. Dalsze postępowanie zależy od sytuacji i powinno być następujące:

1. Ustąpienie gorączki + brak cech zakażenia + jałowy posiew krwi + liczba neutrofilii przynajmniej 500/ μ l:
 - a) niskie ryzyko — kontynuacja antybiotykoterapii drogą doustną (ewentualnie warunki ambulatoryjne);
 - b) wysokie ryzyko — kontynuacja antybiotykoterapii drogą dożylną (ewentualnie odstawienie aminoglikozydu);
 - c) jeśli gorączka nie wystąpi przez kolejne 48 godzin — przerwanie antybiotykoterapii.
2. Utrzymywanie się gorączki + nieobecne cechy zakażenia + jałowy posiew krwi — kontynuacja dotychczasowego leczenia do spełnienia warunków jak wyżej. Antybiotykoterapię można również zakończyć, jeżeli liczba neutrofilii jest niższa od 500/ μ l i gorączki nie ma co najmniej przez 5–7 dni. Jeżeli mimo empirycznej antybiotykoterapii gorączka trwa 3–5 dni i z posiewów krwi nie wyizolowano patogenu bakteryjnego, należy rozważyć wdrożenie diagnostyki mikrobiologicznej w kierunku grzybów. Zalecane jest także wykonanie KT klatki piersiowej z objęciem wątroby i śledziony. W przypadku podejrzenia lub stwierdzenia zakażenia grzybiczego rozpoczyna się leczenie flukonazolem, itrakonazolem, wikonazolem lub amfoterycyną B (zależnie od sytuacji klinicznej i wyników badania mikrobiologicznego).
3. Identyfikacja mikrobiologiczna patogenu — leczenie zgodne z antybiogramem (czas zależny od sytuacji klinicznej, na ogół co najmniej 10–14 dni, a w przypadku potwierdzonego zakażenia grzybiczego — kilka tygodni).
4. Utrzymywanie się gorączki + niestabilny stan chorego + brak identyfikacji patogenu — ponowne wykonanie badań dodatkowych i zmiana dotychczasowej antybiotykoterapii (dołączenie leku przeciwgrzybiczego, dodanie glikopeptydu, zastosowanie karbapenemu, jeżeli wcześniej nie był stosowany) oraz konsultacja mikrobiologa szpitalnego.

Zdecydowanie nie zaleca się rutynowego stosowania G-CSF w leczeniu wszystkich chorych z GN. W metaanalizie 13 badań z randomizacją, w których w grupie około 1500 chorych porównywano stosowanie czynników wzrostu kolonii granulocytów lub granulocytów i makrofagów w odniesieniu do placebo, nie wykazano zmniejszenia umieralności w związku ze stosowaniem granulopoetyn oraz stwierdzono niewielkie (graniczne statystycznie) zmniejszenie umieralności związanej z zakażeniami (wykazano krótszy czas trwania hospitalizacji chorych oraz czas do zwiększenia liczby granulocytów obojętnochłonnych). Dodanie G-CSF do antybiotykoterapii należy jednak rozważyć w sytuacji, gdy:

- nie występuje odpowiedź na antybiotykoterapię;
- obecne jest ciężkie i zagrażające życiu zakażenie lub występują powikłania (posocznica, wstrząs septyczny);
- stwierdza się GN, mimo stosowania profilaktyki niepegylowanymi czynnikami wzrostu;
- współwystępują inne czynniki zwiększające ryzyko wystąpienia powikłań (wiek > 65 lat, neutropenia < 100/ μ l lub trwająca > 10 dni, zakażenia grzybicze, wystąpienie GN w trakcie hospitalizacji, wcześniejsze epizody GN).

Nie ma danych wskazujących, że chorzy z GN mogą odnosić korzyści z przetaczania granulocytów.

Zapobieganie neutropenii

Profilaktyka wtórna

W przypadku wystąpienia GN po CTH można od następnego cyklu rozważyć zastosowanie wtórnej profilaktyki przy użyciu G-CSF. Alternatywnym sposobem postępowania, preferowanym w większości sytuacji klinicznych, jest zmniejszenie dawek leków lub zastosowanie mniej mielotoksycznego schematu CTH. Decyzja w znacznym stopniu zależy od intencji stosowanego leczenia. W wybranych przypadkach wskazaniem do profilaktyki wtórnej może być wystąpienie nie tylko GN, ale także bezobjawowej neutropenii będącej przyczyną opóźnienia zastosowania kolejnych cykli CTH, ponieważ u części chorych leczonych radykalnie zmniejszenie intensywności dawki może niekorzystnie wpływać na rokowanie (np. w terapii uzupełniającej raka piersi, leczeniu niektórych typów chłoniaków). Profilaktyczne stosowanie G-CSF nie jest wystarczającym postępowaniem w przypadku obecności innych objawów niepożądanych o istotnym znaczeniu (np. małopłytkowości lub toksyczności narządowych), ponieważ nie zmniejsza ryzyka ich wystąpienia. W profilaktyce GN można stosować dwie grupy preparatów G-CSF — postaci pegylowane (pegfilgrastym i lipegfilgrastym) lub niepegylowane (filgrastym). Postacie pegylowane stosuje się w pojedynczym wstrzyknięciu (6 mg) wykonywanym po CTH (ok. 24 godziny). Postaci pegylowanych nie powinno się stosować w przypadku prowadzenia CTH o częstotści kolejnych cykli mniejszej niż 14 dni. Stosowanie niepegylowanych postaci G-CSF (np. filgrastym) rozpoczyna się między 24. i 72. godziną po zastosowaniu CTH (dawka 5 µg/kg z zaokrągleniem do pełniej ampułki) podskórnym, codziennie, do ustąpienia przewidywanego nadiru (zwykle $\geq 5-7$ dni) oraz uzyskania prawidłowej lub nieznacznie zmniejszonej, ale ustabilizowanej liczby neutrofilii.

Profilaktyka pierwotna

Pierwotne postępowanie profilaktyczne polega na stosowaniu G-CSF od pierwszego cyklu CTH. Wyniki metaanaliz badań z grupą kontrolną wskazują, że pierwotna profilaktyka zmniejsza częstość występowania i skraca czasy trwania GN, antybiotykoterapii oraz hospitalizacji, a także zmniejsza ryzyko występowania zakażeń. Wymienione następstwa są wyraźne w przypadku częstszego niż 20% występowania GN w grupie kontrolnej. Nie stwierdzono natomiast wpływu profilaktyki pierwotnej na zmniejszenie ryzyka zgonu, co jest niezależne od stopnia mielotoksyczności CTH. W najnowszej metaanalizie dotyczącej oceny wpływu profilaktyki pierwotnej na ryzyko wystąpienia ostrej białaczki szpikowej lub zespołów mielodysplastycznych wskazano wprawdzie na nieznaczne zmniejszenie umieralności u chorych otrzymujących pierwotną profilaktykę (mimo większej częstości występowania ostrej białaczki lub zespołów mielodysplastycznych), ale efekt ten najprawdopodobniej zależy od założonej większej intensywności leczenia w wymienionych grupach (metaanaliza obejmowała badania dotyczące intensywnej CTH uzupełniającej w raku piersi wspomaganą G-CSF).

Pierwotna profilaktyka jest przedmiotem kontrowersji, a ze względu na brak wpływu na umieralność ważną rolę w ustalaniu wskazań odgrywają analizy farmakoekonomiczne.

Powszechnie akceptowanym wskazaniem jest konieczność stosowania CTH o teoretycznym ryzyku wystąpienia GN większym niż 20% i jest to wskazanie niezależne od innych czynników (tab. 1). Jeżeli zastosowanie CTH wiąże się z ryzykiem wystąpienia GN wynoszącym 10–20%, to wskazaniem do włączenia profilaktyki pierwotnej może być obecność dodatkowych czynników ryzyka wystąpienia GN oraz jej powikłań (np. wiek > 65 . rż., występowanie

GN w trakcie wcześniej prowadzonej CTH, duże zaawansowanie nowotworu, przerzuty w szpiku kostnym, przebyta RTH z objęciem dużego obszaru szpiku kostnego, zły stan sprawności ogólnej, niedożywienie, płeć żeńska, niedokrwiłość, upośledzenie czynności nerek i wątroby). Zastosowanie profilaktyki pierwotnej może być uzasadnione przy współistnieniu kilku spośród wymienionych czynników, zwłaszcza w przypadku leczenia o charakterze radykalnym. Zawsze należy rozważyć możliwości zmiany schematu CTH na mniej mielotoksyczny, odroczenia rozpoczęcia leczenia do czasu wyrównania stwierdzonych zaburzeń lub zredukowania dawek leków. W kwalifikowaniu chorych do profilaktyki pierwotnej duże znaczenie ma intencja leczenia (znacznie rzadziej w postępowaniu paliatywnym).

Pierwotne postępowanie profilaktyczne nie jest uzasadnione w przypadku schematów CTH o niskim ryzyku wystąpienia GN. Sposób stosowania G-CSF jest analogiczny do wykorzystywanego w ramach profilaktyki wtórnej.

Zalecane piśmiennictwo

- Aapro M.S., Bohlius J., Cameron D.A. i wsp. 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur. J. Cancer* 2011; 47: 8–32.
- Bonadonna G., Valagussa P., Moliterni A. i wsp. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: the results of 20 years of follow-up. *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 901–906.
- Clark O.A., Lyman G.H., Castro A.A. i wsp. Colony-stimulating factors for chemotherapy-induced febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 4198–4214.
- Common Terminology Criteria for Adverse Events (Version 4.0). Dostęp on-line: 4.05.2011 (http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_8.5x11.pdf).
- Crawford J., Caserta C., Roila F. Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): 248–251.
- Feld R. Bloodstream infections in cancer patients with febrile neutropenia. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2008; 32 (supl. 1): 30–33.
- Kamana M., Escalante C., Mullen C.A. i wsp. Bacterial infections in low-risk, febrile neutropenic patients. *Cancer* 2005; 104: 422–426.
- Klastersky J., Paesmans M., Rubenstein E.B. 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.
- Klastersky J., Ameye L., Maertens J. i wsp. Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2007; 30 (supl. 1): 51–59.
- de Naurois J., Novitzky-Basso I., Gill M.J. i wsp. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): 252–256.
- NCCN Guidelines Version 1.2012. Prevention and treatment of cancer-related infections. Dostęp on-line: 20.01.2013 (www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/infections.pdf).
- NCCN Guidelines Version 1.2012. Myeloid growth factors. Dostęp on-line: 20.01.2013 (www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloid_growth.pdf).
- Raad I., Hanna H.A., Alakech B. i wsp. Differential time to positivity: a useful method for diagnosing catheter-related bloodstream infections. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 18–25.
- Sung L., Nathan P.C., Alibhai S.M. i wsp. Meta-analysis: effect of prophylactic hematopoietic colony-stimulating factors on mortality and outcomes of infection. *Ann. Intern. Med.* 2007; 147: 400–411.

Małopłytkowość

Renata Duchnowska

Definicja

Małopłytkowość (trombocytopenia) oznacza zmniejszenie liczby płytek krwi (trombocytów) poniżej 150 000/ μ l (zakres normy: 150 000–400 000/ μ l).

Patogeneza

Przyczyny zmniejszenia liczby płytek krwi przedstawiono w tabeli 6. W nowotworach narządowych do małopłytkowości najczęściej prowadzi zmniejszenie wytwarzania płytek w szpiku, które jest następstwem działania przeciwnowotworowego leczenia lub naciekania nowotworowego oraz (rzadziej) konsekwencją zespołów paranowotworowych.

Małopłytkowa skaza krwotoczna

Płytki krwi uczestniczą głównie w procesach hemostazy, a małopłytkowość może prowadzić do skazy krwotocznej. Objawy małopłytkowej skazy krwotocznej najczęściej występują przy liczbie płytek krwi poniżej 30 000/ μ l.

Diagnostyka

Charakterystyczną cechą małopłytkowej skazy krwotocznej są krwawienia skórno-śluzówkowe, które mogą mieć postać:

- drobnych wybroczyn (plamica) w skórze kończyn i tułowia oraz (rzadziej) twarzy i błony śluzowej jamy ustnej lub krwawych podbiegnięć (sińce);
- krwawień z błon śluzowych jamy ustnej i nosa, dróg moczowych i płciowych;
- krwawień z przewodu pokarmowego i do ośrodkowego układu nerwowego (OUN).

Postępowanie diagnostyczne w małopłytkowości o nieznannej przyczynie ułatwia algorytm, który obejmuje wykorzystanie obserwacji klinicznych i wyników badań laboratoryjnych (ryc. 1).

Małopłytkowość najczęściej jest klasyfikowana z wykorzystaniem 5-stopniowej skali działań niepożądanych CTCAE (tab. 7). Przyjętą wartością progową do rozpoczęcia lub kontynuacji CTH w nowotworach narządowych jest liczba płytek krwi wynosząca 100 000/ μ l, a w nowotworach układu krwiotwórczego — w celu przywrócenia prawidłowego krwiotworzenia — leczenie można również rozpocząć przy liczbie poniżej 100 000/ μ l.

Tabela 6. Najczęstsze przyczyny małopłytkowości

Przyczyna	Patomechanizm
↓ wytwarzania w szpiku	CTH RTH Zajęcie szpiku przez nowotwór Uszkodzenie toksyczne (np. benzen) Niedobór witaminy B12 lub kwasu foliowego Zakażenia (np. HIV)
↑ niszczenia płytek lub gromadzenia na obwodzie	Immunologiczny: — ITP — HIT — inne polekowe — w przebiegu chłoniaków lub chorób autoimmunologicznych — poprzetoczeniowe Nieimmunologiczny: — hipersplenizm — DIC — TTP — HUS (infekcje, mitomycyna C)
Rozcieńczenie	Masywne przetaczania krwi

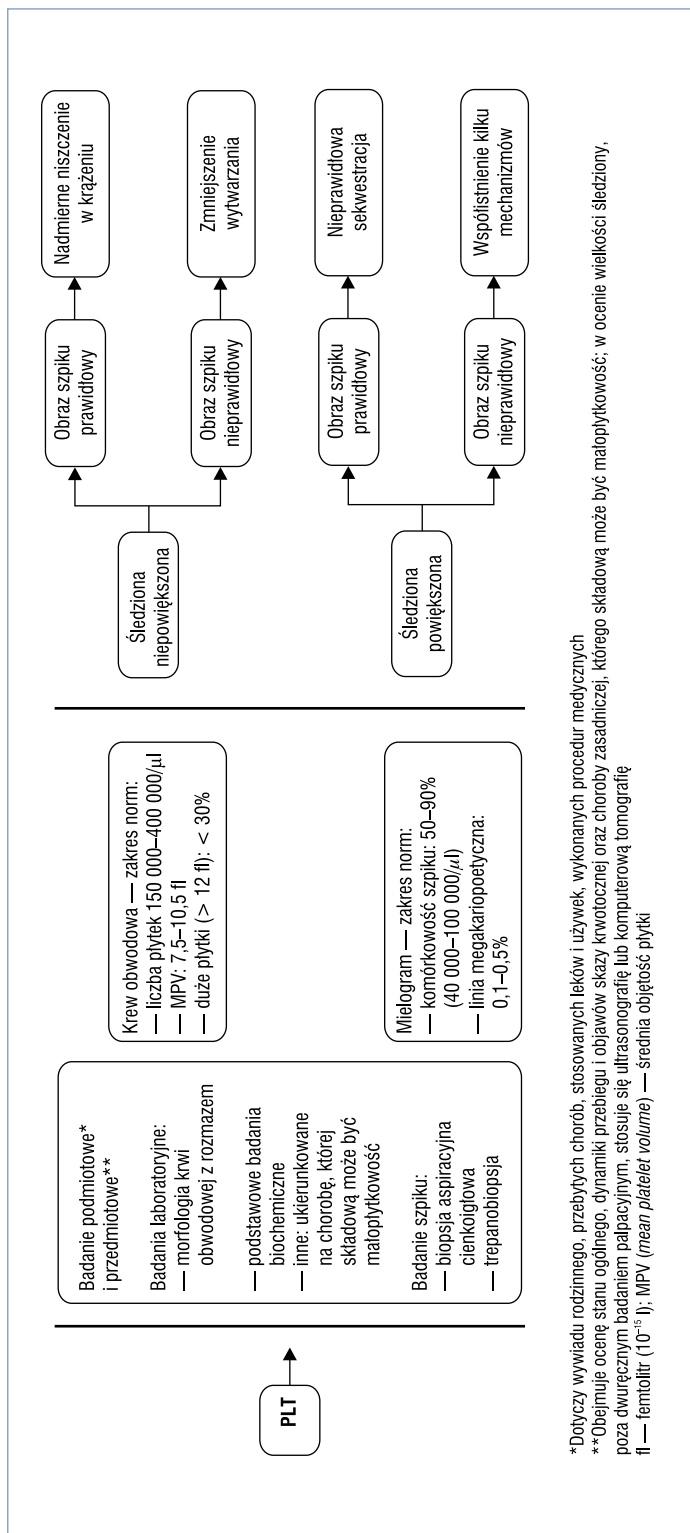
ITP (*immune thrombocytopenic purpura*) — immunologiczna plamica małopłytkowa; HIT (*heparin-induced thrombocytopenia*) — małopłytkowość poheparynowa; DIC (*disseminated intravascular coagulation*) — zespół wykrzepiania wewnątrznaczyniowego; TTP (*thrombotic thrombocytopenic purpura*) — małopłytkowa plamica zakrzepowa; HUS (*hemolytic uremic syndrome*) — zespół hemolityczno-mocznicowy; CTH — chemioterapia; RTH — radioterapia

Leczenie

Polekowa małopłytkowa skaza krwotoczna najczęściej jest wynikiem bezpośredniego cytotoksycznego wpływu leku przeciwnowotworowego na komórki krwiotwórcze w szpiku, a rzadziej — nadmiernego zużycia lub niszczenia płytek krwi w układzie sercowo-naczyniowym lub współistnienia kilku mechanizmów. Małopłytkowość bez objawów klinicznych — poza ewentualnym odstawieniem leków cytotoksycznych oraz przyjmowanych leków antyagregcyjnych (np. kwas acetylosalicylowy) lub przeciwkrzepliwych do czasu normalizacji liczby płytek — najczęściej nie wymaga leczenia. Jeśli nasiloną małopłytkowość spowodowana hipoplazją szpiku wymaga leczenia objawowego, postępowaniem z wyboru jest przetaczanie koncentratu krwinek płytkowych (KKP; wskazania — patrz niżej).

W leczeniu małopłytkowych skaz krwotocznych na tle nieimmunologicznym [małopłytkowa plamica zakrzepowa (TTP, *thrombotic thrombocytopenic purpura*)] lub związanych z nasilonym zużyciem płytek [zespół hemolityczno-mocznicowy (HUS, *hemolytic uremic syndrome*)] transfuzje KKP są przeciwwskazane z powodu zwiększenia ryzyka zakrzepicy, a leczenie polega na przetaczaniu świeżo mrożonego osocza połączonym z plazmaferezą. Zwiększone zużycie płytek może być również jednym z objawów zespołu wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC, *disseminated intravascular coagulation*). Leczenie DIC, poza nakierowanym na usunięcie przyczyny wystąpienia zespołu, zależy od dynamiki przebiegu oraz udziału w procesie zakrzepicy i fibrynolizy.

Przyczyną immunologicznej plamicy małopłytkowej (ITP, *immune thrombocytopenic purpura*) są przeciwciała przeciw płytkowe powodujące niszczenie płytek we krwi lub zahamowanie ich uwalniania przez megakariocyty.



*Dotyczy wywiadu rodzinnego, przebytych chorób, stosowanych leków i używek, wykonanych procedur medycznych
 **Obejmuje ocenę stanu ogólnego, dynamiki przebiegu i objawów skazy krwotocznej oraz choroby zasadniczej, którego składową może być małopłytkowość, w ocenie wielkości śledziny, poza dwuręcznym badaniem palpacyjnym, stosuje się ultrasonografię lub komputerową tomografię
 fl — femtolitr (10^{-15} l); MPV (*mean platelet volume*) — średnia objętość płytki

Rycina 1. Algorytm postępowania diagnostycznego u chorych z małopłytkowością bez ustalonej przyczyny

Tabela 7. Ocena stopnia małopłytkowości według CTCAE

Działanie niepożądane	Stopień				
	I	II	III	IV	V
Liczba płytek	< DZN– –75 000/ μ l	< 75 000– –50 000/ μ l	< 50 000– –25 000/ μ l	< 25 000/ μ l	Zgon

DZN — dolny zakres normy

Szczególną postacią polekowej małopłytkowej skazy krwotocznej jest immunologicznie uwarunkowana skaza poheparynowa (HIT, *heparin-induced thrombocytopenia*). Występuje na ogół po 4–10 dniach od chwili rozpoczęcia podawania heparyny (najczęściej niefrakcjonowanej), a leczenie polega na odstawieniu leku i stosowaniu kortykosteroidów oraz — w krwawieniach zagrażających życiu — przetaczaniu KKP.

U chorych z przewlekłą małopłytkowością związaną z hipersplenizmem (sekwestracja i niszczenie płytek w śledzionie) oraz przy prawidłowym wytwarzaniu płytek w szpiku kostnym można rozważyć usunięcie śledziony lub niekiedy (chłoniaki złośliwe, przewlekła białaczka limfocytowa) napromienianie śledziony do dawki około 15 Gy.

Preparaty stosowane w zapobieganiu i leczeniu małopłytkowych skaz krwotocznych

Koncentrat krwinek płytkowych

Wskazania do stosowania KKP obejmują:

- leczenie: indywidualna ocena ryzyka krwawienia i ogólnego stanu chorego (np. ocena według ruchomej skali Gmür i wsp.) — przetoczenie wskazane u chorych bez objawów z liczbą płytek poniżej 5000/ μ l oraz u chorych z objawami skazy krwotocznej lub gorączką i liczbą płytek w granicach 5000–20 000/ μ l);
- profilaktyka: zabezpieczenie hemostazy przy zabiegach diagnostycznych lub leczniczych (\geq 50 000/ μ l przy konieczności przeprowadzenia typowych zabiegów chirurgicznych, punkcji lędźwiowej i leczenia dokanałowego, biopsji narządów, endoskopii z pobraniem wycinków, zakładania lub usuwania cewnika zewnątrzoponowego oraz \geq 80 000/ μ l przy konieczności wykonania zabiegów neurochirurgicznych lub okulistycznych).

U dorosłych dawka KKP otrzymywanego manualnie (tzw. preparat zlewany) wynosi 4–6 jednostek zgodnych w układzie ABO i Rh, co odpowiada 1 jednostce preparatu otrzymywanego metodą aferezy. W celu ograniczenia reakcji poprzetoczeniowych u chorych z przewidywanym długim okresem stosowania preparatów krwi lub przed planowaną transplantacją należy stosować ubogoleukocytarne KKP. U chorych ze współistniejącą wrodzoną lub nabytą niewydolnością układu odpornościowego, przyjmujących leki immunosupresyjne o silnym działaniu lub spokrewnionych z dawcą, stosuje się napromienione KKP (NKKP).

Ocena skuteczności przetoczenia KKP polega na określeniu skorygowanego wskaźnika wzrostu liczby płytek po transfuzji (CCI, *corrected count increment*) w okresie najwyższego wzrostu liczby płytek (zwykle 60 min po zakończeniu transfuzji).

$$CCI = \frac{(\text{Liczba płytek w } \mu\text{l 60 min po transfuzji} - \text{liczba płytek w } \mu\text{l przed transfuzją}) \times BSA}{C}$$

BSA — powierzchnia ciała [m^2]; C — liczba przetoczonych płytek ($\times 10^{11}$)

Jednostka otrzymywanego manualnie KKP zawiera przeciętnie około 70×10^9 płytek. Jeżeli choremu o powierzchni ciała $1,7 \text{ m}^2$ przetoczono 5 jednostek KKP otrzymywanego manualnie, wyjściowa liczba płytek wynosiła 5000, a godzinę po transfuzji zwiększyła się do 25 000, to CCI wynosi około 9700. Wartości CCI powyżej 10 000 uznaje się za świadczące o skutecznym przetoczeniu, a poniżej 5000 — o oporności na przetoczenia KKP (niszczenie płytek).

Powikłania przetoczenia to: reakcje alergiczne, gorączka, zakażenia wirusowe, małopłytkowe skazy poprzetoczeniowe, ostra niewydolność oddechowa, choroba „przeszczep przeciw biorcy”.

Przeciwwskazaniami do przetaczania KKP są zespoły z nasilonym zużyciem płytek (TTP, HUS i HIT); przetoczenia zwykle są nieskuteczne w ITP.

Kortykosteroidy i preparaty immunoglobulin

Główne wskazanie stanowi ITP. U chorych z objawami skazy krwotocznej stosuje się prednizon $1\text{--}2 \text{ mg/kg/d}$. co najmniej przez $1\text{--}2$ tygodnie, ze stopniowym zmniejszaniem dawki do podtrzymującej $10\text{--}15 \text{ mg}$ w przypadku wzrostu liczby płytek. Przed planowaną splenektomią są wskazane immunoglobuliny w dawce $0,4 \text{ g/kg/d}$. przez 5 dni (dożylny wlew przez $6\text{--}10$ godzin) lub przez $1\text{--}2$ dni w dawce $0,5\text{--}2,0 \text{ g/kg}$.

Inne

- Rekombinowana ludzka interleukina 11 (IL-11) — oprelwekina — stosowana w leczeniu ciężkiej małopłytkowości oraz profilaktycznie w celu zmniejszenia zapotrzebowania na transfuzje KKP, w trakcie mielotoksycznej CTH u chorych na nowotwory inne niż białaczki szpikowe (lek niezarejestrowany w Polsce).
- Agoniści receptora trombopoetyny — romiplostym i eltrombopag — są stosowane w leczeniu przewlekłej ITP u chorych nieodpowiadających na inne sposoby terapii lub z przeciwwskazaniami do wykonania splenektomii.

Małopłytkowość rzekoma

Małopłytkowość rzekoma (pseudotrombocytopenia) najczęściej jest wynikiem aglutynacji *in vitro* płytek we krwi pobranej do próbki z wersenianem dwusodowym (EDTA, *edetate disodium*). Zjawisko to może dotyczyć zdrowych ludzi (ok. 2%) lub może towarzyszyć chorobom autoimmunologicznym, nowotworom (np. raki płuca, krtani, jajnika i piersi oraz chłoniaki), gammopatiom monoklonalnym, zakażeniom bakteryjnym i wirusowym. Liczba płytek próbki krwi pobranej na cytrynian lub heparynę jest prawidłowa, co ustala rozpoznanie.

W małopłytkowości rzekomej nie ma wskazań do aktywnego leczenia przyczynowego, natomiast jest uzasadnione ewentualne leczenie współistniejącej choroby.

Zalecane piśmiennictwo

- Apelseth T.O., Hervig T., Bruserud O. Current practice and future directions for optimization of platelet transfusions in patients with severe therapy-induced cytopenia. *Blood Rev.* 2011; 25: 113–122.
- Benichou C., Solal Celigny P. Standardization of definitions and criteria for causality assessment of adverse drug reactions. Drug-induced blood cytopenias: report of an international consensus meeting. *Nouv. Rev. Fr. Hematol.* 1991; 33: 257–262.
- Gmür J., Burger J., Schanz Y. i wsp. Safety of stringent prophylactic transfusion policy for patients with acute leukemia. *Lancet* 1991; 338: 1223–1226.
- Lassila R., Antovic J.P., Armstrong E. i wsp. Practical viewpoints on the diagnosis and management of heparin-induced thrombocytopenia. *Semin. Thromb. Hemost.* 2011; 37: 328–336.
- Lin Y., Foltz L.M. Proposed guidelines for platelet transfusion. *BCMJ* 2005; 47: 245–248.
- Neunert C., Lim W., Crowther M. i wsp. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190–4207.
- Podolak-Dawidziak M. Małopłytkowość — podejście diagnostyczne i lecznicze. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 2000; 1–3: 21–27.
- Schiffer C.A., Anderson K.C., Bennett C.L. 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.
- Zawilska K. Skazy krwotoczne płytkowe. W: Szczekliak A. (red.). Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna. T. 2. Kraków 2006: 1555–1565.

Niedokrwistość

Dariusz M. Kowalski, Aleksandra Łacko

Definicja

Niedokrwistość oznacza zmniejszenie stężenia hemoglobiny poniżej dolnej granicy wartości przyjmowanych za prawidłowe (kobiety — 12–14 g/dl; mężczyźni — 14–18 g/dl).

Częstość występowania

Niedokrwistość może być pierwszym objawem we wczesnym stadium rozwoju nowotworu, ale częściej występuje w zaawansowanej chorobie. U około 20–60% wszystkich chorych na nowotwory niedokrwistość stanowi klinicznie istotny problem, przy czym jej częstość zależy od zaawansowania — w I, II oraz III–IV stopniach zaawansowania niedokrwistość występuje odpowiednio u około 25%, 33% i 45% chorych.

Patogeneza

Etiopatogeneza niedokrwistości u chorych na nowotwory złośliwe jest wieloczynnikowa (tab. 8), a jedną z najważniejszych przyczyn jest zmniejszenie stężenia erytropoetyny. Udowodniono działanie supresyjne w stosunku do erytropoetyny cytokin — interleukiny 1 (IL-1), interleukiny 6 (IL-6), czynnika martwicy guza alfa (TNF- α , *tumor necrosis factor α*) i interferonu gamma (IFN- γ) — uwalnianych przez makrofagi, monocyty i inne komórki układu immunologicznego pod wpływem aktywacji przez sam nowotwór. Wymienione cytokiny mogą również bezpośrednio hamować proces erythropoezy zachodzący w szpiku kostnym.

Diagnostyka

Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Objawami ogólnymi niedokrwistości są: wyczerpanie, osłabienie, męczliwość, znużenie, ból, niepokój, przygnębienie, obniżona tolerancja wysiłku, bóle i zawroty głowy, duszność, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności i zaparcia), zmiany hormonalne, utrata libido, obniżony nastrój, trudności w koncentracji uwagi, drażliwość, brak motywacji, uczucie nierównego bicia serca. Podczas badania przedmiotowego stwierdza się błądź skóry, tachykardię i obniżoną ciepłotę ciała.

Tabela 8. Przyczyny niedokrwistości u chorych na nowotwory złośliwe

Przyczyna	Mechanizm
Utrata krwi	Ostre lub przewlekłe krwawienia
Hemoliza	Autoimmunologiczna (np. w przebiegu przewlekłej białaczki limfatycznej)
Naciekanie szpiku kostnego	Zastąpienie komórek szpiku komórkami nowotworowymi
Niedobory witaminy B12 i kwasu foliowego	Niedożywienie, brak łąknienia, wyniszczenie nowotworowe
Skrócenie czasu przeżycia erytrocytów	Nasilenie fagocytozy przez makrofagi stymulowane przez cytokiny
Zaburzenia zużycia żelaza	Zmniejszenie zdolności wiązania żelaza przez ferrytynę
Zwolnienie proliferacji i dojrzewania prekursorów erytrocytów	Zmniejszenie wrażliwości komórek prekursorowych na erytropoetynę
Upośledzenie syntezy erytropoetyny	Niedostateczne stężenie endogennej erytropoetyny w stosunku do stężenia hemoglobiny
Chemioterapia	Uszkodzenie komórek krwiotwórczych (głównie związki platyny lub inne leki cytotoksyczne w wysokich dawkach)
Radioterapia	Uszkodzenie wszystkich komórek o wysokim współczynniku wzrostu (w tym komórki linii erytropoezy)

Tabela 9. Stopień nasilenia niedokrwistości

Stopień nasilenia niedokrwistości	Stężenie hemoglobiny	
	Klasyfikacja WHO	Klasyfikacja NCI
0	≥ 11,0 g/dl	W granicach normy
I	9,5–10,9 g/dl	10,0 g/dl — dolna granica normy
II	8,0–9,4 g/dl	8,0–10,0 g/dl
III	6,5–7,9 g/dl	6,5–7,9 g/dl
IV	< 6,5 g/dl	< 6,5 g/dl

WHO (*World Health Organization*) — Światowa Organizacja Zdrowia; NCI (*National Cancer Institute*) — Narodowy Instytut Raka

Ocena stopnia nasilenia

Stopień nasilenia niedokrwistości ustala się na podstawie określenia stężenia hemoglobiny w surowicy. Najczęściej są stosowane skale Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) lub Narodowego Instytutu Raka (NCI, *National Cancer Institute*), które przedstawiono w tabeli 9. W praktyce istotne znaczenie ma nie tylko bezwzględna wartość stężenia hemoglobiny, ale także stopień adaptacji chorego.

Badania laboratoryjne

Prawidłowa diagnostyka niedokrwistości u chorych na złośliwe nowotwory obejmuje przeprowadzenie oceny:

- stężenia hemoglobiny;
- objętości erytrocytów i zawartości hemoglobiny w erytrocytach;
- czasu przeżycia erytrocytów;
- liczby retikulocytów;
- stężenia żelaza w surowicy;
- stężenia ferrytyny;
- wysycenia transferyny żelazem;
- zdolności wiązania żelaza;
- stężenia rozpuszczalnego receptora dla transferyny.

Wartościowe — niewymagane standardowo — może być również oznaczenie stężenia endogennej erytropoetyny.

Leczenie

Leczenie niedokrwistości jest uzależnione od identyfikacji czynników przyczynowych i powinno obejmować postępowanie eliminujące czynnik etiopatogenetyczny [np. zastosowanie przeciwnowotworowego leczenia w przypadku niedokrwistości wtórnej do nowotworowego naciekania szpiku lub odstawienie chemioterapii (CTH) w przypadku niedokrwistości związanej z przeciwnowotworowym leczeniem] oraz hamowanie krwawienia i uzupełnianie niedoborów (żelazo, kwas foliowy i witamina B12, koncentrat krwinek czerwonych).

Aktualne wskazania do przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych u chorych na nowotwory są ograniczone, ponieważ szybki, choć krótkotrwały efekt może nie równoważyć ryzyka powikłań poprzetoczeniowych, zakażeń wirusowych, reakcji alergicznych lub wtórnej immunosupresji. Bezwzględnym wskazaniem do przetoczenia koncentratu krwinek czerwonych jest wstrząs hipowolemiczny w wyniku utraty krwi oraz każdego stopnia niedokrwistość, której towarzyszą nasilone objawy kliniczne wymagające natychmiastowej korekty stężenia hemoglobiny.

Zastosowanie białek stymulujących erythropoezę (ESP, *erythropoiesis-stimulating protein*) u chorych z niedokrwistością w przebiegu nowotworów zwiększa stężenie hemoglobiny, poprawia jakość życia, zmniejsza odsetek przetoczeń oraz częstość hospitalizacji związanych z niedokrwistością. Choć w metaanalizie badań z losowym doбором chorych, którą opublikowano w 2005 roku, wykazano nieznaczne wydłużenie czasu przeżycia chorych otrzymujących ESP oraz brak znamienych różnic pod względem występowania powikłań zakrzepowozatorowych w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo, to w kilku kolejnych badaniach klinicznych nie potwierdzono korzystnego wpływu ESP na rokowanie. Ponadto wykazano skrócenie okresu przeżycia w niektórych grupach chorych otrzymujących te białka (nowotwory regionu głowy i szyi, rak piersi, niedrobnokomórkowy rak płuca) oraz zwiększenie ryzyka powikłań zakrzepowozatorowych. Wymienione obserwacje znalazły potwierdzenie w kolejnej metaanalizie z 2009 roku, w której — na podstawie analizy wyników 53 badań klinicznych z randomizacją — wykazano znamienne wyższe ryzyko zgonu u chorych otrzymujących ESP. Wykazano także większą częstość występowania powikłań zakrzepowozatorowych u cho-

rych otrzymujących ESP — dotyczy to zwłaszcza chorych ze stężeniem hemoglobiny powyżej 12 g/dl lub zwiększeniem stężenia o więcej niż 1 g/dl w ciągu 14 dni.

Ewentualne stosowanie ESP może dotyczyć wyłącznie chorych na nowotwory poddawanych CTH z niedokrwistością wyrażoną stężeniem hemoglobiny w zakresie 9–11 g/dl. Należy zakończyć leczenie po uzyskaniu stężenia hemoglobiny 12 g/dl lub stwierdzeniu wzrostu stężenia powyżej 1 g/dl/tydzień (monitorowanie stężenia hemoglobiny do czasu zaprzestania leczenia przynajmniej raz na 2–3 tygodnie). Należy podkreślić, że zastosowanie ESP może być rozważane jedynie w celu zmniejszenia ryzyka związanego z przetoczeniami koncentratu krwinek czerwonych u chorych z niedokrwistością towarzyszącą leczeniu mielosupresyjnemu — nie należy stosować ESP w celu poprawy jakości życia oraz u chorych nieleczonych przeciwnowotworowo.

Zalecane piśmiennictwo

- Bequin Y. Erythropoietin and the anemia of cancer. *Acta Clin. Belg.* 1996; 51: 36–52.
- Bennett C.L., Silver S.M., Djulbegovic B. i wsp. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* 2008; 299: 914–924.
- Bohlius J., Langensiepen S., Schwarzer G. i wsp. Recombinant human erythropoietin and overall survival in cancer patients: results of a comprehensive meta-analysis. *J. Natl. Cancer Inst.* 2005; 97: 489–498.
- Bohlius J., Schmidlin K., Brillant C. i wsp. Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomized trials. *Lancet* 2009; 373: 1532–1542.
- Henke M., Laszig R., Rube C. i wsp. Erythropoietin to treat head and neck cancer patients with anemia undergoing radiotherapy: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1255–1260.
- Jelkmann W., Fandrey J. Role of inflammatory cytokines in the pathophysiology of erythropoietin response. *Erythropoiesis* 1993; 4: 10–15.
- Kowalski D.M. Leczenie niedokrwistości w raku płuca. *Onkol. Prakt. Klin.* 2008; 4 (supl. B): 20–21.
- Leyland-Jones B., Semiglazov V., Pawlicki M. i wsp. Maintaining normal hemoglobin levels with epoetin alfa in mainly nonanemic patients with metastatic breast cancer receiving first line chemotherapy: a survival study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 5960–5972.
- Pirker R., Ramlau R.A., Schuetz W. i wsp. Safety and efficacy of darbepoetin alfa in previously untreated extensive stage small cell lung cancer treated with platinum plus etoposide. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 2342–2349.
- Wright J.R., Yee C.U., Julian J.A. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of erythropoietin to treat patients with non-small cell lung cancer and disease related anemia. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25: 1027–1032.

Powikłania zakrzepowo-zatorowe w chorobie nowotworowej

Jerzy Windyga

Wprowadzenie

Nowotwory stanowią jeden z największych niezależnych czynników ryzyka rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych (VTE, *venous thromboembolism*), na którą składają się: zakrzepica żył głębokich (DVT, *deep venous thrombosis*) oraz — wikłający ją w kilkudziesięciu procentach przypadków — zator tętnicy płucnej (PE, *pulmonary embolism*). Ocenia się, że VTE występuje u około 20% chorych na nowotwory i jest drugą (po samym nowotworze) pod względem częstości przyczyną zgonu chorych (leczonych w szpitalu lub ambulatoryjnie). Wystąpienie VTE pogarsza rokowanie i prowadzi do skrócenia czasu przeżycia całkowitego wskutek częstszego występowania nawrotów (ok. 20% zdarzeń rocznie mimo antykoagulacji) i powikłań krwotocznych (ok. 12% zdarzeń rocznie) w związku z trudnościami w prowadzeniu przewlekłego leczenia przeciwkrzepliwego. Chorzy na nowotwory z VTE wymagają dodatkowych hospitalizacji i interwencji diagnostyczno-terapeutycznych, które powodują obniżenie jakości życia zależnej od zdrowia (HRQoL, *health-related quality of life*) i istotnie zwiększają ogólne koszty leczenia.

Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa często poprzedza inne objawy choroby nowotworowej. Wykrycie obustronnej zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych powinno zawsze skłaniać do poszukiwania nowotworu złośliwego. Niektóre nowotwory sprzyjają DVT o nietypowej lokalizacji (umieszczenie poza żyłami głębokimi kończyn dolnych), na przykład w przebiegu nowotworów mieloproliferacyjnych (czerwieńca prawdziwa lub nadpłytkowość samoistna) dość częsta jest zakrzepica żył jamy brzusznej, głównie żyły wrotnej, śledzionowej i żył wątrobowych. Nowotwór jest też częstą przyczyną zakrzepicy żył głównej górnej i głównej dolnej oraz nerkowych.

Mechanizmy zakrzepicy i ocena ryzyka rozwoju żylnych chorób zakrzepowo-zatorowych

Ryzyko rozwoju VTE u chorych na nowotwory złośliwe jest związane z czynnikami zależnymi od:

- chorego (większe ryzyko: starszy wiek, płeć męska, rasa czarna, unieruchomienie, otyłość, choroby współistniejące, rodzinne obciążenie skłonnością do zakrzepicy żylnych
- wrodzona trombofilia oraz pozytywny wywiad osobisty w kierunku VTE);

- rodzaju, umiejscowienia i zaawansowania nowotworu (większe ryzyko: glejaki, raki trzustki, jajnika, wątroby i żołądka, chłoniaki oraz nowotwory w wyższym stopniu zaawansowania);
- sposobu leczenia przeciwnowotworowego (większe ryzyko: niektóre leki cytotoksyczne, inhibitory angiogenezy — np. bewacyzumab, talidomid i lenalidomid, leki hormonalne — np. tamoksifen, substancje stymulujące erytropoezę — erytropoetyna, darbopoetyna). Większość nowotworów wykazuje ekspresję czynnika tkankowego (TF, *tissue factor*) — białka, które jest fizjologicznym inicjatorem krzepnięcia krwi, ale w nadmiarze może się przyczynić do rozwoju powikłań zakrzepowych. Czynniki tkankowy uwalniany przez nowotwory może:
 - bezpośrednio aktywować czynnik krzepnięcia X, wzmagając generację trombiny;
 - aktywować receptory PAR (*protease-activated receptors*, receptory aktywowane przez proteazy) i indukować angiogenezę, wpływając na biologię nowotworu.

U chorych na nowotwory istnieje dodatnia korelacja między zwiększoną zawartością TF i częstością występowania VTE. W niektórych nowotworach (np. raku jajnika i raku trzustki) zwiększona ekspresja TF wiąże się z gorszym rokowaniem.

Chemioterapia (CTH) przeciwnowotworowa zwiększa ponad 6-krotnie ryzyko wystąpienia VTE. Leki cytotoksyczne zwiększają ryzyko zakrzepicy poprzez: uszkodzenie śródbłonka, zmniejszenie stężenia naturalnych inhibitorów krzepnięcia (białka C i S, antytrombina), aktywację płytek krwi. Podobny jest mechanizm trombogennego działania inhibitorów angiogenezy, które ulegają wzmocnieniu po skojarzeniu z lekami cytotoksycznymi i/lub kortykosteroidami (np. skojarzenie talidomidu i doksorubicyny w szpiczaku plazmocytowym). Metaanaliza obejmująca wyniki badań, w których stosowano bewacyzumab w skojarzeniu z CTH lub interferonem u chorych na różne nowotwory, wykazała zwiększenie względnego ryzyka wystąpienia VTE o 33%. Analiza zbiorcza badań dotyczących raka piersi ujawniła 1,5–7-krotny wzrost ryzyka VTE pod wpływem hormonoterapii (HTH) uzupełniającej.

Ryzyko rozwoju VTE zwiększają zabiegi chirurgiczne (zwłaszcza rozległe) i wprowadzenie cewnika do żył centralnych. Natomiast radioterapia (RTH) nie zwiększa zagrożeń zakrzepowego.

Ostatnio zwrócono uwagę na związek wybranych markerów laboratoryjnych ze skłonnością do VTE u chorych na nowotwory złośliwe. Niektóre z testów są tanie i łatwe w wykonaniu oraz powszechnie dostępne, inne natomiast wciąż mają charakter eksperymentalny. Wybrane testy wykorzystano w opracowaniu laboratoryjno-klinicznej skali oceny ryzyka wystąpienia VTE u chorych poddawanych CTH w warunkach ambulatoryjnych (tab. 10). Częstość VTE u chorych z poszczególnych grup ryzyka wyniosła: 0 pkt — 0,8%, 1–2 pkt — 1,8%, ≥ 3 pkt — 7,1%. Rozszerzenie skali Khorany o 2 dodatkowe parametry — stężenie D-dimeru i rozpuszczalnej P-selektyny — zwiększa jej czułość i swoistość. Głównym ograniczeniem jest konieczność oznaczenia zawartości rozpuszczalnej P-selektyny (test powszechnie niedostępny w laboratoriach hemostazy). Walidacja obu opisanych skal wymaga dalszych badań prospektywnych, których głównym celem powinno być wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa tromboprolaktyki u chorych z grup największego ryzyka rozwoju VTE.

Rozpoznawanie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Zasady rozpoznawania VTE zostały szczegółowo omówione w odpowiednich opracowaniach i wykraczają poza ramy niniejszego podręcznika. Należy podkreślić, że skale klinicznego prawdopodobieństwa obecności DVT (skala Wellsa — tab. 11) i PE nie zostały dotychczas zwalidowane u chorych na nowotwory złośliwe i należy je ostrożnie stosować w praktyce klinicznej. Różnice częstości występowania DVT u chorych z nowotworem i bez w zależności

Tabela 10. Laboratoryjno-kliniczna skala oceny ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (VTE) u chorych na nowotwory złośliwe poddawanych chemioterapii (CTH) w warunkach ambulatoryjnych

Oceniany parametr	Iloraz szans (95% CI) wystąpienia VTE	Punktowe ryzyko wystąpienia VTE
Umieszczenie nowotworu Żołądek, trzustka Płuco, układ chłonny (chłoniaki), narządy rodne, układ moczowo- -płciowy z wyłączeniem gruczołu krokowego Pierś, jelito grube i odbytnica, głowa i szyja	4,3 (1,2–15,6) 1,5 (0,9–2,7) 1,0 (punkt odniesienia)	2 1 1
Liczba płytek krwi przed CTH > 350 × 10 ⁹ /l	1,8 (1,1–3,2)	1
Stężenie hemoglobiny < 10 g/dl bądź stosowanie leków stymulujących erytropoezę	2,4 (1,3–4,2)	1
Liczba leukocytów przed CTH > 11 × 10 ⁹ /l	2,2 (1,2–4)	1
BMI ≥ 35 kg/m ²	2,5 (1,3–4,7)	1
Liczba punktów	Kategoria ryzyka	Ryzyko wystąpienia VTE
0	Małe	0,8%
1,2	Pośrednie	1,80%
≥ 3	Duże	7,1%

95% CI (*confidence interval*) — 95-procentowy przedział ufności; BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała

Tabela 11. Skala Wellsa klinicznego prawdopodobieństwa obecności zakrzepicy żył głębokich

Badanie podmiotowe i przedmiotowe	Punkty*
Aktywny proces nowotworowy (leczenie przeciwnowotworowe prowadzone aktualnie lub w okresie ostatnich 6 miesięcy bądź terapia paliatywna)	1
Porażenie, niedowład lub unieruchomienie w ostatnim czasie kończyn dolnych w opatrunku gipsowym	1
Unieruchomienie w łóżku przez co najmniej 3 ostatnie dni lub duża operacja chirurgiczna, przeprowadzona w ciągu ostatnich 12 tygodni	1
Miejscowa tkliwość wzdłuż przebiegu żył głębokich	1
Obrzęk całej kończyny	1
Obrzęk podudzia przynajmniej o 3 cm w stosunku do drugiej kończyny (mierzony 10 cm poniżej guzowatości piszczeli)	1
Obrzęk tworzący dołek przy ucisku, ograniczony do kończyny podejrzanej o zakrzepicę	1
Krążenie oboczne żyłami powierzchownymi (ale nie żyłaki)	1
Udokumentowane przebycie zakrzepicy żył głębokich	1
Inne rozpoznanie niż zakrzepica żył głębokich równie prawdopodobne	-2

*Prawdopodobieństwo obecności zakrzepicy żył głębokich: 0 pkt — małe, 1–2 pkt — umiarkowane, ≥ 3 pkt — duże

Tabela 12. Różnice częstości występowania zakrzepicy żył głębokich (DVT) wśród chorych z nowotworem i bez w zależności od klinicznego prawdopodobieństwa DVT, ustalonego według skali Wellsa oraz wyników oznaczeń stężenia D-dimeru

Parametr	Częstość DVT		
	Pacjenci bez raka (n = 2496)	Pacjenci z rakiem (n = 200)	p
Ryzyko DVT w skali Wellsa*			
Małe	4,2%	9,7%	NS
Umiarkowane	13,2%	27,1%	< 0,01
Duże	34,4%	61,6%	< 0,001
Zwiększone stężenie D-dimeru	26,5%	51,8%	< 0,001
Prawidłowe stężenie D-dimeru	3,5%	7,8%	< 0,05

*Skalę Wellsa przedstawiono w tabeli 11

od prawdopodobieństwa klinicznego według skali Wellsa oraz wyników oznaczeń stężenia D-dimeru przedstawiono w tabeli 12. Stężenie D-dimeru jest podwyższone u znacznej części chorych na nowotwory bez VTE, co obniża wartość diagnostyczną tego parametru (jak pokazano w tab. 12, DVT występuje u blisko 10% chorych z grupy niskiego ryzyka, a stężenie D-dimeru jest w normie u 7,8% chorych z nowotworem powikłanym DVT). W przypadku podejrzenia DVT u chorego na nowotwór wskazane jest wykonanie badań obrazowych w celu poszukiwania zakrzepicy, nawet przy prawidłowym stężeniu D-dimeru i małym ryzyku według skali Wellsa.

Leczenie żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Idiopatyczna żylna choroba zakrzepowo-zatorowa jako marker procesu nowotworowego

Nie ma dowodów naukowych, które uzasadniałyby intensywne poszukiwania nowotworu u każdego chorego z idiopatyczną VTE. Zasadne jest jedynie wykonanie rentgenografii (RTG) klatki piersiowej, oznaczenia obecności krwi w kale, badania urologicznego u mężczyzn i ginekologicznego u kobiet. Tylko przy wyraźnym podejrzeniu choroby nowotworowej zasadne jest wykonanie innych badań [np. komputerowej tomografii (KT), endoskopii przewodu pokarmowego, oznaczenia markerów nowotworowych].

Leczenie

Cele leczenia VTE obejmują ograniczenie narastania zakrzepu (rzadziej — rozpuszczenie go lekami trombolitycznymi) oraz zapobieganie wystąpieniu potencjalnie śmiertelnego zatoru tętnicy płucnej, nawrotów VTE, nadciśnienia płucnego zakrzepowo-zatorowego, zespołu pozakrzepowego. Leczenie VTE u osób z rozpoznaniem nowotworem jest trudniejsze niż u innych chorych. W badaniach prospektywnych wykazano, że u chorych na nowotwory w trakcie leczenia przeciwkrzepliwego po epizodzie VTE częstość jego nawrotów jest 2–5-krotnie większa, a częstość dużych krwawień 2–6-krotnie większa w porównaniu z osobami bez nowotworu.

Leczenie wstępne

W leczeniu wstępnym VTE (pierwsze 5–10 dni antykoagulacji) u chorych z nowotworem złośliwym zaleca się stosowanie heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH, *low-molecular-weight heparin*) lub heparyny niefrakcjonowanej (UFH, *unfractionated heparin*) bądź fondaparynuksu w dawkach terapeutycznych, zgodnie z zaleceniami producentów. Systemowe leczenie trombolityczne z zastosowaniem rekombinowanego tkankowego aktywatora plazminogenu (rt-PA, *recombinant tissue plasminogen activator*) lub streptokinazy jest uzasadnione wyłącznie w przypadku najcięższych przebiegających epizodów VTE (np. zator płucny wysokiego ryzyka i, rzadziej, pośredniego ryzyka) lub masywnej DVT w odcinku biodrowo-udowym z upośledzeniem odpływu krwi z kończyny dolnej. Stosowanie systemowej trombolizy jest obciążone 12-procentowym ryzykiem wystąpienia ciężkich powikłań krwotocznych. Wskazaniem do rozważenia założenia filtru do żyły głównej jest nawrót PE pomimo właściwej antykoagulacji lub obecność bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania leków przeciwkrzepliwych.

Leczenie podtrzymujące i przedłużone

Po zakończeniu leczenia wstępnego rozpoczyna się okres leczenia podtrzymującego przez okres do 3 miesięcy od epizodu VTE. Stosowanie antykoagulantów po upływie 3 miesięcy od wystąpienia VTE określa się mianem leczenia przedłużonego.

Podział faz leczenia przeciwkrzepliwego po epizodzie VTE według Kearona zakłada, że pierwsze 3 miesiące stosowania antykoagulantów stanowią tak zwaną aktywną fazę leczenia VTE (skrócenie aktywnej fazy leczenia pierwszego epizodu VTE poniżej 3-miesięcznego okresu zwiększa ryzyko nawrotu choroby podczas pierwszych 6 miesięcy od jej wystąpienia). Zatem wzrost zagrożenia nawrotem VTE ma w tym przypadku charakter przejściowy. Stosowanie antykoagulantów dłużej niż 3 miesiące jest według Kearona wtórną profilaktyką VTE, której główny cel stanowi zmniejszenie ryzyka późnego nawrotu VTE. Wtórnią profilaktykę przeciwzakrzepową, będącą kontynuacją 3-miesięcznej aktywnej fazy leczenia DVT, powinno się kontynuować przez cały czas utrzymywania się ryzyka nawrotu zakrzepicy. Często nie można precyzyjnie określić czasu trwania wtórnej profilaktyki przeciwzakrzepowej i używa się terminu „bezterminowa antykoagulacja”, która nierzadko oznacza dożywotnie stosowanie leków przeciwkrzepliwych.

W leczeniu podtrzymującym najczęściej stosowane są leki antagonistyczne wobec witaminy K (VKA, *vitamin K antagonist*) podawane pod kontrolą międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*), którego wartość terapeutyczna powinna się zawierać w przedziale 2,0–3,0. Antagonistę witaminy K można włączyć już w pierwszej dobie leczenia wstępnego VTE i wówczas przez przynajmniej 5 dni stosuje się równocześnie heparynę lub fondaparynuks. Pełnego efektu przeciwkrzepliwego można się spodziewać po stosowaniu VKA przez 3–5 dni. Warunkiem bezpiecznego zakończenia leczenia wstępnego DVT i odstawienia heparyny lub fondaparynuksu po upływie przynajmniej 5-dniowego okresu jest uzyskanie wartości INR powyżej 2,0 w 2 kolejnych oznaczeniach wykonanych w odstępie 24 godzin.

W przeciwieństwie do innych grup pacjentów, u chorych na nowotwory w podtrzymującym i przedłużonym leczeniu VTE zaleca się stosowanie LMWH, które wykazują przewagę nad VKA (mniejsze odsetki nawrotów VTE i powikłań krwotocznych). Dawkowanie LMWH w leczeniu podtrzymującym i przedłużonym VTE u chorych z rakiem przedstawiono w tabeli 13.

Tabela 13. Zalecane dawkowanie wybranych heparyn drobnocząsteczkowych (LMWH) w leczeniu podtrzymującym i przedłużonym żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory

LMWH	Dawka i czas leczenia	Badanie kliniczne będące podstawą zalecenia
Enoksaparyna	1,5 mg/kg/d. przez 3 miesiące	Meyer G., Marjanovic Z., Valcke J. i wsp., 2002
Dalteparyna	200 jm./kg/d. przez 1 miesiąc, następnie 150 jm./kg/d. przez 5 miesięcy	Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. i wsp., 2003
Tinzaparyna	175 jm./kg/d. przez 3 miesiące	Hull R.D., Pineo G.F., Brant R.F. i wsp., 2006

Po epizodzie VTE u chorych na nowotwory LMWH stosuje się przynajmniej przez 3 miesiące (często przez 6 miesięcy), po czym decyzja o stosowaniu antykoagulantów (LMWH lub VKA) jest uzależniona od aktywności procesu nowotworowego oraz preferencji chorego.

Uwagi o stosowaniu drobnocząsteczkowych heparyn

Heparyny drobnocząsteczkowe są eliminowane z moczem. U chorych z niewydolnością nerek przewlekłe stosowanie LMWH może prowadzić do kumulacji leku w organizmie, co zagraża wystąpieniem powikłań krwotocznych. W przypadku wartości klirensu kreatyniny poniżej 30 ml/min u chorych otrzymujących przewlekłe LMWH należy oznaczać aktywność anty-Xa. Przy podawaniu LMWH we wstrzyknięciach podskórnych co 12 godzin sugerowany przedział terapeutyczny dla aktywności anty-Xa wynosi 0,6–1,2 jm./ml. Alternatywą dla LMWH są UFH i VKA, które można bezpiecznie stosować u chorych z niewydolnością nerek.

Nawroty żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej podczas antykoagulacji

Istnieją 3 możliwe sposoby postępowania w sytuacji nawrotu VTE:

- zamiana VKA na LMWH, jeżeli do nawrotu VTE doszło w trakcie stosowania VKA;
- zwiększenie dawki LMWH u chorych stale otrzymujących LMWH, najlepiej pod kontrolą aktywności anty-Xa;
- wszczęcie filtru do żyły głównej u chorych z nawrotem PE mimo antykoagulacji.

Szczególne sytuacje

Obecność nowotworu w ośrodkowym układzie nerwowym u chorego z VTE nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania terapeutycznych dawek antykoagulantów, przy czym preferowanym lekiem są w takiej sytuacji LMWH.

U chorych na nowotwory, u których współwystępują VTE i małopłytkowość, terapeutyczne dawki antykoagulantów mogą być stosowane, jeżeli nie występuje skłonność do nadmiernej krwawień, a liczba płytek wynosi powyżej $50 \times 10^9/l$. Jeżeli liczba płytek jest mniejsza niż $50 \times 10^9/l$, to decyzję o zastosowaniu lub niezastosowaniu terapeutycznych dawek antykoagulantów podejmuje się na podstawie wnikliwej oceny klinicznej konkretnego przypadku.

U kobiet ciężarnych z nowotworami i VTE stosuje się standardowe leczenie przeciwkrzepliwe z użyciem LMWH lub UFH.

Leczenie zakrzepicy związanej z cewnikiem w żyłę centralnej

W wymienionej sytuacji preferuje się stosowanie LMWH, ale możliwe jest również podawanie VKA. Leczenie przeciwkrzepliwe należy stosować przez przynajmniej 3 miesiące. Wystąpienie zakrzepicy związanej z cewnikiem w żyłę centralnej nie stanowi wskazania do usunięcia cewnika, jeżeli jest on drożny i nie rozwinęło się zakażenie.

Względne przeciwwskazania do stosowania antykoagulantów

Stosowanie antykoagulantów jest względnie przeciwwskazane w przypadkach: aktywnego i opornego krwawienia, krwawienia śródmózgowego, zmian w mózgu lub rdzeniu kręgowym związanych z dużym ryzykiem krwawienia, zapalenia osierdzia, aktywnego owrzodzenia w przewodzie pokarmowym, ciężkiego i trudnego do opanowania nadciśnienia tętniczego, krwawień wymagających transfuzji powyżej 2 jednostek krwi w ciągu doby, przewlekłego i istotnego klinicznie krwawienia, ciężkiej trombocytopatii, niedawno przebytej operacji obciążonej dużym ryzykiem krwawienia oraz małopłytkowości poniżej $50 \times 10^9/l$.

Nowe doustne antykoagulanty

Nowe doustne bezpośrednie inhibitory trombiny i aktywnego czynnika X nie były poddawane odrębnym badaniom klinicznym w populacji chorych z nowotworami złośliwymi i nie mogą być zalecane w przypadku VTE.

Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej

Chorzy poddawani leczeniu chirurgicznemu

Zaleca się stosowanie LMWH we wstrzyknięciach podskórnych co 24 godziny lub UFH podskórnie co 8 godzin. Rekomenduje się stosowanie najwyższych bezpiecznych dawek profilaktycznych (tab. 14). Pierwszą dawkę podaje się 2–12 godzin przed operacją. Postępowanie profilaktyczne prowadzi się przynajmniej przez 7–10 dni. W przypadku rozległych operacji w obrębie jamy brzusznej (laparotomia i laparoscopia) zaleca się kontynuowanie profilaktyki

Tabela 14. Dawkowanie heparyny drobnocząsteczkowej (LMWH) i fondaparynuksu w ramach pierwotnej profilaktyki żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u chorych na nowotwory poddawanych leczeniu chirurgicznemu

Antykoagulant	Schematy dawkowania sprawdzone w próbach klinicznych
Dalteparyna	5000 jm./d. przez 8–9 dni 2500 jm./d. przez 7 dni Profilaktyka wydłużona: 5000 jm./d. przez 28 dni
Nadroparyna	2850 jm./d. przez 7–11 dni
Enoksaparyna	40 mg/d. przez 8–12 dni Profilaktyka wydłużona: 40 mg/d. przez 25–31 dni
Tinzaparyna	3500 jm./d. przez 4 tygodnie
Bemiparyna	Profilaktyka wydłużona: 3500 jm./d. przez 28 dni
Fondaparynuks	2,5 mg/d. przez 5–9 dni

VTE przez 4 tygodnie, o ile nie występuje wysokie ryzyko powikłań krwotocznych. Mechaniczne metody profilaktyki DVT (pończochy o stopniowanym ucisku lub przerywany pneumatyczny ucisk kończyn dolnych) nie są zalecane w monoterapii, chyba że metody farmakologiczne są przeciwwskazane, np. z powodu dużego ryzyka krwawienia. U chorych poddawanych operacjom neurochirurgicznym rekomenduje się profilaktykę VTE z użyciem LMWH lub UFH.

Chorzy hospitalizowani niepoddawani leczeniu chirurgicznemu

Zaleca się profilaktyczne stosowanie podskórnych wstrzyknięć LMWH (dalteparyna 5000 jm./d. lub enoksaparyna 40 mg/d., lub tinzaparyna 4500 jm. bądź 75 jm./kg/d.), UFH (5000 jm. co 8 godzin) lub fondaparynuksu (2,5 mg/d.). Należy jednak podkreślić, że dotyczy to hospitalizacji leczniczych (nie w celach diagnostycznych) i chorych z dodatkowymi czynnikami ryzyka VTE (np. unieruchomienie). Chorzy poddawani CTH nie powinni być obejmowani rutynową pierwotną profilaktyką VTE.

Szczególne sytuacje dotyczą:

- dzieci i dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną leczonych asparaginazą — należy rozważyć zastosowanie profilaktyki przeciwzakrzepowej, a ostateczna decyzja wynika z indywidualnej oceny klinicznej (m.in. ryzyka wystąpienia krwawień), określenia liczby płytek krwi, parametrów funkcji nerek, stężenia fibrynogenu i zawartości antytrombiny;
- chorych na zaawansowanego raka trzustki i raka płuca poddawanych CTH — należy rozważyć pierwotną profilaktykę przeciwzakrzepową pod warunkiem braku ryzyka krwawień;
- chorych na szpiczaka plazmocytoowego podczas leczenia talidomidem lub lenalidomidem w skojarzeniu z kortykosteroidami i/lub CTH (doksorubicyna) — należy stosować profilaktykę (VKA w stałych małych dawkach, np. 1 mg/d., lub w dawkach terapeutycznych pod kontrolą INR, LMWH w dawkach profilaktycznych, kwas acetylosalicylowy w małych dawkach, np. 100 mg/d.).

Chorzy poddawani ambulatoryjnej chemioterapii

Stosowanie pierwotnej profilaktyki VTE w grupie chorych poddawanych CTH ambulatoryjnie nie powinno być rutynowe. Jednak u wybranych chorych obciążonych szczególnie dużym ryzykiem wystąpienia VTE (przede wszystkim z rakiem płuca, rakiem trzustki) należy rozważyć włączenie antykoagulantu (najczęściej LMWH lub UFH).

Chorzy z cewnikami w żyłach centralnych

Wyniki 4 prób klinicznych przeprowadzonych w ostatnich latach wykazały, że zapadalność na objawową zakrzepicę związaną z obecnością cewników w żyłach centralnych jest stosunkowo mała i wynosi 3–4%, a profilaktyka przeciwzakrzepowa nie jest w stanie wyeliminować lub wyraźnie zmniejszyć częstości tego powikłania. Nie zaleca się rutynowego stosowania pierwotnej profilaktyki przeciwzakrzepowej u chorych z cewnikami w żyłach centralnych. Umieszczenie cewnika wpływa na stopień ryzyka wystąpienia zakrzepicy. Ryzyko DVT jest najniższe w przypadku cewnika założonego do prawej żyły szyjnej, którego dystalny koniec znajduje się w okolicy połączenia żyły głównej górnej i prawego przedsionka.

Rokownicze znaczenie leczenia przeciwkrzepliwego

W ostatnim czasie opublikowano wyniki analiz zbiorczych prób klinicznych, oceniających wpływ stosowania antykoagulantów na rokowanie u chorych na nowotwory, które wskazują na korzystny wpływ rokowniczy (zwłaszcza LMWH). Jednak nie ma dostatecznie silnych dowodów naukowych, aby zalecać stosowanie antykoagulantów w celu poprawy rokowania u chorych na nowotwory złośliwe bez VTE.

Podsumowanie

Antykoagulanty wykazują dużą skuteczność i bezpieczeństwo w prewencji i leczeniu VTE u chorych na nowotwory. Nie można wykluczyć, że mogą korzystnie wpływać na rokowanie. W zapobieganiu i leczeniu VTE w tej grupie chorych na raka najpowszechniej stosuje się LMWH. Ze względu na fakt, że VTE jest drugą pod względem częstości przyczyną zgonu chorych na nowotwory złośliwe, każdy onkolog powinien znać zasady rozpoznawania oraz leczenia i prewencji DVT i PE.

Zalecane piśmiennictwo

- Alikhan R., Cohen A.T., Combe S. i wsp. Prevention of venous thromboembolism in medical patients with enoxaparin: a subgroup analysis of the MEDENOX study. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 2003; 14: 341–346.
- Ay C., Dunkler D., Simanek R. i wsp. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010; 116: 5377–5382.
- Bennett C.L., Angelotta C., Yarnold P.R. i wsp. Thalidomide- and lenalidomide-associated thromboembolism among patients with cancer. *JAMA* 2006; 296: 2558–2560.
- Bergqvist D., Agnelli G., Cohen A.T. i wsp. for the ENOXACAN II Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 975–980.
- Bergqvist D., Burmark U.S., Flordal P.A. i wsp. Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 versus 5000 Xal units in 2070 patients. *Br. J. Surg.* 1995; 82: 496–501.
- Bloom J.W., Doggen C.J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715–722.
- Buller H.R., Prins M.H. Late breaking clinical trial: the effect of the low-molecular-weight heparin nadroparin on the survival in patients with cancer: a randomized trial (for the impact investigators). *J. Thromb. Haemost.* 2009; 7 (supl. 2): LB-MO-004.
- Bura A., Cailleux N., Bienvenue B. i wsp. Incidence and prognosis of cancer associated with bilateral venous thrombosis: a prospective study of 103 patients. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 441–444.
- Cohen A.T., Davidson B.L., Gallus A.S. i wsp. ARTEMIS Investigators. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *BMJ* 2006; 332: 325–329.
- Debourdeau P., Farge D., Beckers M. i wsp. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of thrombosis associated with central venous catheters in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11: 71–80.
- Desai A.A., Vogelzang N.J., Rini B.I. i wsp. A high rate of venous thromboembolism in a multi-institutional phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil and daily thalidomide in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2002; 95: 1629–1636.
- ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. *Br. J. Surg.* 1997; 84: 1099–1103.
- Farge D., Debourdeau P., Beckers M. i wsp. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.* 2013; 11: 56–70.

- Heit J.A., Silverstein M.D., Mohr D.N. i wsp. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch. Intern. Med.* 2000; 160: 809–815.
- Hull R.D., Pineo G.F., Brant R.F. i wsp. LITE Trial Investigators. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am. J. Med.* 2006; 119: 1062–1072.
- Kakkar A.K., Levine M.N., Kadziola Z. i wsp. Low molecular weight heparin therapy with dalteparin, and survival in advanced cancer. The fragmin advanced malignancy outcome study (FAMOUS). *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 1944–1948.
- Kearon C. A conceptual framework for two phases of anticoagulant treatment of venous thromboembolism. *J. Thromb. Haemost.* 2012; 10: 507–511.
- Khorana A.A. Cancer and thrombosis: implications of published guidelines for clinical practice. *Ann. Oncology* 2009; 20: 1619–1630.
- Khorana A.A. Cancer-associated thrombosis: updates and controversies. *Hematology* 2012; 626–630.
- Khorana A.A., Francis C.W., Culakova E. i wsp. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J. Thromb. Haemost.* 2007; 5: 632–634.
- Khorana A.A., Kuderer N.M., Culakova E. i wsp. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008; 111: 4902–4907.
- Klerk C.P.W., Smorenburg S.M., Otten H.M. i wsp. The effect of low molecular weight heparin on survival in patients with advanced malignancy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2130–2135.
- Kuderer N.M., Khorana A.A., Lyman G.H., Francis C.W. A meta-analysis and systematic review of the efficacy and safety of anticoagulants as cancer treatment: impact on survival and bleeding complications. *Cancer* 2007; 110: 1149–1161.
- Lee A. VTE in patients with cancer-diagnosis, prevention, and treatment. *Thromb. Res.* 2008; 123: S50–S54.
- Lee A.Y., Levine M.N., Baker R.I. i wsp. Randomized comparison of low-molecular-weight heparin versus oral anticoagulant therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer (CLOT) investigators. Low-molecular-weight heparin versus coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 146–153.
- Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G. i wsp. for the PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874–879.
- Mandala M., Falanga A., Roila F. on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO clinical practice guidelines. *Ann. Oncology* 2011; 22 (supl. 6): vi85–vi92.
- McCaskill-Stevens W., Wilson J., Bryant J. i wsp. Contralateral breast cancer and thromboembolic events in African American women treated with tamoxifen. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004; 96: 1762–1769.
- McLeod R.S., Geerts W.H., Sniderman K.W. i wsp. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the Canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. *Ann. Surg.* 2001; 233: 438–444.
- Meyer G., Marjanovic Z., Valcke J. i wsp. Comparison of low-molecular weight heparin and warfarin for the secondary prevention of venous thromboembolism in patients with cancer: a randomized controlled study. *Arch. Intern. Med.* 2002; 162: 1729–1735.
- Nalluri S.R., Chu D., Keresztes R. i wsp. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2277–2285.
- Piccioli A., Lensing A.W.A., Prins M.H. i wsp. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thrombosis: a prospective randomized clinical trial. *J. Thromb. Haemost.* 2004; 2: 884–889.
- Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A. i wsp. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood* 2002; 100: 3484–3488.
- Rasmussen M.S., Jorgensen L.N., Wille-Jorgensen P.W. Prolonged thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Dalteparin) after major abdominal surgery: the FAME study. *J. Thromb. Haemost.* 2003; 1 (supl. 1): abstr. OC399.
- Wells P.S., Anderson D.R., Bormanis J. i wsp. Value assessment of pretest probability of deep vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350: 1795–1798.
- Windyga J. Zasady rozpoznawania żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. *Hematologia* 2010; 2: 93–101.

Zespół zmęczenia

Aleksandra Łacko, Dariusz M. Kowalski

Definicja

Zespół zmęczenia w przebiegu nowotworu oznacza stan utrzymującego się uczucia osłabienia lub wyczerpania, który wiąże się z chorobą lub leczeniem przeciwnowotworowym i jest nieproporcjonalnie nasilony do bieżącej aktywności oraz wpływa na codzienne funkcjonowanie. Subiektywne i obiektywne objawy zespołu powodują osłabienie, wpływają na obniżenie nastroju, zmniejszają motywację i zaburzają funkcje poznawcze oraz społeczne chorych. W odróżnieniu od fizjologicznego uczucia wyczerpania u zdrowych osób, objawy zespołu zmęczenia nie ustępują pod wpływem odpoczynku lub snu. Zespół zmęczenia może stanowić objaw niepożądany postępowania przeciwnowotworowego i obniżać motywację chorych do leczenia.

Częstość występowania

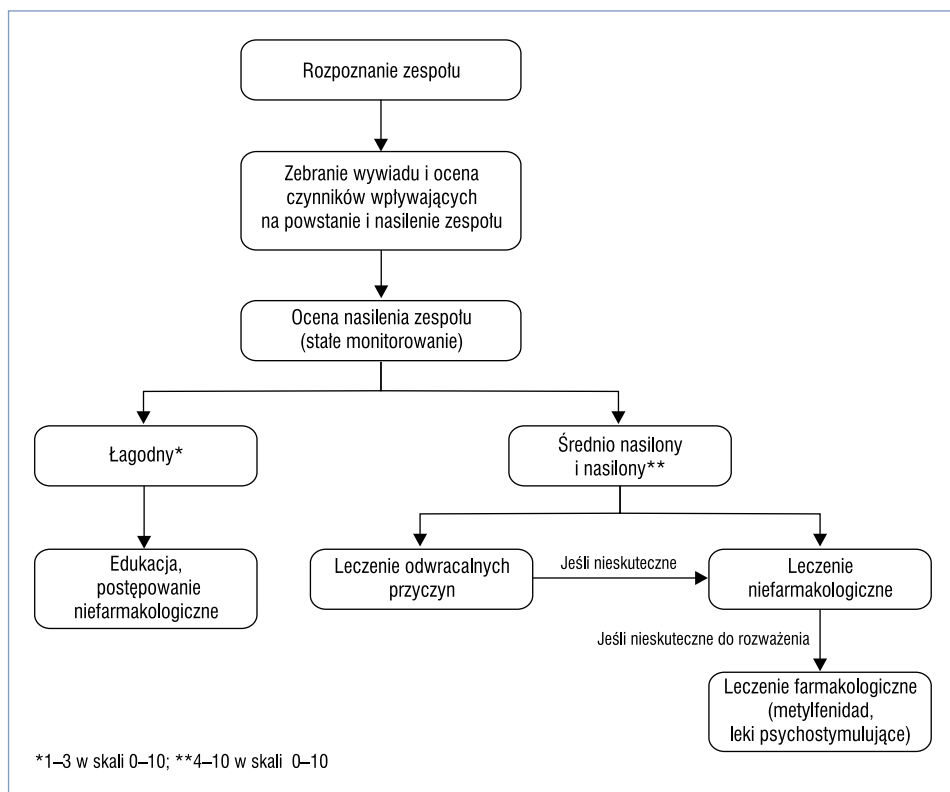
Zmęczenie jest jednym z najczęściej występujących objawów u chorych na nowotwory — u około 80–90% chorych towarzyszy leczeniu przeciwnowotworowemu, ale może występować nawet po wielu latach od jego zakończenia. Objawy zmęczenia, choć często niezgłaszane przez chorych, są przez nich uznawane za bardziej uciążliwe niż ból lub nudności. Nawet rozpoznane zmęczenie często jest bagatelizowane przez lekarzy lub leczone suboptymalnie.

Patogeneza

Patomechanizm zespołu zmęczenia jest słabo poznany, ponieważ jego objawy najczęściej występują łącznie z innymi zaburzeniami. Do przyczyn, które mogą być korygowane, należą: ból, zaburzenia emocjonalne (depresja, lęk), zaburzenia snu, niedokrwistość, niedobory żywieniowe (ujemny bilans energetyczny, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej), zmniejszona aktywność fizyczna, leki (zwłaszcza kojarzenie analgetyków opioidowych, leków przeciwdepresyjnych, przeciwwymiotnych oraz antyhistaminowych), choroby towarzyszące (zakażenia, choroby układu sercowo-naczyniowego, choroby układu oddechowego, choroby wątroby, choroby układu nerwowego, choroby układu wewnętrzznego wydzielania — niedoczynność tarczycy, hipogonadyzm, niedoczynność nadnerczy).

Diagnostyka

Rozpoznanie zespołu zmęczenia powinno obejmować ocenę nasilenia objawów i ogólnego stanu chorego oraz ustalenie możliwych przyczyn dodatkowych (strategię postępowania w zespole zmęczenia przedstawiono na ryc. 2).



Rycina 2. Strategia postępowania u chorych z zespołem zmęczenia

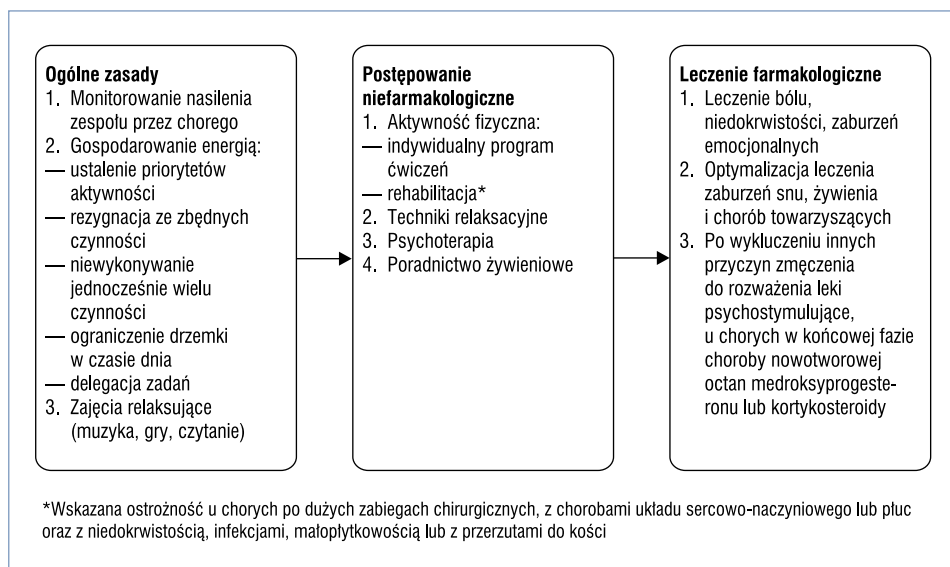
W ocenie klinicznej należy uwzględnić:

- wywiad dotyczący choroby nowotworowej i leczenia przeciwnowotworowego (w tym stopień zaawansowania choroby i rokowanie, rodzaj wcześniejszego i obecnie prowadzonego leczenia, czas trwania terapii, jednocześnie przyjmowane leki);
- ocenę zmęczenia (nasilenie, czas trwania i zmiany w czasie, rozpoznanie czynników wpływających na powstanie zmęczenia i nasilających objawy, zaburzenia funkcjonowania);
- kliniczny stan chorego (współwystępujące choroby, stopień sprawności).

Podstawą oceny nasilenia zespołu zmęczenia jest własna ocena chorego, prowadzona za pomocą kwestionariuszy (np. FACIT-F, *Functional Assessment for Chronic Illness Therapy-Fatigue*). Przydatnymi wskaźnikami zastępczymi są stopień sprawności i jakość życia. W praktyce najprostszą metodą jest wykorzystanie wzrokowej skali linearno-analogowej, w której chory określa stopień nasilenia objawów w skali 0–10 (0 — brak objawów, 10 — zmęczenie o nasileniu największym w ocenie chorego). Na podstawie tej oceny można ustalić nasilenie zmęczenia: łagodne (0–3), średnie (4–6) i wysokie (7–10).

Leczenie

Zasady leczenia zespołu zmęczenia przedstawiono na rycinie 3. W pierwszej kolejności należy wyeliminować odwracalne i poddające się leczeniu przyczyny zespołu (np. zaburzenia



Rycina 3. Leczenie zespołu zmęczenia

nastroju, zaburzenia metaboliczne, niedokrwistość, wpływ przyjmowanych leków) oraz optymalizować leczenie współwystępujących chorób. Wartość farmakoterapii jest niedostatecznie udowodniona naukowo (najwięcej danych dotyczy metylfenidatu) i jej wdrożenie może być rozważane wyłącznie u chorych, u których wyczerpano inne możliwości terapeutyczne. Nie jest zalecane stosowanie paroksetyny i czynników stymulujących erytropoezę (wyjątek stanowią sytuacje, w których istnieją wskazania do leczenia depresji i niedokrwistości podczas leczenia przeciwnowotworowego).

Strategia postępowania opiera się na edukacji chorych, która obejmuje przekazanie im wskazówek na temat zmiany trybu życia i żywienia oraz stosowania metod postępowania niefarmakologicznego (przede wszystkim aktywność fizyczna, a także techniki relaksacyjne i pomoc psychologiczna). Program aktywności fizycznej powinien być ustalany indywidualnie, z uwzględnieniem ograniczeń specyficznych dla stanu chorego (np. przerzuty w kościach, powikłania leczenia przeciwnowotworowego). Zwykle zaleca się około 3–5 godzin regularnych ćwiczeń w tygodniu.

Leczenie zespołu zmęczenia wymaga podejścia wielodyscyplinarnego i w zależności od możliwych czynników etiologicznych zaangażowania, na przykład, dietetyka, fizjoterapeuty, psychologa lub psychiatry.

Zalecane piśmiennictwo

- Bruera E., Valero V., Driver L. i wsp. Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 2073–2078.
- Duijts S.F., Faber M.M., Oldenburg H.S. i wsp. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors — a meta-analysis. *Psychooncology* 2011; 20: 115–126.
- Hickok J.T., Morrow G.R., Roscoe J.A. i wsp. Occurrence, severity, and longitudinal course of twelve common symptoms in 1129 consecutive patients during radiotherapy for cancer. *J. Pain Symptom. Management* 2005; 30: 433–442.

- Minton O., Richardson A., Sharpe M. i wsp. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 7: CD006704.
- Mishra S.I., Scherer R.W., Snyder C. i wsp. Exercise interventions on health-related quality of life for people with cancer during active treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 8: CD008465.
- Morrow F.G., Ryan J.L., Carroll J.K. i wsp. Mechanisms of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007; 12: 22–34.
- Mustian K.M., Morrow G.R., Carroll J.K. Integrative nonpharmacologic behavioural interventions for the management of cancer related fatigue. *Oncologist* 2007; 12 (supl. 1): 52–67.
- Peuckmann-Post V., Elsner F., Krumm N. i wsp. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. Cochrane Library 2010 (www.thecochranelibrary.com).
- Roscoe J.A., Kaufman M.E., Matteson-Rusby S.E. i wsp. Cancer-related fatigue and sleep disorders. *Oncologist* 2007; 12 (supl. 1): 35–42.
- Roscoe J.A., Morrow G.R., Hickok J.T. i wsp. Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res. Treat.* 2005; 89: 243–249.
- Schwartz A.L., Mori M., Gao R. i wsp. Exercise reduces daily fatigue in breast cancer women receiving chemotherapy. *Med. Sci. Sport Exerc.* 2001; 33: 718–723.
- Visser M.R., Smets E.M. Fatigue, depression and quality of life in cancer patients: how are they related? Support. *Care Cancer* 1998; 6: 101–108.

ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE

Piotr Potemski, Piotr J. Wysocki, Dariusz M. Kowalski, Maciej Krzakowski

Zaburzenia gospodarki wodnej

Dariusz M. Kowalski, Maciej Krzakowski

Definicja

Woda stanowi około 70% całkowitej masy ciała — najwięcej (ok. 85%) wody zawiera ośrodkowy układ nerwowy (OUN), a najmniejsza zawartość (ok. 20%) dotyczy kości. Zawartość wody w organizmie zmniejsza się wraz z wiekiem.

Woda występuje w komórkach oraz w przestrzeniach pozakomórkowych i uczestniczy w wielu reakcjach biochemicznych jako substrat lub produkt. Ponadto woda jest rozpuszczalnikiem i środkiem transportu dla wielu substancji aktywnych (hormony, witaminy, enzymy) oraz uczestniczy w regulacji ciepłoty ciała, ciśnienia osmotycznego i równowagi kwasowo-zasadowej. Utrata około 10% zawartości wody powoduje poważne zaburzenia czynnościowe, a utrata około 20% jest uznawana za letalną.

Zaburzenia gospodarki wodnej obejmują stany odwodnienia lub przewodnienia. Oba stany mogą przebiegać w postaci izotonicznej, hipotonicznej lub hipertonicznej.

Pomiar ośrodkowego ciśnienia żylnego (norma: 4–12 cm H₂O) umożliwia obiektywną ocenę wolemii, chociaż na wartość tego parametru wpływa także stan wydolności serca.

Odwodnienie izotoniczne

Odwodnienie izotoniczne oznacza niedobór wody z prawidłową molalnością płynów ustrojowych. Najczęstszą przyczyną jest utrata krwi lub płynów izotonicznych (np. przez skórę w przebiegu masywnych oparzeń, z przewodu pokarmowego po intensywnych biegunkach lub wymiotach oraz przez nerki), a także przesunięcie płynów do tak zwanej trzeciej przestrzeni (np. wodobrzusze). W badaniu podmiotowym i przedmiotowym obserwuje się tachykardię,

obniżenie ciśnienia tętniczego, skąpomocz i objawy ze strony OUN. Leczenie polega na uzupełnianiu utraconego płynu (stosowanie krwi lub płynów wieloelektrolitowych).

Odwodnienie hipertoniczne

Odwodnienie hipertoniczne oznacza niedobór wody ze zwiększoną molalnością płynów ustrojowych. Najczęściej występuje w związku z niedostateczną podażą wody oraz w przebiegu hiperwentylacji, moczówki prostej i podczas diurezy osmotycznej. W obrazie klinicznym występują: silne uczucie pragnienia, oliguria, tachykardia, hipertermia, suchość skóry i — w zależności od stopnia i czasu trwania odwodnienia hipertonicznego — objawy ze strony OUN. Leczenie polega na doustnym stosowaniu płynów bez osmolitów lub parenteralnie roztworów hipotonicznych. Wyrównywanie zaburzeń powinno być powolne ze względu na ryzyko wystąpienia obrzęku komórek nerwowych.

Odwodnienie hipotoniczne

Odwodnienie hipotoniczne oznacza niedobór wody ze zmniejszoną molalnością płynów ustrojowych. Najczęstszą przyczyną jest utrata płynów izotonicznych z jednoczesnym wyrównywaniem podażą płynów hipotonicznych; ze względu na większą utratę sodu dochodzi do zmniejszenia molalności płynu w przestrzeni pozakomórkowej, co prowadzi do nadmiernego przenikania wody do komórek i ich obrzęku. Objawy kliniczne zależą od stopnia przewodnienia komórek OUN i wyrażają się objawami zwiększonego ciśnienia śródczaszkowego oraz zazwyczaj towarzyszącymi hipotensją i oligurią. Leczenie polega na podawaniu roztworu chlorku sodu. Należy pamiętać o zespole demielinizacyjnym wynikającym ze zbyt szybkiego wyrównywania zaburzenia.

Przewodnienie izotoniczne

Przewodnienie izotoniczne oznacza stan zwiększonej zawartości sodu w organizmie w postaci roztworu izotonicznego. Najczęstsze przyczyny stanowią niewydolność nerek w zakresie wydalania sodu i wody, niewydolność serca ze zmniejszeniem objętości wyrzutowej i niewydolność wątroby prowadząca do zmian hemodynamicznych w krążeniu wrotnym. Podstawowym objawem są obrzęki. Terapia polega na leczeniu choroby podstawowej, ograniczeniu podaży wody i sodu, stosowaniu diuretyków i antagonistów receptora wazopresyny.

Przewodnienie hipertoniczne

Przewodnienie hipertoniczne polega na zwiększeniu zawartości wody w organizmie ze zwiększoną molalnością płynów ustrojowych (hipernatremia). Najczęstszą przyczyną jest nadmierna podaż roztworów hipertonicznych lub izotonicznych chlorku sodowego u osób z zaburzeniami wydalania sodu przez nerki. Głównym objawem są obrzęki obwodowe i obrzęk płuc oraz hipertermia i objawy z strony OUN. Leczenie polega na stosowaniu diety bezsolnej, leków diuretycznych (tzw. diuretyki pętlowe) i izotonicznego roztworu glukozy. W nasilonych postaciach należy rozważyć zastosowanie dializy.

Przewodnienie hipotoniczne

Przewodnienie hipotoniczne oznacza nadmiar wody w organizmie ze zmniejszoną molalnością płynów ustrojowych (hiponatremia). Najczęstszą przyczyną jest nadmierna podaż płynów bezelektrolitowych (np. izotoniczny roztwór glukozy). Powyższe sytuacje występują w organicznych chorobach nerek oraz w zaburzeniach czynnościowych nerek (hipoproteinemii, niedoczynność przysadki, zespoły paranowotworowe przebiegające z nadmiernym wydzielaniem wazopresyny, niedobory hormonów tarczycy lub glikokortykosteroidów). Głównym objawem są obrzęki [wyjątek: zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (ADH) — SIADH, *syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone*], przesięki i objawy ze strony OUN (wzmożone ciśnienie śródczaszkowe). Leczenie polega na powolnym i kontrolowanym wyrównywaniu hiponatremii, ograniczeniu podaży płynów i stosowaniu leków diuretycznych. Postępowanie terapeutyczne powinno być uzależnione od czasu trwania hiponatremii (ostra lub przewlekła), występowania objawów (objawowa lub bezobjawowa) i wartości stężenia sodu w surowicy. W przypadku stosowania diuretyków pętlowych jest konieczna suplementacja chlorkiem potasu. W wybranych przypadkach opornych na stosowane leczenie należy rozważyć włączenie demeklocykliny.

Zalecane piśmiennictwo

Kokot F., Franek E. Zaburzenia gospodarki wodnej. W: Szczeklik A. (red.). Choroby Wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006: 2167–2171.

Zaburzenia elektrolitowe

Piotr J. Wysocki

Hiponatremia

Definicja i częstość występowania

Hiponatremia oznacza stan obniżonego poniżej 130 mmol/l stężenia sodu w surowicy, który występuje u około 4% chorych na nowotwory.

Patogeneza

Przyczyny hiponatremii obejmują:

- stosowanie płynów bezelektrolitowych lub hipotonicznych u chorych ze znacznym upośledzeniem wydalania wody przez nerki;
- stosowanie płynów hipertonicznych (np. stężonej glukozy);
- zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (SIADH) — zespół paraneoplastyczny, który najczęściej występuje w drobnokomórkowym raku płuca, ale jest obserwowany również w gruźlicy i zapaleniu płuc oraz po urazach mózgu — w SIADH nie występują obrzęki. Nadmierne uwalnianie hormonu antydiuretycznego (ADH) występuje w przypadku rzeczywistej hipowolemii oraz u chorych z masywnymi obrzękami (sekwestracja płynów). Obrzęki obwodowe i/lub wysięki do jam ciała powodują hipowolemię z kompensacyjną retencją płynów i sodu. Chorzy z reguły przybierają na wadze i występuje skąpomocz, a hiponatremia jest wynikiem gromadzenia sodu w okolicach sekwestracji płynów, z jednoczesnym zagęszczeniem moczu i niskim stężeniem sodu w moczu (< 20 mmol/l);
- niewystarczającą podaż sodu;
- nadmierną utratę sodu w obrębie nerek lub jelit (nefropatia po cisplatynie, stosowanie diuretyków i biegunki) — chorzy zwykle tracą na wadze, występuje prawidłowa diureza, w moczu występuje duże (uszkodzenie nerek lub stosowanie diuretyków) lub małe (utrata pozanerkowa) stężenie sodu, obserwuje się hipotonię ortostatyczną i tachykardię.

Diagnostyka

Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Objawy zależą od nasilenia i szybkości zmniejszania się stężenia sodu w osoczu, występowania obrzęku mózgu oraz od kierunku i wielkości zmian wolemii. Jeżeli stężenie sodu wynosi poniżej 120 mmol/l, to najczęściej występują:

- ból głowy;
- nudności i wymioty;
- zaburzenia orientacji z towarzyszącymi drgawkami i śpiączką (objawy obrzęku mózgu występują rzadko — pojawiają się niemal zawsze przy stężeniu sodu < 105 mmol/l). Przewlekła hiponatremia jest zwykle bezobjawowa.

Badania laboratoryjne

Ustalenie rozpoznania hiponatremii wymaga stwierdzenia:

- obniżonego stężenia sodu w surowicy (< 130 mmol/l);
- z reguły zmniejszonej osmolalności osocza < 280 mOsm/kg (wyjątek: hiponatremia związana z podawaniem płynów hipertonicznych);

Stężenie sodu w moczu zależy od przyczyny hiponatremii; jest duże (> 20 mmol/l) w uszkodzeniu nerek lub przy stosowaniu diuretyków, a małe (< 20 mmol/l) — w utracie pozanerkowej sodu i wody.

Leczenie

Skuteczne leczenie przeciwnowotworowe jest najważniejszym sposobem zapobiegania zespołowi hiponatremii, natomiast postępowanie objawowe zależy od nasilenia i czasu trwania hiponatremii oraz obrazu klinicznego (występowanie objawów hipowolemii lub neurologicznych) i zagrożenia powikłaniami neurologicznymi.

Występowanie objawów w przebiegu hiponatremii jest zawsze wskazaniem do intensywnego leczenia (nawet przy niewielkim obniżeniu stężenia sodu). Natomiast hiponatremia bez objawów klinicznych wymaga powolnego zwiększania stężenia sodu do 125 mmol/l (w przypadku stężenia sodu 125–130 mmol/l — leczenie rozpoczyna się od ograniczenia podaży wody).

Ogólne zasady leczenia hiponatremii

Hiponatremia przebiegająca bez objawów lub hiponatremia ze stężeniem sodu równym lub wyższym od 120 mmol/l nie wymaga intensywnego leczenia.

Przewlekłą hiponatremię, w tym z towarzyszącymi objawami neurologicznymi o niewielkim nasileniu, należy korygować bardzo wolno, ponieważ zbyt szybki wzrost stężenia sodu może spowodować uszkodzenia OUN. Dobowy wzrost stężenia sodu powinien wynosić 10 mmol/l ($\leq 0,5$ mmol/l/h). W głębokiej hiponatremii docelowe stężenie sodu powinno wynosić 120–125 mmol/l, a nie 140 mmol/l. Po osiągnięciu wartości docelowych należy dążyć do normalizacji natremii przez ograniczanie podaży wody i doustne stosowanie chlorku sodu (NaCl).

Teoretyczną ilość NaCl potrzebną do wyrównania niedoboru wylicza się według wzoru:

$$\text{NaCl [mmol]} = (\text{Na}_{\text{docelowe}} - \text{Na}_{\text{aktualne}}) \times \text{CWU},$$

gdzie CWU (całkowita ilość wody w ustroju w litrach) = masa ciała [kg] \times 0,6.

U chorych z przewlekłą hiponatremią zwykle jest konieczne podawanie chlorku potasu (KCl + glukoza + insulina 1 j./3 g glukozy) — niekiedy trzeba również korygować towarzyszące zaburzenia gospodarki magnezowej, wapniowo-fosforanowej oraz równowagi kwasowo-zasadowej. W przypadku hipowolemii stosuje się 0,9-procentowy roztwór NaCl (1 ml 0,9%

NaCl = 0,155 mmol Na⁺), a u chorych z izowolemią lub hiperwolemią — 3–10-procentowy roztwór NaCl (1 ml 3% NaCl = 0,517 mmol Na⁺; 1 ml 10% NaCl = 1,72 mmol Na⁺). W hiperwolemii można jednocześnie stosować diuretyki pętlowe.

W przypadku oporności hiponatremii na suplementację sodu i potasu przy towarzyszących objawach neurologicznych należy rozważyć zastosowanie demeklocykliny w dawce 600–1200 mg/d.

W hiponatremii z towarzyszącym obrzękiem mózgu postępowaniem ratunkowym jest zastosowanie hipertonicznego roztworu mannitolu.

Hipernatremia

Definicja

Hipernatremia oznacza stan, w którym stężenie sodu w surowicy krwi wynosi powyżej 145 mmol/l.

Patogeneza

Przyczyny hipernatremii obejmują:

- utratę czystej wody (stany gorączkowe, stany wzmożonego katabolizmu — nadczynność tarczycy, posocznica);
- utratę płynów hipotonicznych (nadmierna potliwość, biegunka, wymioty, moczówka prosta, zaburzenia elektrolitowe — hiperkalcemia i hipokaliemia, diureza osmotyczna wywołana hiperglikemią lub mannitolem);
- nadmierną podaż sodu (np. w postaci NaHCO₃).

Diagnostyka

W przewlekłej hipernatremii nie występują żadne objawy, natomiast w ostrej postaci mogą występować:

- hipernatremia z izowolemią — objawy nadmiernej pobudliwości nerwowej, zwiększone napięcie mięśni szkieletowych, omamy i zaburzenia orientacji, gorączka oraz współtowarzyszące zaburzenia metaboliczne (hiperchloremia, hiperkaliemia, hiperglikemia, kwasica nieoddechowa);
- hipernatremia z hipowolemią:
 - z powodu utraty płynów hipotonicznych — obniżenie ciśnienia tętniczego, skąpomocz,
 - z powodu utraty czystej wody — zagęszczenie krwi.

Leczenie

Należy stosować płyny o małej zawartości elektrolitów.

W hipernatremii ostrej szybkość zmniejszania stężenia sodu w pierwszej dobie nie powinna przekroczyć 1 mmol/l/h, a w przewlekłej — 0,5 mmol/l/h.

Niedobór wody [l] u chorych z hipowolemią oblicza się według wzoru:

$$\Delta H_2O = \frac{\text{aktualne Na} - \text{docelowe Na}}{\text{docelowe Na}} \times \text{CUW}$$

Niedobór wody uzupełnia się:

- u chorych z izowolemią lub hiperwolemią — 5-procentowym roztworem glukozy;
- u chorych z hipowolemią — 0,9-procentowym roztworem NaCl do momentu uzyskania prawidłowego ciśnienia tętniczego, następnie mieszaniną 0,9-procentowego roztworu NaCl i 5-procentowego roztworu glukozy w stosunku 1:1.

Zaburzenia stężenia chlorków

Prawidłowe stężenie chlorków w surowicy wynosi 97–108 mmol/l. Zmiany stężenia chlorków zazwyczaj korelują ze zmianami stężenia sodu. Izolowane zaburzenia stężenia chlorków występują w sytuacji zachwianej równowagi kwasowo-zasadowej.

Hipokaliemia

Definicja

Hipokaliemia oznacza stan, w którym stężenie potasu w surowicy krwi jest niższe od 3,6 mmol/l.

Patogeneza

Hipokaliemia może być spowodowana utratą potasu z przewodu pokarmowego (wymioty, biegunki) lub w przebiegu pierwotnych chorób nerek (niewydolności w fazie wielomoczu), stosowania diuretyków (zwłaszcza pętlowych) lub glikokortykosteroidów oraz hiperaldosteronizmu pierwotnego (guzy nadnercza) bądź wtórnego (zespół paraneoplastyczny).

Diagnostyka

Występowanie i nasilenie objawów zależy od szybkości rozwoju hipokaliemii. Hipokaliemia przewlekła najczęściej przebiega bezobjawowo.

Badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz badania laboratoryjne

Rozpoznanie jest ustalane na podstawie wywiadu i badania przedmiotowego oraz wyników badań dodatkowych.

Objawami hipokaliemii mogą być:

- adynamia;
- zaparcie;
- osłabienie i zniesienie odruchów ścięgniętych;
- zmiany w EKG (spłaszczenie załamka T, obniżenie odcinka ST, pojawienie się fali U, dodatkowe pobudzenia);
- zasadowica nieoddechowa;
- zmiany stężenia potasu w moczu (> 20 mmol/l — utrata potasu przez nerki, < 20 mmol/l — utrata potasu przez przewód pokarmowy).

Leczenie

Ogólne zasady postępowania obejmują:

- leczenie przyczynowe (leczenie biegunki i wymiotów, odstawienie diuretyków);

- stosowanie chlorku potasu (niedobór 1 mmol/l potasu w surowicy odpowiada niedoborowi ogólnoustrojowemu ok. 100 mmol lub 100 mEq) pozajelitowo lub doustnie — przy dożylnym podawaniu nieprzekraczanie dawki 20 mmol/h (dobowa: 3 mmol/kg mc.);
- u chorych z hipokaliemią i kwasicą w pierwszej kolejności wyrównanie niedoboru potasu, a następnie kwasicy.

Hiperkaliemia

Definicja

Hiperkaliemia oznacza stan, w którym stężenie potasu w surowicy krwi jest wyższe niż 5,0 mmol/l.

Patogeneza

Przyczyny hiperkaliemii obejmują:

- upośledzone wydalanie potasu przez nerki — ostra i przewlekła niewydolność nerek;
- stosowanie leków oszczędzających potas z lekami blokującymi układ renina–angiotensyna–aldosteron lub stosowanie leków hamujących wydzielanie potasu do światła cewek dalszych (np. cyklosporyna, spironolakton, amiloryd, kotrymoksazol) — przyczyny jatrogenne;
- uwalnianie potasu z uszkodzonych komórek — zespół rozpadu guza, przełomy hemolityczne, uszkodzenia tkanek.

Diagnostyka

Hiperkaliemia często przebiega zupełnie bezobjawowo. Nie ma żadnego jednoznacznie swoistego objawu sugerującego wystąpienie hiperkaliemii.

Objawy hiperkaliemii mogą mieć postać:

- zaburzeń nerwowo-mięśniowych (parestezje, uczucie mrowienia ust i języka, porażenie mięśni);
- zmian elektrokardiograficznych (załamek T o wysokiej amplitudzie, blok przedsionkowo-komorowy lub blok odnogi pęczka Hisa, wydłużenie odstępu PQ, trzepotanie lub migotanie komór).

Rozpoznanie ustala się na podstawie wyników oznaczenia stężenia potasu w osoczu i ewentualnie badania elektrokardiograficznego. Stężenie potasu w surowicy powyżej 6,5 mmol/l jest stanem wymagającym natychmiastowej interwencji.

Leczenie

Ogólne zasady postępowania obejmują stosowanie:

- glukozy i insuliny — 1 j. insuliny krótkodziałającej na 2 g glukozy (np. 500 ml 10% glukozy + 25 j. insuliny w ciągu 1 godziny *i.v.*); czas działania: 4–6 godzin, konieczna kontrola kaliemii oraz glikemii po podaniu roztworu;
- wodorowęglanu sodu — dożylnie podanie 50–100 ml jednomolarnego (8,4%) roztworu NaHCO_3 w ciągu 30 minut; czas działania: 2 godziny;
- glukonianu wapnia — 10 ml 10-procentowego glukonianu wapnia; czas działania: 30 minut, lek przeciwwskazany u chorych z hiperkalcemią;

- wymienników kationowych — wymiennik sodowy (sól sodowa sulfonianu polistyrenu) jest przeciwwskazany u chorych z hipernatremią i nadciśnieniem tętniczym, a wymiennik wapniowy (sól wapniowa sulfonianu polistyrenu) — u chorych z hiperkalcemią;
- dializoterapii.

Hiperkalcemia

Definicja

Hiperkalcemia oznacza stan, w którym stężenie wapnia całkowitego w surowicy krwi jest wyższe niż 2,7 mmol/l, a stężenie wapnia zjonizowanego przekracza 1,3 mmol/l.

Patogeneza

Nowotwory złośliwe są najczęstszą (ok. 60%) przyczyną hiperkalcemii, która jest z kolei najczęściej obserwowanym zaburzeniem metabolicznym u chorych na nowotwory. Klinicznie jawna hiperkalcemia najczęściej jest rozpoznawana w przebiegu raka piersi i szpiczaka mnogiego (40% wszystkich przypadków), a rzadziej występuje w przebiegu niedrobnokomórkowego raka płuca.

Hiperkalcemia rozwija się w mechanizmie:

- zespołu paranowotworowego (wydzielanie przez nowotwory białka parathormonopodobnego, parathormonu lub w przebiegu niektórych chłoniaków — aktywnej postaci witaminy D);
- pierwotnej nadczynności przytarczyc;
- niedoczynności kory nadnerczy;
- przedawkowania witamin D lub A;
- leczenia diuretykami tiazydowymi;
- stosowania tamoksyfenu.

Diagnostyka

U połowy chorych hiperkalcemia przebiega bezobjawowo. U pozostałych chorych mogą występować:

- zaburzenia czynności nerek (wielomocz, polidypsja, postępujące odwodnienie);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (utrata masy ciała, nudności, zaparcie, brak apetytu);
- osłabienie siły mięśniowej, zmęczenie;
- zaburzenia w EKG (bradykardia, niemiarowość, skrócenie odcinka QT i wydłużenie PR);
- gorączka, objawy psychotyczne oraz senność i śpiączka (łącznie z wielomoczem, polidypsją, nudnościami, odwodnieniem) w przypadku przełomu hiperkalcemicznego.

Podstawą rozpoznania jest stwierdzenie podwyższonego stężenia wapnia całkowitego lub zjonizowanego w surowicy.

Leczenie

Najbardziej wskazanym postępowaniem jest efektywne leczenie choroby nowotworowej. W przypadku chorych bez objawów należy przeciwdziałać hipowolemii i wdrożyć ćwiczenia fizyczne. W przypadku chorych na chłoniaki lub szpiczaka należy zastosować kortykosteroidy (prednizon w dobowej dawce 10–60 mg doustnie), a także wdrożyć terapię bisfosfonianami.

W przypadku przełomu hiperkalcemicznego należy zastosować:

- nawodnienie (przynajmniej 5 l dziennie) za pomocą 0,9-procentowego roztworu NaCl i — od momentu uzyskania normowolemii — furosemid; u chorych z prawidłową czynnością nerek furosemid w dawce 20–40 mg w celu uzyskania diurezy około 150–200 ml/godzinę — konieczne kontrolowanie stężenia elektrolitów, kreatyniny i mocznika oraz wapnia (w tym zjonizowanego);
- bisfosfoniary (kłodronian, pamidronian, zoledronian) hamujące aktywność osteoklastów oraz dojrzewanie ich prekursorów; leki stosowane dożylnie (pamidronian — 30–90 mg w ciągu 2–4 godzin; kłodronian — 300–1500 mg w ciągu 2 godzin; zoledronian — 4 mg w ciągu 15 minut). Przy długotrwałym stosowaniu bisfosfoniarów konieczność kontroli wskaźników czynności nerek (kreatynina) oraz ryzyka martwicy kości szczęk (zwłaszcza chorzy poddawani zabiegom stomatologicznym);
- w przypadku chorych na szpiczaka mnogiego lub chłoniaki — glikokortykosteroidy (początkowo hydrokortyzon 200–400 mg *i.v.*, a następnie w leczeniu podtrzymującym prednizon 10–100 mg dziennie);

Kalcytonina nie jest zalecana w leczeniu przełomu hiperkalcemicznego ze względu na krótkotrwały efekt.

Hipokalcemia

Definicja

Hipokalcemia jest stanem, w którym stężenie w surowicy wapnia całkowitego wynosi poniżej 2,2 mmol/l, a stężenie wapnia zjonizowanego jest niższe od 1,1 mmol/l.

Patogeneza

Hipokalcemia może występować w przebiegu:

- hypoalbuminemii (prawidłowe stężenie wapnia zjonizowanego przy obniżonym stężeniu wapnia całkowitego);
- niedoczynności przytarczyc;
- przewlekłej niewydolności nerek;
- zapalenia trzustki;
- nefropatii po stosowaniu cisplatyny (towarzyszące zmniejszone stężenie magnezu).

Diagnostyka

Objawy mogą obejmować:

- tężyczkę hipokalcemiczną (napady tężyczkowe przebiegają z zachowaniem świadomości, często z parestezjami, skurcz mięśni ręki — „objaw położnika”, skurcz głośni);
- objaw Chvostka (skurcz mięśni kąta ust w następstwie opukiwania nerwu twarzowego);
- objaw Trousseau („objaw położnika” po opasującym ucisku ramienia);
- zaburzenia w EKG (wydłużenie odcinka QT).

Rozpoznanie stawia się na podstawie oceny stężenia wapnia całkowitego w surowicy (< 2,2 mmol/l) oraz obrazu klinicznego.

Leczenie

Leczenie hipokalcemii polega przede wszystkim na leczeniu choroby podstawowej. W leczeniu objawowym w przypadku napadu tężyczki stosuje się dożylnie sole wapnia. Długoterwale można stosować doustnie sole wapniowe i preparaty witaminy D.

Zalecane piśmiennictwo

- Flombaum C.D. Metabolic emergencies in the cancer patient. *Semin. Oncol.* 2000; 27: 322–334.
- Kokot F. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej. W: Szczeklik A. (red.). *Choroby Wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011: 2275–2308.*
- Solnica B., Kieć-Wilk B. Diagnostyka laboratoryjna zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej i równowagi kwasowo-zasadowej. W: Dembińska-Kieć A., Naskalski J.W. (red.). *Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2010: 221–240.*

Zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej

Piotr Potemski

Wstęp

Prawidłowym przemianom metabolicznym towarzyszy wytwarzanie nietlotnych kwasów w ilości około 1 mmol/kg masy ciała oraz (wielokrotnie więcej, łącznie ok. 20 moli) dwutlenku węgla (CO_2). Równowaga kwasowo-zasadowa oznacza utrzymanie stężenia jonów wodorowych (H^+) we krwi w wąskim przedziale prawidłowych wartości. W praktyce stężenie H^+ wyraża się w postaci ujemnego logarytmu dziesiętnego określonego jako pH, a prawidłowe wartości pH obejmują zakres 7,35–7,45. Na utrzymanie prawidłowego pH wpływają:

- nerki — wydalanie nietlotnych kwasów;
- płuca — wydalanie CO_2 ;
- układy buforowe krwi i tkanek (np. wodorowęglany, fosforany i białczany) — wiązanie jonów H^+ .

Diagnostyka

Zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej są rozpoznawane na podstawie gazometrii krwi (najlepiej tętnicznej), w której, poza pH, oznacza się również stężenie wodorowęglanów (HCO_3^- ; norma: 22–26 mmol/l) oraz ciśnienie parcjalne CO_2 (pCO_2 ; norma: 35–45 mm Hg). Analiza wspomnianych parametrów (pH, pCO_2 i HCO_3^-) pozwala na wstępną ocenę rodzaju nieprawidłowości.

Zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej klasyfikuje się w zależności od mechanizmu powstawania, wartości pH oraz szybkości narastania i efektywności kompensacji (tab. 15).

W celu utrzymania prawidłowego pH zaburzenia metaboliczne są wyrównywane (kompensowane) oddechowo, a oddechowe — metabolicznie. O ile kompensacja oddechowa może wystąpić już po kilkudziesięciu minutach, o tyle wyrównywanie metaboliczne następuje dopiero po kilku dniach. W tabeli 16 przedstawiono wartości pH i zmiany HCO_3^- i pCO_2 w podstawowych rodzajach zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej. Mechanizm powstawania jest określany na podstawie wartości pH i zmiany stężenia HCO_3^- oraz pCO_2 . Niezbędne jest uwzględnienie danych klinicznych, które mogą wskazywać na konkretne zaburzenie, co ma szczególnie istotne znaczenie w zaburzeniach wyrównanych (pH prawidłowe), kiedy tylko dane kliniczne umożliwiają rozpoznanie rodzaju pierwotnej nieprawidłowości. Najczęstsze przyczyny kwasic i zasadowic przedstawiono w tabeli 17.

Objawy kliniczne towarzyszące poszczególnym zaburzeniom gospodarki kwasowo-zasadowej zależą przede wszystkim od przyczyn wywołujących, szybkości narastania zaburzenia

Tabela 15. Podział zaburzeń kwasowo-zasadowych

Patomechanizm	Wartość pH	Dynamika i kompensacja objawów
Metaboliczne (nieoddechowe)	Kwasice (pH < 7,35)	Ostre
Oddechowe	Zasadowice (pH > 7,45)	Przewlekłe
Mieszane	Wyrównane (pH 7,35–7,45)	

Tabela 16. Wartości pH oraz zmiany HCO_3^- i pCO_2 w podstawowych rodzajach zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej

Zaburzenie	pH	HCO_3^-	pCO_2
Kwasica metaboliczna	< 7,35	↓	↓ (kompensacja)
Kwasica oddechowa	< 7,35	↑ (kompensacja)	↑
Zasadowica metaboliczna	> 7,45	↑	↑ (kompensacja)
Zasadowica oddechowa	> 7,45	↓ (kompensacja)	↓
Kwasica mieszana	< 7,35	↓	↑
Zasadowica mieszana	> 7,45	↑	↓

Tabela 17. Najważniejsze przyczyny podstawowych rodzajów zaburzeń gospodarki kwasowo-zasadowej

Zaburzenie	Przyczyny
Kwasica metaboliczna	Cukrzyca (kwasica ketonowa), wstrząs, niewydolność narządowa (kwasica mleczanowa), niewydolność nerek (retencja kwasów), biegunki, przetoki żółciowe (utrata HCO_3^-), zatrucia (metanol)
Kwasica oddechowa	Hipowentylacja
Zasadowica metaboliczna	Wymioty (utrata H^+), hipokaliemia, hipochloremia, nadmierna podaż NaHCO_3
Zasadowica oddechowa	Hiperwentylacja

i wartości pH oraz obecności kompensacji oddechowej (pogłębienie i przyspieszenie oddechów w przypadku kwasicy metabolicznych, spłylenie oddechu w przypadku zasadowicy). Kwasicy z reguły towarzyszy hiperkaliemia. Głęboka kwasica może być przyczyną zaburzeń lub utraty świadomości, zmniejszenia wrażliwości naczyń na katecholaminy oraz obniżenia siły skurczu mięśnia sercowego. Zasadowica może prowadzić do wystąpienia objawów tężyzki zależnych od zmniejszenia stężenia zjonizowanego wapnia w surowicy krwi — zwykle współistnieje hipokaliemia. Nasiloną zasadowicą może prowadzić do zaburzeń świadomości i wystąpienia arytmii.

Leczenie

Bardzo istotnym elementem postępowania jest leczenie przyczyny występującego u chorego zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej.

Kwasica metaboliczna

Kwasica niewielkiego stopnia z dobrą kompensacją nie wymaga wyrównania. Nasilona kwasica metaboliczna jest wyrównywana poprzez podawanie roztworu wodorowęglanu sodowego (NaHCO_3). Do obliczenia teoretycznej ilości NaHCO_3 służy wzór wykorzystujący parametr rutynowo określany w badaniu gazometrycznym, jakim jest nadmiar zasad (BE, *base excess*):

$$\text{NaHCO}_3 [\text{mmol}] = -\text{BE} \left[\frac{\text{mmol}}{\text{l}} \right] \times \frac{\text{masa ciała} [\text{kg}]}{3}$$

Przykładowo, jeżeli stwierdzony nadmiar zasad wynosi -10 mmol/l , a masa ciała chorego 70 kg , to w celu pełnego wyrównania kwasicy należy podać około 230 mmol NaHCO_3 . Wyrównywanie kwasicy metabolicznej powinno być prowadzone stopniowo i nigdy nie podaje się od razu obliczonej ilości wodorowęglanów. W praktyce, w ciągu kilku godzin zwykle stosuje się nie więcej niż $1/3$ teoretycznego zapotrzebowania na NaHCO_3 , kontrolując parametry równowagi kwasowo-zasadowej, a kolejne dawki podaje się w razie potrzeby. Nie przeprowadza się pełnego wyrównania kwasicy ze względu na niebezpieczeństwo przejścia kwasicy w zasadowicę — na ogół podawanie wodorowęglanów przerywa się po uzyskaniu $\text{pH} > 7,2$. Zbyt szybkie podanie NaHCO_3 grozi hipokaliemią (konieczność kontroli stężenia potasu i w razie potrzeby suplementacji), a u osób z niewydolnością serca hipernatremia związana ze stosowaniem NaHCO_3 może zwiększać stopień niewydolności, łącznie z wystąpieniem obrzęku płuc.

Kwasica oddechowa

Jeżeli retencja CO_2 jest wywołana polekowym upośledzeniem ośrodka oddechowego (opioidy), to jest wskazane rozważenie zastosowania antagonistów receptorów opioidowych, o ile nie wystarczają odstawienie opioidu lub zmniejszenie dawki. Jeżeli hiperkapnia jest składnikiem niewydolności oddechowej (tzw. całkowita), to jedyny skuteczny sposób postępowania — o ile przyczyna niewydolności oddechowej jest potencjalnie odwracalna (np. infekcja) — stanowi zastosowanie oddechu mechanicznego.

Zasadowica metaboliczna

Konieczne jest uzupełnienie niedoboru chlorków wlewami z $0,9$ -procentowego roztworu NaCl i ewentualnie uzupełnienie potasu (rozcieńczony roztwór KCl). W stanach przewlekłych suplementacja może być prowadzona drogą doustną.

Zasadowica oddechowa

Najczęstszą przyczyną jest hiperwentylacja psychogenna — zaleca się uspokojenie chorego, ewentualnie podanie leków sedatywnych.

Zalecane piśmiennictwo

- Zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej. W: Herold G. (red.). Medycyna wewnętrzna. Repetytorium dla studentów i lekarzy (wyd. 4). PZWL, Warszawa 2008: 701–706.
 Kokot F., Franek E. Zaburzenia gospodarki kwasowo-zasadowej. W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006: 2189–2195.

ZABURZENIA UKŁADU POKARMOWEGO

Maciej Krzakowski, Iwona Głogowska, Andrzej Kawecki, Dariusz M. Kowalski,
Stanisław Kłęk, Małgorzata Misiak, Renata Duchnowska, Jerzy Jarosz,
Aleksandra Kapała, Aleksandra Łacko

Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią

Andrzej Kawecki, Maciej Krzakowski

Nudności i wymioty (NiW) są częstymi oraz istotnymi objawami niepożądanymi leczenia przeciwnowotworowego [zwłaszcza chemioterapii (CTH) i radioterapii (RTH)]. Na ogół nie powodują bezpośredniego zagrożenia życia, ale są jednym z głównych czynników negatywnie wpływających na jakość życia chorych (powodują obniżenie motywacji, depresję oraz, w skrajnych przypadkach, rezygnację z leczenia). Nasilone NiW mogą powodować zaburzenia wodno-elektrolitowe oraz długotrwałe zaburzenia odżywienia.

Podstawą postępowania w odniesieniu do NiW powinno być właściwe zapobieganie, ponieważ leczenie chorych z NiW jest mniej skuteczne niż profilaktyka.

Nudności i wymioty związane z chemioterapią

W przypadku CTH NiW występują, w zależności od zastosowanego schematu, u około 70–80% chorych, którzy nie otrzymują profilaktycznego leczenia przeciwwymiotnego. Klasyfikacja, która opiera się na czasie wystąpienia tych objawów w odniesieniu do zastosowania CTH, wyróżnia NiW:

- ostre (występują w ciągu pierwszych 24 godzin, zwykle w ciągu kilku minut do kilku godzin, po zastosowaniu CTH);
- późne (występują po upływie 24 godzin od zastosowania CTH i zwykle utrzymują się przez 3–6 dni);
- wyprzedzające (występują przed kolejnym zastosowaniem CTH).

Wystąpienie NiW typu ostrego stanowi czynnik ryzyka pojawienia się późnych dolegliwości, ale u około 25% chorych NiW typu późnego mogą występować bez wcześniejszych zdarzeń typu ostrego (NiW opóźnione). U niektórych chorych NiW typu późnego przybierają formę przetrwałą i utrzymują się nawet przez kilkanaście dni (NiW przedłużone).

Ze względu na skuteczność leczenia NiW mogą mieć charakter dolegliwości typu opornego (niecałkowicie opanowane, niezależnie od zastosowania odpowiedniego postępowania profilaktycznego) oraz przebijającego (sporadyczne występowanie, niezależnie od wyjściowo obserwowanej względnej skuteczności leków przeciwwymiotnych).

Wszystkim typom NiW mogą towarzyszyć objawy ogólne (uczucie niepokoju, nadmierne pocenie, zwiększone wydzielanie śliny, zawroty głowy, brak apetytu lub jadłowstręt związany z obawą przed wystąpieniem dolegliwości, uczucie pełności w żołądku po niewielkich posiłkach).

Patogeneza i czynniki ryzyka

Mechanizm powstawania NiW jest złożony i specyficzny dla poszczególnych typów. Ogólnie NiW są następstwem aktywacji tak zwanego ośrodka wyzwalającego, zlokalizowanego w okolicy dna komory IV i pnia mózgu (*area postrema*). Pobudzenie strefy wyzwalającej w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) odbywa się przez bezpośrednią aktywację receptorów poprzez czynniki dostarczane z krwi lub płynu mózgowo-rdzeniowego bądź w sposób pośredni — głównie drogą nerwu błędnego — przez pobudzenie receptorów w błonie śluzowej gardła i przewodu pokarmowego. Aktywacja ośrodka wyzwalającego może nastąpić również w trakcie pobudzania aparatu przedsionkowego (jest to charakterystyczne dla pochodnych platyny) lub przez stymulację ośrodków korowych (działanie psychogenne, zaburzenia węchu i smaku). Przenoszenie sygnału reakcji wymiotnej, z wyjątkiem powodowanej stymulacją ośrodków korowych, dokonuje się za pośrednictwem licznych neuroprzekaźników (do charakterystycznych dla specyficznego mechanizmu indukowania NiW należą: serotonina, dopamina, acetylocholina, histamina, neurokinina lub noradrenalina). Mechanizm indukowania NiW stanowi racjonalną podstawę postępowania zapobiegawczego, które zakłada uzyskanie przerwania reakcji w następstwie hamowania aktywności receptorów poszczególnych neuroprzekaźników.

Do najważniejszych neuroprzekaźników i receptorów warunkujących indukowanie NiW typu ostrego zalicza się przede wszystkim serotoninę (5-hydroksytryptamina; 5-HT) i receptor typu 3 (5-HT₃) oraz dopaminę i jej receptor typu 2 (D₂). Wprowadzenie do praktyki klinicznej leków o działaniu antagonistycznym względem serotoniny i blokujących jej wiązanie z receptorem 5-HT₃ przełożyło się na skuteczne zapobieganie ostrym wymiotom i — w nieco mniejszym stopniu — nudnościom. Mniej skuteczne w przypadku CTH o wysokim i średnim potencjale emetogennym są leki blokujące receptor D₂, których stosowanie jest dodatkowo obciążone działaniami niepożądanymi.

Mechanizm powstawania NiW typu późnego jest odmienny, o czym świadczy ograniczona skuteczność antagonistów receptora 5-HT₃. Główną rolę w przekazywaniu sygnału stymulującego reakcję emetogenną odgrywa substancja P — neuropeptyd łączący się z receptorem neurokininowym typu 1 (NK-1) i za pośrednictwem neurokininy aktywujący wspomniany ośrodek wyzwalający. Inhibitory receptora NK-1 okazały się skuteczne w zapobieganiu NiW typu późnego, a ich aktywność w zapobieganiu NiW typu ostrego wskazuje na znaczenie substancji P i receptora NK-1 również w powstaniu ostrych dolegliwości. Pewną rolę w indukowaniu

Tabela 18. Intensywność nudności według kryteriów WHO

Stopień I	Stopień II	Stopień III	Stopień IV	Stopień V
Brak apetytu, bez innych zaburzeń	Zaburzenia odżywiania, ale bez utraty masy ciała, odwodnienia i cech niedożywienia	Zaburzone doustne przyjmowanie płynów i pokarmów stałych	Nieemożność jedzenia, duże nasilenie nudności, objawy ciągłe	Śmierć

Tabela 19. Intensywność wymiotów według kryteriów WHO

Stopień I	Stopień II	Stopień III	Stopień IV	Stopień V
1 epizod w ciągu 24 godz.	2–5 epizodów w ciągu 24 godz.	> 6 epizodów w ciągu 24 godz.	> 10 epizodów w ciągu 24 godz.	Śmierć

NiW typu późnego odgrywają także inne neuroprzekaźniki (np. dopamina i noradrenalina) oraz dodatkowe mechanizmy pobudzające bezpośrednio niektóre ośrodki układu nerwowego (np. przejściowy obrzęk mózgu po zastosowaniu pochodnych platyny).

Wyprzedzające NiW przede wszystkim wiążą się z czynnikami psychogennymi i dotyczą chorych, u których wcześniejsze postępowanie przeciwwymiotne było nieskuteczne. Główną rolę w tym przypadku odgrywa stymulacja ośrodków korowych, a klasyczne leki przeciwwymiotne (poza lekami przeciwłękowymi) są nieskuteczne. W wymienionej sytuacji można, dodatkowo, stosować leki o niespecyficznym mechanizmie aktywności skierowanym na receptor histaminowy H1.

Nasilenie NiW określa się według kryteriów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) (tab. 18 i 19). Ustalenie przewidywanego nasilenia NiW w trakcie CTH ma kluczowe znaczenie w określeniu optymalnej strategii zapobiegania.

Spodziewane nasilenie NiW zależy przede wszystkim od potencjału emetogennego stosowanych leków przeciwnowotworowych. Ze względu na stopień ryzyka NiW (tab. 20) wyróżnia się leki o wysokim (> 90%), średnim (30–90%), niskim (10–30%) albo minimalnym (< 10%) ryzyku NiW. Ryzyko to definiuje się jako ryzyko NiW typu ostrego, które często (nie zawsze) jest czynnikiem przepowiadającym dolegliwości typu późnego. Skojarzenie 2 lub więcej leków (np. antracyklin i leków alkilujących w schemacie AC lub innych) może skutkować synergistycznym nasileniem ryzyka wystąpienia NiW. W schematach wielolekowych spodziewane nasilenie NiW ustala się na poziomie leku charakteryzującego się najwyższym potencjałem emetogennym. Potencjał emetogeny poszczególnych leków nie ma znaczenia w przypadku wysokodawkowej CTH, która — niezależnie od zastosowanego schematu — jest leczeniem o wysokim potencjale emetogennym. Ze względu na odmienny mechanizm dolegliwości przedstawiona klasyfikacja nie ma również zastosowania w odniesieniu do NiW typu wyprzedzającego.

Oprócz potencjału emetogennego stosowanych leków, ryzyko wystąpienia oraz nasilenie NiW zależą od cech charakteryzujących chorego. Większa predyspozycja do występowania nasilonych NiW oraz mniejsza skuteczność leczenia zapobiegawczego dotyczą chorych

Tabela 20. Potencjał emetogenny leków stosowanych w onkologii (wg Grunberg i wsp., 2011)

Stopień ryzyka	Częstość	Lek/dawka
Wysoki	> 90%	Cisplatyna ≥ 50 mg/m ² , cyklofosfamid > 1500 mg/m ² , dakarbazyna, doksorubicyna > 60 mg/m ² , epirubicyna > 90 mg/m ² , ifosfamid > 10 g/m ² , karmustyna > 250 mg/m ² , chlormetyna, streptozotocyna, prokarbazyna <small>*Wszystkie schematy złożone z doksorubicyny lub epirubicyny oraz cyklofosfamidu (np. AC, EC, FAC, FEC, TAC i inne) należą obecnie do kategorii wysokiego ryzyka</small>
Średni	30–90%	Aldesleukina, altretamina, amifostyna > 300 mg/m ² , azacytydyna, bendamustyna, busulfan > 4 mg/d., cisplatyna < 50 mg/m ² , cyklofosfamid ≤ 1500 mg/m ² , cytarabina > 200 mg/m ² , daktynomocyna, daunorubicyna, doksorubicyna ≤ 60 mg/m ² , epirubicyna ≤ 90 mg/m ² , estramustyna, heksametylmelamina, idarubicyna, imatynib, ifosfamid ≤ 10 g/m ² , interferon alfa ≥ 10 mln jm./m ² , interleukina-2 > 12–15 mln j./m ² , irynotekan, karboplatyna, karmustyna ≤ 250 mg/m ² , klofarabina, lomustyna, melfalan, metotreksat ≥ 250 mg/m ² , oksaliplatyna, temozolomid
Niski	10–30%	Amifostyna < 300 mg/m ² , cytarabina 100–200 mg/m ² , docetaksel, doksorubicyna liposomalna, erybulina, etopozyd, floksurydyna, fluorouracyl, gemcytabina, iksabepilon, interferon alfa 5–10 mln jm./m ² , kabazytaksel, kapecytabina, metotreksat > 50 mg/m ² oraz < 250 mg/m ² , mitomocyna, mitoksantron, paklitaksel, pemetreksed, pentostatyna, tiotepa, topotekan
Minimalny	< 10%	Alemtuzumab, asparaginaza, bewacyzumab, bleomocyna, bortezomib, busulfan < 4 mg/d., cetuksymab, chlorambucil (doustnie), dasatynib, deksrazoksan, erlotynib, ewerolimus, fludarabina, gefitynib, hydroksymocznik (doustnie), interferon alfa < 5 mln jm./m ² , kladrybina, melfalan (doustnie), lapatynib, lenalidomid, merkaptopuryna, metotreksat < 50 mg/m ² , nelarabina, nilotynib, ofatumumab, panitumumab, pazopanib, pentostatyna, rytuksymab, sorafenib, sunitynib, talidomid, temsyrolimus, tioguanina (doustnie), trastuzumab, wande-tanib, winblastyna, windezyna, winkrystyna, winorelbina, worinostat

w młodszym wieku i kobiet (zwłaszcza kobiet z NiW w ciąży) oraz osób z wywiadem choroby lokomocyjnej. Mniejszą skłonność do występowania nasilonych NiW obserwuje się u chorych o silnej motywacji do leczenia i dobrej sprawności ogólnej oraz u osób, które w przeszłości spożywały nadmierne ilości alkoholu (w przeliczeniu na etanol: > 100 g/d.). Istotną rolę w przewidywaniu nasilenia NiW odgrywa również tolerancja wcześniej stosowanej CTH — ryzyko jest wyższe w przypadkach występowania dolegliwości w przeszłości, natomiast dobra kontrola NiW podczas wcześniejszego leczenia wpływa na mniejsze nasilenie dolegliwości (w tym niskie ryzyko NiW typu wyprzedzającego).

Leki o działaniu antyemetogennym

Podstawowe znaczenie mają leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora 5-HT₃ oraz inhibitory receptora NK-1 i kortykosteroidy (tab. 21).

Tabela 21. Leki przeciwwymiotne o wysokim wskaźniku terapeutycznym (podstawowe)

Lek	Najczęstsze dawkowanie	Schemat podawania
Antagoniści 5-HT3		
Dolasetron	100 mg <i>p.o.</i>	1 godzina przed CTH
Granisetron	1 mg lub 0,01 mg/kg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH
	2 mg <i>p.o.</i>	1 godzina przed CTH
Ondansetron	8 mg lub 0,15 mg/kg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH
	8 mg <i>p.o.</i>	Co 12 godzin
Tropisetron	5 mg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH
	5 mg <i>p.o.</i>	1 godzina przed CTH
Palonosetron	0,25 mg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH
Antagoniści NK-1		
Aprepitant	125 mg <i>p.o.</i> w dniu 1.	1 godzina przed CTH
	80 mg <i>p.o.</i> w dniach 2. i 3. po CTH	
Kortykosteroidy		
Deksametazon	8–12 mg <i>i.v.</i>	0,5–1 godziny przed CTH w dniu 1.
		8 mg <i>p.o.</i> w dniach 2.–4.*
Metylprednizolon	40–125 mg <i>i.v.</i>	1 godzina przed CTH

*U chorych otrzymujących aprepitant zaleca się podawanie deksametazonu jednorazowo w mniejszej dawce przed CTH
p.o. — doustnie; *i.v.* — dożylnie; CTH — chemioterapia

Leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora 5-HT3

Poszczególne leki z grupy antagonistów receptora 5-HT3 (setrony) różnią się strukturą chemiczną i parametrami farmakokinetycznymi, ale charakteryzują się podobną aktywnością i profilem toksyczności (wyjątek stanowi palonosetron). Jednoznacznie wykazano większą skuteczność antagonistów 5-HT3 wobec innych leków (np. antagonistów D2) w zapobieganiu NiW typu ostrego występujących po CTH o wysokim lub średnim potencjale emetogennym, przy czym aktywność nie zależy od tego, jakie konkretne leki cytotoksyczne są stosowane ani od drogi i sposobu podania leku przeciwwymiotnego (postać dożylna lub doustna — tabletki, syrop bądź czopki) czy schematu dawkowania (skuteczność pojedynczej dawki dobowej i wielokrotnych dawek podzielonych jest porównywalna). Nie udowodniono przewagi antagonistów 5-HT3 nad innymi lekami w zapobieganiu NiW typu późnego. Wyjątek stanowi palonosetron, który charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania i większym powinowactwem do receptora 5-HT3 w porównaniu z innymi setronami. W kilku badaniach klinicznych wykazano, że palonosetron — oprócz zapobiegania NiW typu ostrego — zmniejsza częstość dolegliwości typu późnego. Wszystkie leki o działaniu blokującym receptor 5-HT3 nie wykazują aktywności w przypadku NiW typu wyprzedzającego oraz powodowanych innymi przyczynami niż leczenie przeciwnowotworowe (wyjątek stanowi stosowanie setronów w przypadku pooperacyjnych NiW zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi). Leki z grupy setronów mają korzystny profil

toksyczności — rzadko powodują działania niepożądane, a do najczęstszych należą ból głowy, przejściowe i niewielkie podwyższenie aktywności enzymów wątrobowych oraz zaparcia. Zaparcia po setronach mogą istotnie wpływać na jakość życia; w postępowaniu w przypadku zaparc po stosowaniu leków z tej grupy należy ocenić zapotrzebowanie na setron i rozważyć zmniejszenie dawki leku z dołączeniem leku o innym mechanizmie działania (np. antagonisty D2 i deksametazonu). W związku z patomechanizmem zaparcia po przyjmowaniu setronów (mechanizm porażenny) nie zawsze skuteczne są leki stosowane w przypadku dolegliwości o typowej przyczynie (np. laktuloza); uwzględniając addytywny mechanizm działania zapierającego z opioidami, można rozważyć modyfikację leczenia przeciwbólowego na niepowodujące zaparc.

Leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora NK-1

Mechanizm działania uzasadnia skuteczność antagonistów receptora NK-1 zarówno w odniesieniu do NiW typu ostrego, jak i późnego. Obecnie jedynym zarejestrowanym w Polsce lekiem z tej grupy jest aprepitant. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność skojarzenia aprepitantu z antagonistami 5-HT₃ i kortykosteroidami w zapobieganiu NiW typu ostrego i późnego, co uzasadnia łączne stosowanie tych leków w przypadku schematów CTH o wysokim ryzyku wystąpienia nasilonych NiW. Aprepitant wpływa na przemiany leków metabolizowanych przez enzymy cytochromu P450 (np. kortykosteroidów, warfaryny i niektórych leków cytotoksycznych), co może powodować konieczność modyfikacji dawkowania innych leków. Dlatego jeśli stosowany jest aprepitant, zmniejsza się dobową dawkę glikokortykosteroidów (w przypadku CTH o wysokim ryzyku wystąpienia NiW — 12 mg deksametazonu w dniu 1. i 8 mg w dniach 2.–4.).

Kortykosteroidy

Mechanizm przeciwwymiotnego działania kortykosteroidów nie jest dokładnie poznany — pewną rolę odgrywa przeciwobrzękowe działanie w OUN. W badaniach klinicznych wykazano, że dołączenie kortykosteroidu do innych leków przeciwwymiotnych zwiększa ich skuteczność. Kortykosteroidy wykazują również aktywność w przypadku NiW typu późnego. W praktyce klinicznej najczęściej stosuje się deksametazon lub metyloprednizolon. Typowe działania niepożądane kortykosteroidów mają ograniczone znaczenie w profilaktyce NiW ze względu na krótki okres stosowania. Siła działania kortykosteroidów zależy od dawki, osiągając efekt pułapowy na poziomie 20 mg deksametazonu.

Leki uzupełniające

Uzupełniające znaczenie (niższa aktywność) mają leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora D₂, pochodne fenotiazyny, pochodne butyrofenonu, leki przeciwhistaminowe i benzodiazepiny (tab. 22).

Leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora D2

W praktyce klinicznej wykorzystuje się metoklopramid; główny mechanizm jego działania polega na hamowaniu aktywności receptora D₂, ale lek wykazuje również pewne — znacznie niższe niż w przypadku setronów — powinowactwo do receptora 5-HT₃. Skuteczność metoklopramidu w zapobieganiu NiW typu ostrego w trakcie CTH o wysokim i średnim potencjale emetogennym jest znacznie niższa w porównaniu z inhibitorami receptora 5-HT₃. W przypadku NiW typu późnego oraz dolegliwości po CTH o niskim potencjale emetogennym metoklopramid i setrony wykazują podobną skuteczność. Podczas stosowania metoklopramidu

Tabela 22. Leki przeciwwymiotne — uzupełniające

Lek	Najczęstsze dawkowanie	Sposób podawania
Metoklopramid	1–2 mg/kg <i>i.v.</i>	Przed CTH i po 2 godzinach
Prochlorperazyna	10–30 mg <i>i.v.</i>	Co 6–8 godzin w czasie CTH
	10–20 mg <i>p.o.</i>	Co 6–8 godzin w czasie CTH
Chlorpromazyna	12,5–50 mg <i>i.v.</i>	Co 6–8 godzin w czasie CTH
	10–25 mg <i>p.o.</i>	Co 6–8 godzin w czasie CTH
Klonazepam	0,5–2 mg <i>i.v.</i>	Co 4–6 godzin w czasie CTH
	0,5–1 mg <i>p.o.</i>	Wieczorem i rano przed CTH — NiW przepowiadające
Droperidol	1 mg <i>i.v.</i>	15 minut przed CTH i następnie w razie potrzeby co 6 godzin
Olanzapina	10 mg <i>p.o.</i>	1 × dziennie w dniu CTH i przez 3 dni po jej zakończeniu (zapobieganie) 1 × dziennie przez 3 dni (leczenie)
Tietylperazyna	6,5 mg <i>p.o.</i> lub <i>p.r.</i>	Co 4–6 godzin w czasie CTH i po jej zakończeniu
	6,5 mg <i>i.v.</i>	Co 8–24 godzin — ciężkie NiW

p.o. — doustnie; *i.v.* — dożylnie; *p.r.* — doodbytniczo; CTH — chemioterapia; NiW — nudności i wymioty

mogą występować odwracalne objawy niepożądane (reakcje dystoniczne, drżenia mięśniowe i senność), które są szczególnie częste u osób w młodym wieku. W odróżnieniu od setronów metoklopramid nie powoduje zapań, przeciwnie — wskutek działania prokinetycznego na przewód pokarmowy niekiedy wywołuje biegunki. Należy pamiętać o przeciwwskazaniu do stosowania metoklopramidu u chorych z ryzykiem podnieżności.

Pochodne fenotiazyny

Leki z grupy pochodnych fenotiazyny obecnie są stosowane w ograniczonym zakresie z powodu niewielkiej aktywności przeciwwymiotnej.

Pochodne butyrofenonu

Działanie przeciwwymiotne butyrofenonu polega na hamowaniu aktywności receptora D2, przy czym aktywność we wspomnianym zakresie jest niższa od metoklopramidu.

Leki przeciwhistaminowe

W niewielkim stopniu działają samodzielnie, ale znajdują zastosowanie w premedykacji przy NiW wyprzedzających. Jednocześnie są dodatkowo wskazane przy premedykacji w przypadku leczenia mogącego się wiązać z reakcjami uczuleniowymi (taksoidy, oksaliplatyna).

Benzodiazepiny

Olanzapina (lek przeciwpsychotyczny) w badaniach III fazy okazała się równie skuteczna jak aprepitant w zapobieganiu NiW po CTH o dużym potencjale emetogennym oraz skuteczniejsza niż metoklopramid w leczeniu NiW pojawiających się pomimo optymalnej profilaktyki.

Obiektywna skuteczność pozostałych leków z tej grupy w zapobieganiu NiW jest niewielka. Ważniejsze jest działanie uspokajające benzodiazepin, które można wykorzystać w profi-

laktyce NiW wyprzedzających i przedłużonych oraz występujących w związku z CTH o niskim potencjale emetogennym.

Postępowanie zapobiegawcze

Ogólne zasady postępowania

Ogólnie akceptowane są podstawowe zasady postępowania, które uwzględniają konieczność:

- oceny potencjału emetogennego planowanego schematu CTH (zasadę stanowi określenie stopnia ryzyka wyznaczonego przez lek o najwyższym potencjale emetogennym, z uwzględnieniem supraaddytywnego działania w przypadku kojarzenia niektórych leków cytotoksycznych);
- ustalenia indywidualnej charakterystyki chorego w aspekcie ryzyka wystąpienia NiW;
- doboru leków przeciwwymiotnych na podstawie oceny potencjału emetogennego schematu CTH i indywidualnej charakterystyki chorego oraz działań niepożądanych leków przeciwwymiotnych (w przypadku schematów CTH kilkudniowej — ocena ryzyka NiW w każdej dobie leczenia i odpowiedni dobór leków przeciwwymiotnych);
- stosowania skojarzonego leczenia przeciwwymiotnego, z uwzględnieniem najniższych skutecznych dawek leków;
- preferowania leków podawanych drogą doustną;
- odstępowania od zastosowania lub zmniejszania dawki kortykosteroidów w przypadku ich jednoczesnego stosowania w schemacie CTH lub wykorzystania aprepitantu w postępowaniu przeciwwymiotnym;
- oceny skuteczności leczenia przeciwwymiotnego po każdym cyklu CTH, z uwzględnieniem w diagnostyce różnicowej możliwości innej przyczyny NiW (np. niedrożności przewodu pokarmowego, uszkodzenia wątroby, przerzutów w OUN lub wątrobie, obrzęku mózgu, zajęcia opon mózgowo-rdzeniowych przez nowotwór, hiperkalcemii lub innej nieprawidłowości elektrolitowej, mocznicy, stosowania opioidów albo niektórych innych leków);
- stosowania leczenia ratunkowego w przypadku rzeczywistej nieskuteczności leczenia zapobiegawczego pierwszej linii.

Bardzo ważne jest przestrzeganie zasad efektywności kosztowej leczenia, w tym odstępowanie od nieskutecznej eskalacji dawki inhibitorów receptora 5-HT₃ i aprepitantu oraz niepotrzebnego wydłużenia czasu stosowania wymienionych leków (przede wszystkim nieuzasadnione jest stosowanie inhibitorów receptora 5-HT₃ w 2. i kolejnych dobach po CTH). Należy pamiętać, że antagoniści receptora 5-HT₃ i aprepitant są nieskuteczne w przypadku NiW powodowanych innymi przyczynami niż leczenie przeciwnowotworowe (wyjątek stanowią setrony w NiW pooperacyjnych).

Schemat zasad postępowania zapobiegawczego zależnie od potencjału emetogennego CTH przedstawiono w tabeli 23.

Szczegółowe zasady postępowania

W przypadku CTH o wysokim potencjale emetogennym zaleca się skojarzone podawanie antagonisty 5-HT₃, aprepitantu i kortykosteroidu, a postępowanie zapobiegawcze powinno być stosowane w każdej sytuacji klinicznej. Zasadność podawania aprepitantu jest oparta na dowodach o najwyższym stopniu wiarygodności w przypadku CTH z zastosowaniem cisplatyny w dawce powyżej 50 mg/m² oraz schematów CTH z użyciem antracyklin i cyklo-

Tabela 23. Profilaktyczne postępowanie przeciwwymiotne w zależności od potencjału emetogennego chemioterapii (CTH)

Ryzyko nudności i wymiotów	Postępowanie
Wysokie	Antagonista 5-HT3 (dzień 1.) + Deksametazon 12 mg (dzień 1.) i 8 mg (dni 2.–4.) + Antagonista NK-1 125 mg – 80 mg – 80 mg (dni 1.–3.)
Średnie	Antagonista 5-HT3 (dzień 1.) + Deksametazon 12 mg (dni 1.–4.)
Niskie	Deksametazon (dzień 1.)
Minimalne	Jedynie w przypadku wystąpienia dolegliwości

fosfamid. U chorych otrzymujących CTH o wysokim potencjale emetogennym najczęściej występują równie intensywne NiW typu ostrego i późnego. Pełną kontrolę dolegliwości łatwiej można osiągnąć w przypadku NiW typu ostrego. Kontrola dolegliwości typu ostrego odgrywa nadzwyczaj ważną rolę, ponieważ warunkuje u około 75% chorych brak epizodów typu późnego. Skuteczność zapobiegania NiW typu ostrego oraz typu późnego jest mniejsza. Należy pamiętać, że eskalacja dawki oraz przedłużanie czasu stosowania leków przeciwwymiotnych ponad wartości zalecane nie zwiększają skuteczności. Powtarzane stosowanie antagonisty 5-HT3 w kolejnych dniach jest zasadne wyłącznie w przypadku frakcjonowania leku o wysokim potencjale emetogennym (leki przeciwwymiotne powinny być stosowane odpowiednio do potencjału emetogennego każdego dnia CTH oraz — o ile to konieczne — przez 2 dni po jej zakończeniu).

Postępowanie w przypadku CTH o średnim potencjale emetogennym jest zróżnicowane. Profilaktyka NiW jest obligatoryjna u wszystkich chorych od początku CTH. Większość schematów leczenia charakteryzuje się względnie wysokim ryzykiem NiW typu ostrego, natomiast prawdopodobieństwo dolegliwości późnych jest wyraźnie mniejsze. Z tego powodu w ramach profilaktyki zaleca się stosowanie antagonisty receptora 5-HT3 (wyłącznie w dniu zastosowania CTH, przy czym w wytycznych wielu towarzystw preferuje się palonosetron) i kortykosteroidu oraz dodatkowo benzodiazepiny lub chlorpernazyny. Wyjątek stanowią schematy z doksorubicyną lub epirubicyną i cyklofosfamidem (wysokie ryzyko wystąpienia NiW ostrych i późnych — leczenie przeciwwymiotne jest w tym przypadku identyczne ze stosowanym w CTH o wysokim potencjale emetogennym).

W przypadku CTH o niskim potencjale emetogennym celowe jest stosowanie profilaktyki NiW od początku leczenia, przy czym wystarczającym postępowaniem jest podawanie kortykosteroidu i/lub metoklopramidu w dniu stosowania CTH. Podanie bardziej aktywnych leków lub wydłużenie czasu postępowania zapobiegawczego jest wskazane jedynie w przypadku niepowodzenia standardowego postępowania.

Chemioterapia o minimalnym potencjale emetogennym nie wymaga wyjściowo stosowania żadnych leków zapobiegających NiW.

Całkowicie odmienne zasady dotyczą postępowania w przypadku wystąpienia NiW wyprzedzających. Podłoże psychogenne oraz odmienny patomechanizm sprawiają, że klasyczne leki przeciwwymiotne są w tym przypadku bezużyteczne. Leki uspokajające lub psychoterapia mogą łagodzić dolegliwości, aczkolwiek najskuteczniejszym działaniem profilaktycznym jest osiągnięcie kontroli NiW typu ostrego i późnego.

Istotną częścią postępowania jest leczenie wspomagające. W przypadku występowania nasilonych NiW należy dbać o właściwe nawodnienie chorego i wyrównanie ubytków elektrolitowych. Pozytywne efekty może dać stosowanie leków blokujących receptor H₂ (np. ranitydyny) w celu łagodzenia skutków zarzucania treści żółciowej do żołądka w trakcie wymiotów.

Postępowanie ratunkowe

Podstawową zasadą postępowania ratunkowego (przy niepowodzeniu postępowania zapobiegającego) jest stosowanie leków o odmiennym mechanizmie działania. U chorych poddawanych CTH o niskim potencjale emetogennym zalecane są głównie inhibitory receptora 5-HT₃, a przy leczeniu o średnim potencjale emetogennym wskazane jest rozważenie zastosowania aprepitantu (o ile nie był stosowany wyjściowo). Można też rozważyć podawanie chloropernazyny, benzodiazepin czy metoklopramidu. Szczególnie trudną sytuacją kliniczną jest brak kontroli NiW w trakcie CTH o wysokim potencjale emetogennym, gdy najbardziej aktywne leki zapobiegające zostały w praktyce wykorzystane wyjściowo. Eskalacja dawek inhibitorów receptora 5-HT₃ lub aprepitantu oraz wydłużenie czasu podawania leków nie poprawiają kontroli NiW. Nie ma określonego standardu postępowania — można rozważyć zastosowanie setronu o innych właściwościach farmakokinetycznych (np. palonosetronu), dołączenie leków uzupełniających lub wykorzystanie możliwości frakcjonowania CTH (głównie cisplatyna). Jeżeli CTH jest prowadzona z założeniem paliatywnym, a NiW nie są kontrolowane i istotnie obniżają jakość życia, to rozwiązaniem może być zastosowanie schematu CTH o mniejszym potencjale emetogennym.

Nudności i wymioty związane z radioterapią

Patogeneza i czynniki ryzyka

Mechanizm powstawania NiW w czasie napromieniania nie jest do końca poznany. W trakcie napromieniania jamy brzusznej dominującą rolę odgrywają prawdopodobnie stymulacja receptorów zlokalizowanych w błonie śluzowej i przenoszenie sygnału do ośrodka wyzwalającego w OUN za pośrednictwem neuroprzekazników (głównie serotoniny i dopaminy). Z kolei RTH obejmująca obszar mózgu może skutkować bezpośrednim oddziaływaniem na receptory ośrodka wyzwalającego. W napromienianiu całego ciała (TBI, *total body irradiation*) mają znaczenie oba wymienione mechanizmy, przy czym częstość występowania NiW w trakcie TBI jest porównywalna z CTH o wysokim potencjale emetogennym i wynosi około 90%. Potencjał emetogenny RTH, zależny od strategii i obszaru napromienianego, przedstawiono w tabeli 24.

Postępowanie

Profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych — antagonistów receptora 5-HT₃ i kortykosteroidów — jest wskazane jedynie w przypadku RTH o wysokim potencjale emetogennym (w praktyce — TBI). U chorych poddawanych TBI zalecane jest jednorazowe zastoso-

Tabela 24. Potencjał emetogeny radioterapii (RTH) w zależności od obszaru napromienianego (wg Feyer i wsp., 2005)

Stopień ryzyka	Obszar napromieniany
Wysoki	TBI
Średni	HBI
	RTH nadbrzusza oraz miednicy
	RTH polem płaszczowym dolnym
	RTH OUN
Niski	RTH klatki piersiowej
	Radiochirurgia OUN
Minimalny	Pozostałe rodzaje RTH

TBI (*total-body irradiation*) — RTH całego ciała; HBI (*hemi-body irradiation*) — RTH połowy ciała

wanie leku z grupy antagonistów receptora 5-HT₃ w typowej dawce przed i przynajmniej raz w ciągu doby po RTH. W pozostałych przypadkach leczenie zapobiegawcze oparte na stosowaniu kortykosteroidów, metoklopramidu, leków przeciwhistaminowych, benzodiazepin oraz, w razie niepowodzenia, również inhibitorów receptora 5-HT₃ powinno być podejmowane jedynie u chorych, u których występują dolegliwości.

Zalecane piśmiennictwo

- Apro M.S., Grunberg S.M., Manikhas G.M. i wsp. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly-emetogenic chemotherapy. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 1441–1449.
- Basch E., Prestrud A.A., Hesketh P.J. i wsp. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4189–4198.
- Billio A., Morello E., Clarke M.J. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 1: CD006272.
- Bloechl-Daum B., Deuson R.R., Mavros P. i wsp. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4472–4478.
- Feyer P., Maranzano E., Molasiotis A. i wsp. Radiotherapy-induced nausea and vomiting: antiemetic guideline. *Supp. Care Cancer* 2005; 13: 122–128.
- Grunberg S.M., Warr D., Gralla R.J. i wsp. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity: state of the art. *Supp. Care Cancer* 2011; 19 (supl. 1): 43–47.
- Ioannidis J.P.A., Hesketh P.J., 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.
- Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a randomized phase III trial. *J. Support. Oncol.* 2011; 9: 188–195.
- Navari R.M., Nagy C.K., Gray S.E. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Supp. Care Cancer* 12 stycznia 2013 [publikacja *on-line*].
- NCCN Practice Guidelines In Oncology 2012. Antiemetics. Dostępne na www.nccn.org.
- Roila F., Fatigoni S., Ciccarese G. Daily challenges in oncology practice. What do we need to know about antiemetics? *Ann. Oncol.* 2006; 17: 90–94.

- Roila F., Herrstedt J., Hesketh P.J. Prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced emesis: results of the 2004 Perugia International Antiemetic Consensus Conference. *Ann. Oncol.* 2006; 17: 20–28.
- Saito M., Aogi K., Sekine I. i wsp. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol.* 2009; 10: 115–124.
- Wickham R. Evolving paradigms for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Control* 2012; 19 (supl. 2): 3–9.
- Wong R.K., Paul N., Ding K. i wsp. Hydroxytryptamine-3 receptor antagonist with or without short-course dexamethasone in the prophylaxis of radiation-induced emesis: a placebo-controlled randomized trial of the National Cancer Institute of Canada Trials Group. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 3458–3464.

Biegunka

Iwona Głogowska

Definicja

Jako biegunkę określa się stan zwiększonej liczby wypróżnień w ciągu doby, zmiany konsystencji stolca ze wzrostem objętości lub obecnością domieszek (np. śluz lub krew). Alternatywne definicje — w celu uściślenia postępowania w praktyce klinicznej — uwzględniają następujące elementy: nieprawidłowy pasaż jelitowy z utratą płynów i stolcami występującymi z częstością większą niż 3 w ciągu doby i/lub z objętością stolca powyżej 200 g dziennie. Objawy utrzymujące się dłużej niż 4 tygodnie oznaczają przewlekłą biegunkę (najczęściej etiologia nieinfekcyjna).

Według wersji 3.0 kryteriów toksyczności Narodowego Instytutu Raka — *National Institute of Cancer* (NCI-CTC v.3.0) skala oceniająca stopień nasilenia objawów uwzględnia: liczbę wypróżnień w ciągu doby, potrzebę zastosowania leczenia parenteralnego i hospitalizacji (kryteria oceny — tab. 25).

Patogeneza

Pod względem mechanizmu wywołującego biegunki dzieli się na: osmotyczne (zwykle w nietolerancji pokarmowej), wydzielnicze (często wskutek nadmiernej stymulacji jelit, np. toksyny bakteryjne, mediatory zapalenia, hormony wydzielane przez guzy neuroendokryjne), wysiękowe (jatrogenne uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego) i związane z zaburzeniami pasażu jelit. Zwykle biegunki są wypadkową kilku wymienionych mechanizmów (najczęstsze przyczyny biegunek — tab. 26).

Zwiększone ryzyko pojawienia się biegunek występuje w przebiegu leczenia przeciwnowotworowego; najczęściej dotyczy chemioterapii (CTH) z udziałem fluorouracylu i irynotekanu (częstość występowania nawet 80%) oraz — w mniejszym stopniu — napromieniania okolicy miednicy i stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR, *epidermal growth factor receptor*) oraz wielokinazowych. Wspomniane ryzyko zwiększa występowanie innych czynników (np. podeszły wiek, gorszy stan ogólny, inne choroby układu pokarmowego i zaburzenia genetyczne — tab. 27).

Biegunka wywołana CTH najczęściej ma charakter sekrecyjny, ale może zawierać komponent wysiękowy. Występuje zwykle w ciągu 24–96 godzin po zastosowaniu CTH. Patofizjologia nie jest całkiem wyjaśniona, ale najprawdopodobniej biegunka jest wynikiem uszko-

Tabela 25. Ocena stopnia nasilenia biegunki — NCI-CTCAE wersja 3.0

	Stopień 0	Stopień 1	Stopień 2	Stopień 3	Stopień 4	Stopień 5
Chory bez stolii lub ze stolmią	Nie występuje	< 4 dodatkowe stolce w ciągu doby, w stosunku do stanu sprzed wystąpienia biegunki; mierny wzrost wydalania do stolii, w stosunku do stanu wyjściowego	4–6 dodatkowych stolców w ciągu doby, w stosunku do stanu wyjściowego sprzed biegunki; płyny dożylnie podawane < 24 h; średniego stopnia wzrost wydalania do stolii, w stosunku do stanu wyjściowego, niezaburzający codziennej aktywności	Wzrost > 7 stolców w ciągu doby, w stosunku do stanu wyjściowego sprzed biegunki; podawanie parenteralne płynów > 24 h, hospitalizacja; nasilone wydalanie do stolii, w stosunku do stanu wyjściowego, zaburzające codzienną aktywność	Powikłania zagrażające życiu (np. zaburzenia hemodynamiczne)	Zgon

dzenia szybko dzielących się komórek krypt nabłonka jelitowego i wpływu na aktywność enzymów jelitowych.

Patomechanizm biegunki po stosowaniu irynotekanu jest związany z selektywnym hamowaniem acetylocholinesterazy oraz agonistycznym działaniem wobec receptora dla acetylocholinyl. Występowanie biegunki we wczesnym etapie leczenia irynotekaniem najprawdopodobniej jest związane z pobudzeniem układu przywspółczulnego i receptorów serotoninowych oraz uwalnianiem tromboksanu. U większości chorych (60–87%) leczonych irynotekaniem biegunka występuje jednak z opóźnieniem (zwykle 5.–11. dzień od zastosowania leku, w zależności od schematu), a mechanizm zależy od uszkodzenia błony śluzowej jelita przez aktywny metabolit leku powstały w efekcie dekoniugacji przez mikroflorę jelita. Spośród innych czynników wymienia się działanie cyklooksygenazy, prostaglandyn oraz cytokin prozapalnych.

Występowanie biegunek podczas leczenia inhibitorami kinaz wiąże się między innymi z polimorfizmami genów *CYP3A4* i *CYP3A5* oraz aktywnością białek transportujących ABCG2, które wpływają na stężenie i aktywność kinazy tyrozynowej. Częstość występowania biegunek w przebiegu leczenia inhibitorami kinaz wynosi około 35% (gefitynib), 40% (lapatynib) i 55% (erlotynib).

Diagnostyka

W chwili pojawienia się biegunki należy określić stan sprawności chorego, prawdopodobną przyczynę jej wystąpienia (lek i schemat oraz czas od zastosowania), czas trwania i stopień nasilenia biegunki według kryteriów CTC-NCI, specyfikę nowotworu oraz czynniki współistniejące (powikłania przebiegu biegunki — zły stan ogólny, obecność gorączki i neutropenii oraz nudności i wymiotów, odwodnienie, zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej, krwawienie). Przebieg biegunki zależy od choroby i zaburzeń współwystępujących (np. cukrzyca, wyniszczenie, zaburzenia wchłaniania).

Leczenie

W zależności od stopnia nasilenia biegunki oraz współistnienia powikłań zaleca się odpowiednie postępowanie według zamieszczonego schematu (ryc. 4).

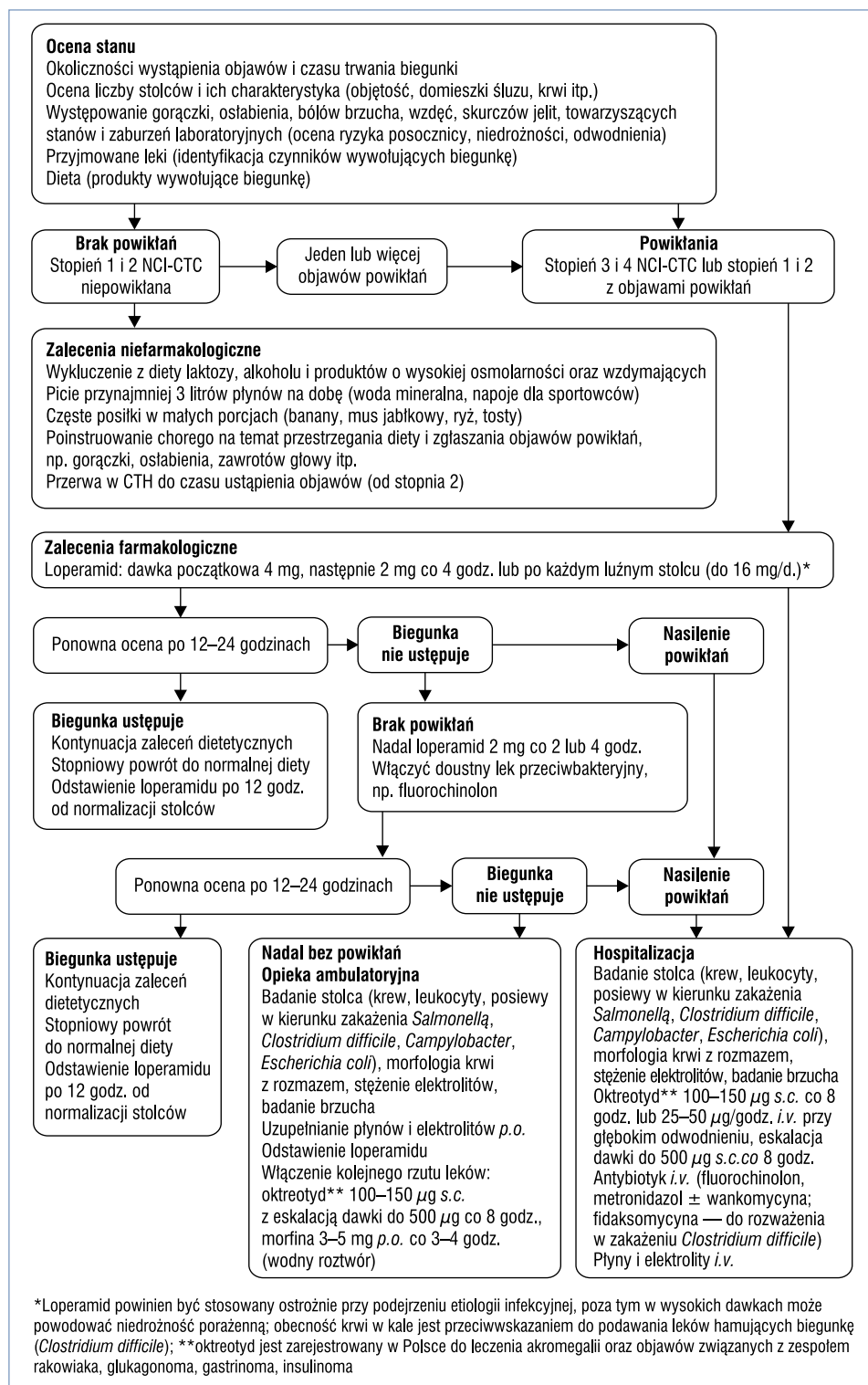
Tabela 26. Najczęstsze przyczyny biegunki

Dieta	Użytki i leki		Zakażenia
Niedobór witaminy A i cynku Nadmiar witaminy C Błonnik Mleko i produkty mleczne Odżywki o wysokiej osmolarności	Alkohol Produkty z kofeiną	Antykoagulanty Antymetabolity — przeciwbakteryjne — przeciwwirusowe Beta-adrenolityki (propranolol) Cholestyramina Cymetydyna Digoksyna Diuretyki Środki przeczyszczające Magnez Metoklopramid Metyldopa Niesteroidowe leki przeciwzapalne Potas Sulfalazyna Sorbitol Teofilina	Bakteryjne: <i>Campylobacter</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Bacillus cereus</i> <i>Yersinia</i> <i>Shigella</i> <i>Salmonella</i> <i>Clostridium difficile</i> Pasożytnicze: amebioza lamblioza kryptosporidioza Wirusowe: rotawirusy adenowirusy astrowirusy kaliciwirusy
Czynniki psychogenne			
Lęk Stres			
Czynniki zapalne	Zaburzenia wchłaniania	Czynniki neuroendokrynne	
Choroba Crohna Uchyłkowatość Zespół jelita nadwrażliwego Wrzodziejące zapalenie jelita grubego Popromienne zapalenie odbytnicy	Celiakia Nietolerancja laktozy Zaburzenia motoryki Częściowa niedrożność Enteropatia wysiękowa Zespół krótkiego jelita	Cukrzyca Nadczynność tarczycy Guzy neuroendokrynne	

Tabela 27. Czynniki ryzyka wystąpienia biegunki u chorego leczonego przeciwnowotworowo

Biegunka — czynniki ryzyka	
Związane z chorym	Związane z leczeniem
Wiek > 65. rż. Płeć żeńska Zły stan sprawności ogólnej (PS 2–3) Współistnienie choroby jelitowej (np. zapalenie, zespół złego wchłaniania) Guz jelita Genetycznie uwarunkowane polimorfizmy wpływające na metabolizm i dystrybucję leków (np. zespół Gilberta, zespół Crigler-Najjar, niedobór dehydrogenazy dihydropirymidyny) Utrudniony odpływ żółci	Schematy CTH z irynotekaniem i fluorouracyłem Wlewy ciągłe CTH Cotygodniowe podawanie CTH Leki cytotoksyczne i ukierunkowane molekularnie (fluorouracyl we wstrzyknięciu, kapecytabina, cisplatyna, cyklofosfamid, arabinozyd cytozyny, daunorubicyna, docetaksel, doksorubicyna, erlotynib, gefitynib, irynotekan, folinian wapniowy, lapatynib, metotreksat, oksaliplatyna, paklitaksel, sunitinib, sorafenib, topotekan) Przebyte lub współistniejące napromienianie miednicy Biegunka związana z CTH w wywiadzie

CTH — chemioterapia



Rycina 4. Postępowanie w przypadkach biegunki jatrogennej — algorytm

Biegunka może stanowić poważny problem onkologicznego leczenia systemowego i postępowanie (zapobieganie i leczenie) powinno być prowadzone z należytą starannością. Zasadniczymi celami leczenia biegunki są: zmniejszenie śmiertelności, poprawa samopoczucia i jakości życia chorego, zapobieganie wystąpieniu powikłań i uniknięcie hospitalizacji, przyspieszenie odnowy błony śluzowej (konsekwencja — poprawa skuteczności leczenia przeciwnowotworowego).

Zalecane piśmiennictwo

- Benson A.B., Jaffer A., Ajani A. i wsp. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 2918–2925.
- Crown J.P., Burris H.A., Boyle F. i wsp. Pooled analysis of diarrhea events in patients with cancer treated with lapatinib. *Breast Cancer Res. Treat.* 2008; 112: 317–325.
- Richardson G., Dobish R. Chemotherapy induced diarrhea. *J. Oncol. Pharm. Practice* 2007; 13: 181–198.
- Thomas P.D., Forbes A., Green J. i wsp. Guidelines for the investigation of chronic diarrhea. *Gut* 2003; 52 (supl. 5): 1–15.
- Walder S., Benson A.B., Engelking C. i wsp. Recommended guidelines for the treatment of chemotherapy-induced diarrhea. *J. Clin. Oncol.* 2000; 16: 3169–3178.

Zapalenie błon śluzowych

Dariusz M. Kowalski

Definicja

Objawy zapalne dotyczące błon śluzowych jamy ustnej i/lub przewodu pokarmowego — ze współwystępującymi owrzodzeniami lub bez nich — są częstym następstwem leczenia przeciwnowotworowego [chemioterapii (CTH), radioterapii (RTH) i, szczególnie często, łącznego stosowania obu metod]. Objawy związane z zapaleniem błon śluzowych pogarszają jakość życia chorych i mogą być przyczyną zaburzeń wodno-elektrolitowych w wyniku upośledzenia odżywiania i/lub nieprawidłowego wchłaniania. Znaczne nasilenie objawów zapalenia często powoduje konieczność przerwania zaplanowanego leczenia (zwłaszcza RTH) i zmniejsza szanse na wyleczenie.

Częstość występowania

Zapalenie błon śluzowych występuje — w zależności od rodzaju i dawkowania stosowanych leków — u 20–50% chorych poddawanych CTH w standardowych dawkach oraz u około 75% chorych podczas CTH wysokodawkowej i około 85% chorych poddawanych chemioradioterapii (CRTH) z powodu nowotworów głowy i szyi. Do zapalenia błon śluzowych może również dochodzić w związku ze stosowaniem niektórych leków ukierunkowanych molekularnie (np. inhibitorów kinaz tyrozynowych).

Patogeneza

Mechanizm powstania odczynu zapalnego błon śluzowych u chorych poddanych CTH lub RTH jest podobny. Komórki nabłonka błon śluzowych w klasyfikacji radiobiologicznej należą do tkanek typu H (hierarchicznych) i reagują wczesnym odczynem popromiennym. Tkanki typu H są zbudowane z 3 rodzajów komórek zróżnicowanych morfologicznie — komórek macierzystych, przejściowych (różnicujących się) i komórek w pełni zróżnicowanych (dojrzałych). Radioterapia lub CTH uszkadzają głównie komórki macierzyste, które są umiejscowione powyżej błony podstawnej i wykazują największy potencjał mitogenny, a tym samym w największym stopniu są narażone na uszkodzenia chemiczne oraz termiczne i mechaniczne. Czas ujawnienia się odczynu zapalnego błon śluzowych jest funkcją czasu życia form dojrzałych (w prawidłowych warunkach cykl zastępowania komórek nabłonka wynosi 7–14 dni).

Tabela 28. Czynniki ryzyka zapalenia błon śluzowych podczas chemioterapii (CTH) lub radio-terapii (RTH)

Czynniki związane z chorym	Czynniki związane z leczeniem
Młody lub podeszły wiek (< 20 i > 65 lat) Płeć męska Zły stan higieny jamy ustnej Obecność chorób przyzębia Obecność nieprawidłowej flory bakteryjnej Zaburzenie czynności wydzielniczej ślinianek Obecność aktywnego zakażenia bakteryjnego, wirusowego, grzybiczego Obecność zakażenia HSV Stan niedożywienia (zwłaszcza wyniszczenie) i odwodnienia Współistnienie zaburzeń czynności nerek i wątroby Ekspozycja na alkohol i/lub dym tytoniowy Nieprawidłowo dopasowane protezy	Charakterystyka RTH (wysokość dawki całkowitej, wysokość dawki frakcyjnej, liczba dawek frakcyjnych dziennie, rodzaj promieniowania, energia promieniowania) Charakterystyka CTH (leki, dawki, częstotliwość stosowania) Wystąpienie cech mielosupresji (zwłaszcza neutropenia) Wystąpienie cech immunosupresji (zwłaszcza zmniejszenie wydzielania immunoglobulin klasy A) Niewłaściwe leczenie stanów zapalnych Stosowanie leków przeciwdepresyjnych, opioidowych, przeciwnadciśnieniowych, antyhistaminowych, diuretyków i uspokajających Kserostomia

HSV (*herpes simplex virus*) — wirus opryszczki pospolitej

Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka wystąpienia zapalenia błon śluzowych zależą od charakterystyki chorego lub są związane z leczeniem (tab. 28). Najważniejszymi czynnikami ryzyka spośród wymienionych są jednoczesne stosowanie RTH i CTH oraz niedożywienie i odwodnienie. Częstość i stopień nasilenia zmian zapalnych mogą również zależeć od czynników genetycznych.

Diagnostyka

Badanie podmiotowe i przedmiotowe

Morfologicznie zapalenie błon śluzowych objawia się zaczerwienieniem, obrzękiem, zaniemieniem lub owrzodzeniem. Konsekwencjami nieleczonych lub nieprawidłowo leczonych stanów zapalnych mogą być zakażenia bakteryjne bądź grzybicze, które w połączeniu z neutropenią mogą stanowić stan bezpośredniego zagrożenia życia i wymagać intensywnego leczenia, łącznie z zastosowaniem czynników pobudzających wzrost kolonu granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factors*).

Ocena stopnia nasilenia

Obiektywnej oceny stopnia nasilenia odczynów zapalnych błon śluzowych dokonuje się na podstawie klasyfikacji *Common Toxicity Criteria* (CTCAE) lub Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*), a w odniesieniu do zapaleń popromiennych stosuje się skalę Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Raka/Grupy Radioterapii Onkologicznej (EORTC/RTOG, *European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Radiation Therapy Oncology Group*) i skalę jakościowo-ilościową według Dische'a.

W praktyce klinicznej najbardziej użyteczna wydaje się klasyfikacja według WHO, która wyróżnia 5 stopni (0 — stan prawidłowy błon śluzowych; 1 — zaczerwienienie i bolesność

błon śluzowych; 2 — owrzodzenia błon śluzowych z możliwością przyjmowania pokarmów stałych; 3 — owrzodzenia błon śluzowych bez możliwości przyjmowania pokarmów stałych z koniecznością stosowania diety półpłynnej lub płynnej; 4 — owrzodzenia błon śluzowych bez możliwości przyjmowania jakichkolwiek pokarmów).

Leczenie

W odniesieniu do zapaleń błon śluzowych postępowanie obejmuje działania zapobiegawcze i aktywne leczenie.

Celem postępowania profilaktycznego jest zmniejszenie ryzyka i wydłużenie czasu do wystąpienia powikłań. Działania zapobiegawcze obejmują dokładne wyleczenie chorobowych zmian jamy ustnej i zębów przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego, zapewnienie właściwego odżywiania, utrzymanie należytej higieny jamy ustnej i zębów, zaniechanie używania alkoholu i tytoniu oraz, w wybranych przypadkach, stosowanie niesteroidowych leków przeciwzapalnych (np. płukanie jamy ustnej i gardła roztworem benzydminy), antybiotyków i środków przeciwrzybiczych. Zastosowanie amifostyny w postępowaniu cytoprotekcyjnym w odniesieniu do zapaleń błon śluzowych — mimo pozytywnego badania III fazy (CRTH nowotworów regionu głowy i szyi) — budzi kontrowersje i nie jest elementem standardowej praktyki. Dotychczasowe badania kliniczne nad zastosowaniem paliferminy (czynnik wzrostu dla keratynocytów) w ramach postępowania cytoprotekcyjnego u chorych na nowotwory łagodne, choć wykazały możliwość opóźnienia wystąpienia zapalenia błon śluzowych w przebiegu CRTH nowotworów regionu głowy i szyi, nie pozwalają na dokładne określenie wskazań. Palifermina może być natomiast stosowana w ramach zapobiegania zapaleniu błon śluzowych przed podjęciem CTH wysokodawkowanej u chorych na nowotwory układu krwiotwórczego.

Leczenie aktywnych zmian zapalnych — oprócz podawania antybiotyków o szerokim spektrum lub celowanych i leków przeciwrzybiczych — obejmuje próby stosowania: krioterapii jamy ustnej, niskoenergetycznej terapii laserowej, benzydminy, glutaminy, leków przeciwbólowych (w tym opioidów). W przypadku kserostomii stosuje się pilokarpinę i preparaty sztucznej śliny. W bardzo nasilonym zapaleniu może być konieczne zapewnienie parenteralnego nawodnienia lub odżywiania. U chorych poddawanych CTH z zastosowaniem metotreksatu lub fluorouracylu można rozważyć podawanie ranitydyny lub omeprazolu w celu zapobiegania występowaniu bólu związanego z zapaleniem błony śluzowej.

Zalecane piśmiennictwo

- Clarkson J.E., Worthington H.V., Furness S. i wsp. Interventions for treating oral mucositis for patients receiving cancer treatment. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010; 8: CD001973.
- Henke M., Alfonsi M., Foa P. i wsp. Palifermin decreases severe oral mucositis of patients undergoing postoperative radiochemotherapy for head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled trial. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2815–2820.
- Le Q.T., Kim H.E., Schneider C.J. i wsp. Palifermin reduces severe mucositis in definitive chemoradiotherapy of locally advanced head and neck cancer: a randomized, placebo-controlled study. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 2808–2814.
- Peterson D.E., Bensadoun R.J., Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2011; 22 (supl. 6): 78–84.
- Rubenstein E.B., Peterson D.E., Schubert M. i wsp. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 1000: 2026–2046.
- Trotti A., Bellm L.A., Epstein J.B. i wsp. Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother. Oncol.* 2003; 66: 253–262.

Zaburzenia odżywienia

Stanisław Kłęk, Małgorzata Misiak, Renata Duchnowska, Jerzy Jarosz,
Aleksandra Kapąła, Aleksandra Łacko

Definicja

Zaburzenia odżywienia — niedożywienie i kacheksja — stanowią złożony stan, który charakteryzuje się postępującym zmniejszeniem masy ciała i częstym jadłowstrętem, uczuciem nasycenia i astenią. Pierwotne i wtórne następstwa niedożywienia lub wyniszczenia mają zasadniczy wpływ na jakość życia chorych oraz wyniki leczenia i rokowanie. Następstwa zaburzeń odżywienia obejmują:

- zmniejszenie masy ciała z zanikiem tkanki tłuszczowej i mięśniowej;
- upośledzenie sprawności psychomotorycznej (przede wszystkim w następstwie osłabienia siły mięśni);
- upośledzenie odporności komórkowej i humoralnej ze zwiększeniem częstości zakażeń;
- niedokrwistość;
- zaburzenia równowagi wodno-elektrolitowej;
- zaburzenia układu sercowo-naczyniowego i oddechowego;
- stłuszczenie wątroby;
- zmniejszenie masy trzustki;
- zmniejszenie wytwarzania białek;
- zaburzenia wydzielania enzymów trawiennych;
- zaburzenia mineralizacji kości;
- zaburzenia gojenia ran.

Wymienione sytuacje mogą prowadzić do zwiększenia chorobowości i umieralności oraz wydłużenia pobytu chorych w szpitalu i zwiększenia kosztów opieki.

Niedożywienie i wyniszczenie mogą stanowić powikłanie choroby nowotworowej oraz leczenia przeciwnowotworowego.

Częstość występowania

Częstość niedożywienia i kacheksji zależy od rodzaju nowotworu, stopnia zaawansowania i wieku chorego. Najbardziej narażone na wyniszczenie są dzieci i osoby w podeszłym wieku, chorzy na nowotwory układu pokarmowego (zwłaszcza raki żołądka i przełyku), płaskonabłonkowe raki głowy i szyi, raka płuca oraz raka gruczołu krokowego. Nasilenie niedożywienia lub wyniszczenia jest często proporcjonalne do zaawansowania choroby. Objawy niedożywienia lub wyniszczenia występują u 30–85% chorych na nowotwory w stadium uogólnienia,

a u 5–20% chorych w wymienionej grupie wyniszczenie jest bezpośrednią przyczyną zgonu w terminalnym okresie choroby.

Patogeneza

Kacheksja nowotworowa jest zjawiskiem złożonym — w jego patogenezie uczestniczy wiele czynników, które obejmują:

- zaburzenia odżywiania drogą doustną (brak łaknienia, mechaniczne utrudnienie pasażu pokarmu w przewodzie pokarmowym);
- zwiększenie utraty substancji odżywczych;
- zaburzenia wchłaniania lub trawienia, enteropatię wysiękową lub obecność przetoki przewodu pokarmowego;
- zaburzenia procesów metabolicznych (nasilenie aktywności cyklu Corich, zwiększenie utylizacji białek, zaburzenia metabolizmu węglowodanów i tłuszczów);
- nasilenie reakcji zapalnych wskutek działania cytokin prozapalnych [np. czynnika martwicy guza typu α (TNF α , *tumour necrosis factor α*) lub interleukiny 1b i 6 (IL-1b i IL-6)];
- nasilenie procesów katabolicznych przez czynniki krążące [np. czynnik mobilizujący tłuszcz (LMF, *lipid mobilizing factor*) i czynnik mobilizujący białko (PMF, *protein mobilizing factor*)];
- zwiększenie zapotrzebowania związane z nowotworem lub chorobami współwystępującymi (np. zakażeniem);
- zwiększenie wydatków energetycznych (zwykle niewielkie — 100–300 kcal/d. — jednak mogące mieć związek z utratą tkanki tłuszczowej w tempie około 0,5–1 kg miesięcznie lub masy mięśniowej w tempie 1–2,3 kg miesięcznie w przypadkach braku kompensacji przez zwiększone spożycie);
- działania niepożądane leczenia przeciwnowotworowego (jak utrata łaknienia, zaburzenia odczuwania smaku i zapachu, nudności i wymioty, biegunki).

Ogólne zasady postępowania

Prawidłowe postępowanie (interwencja żywieniowa) jest wieloetapowe i powinno obejmować:

- ocenę stanu odżywienia i rodzaju zaburzeń;
- ocenę wskazań do leczenia i zapotrzebowania na składniki odżywcze;
- określenie drogi interwencji (dojelitowa, dożylna czy mieszana);
- przygotowanie programu żywienia;
- podaż składników odżywczych;
- monitorowanie przebiegu i wyników leczenia.

Diagnostyka

Ocenę stanu odżywienia należy przeprowadzić u każdego chorego przed rozpoczęciem leczenia w celu identyfikacji chorych zagrożonych niedożywieniem lub niedożywionych, określenia rodzaju i stopnia niedożywienia, a także, w późniejszym okresie, monitorowania skuteczności leczenia żywieniowego.

Oceny stanu odżywienia dokonuje się najczęściej na podstawie:

- wywiadu żywieniowego i badań antropometrycznych [aktualnej masy ciała, niezamierzonego ubytku masy ciała (ubytek > 5% wymaga interwencji), wskaźnika masy ciała (BMI,

body mass index), obwodu ramienia, grubości fałdu nad mięśniem trójgłowym, siły ucisku dłoni, bioimpedancji];

- badań biochemicznych [stężenie w surowicy albuminy, prealbuminy, transferyny, całkowita liczba limfocytów (CLL)];
- skal oceny przesiewowej [np. *Mini Nutritional Assessment (MUST)*, *Malnutrition Universal Screening Tool*, *Nutritional Risk Screening 2002 (NRS 2002)* i *Subjective Global Assessment (SGA)*], które przedstawiono w tabelach 29–31.

Szczególnie przydatna jest ocena wskaźnika BMI, który oblicza się według wzoru:

$$\text{BMI [kg/m}^2\text{]} = \text{masa ciała [kg]} : \text{wzrost}^2 \text{ [m]}.$$

Przyjmuje się, że określone wartości BMI oznaczają:

- > 30 kg/m² — dużą nadwagę;
- 25–29,5 kg/m² — nadwagę;
- 24–24,5 kg/m² — dobre odżywienie;
- 17–23,5 kg/m² — ryzyko niedożywienia (wówczas wskazane jest leczenie żywieniowe);
- < 17 kg/m² — niedożywienie (leczenie żywieniowe jest w tym wypadku konieczne!).

U chorych powyżej 65. roku życia zaleca się rozpoznawanie niedożywienia wymagającego interwencji żywieniowej już przy wartości BMI poniżej 24 kg/m² i utracie masy ciała o 5% lub więcej w ciągu 1–6 miesięcy ze względu na znacznie gorszą tolerancję niedożywienia przez osoby w starszym wieku.

W praktyce klinicznej w określeniu stanu odżywienia wykorzystuje się wyżej wymienione skale oceny przesiewowej. W 2012 roku Ministerstwo Zdrowia wprowadziło obowiązek oceny stanu odżywienia każdego chorego na każdym oddziale szpitalnym (oprócz szpitalnych oddziałów ratownictwa). W praktyce oznacza to, że obowiązkową częścią każdej historii choroby jest wypełniona skala NRS 2002 lub SGA.

Poradnictwo dietetyczne

Właściwe poradnictwo dietetyczne jest postępowaniem z wyboru u każdego chorego z rozpoznaniem choroby nowotworowej i powinno być podejmowane możliwie wcześnie, aby zapewnić choremu utrzymanie właściwego stanu odżywienia.

Porada dietetyczna w porównaniu z żywnością sztuczną jest najprostszym, najtańszym i najbezpieczniejszym dla chorego sposobem żywienia; może być proponowana praktycznie

Tabela 29. Skala *Nutritional Risk Screening (NRS) 2002* — wstępne badanie przesiewowe

	Pytanie	Tak	Nie
1.	BMI < 20,5		
2.	Utrata masy ciała w ciągu ostatnich 3 miesięcy		
3.	Zmniejszone przyjmowanie posiłków w ciągu ostatniego tygodnia		
4.	Czy pacjent jest ciężko chory (np. przebywa na oddziale intensywnej opieki medycznej)?		
Tak — w przypadku odpowiedzi twierdzącej choćby na 1 pytanie konieczne jest wykonanie kolejnego etapu badania przesiewowego przy użyciu drugiej części tabeli NRS 2002			
Nie — jeżeli odpowiedź na wszystkie pytania brzmi „nie”, badanie przesiewowe należy powtórzyć po tygodniu			

Tabela 30. Skala *Nutritional Risk Screening* (NRS) 2002 — część szczegółowa

Pogorszenie stanu odżywienia		Nasilenie ciężkości choroby (= zwiększone zapotrzebowanie na składniki odżywcze)	
0 pkt — brak	Stan odżywienia prawidłowy	0 pkt — brak	Normalne zapotrzebowanie na składniki odżywcze
1 pkt — lekkie niedożywienie	Utrata > 5% mc. w ciągu 3 miesięcy lub przyjmowanie pożywienia < 50–75% zapotrzebowania w ciągu ostatniego tygodnia	1 pkt — lekkie niedożywienie	Złamanie kości biodrowej; choroby przewlekłe z ostrymi powikłaniami: marskość wątroby*, POChP*, przewlekła hemodializa, cukrzyca, choroby nowotworowe
2 pkt — średnie niedożywienie	Utrata > 5% mc. w ciągu 2 miesięcy lub BMI 18,5–20,5 z towarzyszącym pogorszeniem stanu ogólnego, lub przyjmowanie pożywienia w granicach 25–60% normalnego zapotrzebowania w ciągu ostatniego tygodnia	2 pkt — średnie niedożywienie	Duże operacje brzuszne*, udar mózgu*, ciężkie zapalenie płuc, złośliwe choroby hematologiczne
3 pkt — ciężkie niedożywienie	Utrata > 5% mc. w ciągu 1 miesiąca (> 15% w ciągu 3 miesięcy) lub BMI < 18,5 z towarzyszącym pogorszeniem stanu ogólnego, lub przyjmowanie pożywienia w granicach 0–25% normalnego zapotrzebowania w ciągu ostatniego tygodnia	3 pkt — ciężkie niedożywienie	Uraz głowy*, przeszczepienie szpiku kostnego*, pacjenci wymagający intensywnej terapii* (stan oceny w skali APACHE > 10 pkt)
Razem: pkt		Razem: pkt	
Wiek		Jeżeli chory ma > 70 lat, dodaj 1 punkt do sumy punktów	
SUMA PUNKTÓW: ...			
Suma pkt ≥ 3 oznacza ryzyko niedożywienia i konieczność rozpoczęcia wspomaganie (leczenia) żywieniowego			
Suma pkt < 3 oznacza, że należy powtórzyć badanie przesiewowe po tygodniu			

*Ta część skali NRS 2002 została wybrana przez Ministerstwo Zdrowia do oceny przesiewowej przy przyjęciu do szpitala BMI (*body mass index*) — wskaźnik masy ciała; POChP — przewlekła obturacyjna choroba płuc

na każdym etapie choroby i leczenia. Poradnictwo dietetyczne jest powszechnie stosowane w onkologii, od profilaktyki pierwotnej po medycynę paliatywną. Optymalne byłoby zaproponowanie porady dietetycznej każdemu choremu w momencie rozpoznania choroby onkologicznej (bez względu na wyjściową masę ciała lub stan zaawansowania choroby).

Dietetyka w profilaktyce pierwotnej chorób nowotworowych powinna być organizowana w ramach programów centralnych, poradnictwa grupowego i warsztatów dla chorych. Szerzenie nowoczesnej wiedzy z wykorzystaniem zdobyczy nutrigenomiki, prewencja otyłości, edukacja w zakresie prozdrowotnego stylu życia (aktywność fizyczna, niepalenie tytoniu) mogą mieć wpływ na obniżenie zachorowalności na nowotwory złośliwe w grupie tak zwanych

Tabela 31. Subiektywna globalna ocena stanu odżywienia (SGA, Subjective Global Assessment)

I. Wywiad	
1. Wiek (lata)	Wzrost [cm]
Masa ciała [kg]	Płeć <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> M
2. Zmiana masy ciała	utrata masy ciała w ostatnich 6 miesiącach (kg)(%) zmiana masy ciała w ostatnich 2 tygodniach: <input type="checkbox"/> zwiększenie <input type="checkbox"/> bez zmian <input type="checkbox"/> zmniejszenie
3. Zmiany w przyjmowaniu pokarmów:	
<input type="checkbox"/> bez zmian	<input type="checkbox"/> zmiany: czas trwania (tygodnie)
rodzaj diety:	<input type="checkbox"/> zbliżona do optymalnej diety oparta na pokarmach stałych <input type="checkbox"/> dieta płynna kompletna <input type="checkbox"/> dieta płynna hipokaloryczna <input type="checkbox"/> głodzenie
4. Objawy ze strony przewodu pokarmowego (utrzymujące się > 2 tygodnie):	
<input type="checkbox"/> bez objawów	<input type="checkbox"/> nudności <input type="checkbox"/> wymioty <input type="checkbox"/> biegunka <input type="checkbox"/> jadłowstręt
5. Wydolność fizyczna:	
<input type="checkbox"/> bez zmian	<input type="checkbox"/> zmiany: czas trwania (tygodnie)
rodzaj:	<input type="checkbox"/> praca w ograniczonym zakresie <input type="checkbox"/> chodzi <input type="checkbox"/> leży
6. Choroba a zapotrzebowanie na składniki odżywcze:	
wzrost zapotrzebowania metabolicznego wynikający z choroby	
<input type="checkbox"/> brak	<input type="checkbox"/> mały <input type="checkbox"/> średni <input type="checkbox"/> duży
II. Badania przedmiotowe	
należy określić stopień zaawansowania: 0 — bez zmian, 1 — lekki, 2 — średni, 3 — ciężki.....	
<input type="checkbox"/> utrata podskórnej tkanki tłuszczowej nad mięśniami trójgłowym i na klatce piersiowej	
<input type="checkbox"/> zanik mięśni (czworogłowy, naramienny)	
<input type="checkbox"/> obrzęk nad kością krzyżową	
<input type="checkbox"/> obrzęk kostek	
<input type="checkbox"/> wodobrzusze	
III. Subiektywna globalna ocena stanu odżywienia (SGA)	
<input type="checkbox"/> prawidłowy stan odżywienia	
<input type="checkbox"/> podejrzenie niedożywienia lub niedożywienie średniego stopnia	
<input type="checkbox"/> wyniszczenie	
<input type="checkbox"/> duże ryzyko niedożywienia	

nowotworów zależnych od diety (rak piersi i rak trzonu macicy, raki przewodu pokarmowego, rak gruczołu krokowego).

W profilaktyce wtórnej poradnictwo dietetyczne powinno mieć charakter indywidualny. W przypadkach nowotworów hormonozależnych (rak piersi z ekspresją steroidowych receptorów u kobiet po menopauzie i rak endometrium) redukcja masy ciała zmniejsza ryzyko wznowy, co ma związek ze zmniejszeniem obwodowej produkcji estrogenów przez tkankę tłuszczową.

Chorzy w trakcie aktywnego leczenia przeciwnowotworowego wymagają szczególnej opieki, a działania specjalisty żywienia klinicznego powinny być skupione na utrzymaniu prawidłowej masy ciała, prewencji niedożywienia, dostarczeniu wszystkich składników diety w odpowiedniej ilości i proporcjach, dostosowaniu porady dietetycznej do głównych dolegliwości. Interwencja musi być dostosowana do rodzaju i stopnia zaawansowania choroby nowotworowej, do rodzaju i etapu leczenia. Właściwa porada dietetyczna powinna uwzględniać biologiczne uwarunkowania choroby, mechanizmy działania leków przeciwnowotworowych, schemat napromieniania, anatomiczne i czynnościowe następstwa postępowania chirurgicznego. Dodatkowo należy uwzględnić wiek i płeć chorego, występowanie chorób towarzyszących, status socjoekonomiczny i dotychczasowy styl życia (wegetarianizm, kwestie religijne).

W trakcie aktywnego leczenia większości chorych może być proponowany standardowy, zbilansowany jadłospis lekkostrawny o kaloryczności 25 kcal/kg masy ciała/dobę. Niemniej jednak duża grupa chorych może wymagać diet bezlaktozowych, niskotłuszczowych, ograniczenia podaży błonnika, cukrów prostych oraz (rzadko) diet bezglutenowych lub suplementacji różnych związków aktywnych, w zależności od wskazań medycznych. W okresie aktywnego leczenia chorzy mogą mieć wskazania do fortyfikacji żywności za pomocą zwykłych produktów spożywczych lub diet przemysłowych niekompletnych albo stosowania wieloskładnikowych, zbilansowanych, doustnych i zazwyczaj płynnych diet medycznych (ONS, *oral nutrition support/sip feeding*). Podstawową zaletą ONS jest skoncentrowanie kalorii i składników odżywczych w niewielkiej objętości, co w przypadku chorych ze znacznie zmniejszonym apetytem może być sposobem na uzupełnienie odpowiedniej podaży energii i białka.

Szczególnej opieki dietetycznej wymagają chorzy poddawani leczeniu paliatywnemu. Porada dietetyczna jest w tym wypadku ukierunkowana na poprawę jakości życia przez próbę wpływu na najważniejsze objawy somatyczne. Chorzy zazwyczaj wymagają diety lekkostrawnej o odpowiedniej konsystencji. Dieta powinna być smaczna (doprawiona według preferencji chorego) i zróżnicowana, ale w postaci półpłynnej lub przetartej (np. zupy typu krem, koktajle mleczne, musy i przeciery z owoców, warzyw, mięsa).

Często popełnianym błędem jest podaż dużych dawek błonnika nierozpuszczalnego i/lub nasyconych kwasów tłuszczowych — oba te składniki mogą nasilić wzdęcia, zaparcia i ból oraz nudności, zmniejszając apetyt i mogą pogorszyć jakość życia. Chory z zaawansowanym nowotworem, który spędza większą część doby w łóżku, ma niewielkie zapotrzebowanie kaloryczne (często na poziomie 1200–1600 kcal) i jego posiłki powinny być małe, częste i estetycznie przygotowane.

Właściwego postępowania dietetycznego wymagają szczególnie chorzy po zakończonym leczeniu, którzy na skutek rodzaju i lokalizacji choroby oraz leczenia doznali trwałego upośledzenia czynnościowego układów i narządów (np. chorzy z kolostomią lub ileostomią, zaburzeniami połykania i żucia po leczeniu z powodu nowotworów regionu głowy i szyi oraz przełyku, po rozległych resekcjach przewodu pokarmowego i gruczołów pomocniczych, z przewlekłym zapaleniem jelit o charakterze popromiennym, zespołami złego wchłaniania, wtórną cukrzy-

czą, niewydolnością nerek, osteoporozą, zespołami metabolicznymi). Wymienione osoby mogą do końca życia wymagać opieki specjalisty żywienia klinicznego i dietetyka.

Poradnie dietetyczne powinny powstać przy każdym dużym ośrodku onkologicznym.

Leczenie żywieniowe

Wskazania

W ostatnich latach wskazania do leczenia żywieniowego uległy znacznemu uproszczeniu i obejmują (wg Europejskiego Towarzystwa Żywienia Klinicznego — ESPEN, *European Society of Parenteral and Enteral Nutrition*):

- spodziewany brak możliwości włączenia diety doustnej przez ponad 7 dni;
- istniejące lub zagrażające niedożywienie.

Zalecenia

- Leczenie żywieniowe jest również zalecane u chorych, którzy nie mogą utrzymać dziennego spożycia pokarmów na poziomie powyżej 60% zalecanej normy przez ponad 10 dni.
- Szczególną uwagę należy zwrócić na grupę chorych o tak zwanym dużym ryzyku żywieniowym, która obejmuje osoby ze stwierdzonym przynajmniej 1 spośród następujących zaburzeń: zmniejszenie masy ciała o ponad 10–15% w ciągu 6 miesięcy, wartość BMI poniżej 18,5 kg/m², stopień C w skali SGA lub wynik co najmniej 3 pkt w metodzie przesiewowej NRS 2002, stężenie albuminy w surowicy poniżej 30 g/l (bez upośledzenia czynności wątroby lub nerek).
- Chorzy o dużym ryzyku żywieniowym muszą otrzymać leczenie żywieniowe najszybciej jak to możliwe, ale dopiero po wyrównaniu zaburzeń wodno-elektrolitowych.
- Intensywność interwencji żywieniowej w tej grupie chorych w początkowym okresie (1–2 dni) nie powinna przekraczać 50% wyliczonej podaży całkowitej na dobę. Pozwala to uniknąć ciężkiego powikłania, jakim jest zespół ponownego odżywienia (*refeeding syndrome*).

Należy podkreślić, że nie ma wiarygodnych danych klinicznych wskazujących na ryzyko przyspieszenia wzrostu nowotworu i rozwoju choroby wskutek stosowania leczenia żywieniowego. Wiadomo również, że głódówka nie hamuje rozwoju nowotworu, ale istotnie pogarsza stan chorego.

Zapotrzebowanie na składniki odżywcze

- Podaż białka u dorosłego człowieka powinna wynosić 0,8–1,5 g/kg masy ciała/dobę, a podaż energii 25–35 kcal/kg masy ciała/dobę. Znacznie wyniszczeni chorzy powinni otrzymywać 35–45 kcal/kg masy ciała/dobę, przy podaży białka rzędu 0,2–0,3 g/kg masy ciała/dobę.
- Energia pozabiałkowa powinna się rozkładać następująco: węglowodany — 35–50%, tłuszcze — 30–35%, białko — 15–20%.
- Zapotrzebowanie powinno być wyliczone na podstawie idealnej masy ciała (najprostszy wzór na idealną masę ciała to wzrost [cm] – 100).
- Leczenie żywieniowe powinno być kompletne i zawierać wszystkie niezbędne składniki (aminokwasy, węglowodany, tłuszcze, elektrolity — sód, potas, wapń, magnez, chlor-

ki, fosfor, pierwiastki śladowe, witaminy — retinol, kalcyferol, tokoferol, witamina K, tiamina, ryboflawina, pirydoksyna, witamina B12, kwas pantotenowy, kwas foliowy, niacyna, kwas askorbinowy i woda).

- Pozostałe składniki prawidłowej diety, czyli elektrolity, witaminy i pierwiastki śladowe, powinny być podawane w ilościach pokrywających zapotrzebowanie dobowe (RDA, *recommended daily allowance*). W przypadku żywienia dojelitowego warunek ten jest spełniony, jeżeli dieta przemysłowa jest podawana w ilości należącej na kilogram idealnej masy ciała w ciągu doby, a w żywieniu pozajelitowym — w przypadku podania 1 ampułki zawierającej witaminy i pierwiastki śladowe w ciągu doby.
- Dobowe zapotrzebowanie na elektrolity przedstawia się następująco: sód — 1–2 mmol/kg, potas — 0,5–2 mmol/kg, wapń — 0,1 mmol/kg, magnez — 0,1–0,2 mmol/kg, fosfor — 0,1–0,5 mmol/kg, natomiast na wodę (u dorosłego pacjenta) nie przekracza zwykle 30–40 ml/kg.
- Przed rozpoczęciem leczenia żywieniowego należy uzyskać stabilizację układu krążenia (wyrównanie objętości krwi krążącej, unormowanie przepływu tkankowego), układu oddechowego (wydolny oddech własny lub skuteczna wentylacja zastępcza, prawidłowe utlenowanie tkanek, skuteczne usuwanie dwutlenku węgla), nerek (prawidłowa diureza lub leczenie nerkozastępcze zapewniające skuteczne usuwanie wody, elektrolitów i produktów przemiany materii) oraz przemiany materii (stabilna glikemia — 60–150 mg/dl, nawet w przypadku konieczności stosowania insuliny, wyrównane zaburzenia elektrolitowe — sód, potas, magnez, fosfor, wapń oraz unormowana gospodarka kwasowo-zasadowa).

Nie wolno rozpoczynać żywienia u chorych we wstrząsie hipowolemicznym, wykrwawionych, odwodnionych lub przewodnionych, z nasilonymi obrzękami obwodowymi lub z obrzękiem płuc oraz u chorych z zaburzeniami przepływu przez tkanki (wstrząs) i utlenowania tkanek obwodowych, niezależnie od ich przyczyny. Należy pamiętać, że niedobór potasu i magnezu może prowadzić do niewydolności serca, zaburzeń rytmu, zaburzeń perystaltyki czy zatrzymania krążenia, niedobór fosforanów powoduje niemożność wykorzystania energii przez organizm, nieprawidłowa zawartość sodu prowadzi do zaburzeń wodnych, niedobór tiaminy powoduje zaś zaburzenia metabolizmu glukozy.

Wybór drogi leczenia żywieniowego

Wybór metody leczenia żywieniowego opiera się na analizie:

- stanu klinicznego chorego;
- stopnia i rodzaju niedożywienia;
- planowanego okresu żywienia;
- okresu stosowania żywienia (przedoperacyjne, pooperacyjne).

Metodą z wyboru jest żywienie drogą przewodu pokarmowego (żywienie dojelitowe — żywienie enteralne, *enteral nutrition*), które obejmuje:

- podaż drogą doustną (w tym wzbogacenie diety kuchennej);
- stosowanie przemysłowych płynnych diet doustnych (*sip feeding*);
- żywienie do żołądka (zgłębnik lub przetoka odżywcza, czyli gastrostomia);
- żywienie do jelita cienkiego (zgłębnik lub przetoka odżywcza, czyli jejunostomia).

- Żywnienie dojelitowe należy wybierać zawsze, z wyjątkiem przeciwwskazań, którymi mogą być:
- przeszkoda w jelitach lub niedrożność przewodu pokarmowego (porażenna lub mechaniczna);
 - wstrząs;
 - niedokrwienie jelit;
 - uporczywe biegunki lub wymioty;
 - upośledzenie wchłaniania z przewodu pokarmowego;
 - przetoki przewodu pokarmowego bez możliwości wykorzystania w wystarczającym zakresie odcinka jelita położonego poniżej przetoki.

U chorych ze wskazaniami do leczenia żywieniowego, którym nie można zapewnić podaży odpowiedniej liczby kalorii (przynajmniej 60% dziennego zapotrzebowania) drogą dojelitową, na przykład w przypadku przetok w górnym odcinku przewodu pokarmowego, należy rozważyć połączone żywienie pozajelitowe i dojelitowe.

Do niepodważalnych zalet żywienia drogą przewodu pokarmowego należy zachowanie fizjologicznej drogi pasażu pokarmu, zachowanie prawidłowej czynności kosmków jelitowych, niedopuszczenie do przemieszczenia się bakterii ze światła jelit do krwi (tzw. translokacji bakteryjnej) oraz obniżenie kosztów leczenia (żywienie enteralne jest kilkakrotnie tańsze od swojego dożylnego odpowiednika).

Żywnienie drogą sztuczną (zgłębnik lub przetoka odżywcza)

W przypadku braku możliwości wykorzystania najbardziej fizjologicznej drogi naturalnej (doustnej) należy zastosować drogę dostępu sztucznego (zgłębnik lub przetokę odżywcza). Standardy w zakresie żywienia drogą sztuczną polegają na:

- wytworzeniu przetoki odżywczej (gastrostomii lub jejunostomii) w miejsce zgłębnika (jest to wskazane zawsze w przypadkach żywienia dojelitowego przez okres dłuższy niż 2–3 tygodnie);
- dążeniu do zachowania pasażu treści pokarmowej przez żołądek, zawsze jeżeli istnieje taka możliwość (w innych przypadkach dostępem z wyboru jest jejunostomia);
- stosowaniu jedynie diet przemysłowych (nie wskazana jest miksowana dieta kuchenna, ponieważ naraża chorego na poważne niedobory składników odżywczych);
- podawaniu do żołądka polimerycznych diet standardowych, a do jelita — diet oligomerycznych;
- stosowaniu diety metodami:
 - bolusów — 5–6-krotna w ciągu dnia podaż porcji po 200–300 ml pod kontrolą zalegania żołądkowego (jeżeli zaleganie wynosi > 200 ml, należy odstąpić od podania następnej porcji, dokonać ponownej kontroli, rozważyć zastosowanie leków prokinetycznych),
 - mikrobolusów — podaż porcji po 50–100 ml, również pod kontrolą zalegania żołądkowego;
- zastosowaniu wlewu ciągłego — prowadzonego grawitacyjnie lub przy użyciu pompy żywieniowej (prędkość wlewu — najczęściej 30–50 ml/godz.). Żywnienie dojelitowe (poza więzadło Treitza lub poniżej ostatniego zespolenia jelitowego) może być prowadzone jedynie przy użyciu wlewu ciągłego.

Diety przemysłowe mają bardzo precyzyjnie skomponowany skład i zawierają wszystkie potrzebne organizmowi elementy, pod warunkiem że w ciągu doby chorzy otrzymają należną

ilość diety (ok. 30 kcal/kg mc.). W przypadku chorego o wadze około 60 kg musi to być przynajmniej 1800 ml diety w ciągu doby (1 ml diety zawiera 1 kcal; wyjątek stanowią diety bogatoenergetyczne, w których 1 ml zawiera ok. 1,5 kcal).

Powikłania

W grupie około 20% chorych stwierdza się powikłania leczenia żywieniowego. Do najczęstszych należą: biegunki, przemieszczenie cewnika, nudności, wymioty, zakażenie diety, nietolerancja leczenia. Warto podkreślić fakt, że większości tych powikłań (w tym najczęściej występującego, czyli biegunki) można uniknąć lub skutecznie je leczyć.

Żywnienie pozajelitowe

W przypadku braku możliwości zastosowania leczenia żywieniowego drogą przewodu pokarmowego leczenie to musi zostać podane drogą dożylną. Żywnienie pozajelitowe może być jedynym sposobem dostarczania substancji odżywczych — całkowite żywienie pozajelitowe (TPN, *total parenteral nutrition*) lub jako dodatek do żywienia dojelitowego bądź diety doustnej (częściowe żywienie pozajelitowe).

Żywnienie pozajelitowe może być prowadzone przy użyciu:

- cewnika, którego końcówka znajduje się w żyłę centralnej, zazwyczaj w miejscu połączenia żyły głównej górnej i prawego przedsionka (tzw. żywienie pozajelitowe drogą centralną);
- kaniuli założonej do żyły obwodowej, zazwyczaj przedramienia (tzw. żywienie pozajelitowe drogą obwodową);
- przetoki tętniczo-żylną używanej do hemodializy lub utworzonej wyłącznie w celu żywienia pozajelitowego u pacjentów, u których założenie cewnika centralnego nie jest możliwe;
- portu naczyniowego wszczepionego pod skórę klatki piersiowej (TID, *totally implanted device*).

Standard postępowania obejmuje:

- stosowanie żywienia drogą żył obwodowych jedynie przez okres krótszy niż 7 dni lub w przypadku braku możliwości wytworzenia dostępu centralnego;
- prowadzenie tego typu żywienia sposobem ciągłym (wlew przez 22–24 godz. w ciągu doby) lub w schemacie cyklicznym (12–18 godz. w ciągu doby);
- wykorzystanie metody jednego worka (*all-in-one*).

Metoda jednego worka zakłada podawanie wszystkich składników zmieszanych w jednym pojemniku. Pozwala to na lepszą tolerancję żywienia, zmniejszenie liczby zakażeń i obniżenie kosztów. Żywnienie metodą jednego worka może być prowadzone przy użyciu mieszanin sporządzonych na oddziałach poprzez zmieszanie wszystkich półpreparatów, mieszanin przygotowanych w aptekach szpitalnych w technologii mieszalnika lub poprzez użycie worków wielokomorowych (trójkomorowych).

Powikłania żywienia pozajelitowego mogą być związane z dostępem żylnym (techniczne i infekcyjne) oraz zaburzeniami metabolicznymi. Do najczęstszych należą zaburzenia glikemii oraz wodno-elektrolitowe. Groźnym powikłaniem może być zespół ponownego odżywienia (*refeeding syndrome*).

Monitorowanie leczenia żywieniowego

Chory żywiony pozajelitowo lub dojelitowo powinien być monitorowany w celu oceny skuteczności leczenia, objawów niepożądanych oraz stanu zdrowia, którego zmiany mogą wymagać modyfikacji leczenia żywieniowego.

Monitorowanie powinno się odbywać zgodnie z indywidualnym planem leczenia, określającym terminy badań kontrolnych, i obejmować stan ogólny oraz metaboliczny chorego.

Rutynowe monitorowanie powinno obejmować: ocenę wskazań do dalszego leczenia, ocenę podaży substancji odżywczych i ich metabolizmu, ocenę wpływu podawanych leków w zakresie interakcji i reakcji niepożądanych, ocenę przebiegu leczenia i problemów obserwowanych w okresie od ostatniej wizyty, kontrolę cewnika, portu lub zgłębnika, ocenę stanu odżywienia.

Do wykonywanych standardowo badań laboratoryjnych należą: morfologia krwi z rozmazem i retikulocytami, stężenie białka, albumin, mocznika, kreatyniny, bilirubiny, AspAT, AlAT, LDH, GGTP, fosfatazy alkalicznej, sodu, potasu, wapnia, magnezu, chlorków, fosforanów, triglicerydów, cholesterolu i CRP w surowicy, koagulogram, gazometria krwi żyłnej.

Badania biochemiczne specjalne, wykonywane w przypadku wskazań, to: stężenie transferyny, fibronektyny, prealbumin, kwasu moczowego, apolipoprotein, frakcji lipoprotein, LpX, amylazy, lipazy, witamin i pierwiastków śladowych (żelazo, cynk, miedź, mangan, selen) w surowicy, elektrolitów (sodu, potasu, wapnia, magnezu, chlorków, fosforanów) w moczu z dobowej zbiórki, gazometria krwi tętniczej.

Sytuacje szczególne w leczeniu choroby nowotworowej

Leczenie żywieniowe u chorych poddawanych leczeniu chirurgicznemu

Wsparcie żywieniowe należy stosować u chorych niedożywionych, chorych z dużym ryzykiem żywieniowym oraz u tych, którym w ciągu 7–10 najbliższych dni nie będzie można podawać posiłków pokrywających przynajmniej 60% dobowego zapotrzebowania na składniki odżywcze, przez 10–14 dni przed zabiegiem (nawet kosztem przesunięcia jego daty).

W okresie okołoperacyjnym należy stosować mieszaniny zawierające składniki immunomodulujące (arginina, kwasy tłuszczowe ω -3 oraz nukleotydy), bez względu na stan odżywienia, u pacjentów poddawanych rozległym zabiegom z powodu nowotworów w obrębie szyi (laryngektomia, faryngektomia) i nowotworów jamy brzusznej (resekcja przełyku, żołądka oraz pankreatoduodenektomia).

Zalecane jest stosowanie mikrojejunostomii igłowej oraz zgłębników nosowo-czczych u wszystkich chorych poddawanych rozległym zabiegom w obrębie jamy brzusznej, którzy mogą być żywieni przez sondę.

Interwencja żywieniowa w okresie pooperacyjnym pozwala na zmniejszenie liczby powikłań pooperacyjnych nawet o 20%, umożliwia prawidłowe gojenie ran, skrócenie czasu pobytu w szpitalu i szybszy powrót do pełnej aktywności.

Leczenie żywieniowe u chorych poddawanych radio- lub chemioterapii

U chorych poddawanych chemioterapii (CTH) lub radioterapii (RTH) należy prowadzić podaż żywności i podawać im doustne suplementy pokarmowe w celu zwiększenia ilości przyjmowanego pokarmu oraz zapobiegania utracie masy ciała związanej z leczeniem. Takie postępowanie może niekiedy zapobiec przerwaniu leczenia, zwłaszcza u chorych poddawanych RTH z powodu nowotworów przewodu pokarmowego lub obszaru głowy i szyi.

Wskazania do rozpoczęcia leczenia żywieniowego w czasie CTH lub RTH są identyczne jak w przypadku leczenia operacyjnego.

Jeśli nowotwór powoduje zaburzenia połykania, a chory jest poddawany RTH lub CTH, wówczas powinno się stosować żywienie dojelitowe przez zgłębnik lub przetokę odżywczą.

U chorych z popromiennym zapaleniem błony śluzowej jamy ustnej i przełyku preferowaną metodą jest przezskórna endoskopowa gastrostomia (PEG).

W przypadku żywienia drogą dostępu sztucznego powinno się stosować jedynie diety przemysłowe.

Leczenie żywieniowe u chorych poddawanych opiece paliatywnej

W sytuacji, gdy nie ma możliwości zastosowania skutecznego leczenia przeciwnowotworowego, choremu należy zapewnić właściwą opiekę paliatywną, której cele obejmują łagodzenie objawów i poprawę jakości życia. Jednym z elementów tej opieki jest leczenie żywieniowe.

Zaburzenia stanu odżywienia mogą być także wynikiem bólu, depresji, efektem działania leków lub braku możliwości samodzielnej egzystencji. Należy eliminować te czynniki.

Leczenie żywieniowe powinno być prowadzone, dopóki chory wyraża na nie zgodę i dopóki nie rozpoczęła się jeszcze faza umierania.

Interwencje z wyboru obejmują poradnictwo dietetyczne i żywienie drogą przewodu pokarmowego.

Żywienie pozajelitowe jest zalecane, gdy:

- żywienie dojelitowe jest niemożliwe lub niewystarczające;
- spodziewany czas przeżycia przekracza 2–3 miesiące, stopień wydolności oraz jakość życia są akceptowalne, a chory jest zdolny do samoobsługi i spędzania ponad połowy czasu poza łóżkiem (ECOG < 2, Karnofsky > 50);
- nie stwierdza się zajęcia procesem nowotworowym życiowo ważnych narządów lub jest ono niewielkie;
- można się spodziewać, że żywienie wpłynie na poprawę stanu sprawności chorego i jakości jego życia;
- chory żąda żywienia, jego motywacja jest na tyle silna, że zgadza się na uciążliwość związane z wykorzystaniem sztucznych dróg podaży pokarmów, a ponadto został poinformowany, że skuteczność takiej terapii nie została jednoznacznie potwierdzona.

Ważnym elementem opieki paliatywnej może być zastosowanie kortykosteroidów i progestagenów (tab. 32) w celu zwiększenia łaknienia, modyfikowania zaburzeń metabolicznych i zapobiegania pogorszeniu jakości życia.

Kontrowersje budzi całkowite domowe żywienie pozajelitowe chorych w nieuleczalnych stadiach nowotworu. W skali światowej choroby nowotworowe są najczęstszym wskazaniem do prowadzenia żywienia w warunkach domowych (ok. 40%), aczkolwiek między poszczególnymi krajami występują znaczące różnice. W Polsce chorzy na nowotwory, szczególnie w zaawansowanej fazie choroby, bardzo rzadko są kwalifikowani do żywienia domowego.

U schyłku życia większość chorych wymaga jedynie minimalnej ilości jedzenia i wody do zaspokojenia głodu i pragnienia. Rezygnuje się wówczas z leczenia żywieniowego, kontynuując jedynie nawadnianie w celu uniknięcia odwodnienia. Zanim jednak pacjent znajdzie się w fazie terminalnej, może być kandydatem do żywienia pozajelitowego w warunkach domowych. W praktyce najczęstsze wskazania do żywienia pozajelitowego stanowią: choroba zrostowa i wielopoziomowa niedrożność przewodu pokarmowego poza możliwościami

Tabela 32. Leki stosowane w zespole kacheksji nowotworowej

Lek / grupa leków	Mechanizm działania	Efekt leczenia	Działania niepożądane	Preparaty	Wskazania
Działanie anaboliczne					
Kortykosteroidy	Modulacja odpowiedzi immunologicznej (hamowanie uwalniania cytokin prozapalnych)	Poprawa łaknienia Wzrost masy ciała (masa tłuszczowa i zatrzymanie płynów) Poprawa samopoczucia Działanie przeciwymiotne	Powikłania zakrzepowo-zatorowe Cukrzyca Osteoporoza Choroba wzrodowa	Deksametazon 2–8 mg/d. Działanie krótkotwarte, zmniejsza się po 4 tyg.	Chorzy w stanie terminalnym
Progestageny	Hamowanie aktywności cytokin prozapalnych (IL-1, IL-6 i TNF α) Pobudzanie uwalniania neuropeptydu	Wzrost łaknienia Poprawa samopoczucia Nie wpływają na bez-tłuszczową masę ciała	Powikłania zakrzepowo-zatorowe	Octan megestrolu i octan medroksyprogesteronu 1 x dz. p.o. Dawka: początkowo 400 mg p.o. 1 x dz. do dawki 800 mg/d. Ocena efektu leczenia po 6 tyg. Dawka > 800 mg/d. nie zwiększa działania anabolicznego — oporność na leczenie. Kontrowersyjny optymalny moment rozpoczęcia leczenia oraz czas jego prowadzenia	Anoreksja
Kwas eikozapentaenowy	Zmniejszenie aktywności LMF i PIF Modulacja odpowiedzi zapalnej	Wzrost beztłuszczowej masy ciała w niektórych badaniach klinicznych	Nudności Bóle żołądka		Nieprowadzenie leczenia progestagenami lub przeciwwskazania do ich podawania
Leki prokinetyczne	Poprawa motoryki przewodu pokarmowego	Poprawa łaknienia u chorych z zaburzeniami motoryki przewodu pokarmowego	Reakcje dystoniczne, akatyzja, pobudzenie, depresja	Metoklopramid (30–60 mg/d. przed jedzeniem) Cisapryd (30 mg/d.) Domperidon (20–40 mg/d.)	Zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego związane z chorobą lub działaniem np. opioidów

IL-1 — interleukina 1; IL-6 — interleukina 6; TNF α (tumor necrosis factor α) — czynnik martwicy nowotworów alfa; LMF (lipid mobilizing factor) — czynnik mobilizujący lipidy; PIF (proteolysis inducing factor) — czynnik indukujący proteolizę

leczenia chirurgicznego (najczęściej nowotwory ginekologiczne lub inny rozsiew nowotworowy do otrzewnej), krańcowe wyniszczenie, zespół krótkiego jelita, zespół jejunostomii końcowej, nowotwory głowy i szyi uniemożliwiające wprowadzenie dostępu do żywienia dojelitowego.

Zalecane piśmiennictwo

- Andreyev H.J.N., Norman A.R., Oates J. i wsp. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur. J. Cancer* 1998; 34: 503–509.
- Arends J., Bodoky G., Bozzetti F. i wsp. ESPEN guidelines on enteral nutrition: non-surgical oncology. *Clin. Nutr.* 2006; 25: 2545–2596.
- Braga M., Ljungqvist O., Soeters P. i wsp. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: surgery. *Clin. Nutr.* 2009; 28: 378–386.
- Chute C.G., Greenberg E.R., Baron J. i wsp. Presenting conditions of 1539 population-based lung cancer patients by cell type and stage in New Hampshire and Vermont. *Cancer* 1985; 56: 2107–2111.
- Dewys W.D., Begg C., Lavin P.T. i wsp. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. *Am. J. Med.* 1980; 69: 491–497.
- Dy S.M. Enteral and parenteral nutrition in terminally ill cancer patients: a review of the literature. *Am. J. Hosp. Palliat. Care* 2006; 23: 369–377.
- Gordon J.N., Green S.R., Goggin P.M. Cancer cachexia. *QJM* 2005; 98: 779–788.
- Jarosz J., Kapała A., Kłęk S. i wsp. Konferencja Uzgodnieniowa: problemy żywieniowe w polskiej onkologii. *Postępy Żywienia Klinicznego* 2012; 1: 29–38.
- Lochs H., Allison S.P., Meier R. i wsp. Introductory to the ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Terminology, Definitions and General Topics. *Clin. Nutr.* 2006; 25: 180–186.
- Pertkiewicz M. Standardy żywienia pozajelitowego i dojelitowego. PZWL, Warszawa 2005.
- Slaviero K.A., Read J.A., Clarke S.J. i wsp. Baseline nutritional assessment in advanced cancer patients receiving palliative chemotherapy. *Nutr. Cancer* 2003; 46: 148–157.
- Tisdale M.J. Pathogenesis of cancer cachexia. *J. Support. Oncol.* 2003; 1: 159–168.
- Weimann A., Braga M., Harsanyi L. i wsp. ESPEN (European Society for Parenteral and Enteral Nutrition): ESPEN Guidelines on enteral nutrition: surgery including organ transplantation. *Clin. Nutr.* 2006; 25: 224–244.
- Wigmore S.J., Plester C.E., Richardson R.A. i wsp. Changes in nutritional status associated with unresectable pancreatic cancer. *Br. J. Cancer* 1997; 75: 106–109.
- Yavuzsen T., Davis M.P., Walsh D. i wsp. Systematic review of the treatment of cancer-associated anorexia and weight loss. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 8500–8511.

ZABURZENIA UKŁADU SERCOWO- -NACZYNIOWEGO ZWIĄZANE Z LECZENIEM PRZECIWNOWOTWOROWYM

Maciej Krzakowski

Definicja

Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego (kardiotoksyczność) związane z leczeniem przeciwnowotworowym obejmują stany (przede wszystkim: niewydolność lewej komory serca, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie tętnicze i zaburzenia rytmu serca), które powstają w następstwie stosowania chemioterapii (CTH) i leków ukierunkowanych molekularnie oraz radioterapii (RTH).

Zwiększenie intensywności leczenia przeciwnowotworowego i wprowadzenie nowych leków o działaniu kardiotoksycznym powodują wzrost ryzyka zaburzeń sercowo-naczyniowych u chorych na nowotwory, co wymaga doskonalenia umiejętności określenia sytuacji większego ryzyka oraz wczesnego rozpoznawania i leczenia w ramach współpracy z kardiologami.

Powikłania sercowo-naczyniowe związane z leczeniem przeciwnowotworowym mogą mieć charakter odwracalny lub nieodwracalny. Objawy kardiotoksyczności bardzo rzadko występują w czasie lub wczesnie po zastosowaniu CTH (powikłania wczesne), a przeważnie pojawiają się po dłuższym okresie (powikłania późne — nawet po upływie 10–20 lat).

Najważniejszym powikłaniem jest niewydolność lewokomorowa — stan ten oznacza:

- obniżenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*);
- wystąpienie objawów niewydolności serca;
- współwystępowanie różnego rodzaju zaburzeń rytmu serca.

Obniżenie LVEF — charakterystyczne dla niewydolności lewokomorowej — oznacza spadek o co najmniej 5% do wartości poniżej 55% ze współwystępowaniem objawów lub spadek o co najmniej 10% do wartości poniżej 55% bez towarzyszących objawów.

Częstość występowania

Rzeczywista częstość występowania sercowo-naczyniowych powikłań leczenia przeciwnowotworowego nie jest dokładnie znana — w prospektywnych badaniach klinicznych powi-

kłania te dotyczą nie więcej niż 5% leczonych chorych, co prawdopodobnie nie odpowiada rzeczywistej częstości ze względu na charakterystykę osób doboranych do badań. Podobny stopień zagrożenia kardiotoksycznością przyjmuje się dla RTH.

Patogeneza

Obecnie wyróżnia się 2 typy zaburzeń związanych z leczeniem — typ I polega na uszkodzeniu mięśnia sercowego w związku z powstawaniem wolnych rodników i mechanizmem tak zwanego stresu oksydacyjnego (najczęściej obserwowany jest w następstwie stosowania antracyklin); typ II wiąże się z zaburzeniami czynnościowymi mięśnia sercowego w następstwie blokowania szlaku HER2 (najczęściej obserwowany jest po zastosowaniu trastuzumabu). Zaburzenia typu I zależą od wysokości pojedynczej i ogólnej dawki leku (tzw. charakter kumulacyjny), natomiast podobnej zależności nie obserwuje się w nieprawidłowościach typu II. Ryzyko powstania utrwalonej niewydolności serca i późnych następstw jest znacznie większe w przypadku zaburzeń typu I. Ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych typu I jest — poza wielkością dawki leku odpowiedzialnego za powstanie zaburzeń — większe u chorych otrzymujących jednocześnie inne leki kardiotoksyczne, wcześniej napromienianych w okolicy serca lub otrzymujących leki z grupy antracyklin oraz u kobiet i osób w starszym wieku.

Lekami najczęściej odpowiedzialnymi za powstanie kardiotoksyczności typu I są antracykliny (ze względu na częstość stosowania przede wszystkim doksorubicyna), leki alkilujące (z podobnych przyczyn głównie cyklofosfamid i ifosfamid) oraz inhibitory polimeryzacji układu mikrotubularnego (paklitaksel i docetaksel). Powikłania typu II występują zwykle w związku ze stosowaniem przeciwciał monoklonalnych — anty-HER2 (trastuzumab) i anty-VEGF (bewacyzumab) — oraz, rzadziej, po leczeniu drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych — anty-HER1 i HER2 (lapatynib) i anty-VEGFR (sunitynib, sorafenib i inne).

Sercowo-naczyniowe powikłania RTH są związane z popromiennym zapaleniem śródbrzońka naczyń wieńcowych (przedwczesna miażdżycza i choroba niedokrwienna, przede wszystkim przedniej tętnicy zstępującej po stronie lewej oraz prawej tętnicy wieńcowej), ostrym zapaleniem osierdzia lub zapaleniem mięśnia sercowego (rzadziej — zaburzenia czynności zastawek serca). Ryzyko uszkodzenia serca w następstwie napromieniania klatki piersiowej (szczególnie lewej połowy) zwiększają:

- stosowanie dawki łącznej powyżej 30–35 Gy;
- stosowanie dawki frakcyjnej powyżej 2 Gy;
- objęcie napromienianiem okolicy serca;
- młodszy wiek chorych;
- dłuższy czas od zakończenia napromieniania;
- zastosowanie leków o działaniu kardiotoksycznym (np. CTH);
- współwystępowanie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i innych chorób metabolicznych;
- palenie tytoniu.

Diagnostyka

Podstawą postępowania w odniesieniu do powikłań sercowo-naczyniowych jest zapobieganie i wczesne wykrywanie. U wszystkich chorych kwalifikowanych do CTH należy przed podjęciem ostatecznej decyzji o leczeniu przeprowadzić staranną ocenę kliniczną (badanie podmiotowe i przedmiotowe oraz badania dodatkowe) w celu określenia czynników ryzyka

(w tym współwystępowania choroby wieńcowej i nadciśnienia tętniczego). Ważne jest uzyskanie informacji na temat wcześniejszego stosowania antracyklin (dawki kumulacyjne najczęściej stosowanych leków: dokсорubicyna — 550 mg/m² lub 450 mg/m² w przypadku napromieniania lewej połowy klatki piersiowej, epirubicyna — 720 mg/m² i mitoksantron — 140 mg/m²).

Przed rozpoczęciem leczenia przeciwnowotworowego o potencjalnym działaniu kardiotoksycznym u części chorych (w tym u osób z czynnikami ryzyka wystąpienia uszkodzenia serca) konieczne jest przeprowadzenie strukturalnej i funkcjonalnej oceny serca za pomocą badania echokardiograficznego (w tym, określenie LVEF). Inne badania — scyntygrafia, badanie magnetycznego rezonansu (MR) lub próba wysiłkowa — mają w praktyce klinicznej znaczenie uzupełniające i mogą być wykorzystywane w przypadkach wątpliwości odnośnie do wyniku echokardiografii lub indywidualnych wskazań. Niezbędne jest również badanie elektrokardiograficzne (przede wszystkim umożliwia ono ocenę czasu QT).

Konieczne jest wykonanie pomiaru ciśnienia tętniczego oraz badań stanu gospodarki lipidowej i węglowodanowej — w przypadku nieprawidłowości należy zastosować odpowiednie postępowanie. Chorzy powinni być poinformowani o konieczności zaprzestania palenia tytoniu oraz potrzebie zachowania aktywności fizycznej.

Wartość wstępnego badania stężeń biomarkerów niewydolności serca (peptydów natriuretycznych i troponiny) nie została dotychczas określona, co odnosi się również do monitorowania chorych w czasie terapii.

Monitorowanie w czasie leczenia (CTH lub leki ukierunkowane molekularnie oraz RTH) powinno polegać na wykonywaniu okresowej oceny echokardiograficznej. W przypadku stosowania antracyklin i trastuzumabu schemat badań zależy od założenia leczenia i przewiduje wykonywanie oceny LVEF:

- wyjściowo, co 3 miesiące podczas leczenia oraz bezpośrednio po jego zakończeniu i po upływie okresu 6-miesięcznego — leczenie adiuwantowe;
- wyjściowo i w zależności od wskazań klinicznych — leczenie paliatywne.

W każdym przypadku obniżenia wartości LVEF, niezależnie od obecności objawów, konieczna jest konsultacja kardiologa. Bezobjawowe obniżenie wartości LVEF do 50% nie wymaga przerwania leczenia przeciwnowotworowego, ale — w porozumieniu z kardiologiem — należy rozważyć zastosowanie odpowiedniego postępowania farmakologicznego. W przypadkach większego obniżenia LVEF bez objawów oraz — szczególnie — w sytuacji wystąpienia objawów niewydolności serca należy przerwać leczenie przeciwnowotworowe.

Przeciwdziałanie popromiennemu uszkodzeniu serca obejmuje przede wszystkim wykorzystanie nowoczesnych metod napromieniania oraz wieloletnie monitorowanie (elektrokardiografia i echokardiografia) chorych po zakończeniu RTH.

Leczenie

Profilaktyczne stosowanie β -adrenolityków i inhibitorów konwertazy angiotensyny nie jest uzasadnione, natomiast w przypadkach stwierdzenia współwystępujących chorób układu sercowo-naczyniowego powinny być zastosowane leki odpowiednie do sytuacji.

Ważnym elementem działań zapobiegawczych jest — w przypadku stwierdzenia obecności czynników ryzyka — rozważenie schematu CTH bez zastosowania leków o potencjalnym niekorzystnym wpływie na układ sercowo-naczyniowy. W niektórych nowotworach i w pew-

nych sytuacjach klinicznych możliwe jest rozważenie zastosowania doksorubicyny w postaci liposomalnej.

Stosowanie deksrazoksanu w celu zapobiegania powikłaniom sercowo-naczyniowym nie jest zalecane.

Leczenie niewydolności lewokomorowej zależy od obecności i nasilenia objawów — w przypadku niewielkich objawów związanych ze stosowaniem trastuzumabu możliwa jest jedynie obserwacja po odstawieniu wymienionego leku, natomiast u chorych z wyraźnymi objawami — niezależnie od rodzaju leczenia przeciwnowotworowego odpowiedzialnego za wystąpienia powikłania, które powinno być przerwane — należy wdrożyć odpowiednie postępowanie (β -adrenolityki i inhibitory konwertazy angiotensyny).

Inne sytuacje

Postępowanie w przypadku nadciśnienia tętniczego w związku z leczeniem antyangiogennym jest przedmiotem kontrowersji. Przyjmuje się, że wystąpienie wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, odpowiednio, powyżej 160 mm Hg i 100 mm Hg jest przeciwwskazaniem do rozpoczynania leczenia antyangiogennego, a w przypadku gdy sytuacja taka ma miejsce w czasie stosowania wymienionych leków, uzasadnione jest przerwanie leczenia i wdrożenie odpowiedniego postępowania hipotensyjnego (po uzyskaniu normalizacji ciśnienia tętniczego możliwe jest ponowne zastosowanie leczenia antyangiogennego).

Chorych z klinicznie istotnymi zaburzeniami rytmu w wywiadzie powinno się ostrożnie kwalifikować do CTH z zastosowaniem leków, które mogą prowadzić do wydłużenia odcinka QT. W przypadkach, gdy korzyści z ewentualnego leczenia przeciwnowotworowego są bardzo istotne, należy monitorować jego przebieg, zwracając uwagę na wspomniany wskaźnik ryzyka zaburzeń rytmu serca.

Leczenie popromiennego uszkodzenia serca powinno być prowadzone pod kontrolą kardiologa, zgodnie z zasadami odpowiednimi dla rodzaju powikłania.

Zalecane piśmiennictwo

- Curigliano G., Cardinal D., Suter T. i wsp. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2012; 23 (supl. 7): 155–166.
- Ewer M.S., Lippman S.M. Type II chemotherapy-related cardiac dysfunction: time to recognize a new entity. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2900–2902.
- Geisberg C.A., Sawyer D.B. Mechanisms of anthracycline cardiotoxicity and strategies to decrease cardiac damage. *Curr. Hypertens. Rep.* 2010; 12: 404–410.
- Schultz-Hector S., Trott K.R. radiation-induced cardiovascular diseases: is the epidemiologic evidence compatible with the radiobiologic data? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 67: 10–18.
- Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management. *Eur. Heart J.* 2012; doi: 10.1093/eurheartj/ehs181.
- Szmit S. Powikłania sercowo-naczyniowe leków onkologicznych w raku piersi. W: Opolski G., Krzakowski M. (red.). Postępowanie w powikłaniach sercowo-naczyniowych. *Medical Education*, Warszawa 2010: 73–128.

