

A daganatos betegek racionális antiemetikus terápiája

Telekes András dr., Horváth Zsolt dr.
Országos Onkológiai Intézet, Budapest

A szerzők összefoglalják a hányáscsillapítás kórélettanát, etiológiáját, a diagnosztika és a terápia kérdéseit. Hangsúlyozzák, hogy a racionális gyógyszerválasztás alapja az etiológia ismerete. A gyógyszert a hányás, hányinger indukciójában résztvevő idegpályák neurotranszmittereinek ismeretében kell megválasztani, ez teszi lehetővé a különféle hatásmechanizmusú antiemetikumok racionális kombinációját is. Ismertetik a citosztatikumok emetikus hatását, ami alapvetően különbözik a betegség által okozott hányástól. Kiemelik az anamnézis fontosságát a terápiás döntések meghozatalában. Felhívják a figyelmet az antiemetikus terápia hatékonyságát befolyásoló faktorokra. Vezérfonalat adnak az etiológia függvényében megválasztott antiemetikus terápiához, röviden ismertetik a leggyakrabban használt antiemetikumokat, végül egyes specifikus esetekben (pl. irradiáció, opioidok által indukált hányás) alkalmazható kezeléseket ismertetik.

A tüneti terápia az utóbbi idők egyik leggyorsabban változó területe. A változás ebben az esetben fejlődést jelent. A fejlődést az új gyógyszerek piacra kerülése tette lehetővé, ami megalapozta a racionális farmakoterápiát. A daganatos betegek esetén a hányás/hányinger (HH) kezelésében áttörést jelentett a szerotonin receptor felismerése és a különböző altípusok klónozása. Az 5-HT₃ receptor antagonisták igazi áttörést jelentettek a citosztatikumok okozta HH terápiájában, enyhítették az emetogén kezeléseknél ezt a kellemetlen, sok esetben súlyos mellékhatását. Daganatos betegek esetén a HH kiváltó oka többféle lehet, így az alkalmazandó gyógyszereket is ennek megfelelően kell megválasztani. A HH gyakori panasz a daganatos betegek közt. Egy vizsgálat szerint az előrehaladott állapotú daganatos betegek 63%-ánál fordult elő HH életük utolsó 2 hónapjában. Az adatok arra utalnak, hogy a HH gyakoribb a nőknél és fiatal felnőtteknél, ill. gyomor- és emlőrákban.

Definíció

A hányinger kellemetlen tünet, amely, nevének megfelelően, a bármelyik pillanatban bekövetkező hányás „fenyegető” érzete mellett egyéb autonóm tünetekkel társulhat, mint például sápadtság, hideg verejtékezés, fokozott nyál-elválasztás, tachycardia, hasmenés. A hányinger rendszerint a torok hátsó részére, ill. a gyomor felső harmadára lokalizálódó hullámszerűen érkező kellemetlen érzet.

Az öklendezés a rekesz és a hasizmok (rendszerint hányingerhez társuló) periodikus, erőteljes összehúzódása, amely a gyomortartalom nyelőcsőbe jutását eredményez(het) és gyakran hányáshoz vezet.

Hányás a gyomortartalom szájon át történő hirtelen, erőteljes kiürülése. A hányás többnyire, de nem szükségszerűen hányingerrel társul.

Anticipatoros hányásról akkor beszélünk, ha a hányás a kemoterápia megkezdése előtt jelentkezik. Ez egy kondicionált „Pavlov-féle” reflex. Kialakulását nagyban elősegíti egy erősen emetogén stimulus, amihez elégtelen hányáscsillapítás társul (pl. előzetes kemoterápia). Kezelése elsősorban magatartásterápiával és benzodiazepinnel történik.

Kórélettan

A hányás komplex reflexes folyamat, amely magába foglalja a gyomor-bél rendszer, a rekeszizom, ill. a hasizmok koordinált működését. A reflexmechanizmust kiváltó különféle ingermechanizmusok eltérő módokon hatnak. A hányinger vegetatív stimuláció eredménye, a hányás, ill. öklendezés szomatikus idegek által „vezényelt” folyamat. A caudio-craniális (azaz retrográd irányú) perisztaltikához a gyomor, valamint a pylorus és az alsó nyelőcső záróizmának atóniája szükséges. A gyomortartalom ellenirányú mozgását a légzési segédizmok, elsősorban a hasizmok erőteljes összehúzódása teszi lehetővé.

Az area postrema a negyedik agykamra alján helyezkedik el, és magába foglalja az úgynevezett kemoreceptor trigger zónát (CTZ), ami jelen ismereteink szerint egy funkcionális egységnek tekinthető. Az area postrema érdekessége, hogy a vér-agy gát külső oldalán helyezkedik el, azaz a szisztémás keringésbe jutott bármely anyag szabadon eljut erre a területre. Az area postrema ugyancsak szabadon érintkezik a liquorral. A CTZ-ben elhelyezkedő dopamin receptorokat a keringő emetogén anyagok stimulálják. Ilyenek például az urea, kalcium ionok, digoxin, kemoterápiás szerek, vagy morfin. Az area postrema területére a vestibuláris apparátusból, ill. a vagusból is érkezik ingerület.

Általánosan elfogadott az úgynevezett hányásközpont létezése (1949-ben írták le), ami az afferens ingerek által stimulálva koordinálja a hányás fiziológiás mechanizmusát, gátolva a légzést addig, amíg a légzési segédizmok a „hányás szolgálatában állnak”. A hányásközpont több helyről kapja afferenciáját, mint a hányásban résztvevő idegpályák végső állomása.

A kemoterápia indukálta hányás/hányinger mechanizmusban résztvevő neurotranszmittereket még nem azonosították egyértelműen. Jelenlegi ismeretek szerint ebben a dopaminerg, kolinerg, H₁ és H₂ hisztaminerg, opioid, sze-

1. táblázat: A hányás/hányinger következményei

Metabolikus	Metabolikus alkalózis és hipokalémia Dehidráció Urémia/hiperkalcémia fokozódása Malnutrició/súlyvesztés
Fizikai	Kimerültség/gyengeség Bordatörés Aspirációs pneumónia
Pszichés	Depresszió/gyötörődés Tűrelmetlenség/ingerlékenység
Terápia befolyásoló	Gyógyszerek nem szívódnak fel Orális gyógyszerek leállítás Kemoterápia/sugárterápia leállítása Orvosi utasítások be nem tartása

rotonin (5-hidroxytriptamin, 5-HT) receptorok egyaránt részt vesznek. Különösen jelentős az 5-HT₃ receptor szerepe, mivel ezen receptor antagonistái rendkívül hatékonyak bizonyultak a ciszplatina indukálta hányás kivédésében. Az 5-HT₃ receptor antagonisták hatáshelyének magyarázatára két hipotézis van. Allatkísérletek szerint a vagus afferens rostok antiemetikus hatásukat a bél falban fejtik ki mivel a citosztatikumok a felső gastrointestinalis mucosa enterokromaffin sejtjeiben szerotonin felszabadulást eredményeznek. A másik hipotézis szerint az 5-HT₃ receptor antagonisták centrálisan hatnak az area postrema területén lévő 5-HT₃ receptorokhoz kötődve. Ténylegesen az agyban ezen a területen a legnagyobb a szerotonin receptorok denzitása. A két elmélet nem zárja ki egymást. Az erőteljes hányásnak/hányingernek súlyos következményei lehetnek. Ezeket mutatja az 1. táblázat.

Etiológia

A hányás/hányinger okának kiderítése azért fontos, mert a terápiát alapvetően befolyásolja.

Daganatos beteg esetén a tünetek mind a betegség, mind a terápia, mind a daganattól és terápiától független okok miatt kialakulhat, ill. ezek bármely kombinációja állhat a háttérben.

Az etiológiát tekintve a HH háttérben négy alapvetően eltérő okot lehet megkülönböztetni.

A különböző csoportokba sorolt okok eltérő ingereket generálnak, amelyek más idegpályák által közvetítve jutnak el a hányásközpontba. Az adott idegpályára specifikus antiemetikum kiválasztása képes gátolni az adott idegpályát és így megakadályozni/csillapítani a HH-t. A HH okait, az érintett idegpályákat és neurotranszmittereket az 1. ábra mutatja.

A neurotranszmitterek kémiai anyagok, amelyek specifikus receptorokhoz kötődve az idegpályán haladó stimulusok átvitelét segítik elő az idegek közt. A HH kialakulásában szerepet játszó neurotranszmitterek (és receptoraik) a következők: hisztamin (H₁-receptor), dopamin (D₂-recep-

tor), acetilkolin (muscarin típusú kolinerg receptor) és szerotonin (5-HT₃ receptor). Az antiemetikumok blokkolják, vagy antagonizálják a neurotranszmitterek hatását, amelyek felerősítik, vagy kiváltják a hányásközpont felé haladó ingert.

A HH viscerális oka

Ilyenkor a HH háttérben zsigeri disztenzió, irritáció, vagy obstrukció áll. A nyálkahártyát irritáló anyagok gyomorba jutása, a hepatomegália következtében kialakult májtok feszülés vagy májgyulladás, a bélelzáródás, vagy lelassult tranzit, az epeúti betegségek, az urogenitális betegségek, a székrekedés, felső légúti gyulladás/fertőzés, vagy radioterápia által okozott HH tartozik például ebbe a csoportba. A zsigerekből a vagus, ill. a splanchnikus idegek közvetítik az ingert a hányásközpontba.

A HH kémiai oka

Ha a CTZ kémiai abnormalitást „észlel” a vérben és/vagy a cerebro-spinális folyadékban, azonnal aktiválja a hányásközpontot. Ennek a mechanizmusnak pl. hiperkalcémia, urémia, májelégtelenség, hiponatrémia, kemoterápia, egyéb gyógyszerek (mint az opioidok, digoxin, ösztrogén, antibiotikumok) és szepszis állhat a háttérben.

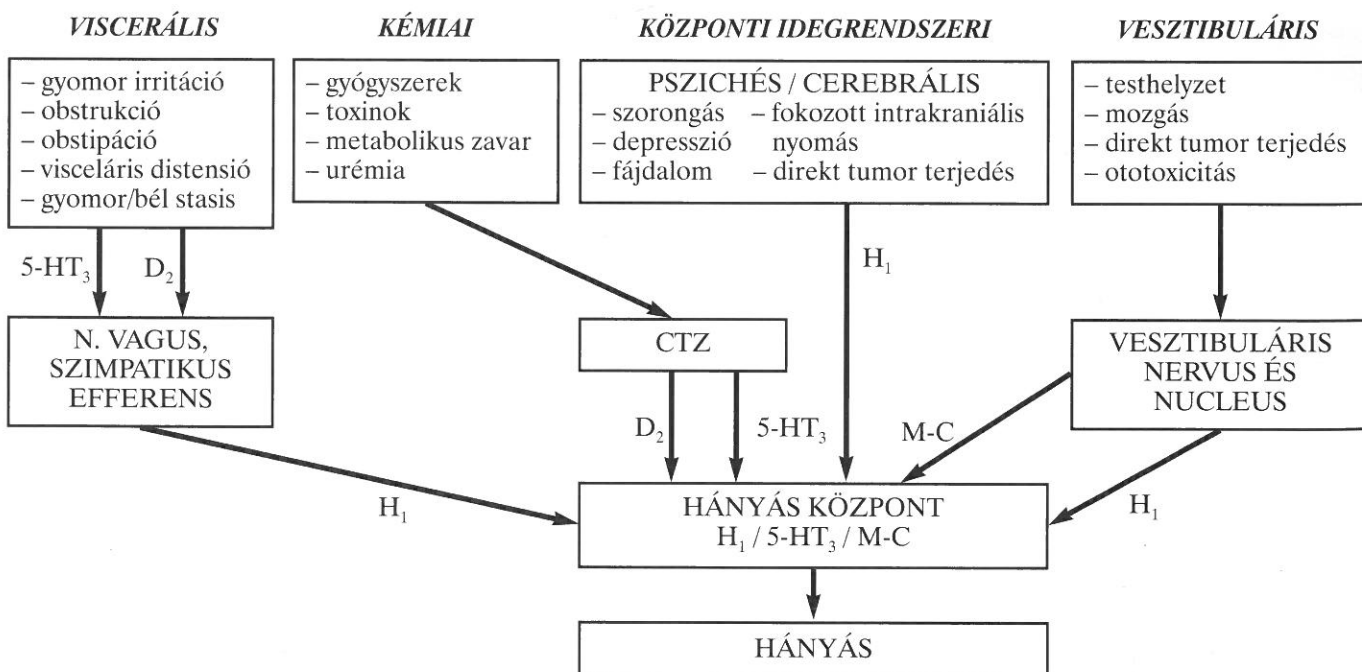
A HH központi idegrendszeri oka

A centrális idegrendszer által okozott HH-t két csoportra lehet osztani: pszichés és cerebrális csoportra. Az első csoportba sorolható például a fájdalom, szorongás, félelem, szaglás/ízlelés által kiváltott HH. Cerebrális ok lehet a fokozott intracranialis nyomás, vagy a primer/metasztatikus tumor direkt hatása az agyra. A központi idegrendszeri okok direkt módon tevődnek át a hányásközpontba és aktiválják azt.

A HH vestibuláris oka

A HH ingert a mozgás, vagy testhelyzet váltja ki, ami a vestibuláris apparátust ingerli, ez direkt módon stimulálja a hányásközpontot. Ide tartoznak például a repülő és hajó

1. ábra: A hányinger/hányás okai, az érintett idegpályák és neurotranszmitterek (H₁ hisztamin, D₂ dopamin, 5-HT₃ szerotonin, M-C muszkarinszerű kolinerg)



utazás során észlelt, az ototoxikus gyógyszerek által kiváltott, vagy közvetlenül a vestibuláris apparátust érintő daganatok (pl. acusticus neurinoma) által okozott HH.

A HH okainak megállapítása

A megfelelő hányáscsillapításhoz részletes anamnézis felvétel szükséges. Fontos, hogy tudjuk az onkológiai diagnózist és a daganat szövettani típusát. Egyes daganattípusoknál (emlő, bronchus, myeloma) relatíve gyakran fordul elő hiperkalcémia, így folyamatos HH esetén ilyenkor ezt ki kell zárni. Az előzetes kezelések (pl. hasi besugárzás, kemoterápia műtét) ismerete segítséget adhat a HH okainak felderítésében. A beteg által szedett gyógyszerek ismerete alapvetően fontos. A HH időbeli előfordulása, esetleges eseményekhez kötött volta, a velejáró tünetek a megfelelő diagnózis irányába mutathatnak. Például nagy volumenű hányás gyomor-stasisra, vagy obstrukciós eredetű, ún. „túlfolyásos” hányásra jellemző, amit gyógyszerek és betegség egyaránt okozhat. HH-hoz társuló kábaság, zavartság hiperkalcémiára hívhatja fel a figyelmet. A fizikális vizsgálatnak ki kell terjednie a száj-garat, a has, ill. az idegrendszer vizsgálatára. Ha ileus gyanúja felmerül, natív hasi röntgen szükséges. A laborvizsgálatok között a kreatinin, a karbamid nitrogén, az elektrolitok (Ca, Na, K) szerepelnie kell. Terminális állapotú beteg esetében empirikus hányáscsillapítást kell kezdeni.

A sugárkezelés a HH fontos oka lehet, különösen, ha egésztest besugárzás (csontvelő transzplantáció esetén) történik, vagy felső-hasi területet érint a kezelés. A sebészeti beavatkozások, ill. az ezzel járó aneszteziológiai beavatkozások ugyancsak HH okai lehetnek. Nemcsak a kemoterápia, de a fájdalomcsillapítás, különösen a major analgetikumok alkalmazása is emetogén lehet, ami az adekvát fájdalomcsillapítás elérését nehezítheti. Daganatos beteg esetén a hiperkalcémiát, a koponyaűri nyomásfokozódást, az ileust, urémiát, ill. májattétet mindig ki kell zárni tartós HH esetén. Addison-kór, diabéteszes ketoacidózis, pancreatitis, hepatitis a daganatos betegségtől függetlenül is állhat a HH hátterében.

Külön meg kell említeni, a citosztatikumok szerepét a HH kialakulásában. Ezek a gyógyszerek nagymértékben eltérő hányás/hányingerkeltő potenciállal rendelkeznek. A citosztatikumok hányás/hányingerkeltő aktivitását az 2. táblázat tartalmazza.

A daganatos betegek számára a kezelés okozta HH az egyik legkellemetlenebb mellékhatás, ami esetenként a további kezelés visszautasításához vezet, még potenciálisan gyógyítható daganatok esetén is. A HH rontja a beteg pszichoszociális helyzetét, a táplálkozási egyensúlyt és az életminőséget.

A kezelés lehetőségei és azt befolyásoló faktorok

Az elmúlt évtizedben jelentősen fejlődött a kemoterápia indukálta HH kezelése. Az akut (0,5-3 órán belül), késői (24 órán túl kezdődik, 6-7 napig is elhúzódhat) és anticipátoros hányás, ill. ezek neurofarmakológiai hátterének felismerése új, nagyhatású gyógyszerek kifejlesztéséhez vezetett, ami jelentősen javította a terápia lehetőségeit. Az antiemetikumok kombinációja tovább fokozza a választható lehetőségeket. Mindezen fejlődés ellenére a kemoterápia indukálta HH kezelése távolról sem tekinthető megoldottnak, a betegek egy részénél a jelenlegi lehetőségek mellett sem jól kontrollálható a HH.

A jelenlegi fejlődést a ciszplatin terápiás alkalmazása indí-

2. táblázat: A kemoterápiás szerek hányás/hányingerkeltő potenciálja. (A megadott értékek empirikus klinikai megfigyeléseken és nem összehasonlító vizsgálatokon alapulnak.)

>90%	Carmustin (>250 mg/m ²) Ciszplatin (>50 mg/m ²) Cyclophosphamid (>1500 mg/m ²) Dacarbazin Meclorethamin Streptozocin
60-90%	Carboplatin Carmustin (≤250 mg/m ²) Ciszplatin (50 mg/m ²) Cyclophosphamid (>750-1500 mg/m ²) Citarabin (>1 g/m ²) Doxorubicin (>60 mg/m ²) Metotrexat (>1000 mg/m ²) Procabazin (po.)
30-60%	Cyclophosphamid (≤750 mg/m ²) Cyclophosphamid (po.) Doxorubicin (20-60 mg/m ²) Epirubicin (≤90 mg/m ²) Hexamethylmelamin (po.) Idarubicin Ifosfamid Metotrexat (250-1000 mg/m ²) Mitoxantron (<15 mg/m ²)
10-30%	Docetaxel Etoposide 5-Fluorouracil (>1000 mg/m ²) Gemcitabin Metotrexat (>50-250 mg/m ²) Mitomycin Paclitaxel
<10%	Bleomycin Busulfan Chlorambucil (po.) 2-Chlorodeoxyadenosine Fludarabin Hydroxyurea Metotrexat (≤50 mg/m ²) L-Phenylalanin mustár (po.) 6-Thioguanin (po.) Vinblastin Vincristin Vinorelbin

totta meg, mivel ez a szer rendkívül hatékonyan bizonyult, azonban a súlyos mértékű HH leszüktette alkalmazásának lehetőségét. Végül a ciszplatin emetogén hatásának csökkentésére indított kutatások vezettek a jelenleg leghatékonyabb antiemetikumok, a „setronok” kifejlesztéséhez. Ezek a gyakorlatilag 100%-ban súlyosan emetogén ciszplatin esetén 40-60%-ban komplett védelmet jelentenek a HH ellen.

A 3. táblázat mutatja be az antiemetikus terápia hatékonyságát befolyásoló faktorokat.

A nem valószínűleg az egyik legfontosabb faktor. Kontrollált klinikai vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy a nők többet hányanak, hosszabb ideig tartó és erősebb hányingert éreznek a kemoterápiától, mint a férfiak. Multifaktoriális analízisek azt mutatják, hogy a nem befolyásolja a HH-t az antiemetikus terápiától, a primer tumor lokali-

3. táblázat: Az antiemetikus terápia hatékonyságát befolyásoló faktorok

Kemoterápia függő faktorok

Alkalmazott gyógyszer kombináció
Alkalmazott kezelés dózisa és sémája
Alkalmazott kezelés beadásának módja

Betegtől függő faktorok

Nem
Életkor
Előző kemoterápiás kezelések
Étilizmus az anamnézisben
A kezelés körülményei
Súlyos hányinger terhesség alatt
Kinetózis

Az antiemetikus terápiától függő faktorok

Alkalmazott gyógyszerek típusa, kombinációja
Alkalmazott kezelés dózisa és sémája
Alkalmazott kezelés beadásának módja
A kezelés toxicitása

zációjától, és egyéb betegtől függő faktoroktól függetlenül. Az életkor egy másik fontos faktor a hányás/hányinger kockázata szempontjából. Idős betegek (>65 év) esetén a hányás/hányinger kontrolja általában sikeresebb, mint fiatalabb betegek esetén. Az antiemetikus terápia toxicitása ugyancsak függ az életkortól. A metoclopramid esetén 500 beteg vizsgálata azt mutatta, hogy extrapiramidális tünetek fiatal betegeken gyakrabban alakulnak ki, nevezetesen 30 évnél idősebb betegeknél ez 2% volt, míg ennél fiatalabbak esetén 27%.

Az előzetes kezelések során észlelt rosszul csillapítható hányás/hányinger a további próbálkozások sikertelenségét vetíti előre. Korábban jelentős mennyiségű alkoholt fogyasztók rendszerint sokkal kevésbé éreznek hányingert, mint a nem alkoholizáló betegek. Az anamnézisben erős hányingerral járó állapotok fokozzák az esélyét annak, hogy a beteg a kemoterápia esetén súlyosabb hányást/hányingert él át.

A terápia megválasztása etiológia szerint

Az alkalmazandó gyógyszerek megfelelő kiválasztása az etiológia függvénye. A terápia megválasztását a kiváltó okoknak megfelelően ismertetjük.

Viscerális etiológiájú HH kezelése

Ebben a csoportban számos olyan ok lehet, amit ha diagnosztizálunk specifikus kezelést választhatunk. Ilyen okok például a nyelőcső obstrukcióra adott sugárkezelés, vagy herpeszstomatitis miatt adott antivirális szer.

Ha a HH hátterében gyomor-bél stasis áll, prokinetikus gyógyszert kell választani. Ezek antidopaminerg hatásúak is egyben, így a CTZ-ra is hatnak, ami a kémiai eredetű HH csillapításában is fontos. Metoclopramid (Cerucal, Paspertin) iv. és po. adható, míg a domperidon (Motilium) csak orálisan elérhető. A metoclopramid extrapiramidális tüneteket okozhat, a domperidonnak ilyen hatása nincs.

A viscerális eredetű HH stimulusz továbbításában a szerotonin neurotranszmitter is szerepet játszik. A szerotonin aktiválja a vagust és a splanchnikus idegeket, amelyek a hányásközpontot aktiválják. Ennek ellenére az antiszerotoni-

nok szerepe ebben az esetben nem tisztázott. A vagus pálya acetilkolin és hisztamin által mediált. Mivel az antikolinerg gyógyszerek mellékhatásai kifejezettek, ezért anti-hisztaminokat célszerű kombinálni a prokinetikus gyógyszerrel, ha az utóbbira a HH nem jól reagált.

Ileus gyakori oka a HH-nek a terminális állapotú dagadtos betegek esetén. Azon betegek esetén, akiknél a sebészeti beavatkozás nem jön szóba, többnyire hidrálás és nasogastrikus szondán történő leszívás a teendő. Háziorvos számára ilyen esetekben, alternatívaként, subcutan adott gyógyszeres kezelés választható. A betegnek fájdalomcsillapítót (morfin), antiemetikumot, nevezetesen, antihisztamin (cyclizine, 100-150 mg naponta) és/vagy antidopaminerg szert (haloperidol, 2-10 mg naponta) és antispazmolitikus, szekréció gátló és szedatív hatású scopolamint (1,2-2,4 mg naponta) kell adni. Mivel Magyarországon a cyclizine nem elérhető, clemastinnal (Tavegyl, 2 mg naponta kétszer) helyettesíthető. Inkomplett ileus esetén prokinetikus gyógyszer (pl. metoclopramid 60-240 mg (!) naponta) hatékony lehet. Amennyiben a fenti kezelés nem kellően hatékony octreotid (Sandostatin) adása mérlegelendő.

Kémiai etiológiájú HH kezelése

A CTZ-ban található legfontosabb neurotranszmitter a dopamin. Következésképpen az antidopaminerg gyógyszerek választandók elsődlegesen. Ide tartoznak a phenotiazinok (chlorpromazin [Hibernal], methotrimeprazin [Tisericin, Levomepromazin] és prochlorperazin [Stemetil]), a butyrophenonok (haloperidol [Haloperidol], droperidol [Droperidol]) és a prokinetikus szerek (metoclopramid [Cerucal, Paspertin], domperidon [Motilium]). Az antidopaminerg gyógyszerek mellékhatásai közé tartoznak az extrapiramidális tünetek (dystoniás reakció, parkinsonizmus) hipotenzio és szedáció. A phenotiazinoknak fokozott a szedatív és hipotenzív, ill. csökkent az extrapiramidális hatása az antidopaminerg gyógyszerekhez viszonyítva. A butyrophenonok vonatkozásában éppen fordított a helyzet, azaz fokozott az extrapiramidális és csökkent a szedatív/hipotenzív hatásuk az antidopaminergekhez viszonyítva. A csoporton belül a haloperidol sokkal kevésbé szedatív, mint a droperidol. A prokinetikus szereket akkor célszerű választani, ha a HH hátterében a kémiai eredeten kívül gastrointestinális okok (pl. gyomorparezis, bélobstrukció, stasis) is állnak.

Az 5-HT₃ receptor antagonisták (ondansetron [Zofran, Emetron], tropisetron [Navoban], granisetron [Kytril]) az elsődlegesen választandó szerek a kemoterápia indukálta HH kezelésére. Ezek a gyógyszerek rendkívül hatékonyak az akut hányás megelőzésére/csillapítására. Az elhúzódó posztkemoterápiás HH csillapításában azonban nem hatékonyabbak, mint a prokinetikus szerek. Az 5-HT₃ receptor antagonistákat mindig a kemoterápia előtt kell adni kb. 30 perccel. A már kialakult akut hányásban hatékonyságuk csökken a preventív adáshoz képest.

Előrehaladott állapotú (kemoterápiában már nem részesülő), vagy terminális állapotú betegek tüneti terápiájában ezen szerek hatékonysága még nem ismert, ebben az indikációban jelenleg nem ajánlottak.

A hiperkalcémia következtében kialakuló HH speciális kezelést igényel. A hiperkalcémia konfúzióval és dehidrációval jár a HH-en kívül. Kezelése a hidráció, bisphosphonat (pamidronat [Aredia], clodronat [Lodronat, Bonefos] iv.) és/vagy kalcitonin (Calco, Calsynar, Miacalcic) adásából áll. A fel nem ismert hiperkalcémia a betegre nézve fatális lehet. Diagnózisát nehezíti, hogy a betegség előrehaladott állapota hasonló tüneteket okoz!

Központi idegrendszeri etiológiájú HH kezelése

A pszichés eredetű HH-t az etiológiának (pl. szorongás, depresszió) megfelelő gyógyszerrel és antiemetikum kombinációjával kell kezelni. Szorongás esetén leginkább használt nyugtató a lorazepam (0,5-2 mg po. 8 óránként). A lorazepam Magyarországon nem elérhető, diazepammal (5-15 mg po. naponta háromszor) helyettesíthető. Ugyancsak alkalmazhatók a phenotiazinok, amelyeknek szedatív, nyugtató és antiemetikus hatásuk is van. A methotriperazin (Tisercin, Levomepromazin) nyugtató, szedatív, antiemetikus hatáson túl fájdalomcsillapító hatással is rendelkezik. Az amitriptylin (Téperin) antikolinerg, antihisztamin és gyenge antidopaminerg hatású. Azokban az esetekben amikor depresszió, vagy neuropátiás fájdalom miatt kapja a beteg egyúttal antiemetikus hatást is biztosít. Elsődlegesen hányáscsillapítóként azonban nem használatos. Az anticipátoros HH kezelése elsősorban magatartásterápiával és benzodiazepinnel történik.

A cerebrális eredetű HH kezelése speciális probléma. Prodromális tünetekkel nem járó HH fokozott intracranialis nyomásra jellemző. Ilyen esetekben a betegnek szteroidot (pl. oradexon 8-16 mg) kell adni és ezt kiegészíteni iv./po. glicerinnel vagy iv. mannittal.

Vestibuláris etiológiájú HH kezelése

A vestibuláris rendszerben hisztamin és acetilkolin receptorok vannak. Ezért antikolinerg mellékhatással rendelkező antihisztamin a választandó gyógyszer. A leginkább használt antihisztaminok a cyclizin (Magyarországon nem elérhető) és a dymenhydrinat (Daedalon). A cyclizin kevésbé szedatív és sc. is adható. Az antikolinerg gyógyszerek is próbálhatók. A leggyakrabban használt antikolinerg gyógyszer a scopolamin (Solvasthmin) po./sc. (parenterális scopolamin Magyarországon nem elérhető). Az antikolinerg mellékhatásai a szédáció, száraz száj, obstipáció, konfúzió, fokozott szembelnyomás és vizelet retenció!

A kezelés általános és speciális szempontjai

Ha az antiemetikus terápiát (4. táblázat) az okoknak (és a stimulus továbbításában résztvevő idegpályának/neurotranszmitternek) megfelelően választjuk ki, akkor a kezelés hatékonysága maximálisra fokozható minimális mellékhatások mellett. Minél inkább aspecifikus gyógyszert választunk, annál kisebb lesz a hatás és nagyobb a mellékhatás. A gyógyszereket a legkisebb hatékony dózisban kell alkalmazni. Praktikus okokból (minél gyorsabban elért hatás) közepes/nagy dózissal kezdünk, és mellékhatások esetén visszafelé titráljuk a dózist! A kezdő dózis megválasztásakor figyelembe kell venni a beteg esetlegesen beszűkült metabolikus kapacitását és az együtt adott gyógyszereket is. A jelenlegi antiemetikus arsenálban nincs minden esetben optimálisan használható antiemetikum.

Az antiemetikumok esetén a dózis-hatás görbe lineáris, ezért az adott gyógyszer dózisának megemlése sok esetben megfelelő hatást biztosít. Mellékhatások kialakulásában a beteg állapotának változása (a cachexia kialakulása, metabolikus funkciók romlása) szerepet játszhat. Ilyenkor a dózis redukálása szükséges, ami nem feltétlenül vezet a hatás csökkenéséhez. Ha a dózis megemlése nem biztosít megfelelő hatást, az etiológia alapján racionálisan megválasztott második antiemetikummal kell kiegészíteni a kezelést. A gyakorlatban a betegek 25-30%-ánál szükséges két antiemetikus gyógyszert kombinálni, és kb. 5-10% szorul hármas kombinációra. A gyakorlat és a klinikai farmakológiai megfontolások alapján megfelelő kombináció pl. a

clemaprin + haloperidol + metoclopramid vagy a dymenhydrinat + prochlorperazine + scopolamine hármas kombináció. Ha a hármas kombináció sem elég hatékony, ahhoz szteroidot lehet kiegészítésként adni. A szteroidok antiemetikus hatásmechanizmusa nem ismert. Egyes feltételezések szerint a prosztaglandin-szintézis gátlása, vagy a sejtmembrán permeabilitás megváltoztatása által hatnak. Prevenció esetén az antiemetikumokat szájon át adagoljuk. Gyakori emesis esetén kúpot kell a betegnek adni. Akut hányás esetén sc./iv. antiemetikus terápia javasolt.

Nem kielégítő terápiás hatás esetén a beteg ismételt vizsgálata szükséges, a HH hátterében addig esetleg fel nem ismert okokat kell keresni.

Amennyiben a HH hátterében profilaktikus célból adott gyógyszer áll (pl. antianginás szer, antihipertenzív szer stb.) ezek elhagyása mérlegelendő, különösen rövid életkilátások esetén. Egyes gyógyszerek gyomorirritációt okozhatnak (pl. nem-szteroid gyulladáscsökkentők) ami HH-t eredményezhet. Ilyenkor kevésbé irritatív szerre kell áttérni, vagy a gyógyszert el kell hagyni.

A gyógyszeres terápiát ki kell egészíteni az okoktól függően preventív intézkedésekkel is, mint például a nagyon édes, sós, zsíros vagy fűszeres ételek, alkohol kerülése, ill. többszöri kismennyiségű étkezés, hideg ételek, lassú étkezés. A beteg környezetében a „szagokat” minimálisra csökkentése (pl. nekrotizáló sebek rendszeres ellátása/dezinficálása, légfrissítők, Hypo, dohányzás, főzés stb. kerülése). Rendszeres szellőztetést, friss levegőt, nyugodt környezetet kell biztosítani.

Hányáscsillapítás irradiáció esetén

Az irradiáció okozta HH a besugárzást követő 1-2 hét alatt rendszerint spontán megszűnik. Hasi besugárzást követően az érintett bél mucosából szerotonin szabadul fel, ami a CTZ direkt ingerlésével, ill. a vagus aktivitásának fokozásával hat. Ilyenkor antiszerotoninerg szer próbálható. A fej-nyaki területre adott sugárkezelést követő HH a hányásközpont direkt „sugársérülésének”, vagy a sugárzás intracranialis nyomást átmenetileg fokozó hatásának következménye lehet. Ez utóbbi esetben az ibuprofen, ill. kortikoszteroidok jó hatásúak lehetnek. Alternatívaként az antidopaminerg haloperidol (0,5-2 mg po. naponta kétszer) jön szóba. Újabb eredmények arra utalnak, hogy az antiszerotoninerg gyógyszerek lesznek a jövőben az elsődleges gyógyszerek az utóbbi indikációban.

Hányáscsillapítás kemoterápia esetén

Több különböző gyógyszer családba tartozó szer bizonyult valamilyen mértékben hatásosnak a kemoterápia által indukált hányás/hányinger kezelésére. Ezek eltérő módon hatnak, mint például dopamin receptor blokkolás (metoclopramid, phenotiazinok, butyrophenonok), 5-HT₃-receptor antagonisták (ondansetron, tropisetron, granisetron), egyéb központi idegrendszer szintjén ható szerek (benzodiazepinek) ismeretlen hatásmechanizmussal ható szerek (kortikoszteroidok). Ezek farmakokinetikai jellemzői eltérőek, hatékonyságuk függ a dózistól, a bevitel módjától és az adagolási sémától. Az eltérő hatásmechanizmus miatt az antiemetikumok kombinálásával a hatás fokozható, ill. a mellékhatások csökkenthetők.

Opioidok adásához társuló hányás/hányinger

Daganatos betegek esetén az opioidok adásához társuló HH speciális problémát jelent. Az ilyen esetekben választható gyógyszereket az 5. táblázat tartalmazza. Opiátok adása esetén a betegek 30-50%-a tapasztal hányingert vagy há-

4. táblázat A leggyakrabban használt antiemetikus gyógyszerek

<p>Metoclopramid (Cerucal, Paspertin) Hatásmechanizmus D₂ receptor erős kompetitív antagonistája; 5-HT₃ receptor gyenge kompetitív antagonistája; fokozza az alsó oesophagealis sphincter tónusát – így a gyomorürülés sebességét fokozza.</p> <p>Klinikai farmakológia Hatáskezdet iv. 1-3 perc; im. 10-15 perc; po. 30-60 perc. Hatástartam 1-2 óra. Gyors felszívódás, csúcs plazma koncentráció: 1-2 óránál. 85%-ban kiürül a vizelettel, 30%-ban kötődik proteinekhez, nagymértékű megoszlás jellemzi.</p> <p>Kontraindikáció Azokban az esetekben, amikor a gastrointestinalis motilitás-fokozódás veszélyes lehet (vérzés, magas mechanikus obstrukció). Epilepszia.</p> <p>Mellékhatás Akathisia, dystoniás extrapiramidális tünetek (Diphenhidramin, benzotropin mesilat, vagy trihexyphenidil profilaktikusan, vagy terápiásan adható!). A mellékhatások esetén az antikolinerg szerek, benzodiazepinek (lorazepam), vagy béta-blokkolók (propranolol) adása kísérhető meg. Álomság, depresszió.</p> <p>Együttadása kerülendő Extrapiramidális mellékhatást okozó szerrel. Antikolinerg szerrel (csökkenti a gastrointestinalis motilitást). Szedációt okozó szerrel (szedatívum, hipnotikum, trunkvilláns).</p> <p>Dózis és adagolás Hányinger és hányáscsillapítás céljából általában po. 3×10-20 mg, vagy 30-60 mg/24 óra sc. infúzió formájában. Szimptomatikus gastroesophagealis reflux esetén po. étkezések előtt fél órával és lefekvés előtt 4×10-15 mg. Kemoterápia okozta hányinger/hányás megelőzése: 30 perccel a kemoterápia kezdete előtt 15-30 perces infúzióban 1-2 mg/tskg, majd 2×2 óránként, és 2×3 óránként ugyanaz a dózis. Az alkalmazott maximális dózis 1-2 mg/tskg iv. (!) kétóránként (vagy ritkábban, napi 3-5 alkalommal), de ismert a 3-6 mg/tskg dózis is bolus, vagy tartós iv. infúzió formájában.</p> <p>Szerotonin antagonisták (ondansetron [Zofran], tropisetron [Navoban], granisetron [Kytril]) Hatásmechanizmus A 5-HT₃ (receptor) kompetitív antagonistái, amelyek a központi idegrendszerben (CTZ), valamint perifériásan a nervus vagus idegvégződéseiben található meg; az antiemetikus hatás mindkét területen kifejtett hatás révén jelentkezik.</p>	<p>Klinikai farmakológia ZOFRAN Hatáskezdet iv. 30 perc. Hatástartam 12-24 óra. Biológiai elérhetőség 50-60%. Fehérjekötődés >70%. Csúcs plazmakoncentráció 1,5-2 óra. NAVOBAN Iv. felezési idő 20 perc. Csúcskoncentráció 3 óra. 10 éves életkor alatt lineáris farmakokinetika. Fehérjekötődés >70%. Hatástartam 24 óra. KYTRIL Biológiai elérhetőség 60%. Kiválasztása vizelettel, nagyrészt metabolitok formájában.</p> <p>Indikáció Erősen emetogén citosztatikumok (pl. platinatartalmú kezelések során) által kiváltott hányinger és hányás, elsősorban az akut emesis csillapítására.</p> <p>Kontraindikáció Súlyos májkárosodás.</p> <p>Mellékhatások Obstipáció, hasmenés, bőrkütiés, átmeneti látászavar, fejfájás, szédülés.</p> <p>Együttadása kerülendő Számos gyógyszer befolyásolja felszívódását.</p> <p>Dózis és adagolás ZOFRAN Iv. 8 mg-32 mg/nap, megosztva, iv. bolus/iv. folyamatos infúzió; po. 2×4-8 mg; rectalisan 1×16mg. NAVOBAN Po./iv. 5 mg naponta. KYTRIL Iv. 3 mg; po. 2×1 mg naponta.</p> <p>Haloperidol és droperidol (Haloperidol, Droperidol) Hatásmechanizmus Butyrophenon típusú D₂-receptor antagonisták, amelyek a központi idegrendszerben hatnak. Gyenge antikolinerg, alfa-adrenerg és ganglionblokkoló mellékhatások is van.</p> <p>Klinikai farmakológia HALOPERIDOL Hatáskezdet po. 1-2 óra; im. 10-30 perc. Hatásmaximum po. 2-4 óra; im. 30-45 perc. Biológiai fél életidő 12-38 óra. A májban extenzív metabolizmus zajlik le.</p> <p>Indikáció Más szerekre refrakter hányinger/hányás, kiegészítésként, vagy önállóan.</p> <p>Kontraindikáció Komatózus állapot. Parkinson-kór.</p> <p>Mellékhatások Extrapiramidális reakciók (akathisia, tardy dyskinesia), hipotenzio, szedáció.</p> <p>Együttadása kerülendő Központi idegrendszeri depresszív szerek (pl. opioidok).</p> <p>Dózis és adagolás DROPERIDOL Im./iv. 1-2,5 mg 2-6 óránként, de ennél</p>	<p>nagyobb dózisok 10 mg is biztonságosan adható. HALOPERIDOL Im./iv./po. 1-4 mg 2-6 óránként.</p> <p>Kortikoszteroidok (pl. Oradexon, Prednisolon) Hatásmechanizmus Ismeretlen (centrális kapillárisok permeabilitásának módosítása).</p> <p>Klinikai farmakológia Dexamethason napi egyszeri dózisban kell adni, mivel hatástartama 36-54 óra. Prednisolon hatástartama 18-36 óra. A dexamethason hétszer potensebb, mint a prednisolon.</p> <p>Indikáció Közepesen emetogén kemoterápiás szerek hatására jelentkező hányinger és hányás. A szerotonin és dopamin antagonisták hatását fokozza. Késői hányás csillapítására is alkalmaznak tünik.</p> <p>Kontraindikáció Ulcus ventriculi et duodeni. Glaucoma.</p> <p>Mellékhatások Orális candidiazis, bokaödéma, fokozott étvágy, súlygyarapodás, myopathia, diabetes mellitus, agitáció, insomnia.</p> <p>Együttadása kerülendő Orális antidiabetikumok, inzulin, antihipertenzív szerek, diuretikumok.</p> <p>Dózis és adagolás Kezdő dózis anorexia esetén: dexamethason 2-4 mg, prednisolon 15-30 mg. Koponyaűri nyomásfokozódás esetén: 8-16 mg dexamethason. Gerincvelő kompresszió esetén: 16-32 mg dexamethason.</p> <p>Phenothiazinok (chlorpromazin – Hibernál) Hatásmechanizmus Antikolinerg, szerotonin-antagonista, dopamin-antagonista, antiadrenerg.</p> <p>Indikáció Enyhe-közepesen emetogénitást okozó citosztatikumok okozta hányás, kiegészítésként más szerekkel.</p> <p>Kontraindikáció Kómás állapotok. Májkárosodás. Keringési elégtelenség. Parkinsonismus. Vértépcsőszervi eltérések.</p> <p>Mellékhatás Álomság, gyengeség, testhőmérséklet csökkenése, bőrtünetek. Szájszárazság. Vértépcsőszervi eltérések (leucopenia, anémia). Mérsékelt hypotonia. Obstipatio.</p> <p>Együttadása kerülendő MAO-inhibitorok után 3-6 hét szünetet kell tartani. Benzodiazepinek, szedatívumok, TCAD. Kinidin. Orális antidiabetikumok.</p> <p>Dózis és adagolás Po. 3×25 mg (max.: 3×100 mg).</p>
---	---	---

5. táblázat: Opioidok indukálta hányás/hányinger csillapítása

Parenterálisan	Haloperidol 1-2 mg, sc. Clorpromazine 25 mg, im. Prochlorperazine 10 mg, im. Metochlopramid 10 mg, im.
Orálisan	Prochlorperazin 5-10 mg, 4 óránként Metoclopramid 10 mg, 4-6 óránként Haloperidol 1-2 mg, 12 óránként Dimenhydrinat 50-100 mg, 4 óránként Ondansetron 8 mg, 12 óránként

nyást, ami az esetek döntő többségében jól kontrolálható, és 7-10 nap alatt spontán szűnik. Opiátok alkalmazása során az emetogén hatásban szerepet játszik a gyűrűs izmok fokozott tónusa, a béltartalom lelassult haladása, a bélszekréció csökkenése is. Ilyen esetekben az ozmotikus laxatívumok adása csökkentheti a hányást/hányingert.

Megbeszélés

A daganatos betegek esetén a HH hátterében sok eltérő ok állhat. A differenciál diagnózis csak a beteg alapos vizsgálata után végezhető el. Revízió alá kell venni a beteg gyógyszereit (pl. antibiotikum, fájdalomcsillapító, bronchodilatátor), keresni a daganattól függő (pl. hiperkalcémia, máj-, agy metasztázis, ileus), vagy független (pl. gyomorfekély) okokat. A hányás/hányinger a beteget rendkívül megviselheti, így az etiológia megállapítása és az ezt figyelembe vevő adekvát terápia alapvetően meghatározhatja a beteg to-

vábbi sorsát, életminőségét. A korszerű terápiás lehetőségek, a patofiziológia ismerete lehetővé teszi a racionális terápiás döntéseket. A fentiek alapján végzett antiemetikus kezelés a daganatos betegek több, mint 90%-ban megfelelő antiemetikus kontrollt biztosít. Az antiemetikus terápia elvi teendői az alábbiak szerint adhatók meg.

1. A hányás/hányinger okának megállapítása/oki terápia
2. Hányáscsillapítók alkalmazása
 - A kezelést lehetőleg a hányást megelőzően kell indítani.
 - Megfelelő dózisokat kell alkalmazni (aluldozírozás!).
 - Az antiemetikumokat szükség esetén kombinálni kell (eltérő hatásmechanizmus!).
 - Az antiemetikumokat szükség esetén parenterálisan vagy rectalisan kell alkalmazni.
3. Hatástalanság esetén
 - Pszichés faktorok felmérése/értékelése.
 - Fizikai tünetek újraértékelése (hányás/hányinger oka?).
 - Más gyógyszer családba tartozó antiemetikumok, ill. új kombináció alkalmazása.
 - Kortikoszteroid hozzáadása a terápiához.

Irodalom: 1. Allan S. G.: Emesis in the patient with advanced cancer. Palliative Medicine 2, 89-100, 1988. – 2. Lichter J.: Which antiemetic? Journal of Palliative Care 9, 42-50, 1993. – 3. Berger A., Portenoy R. K., Weissman D. E. (szerk.): Principle and Practice of Supportive Oncology, Lippincott-Raven, 1998. – 4. Klastersky J., Schimpff S. C., Senn H.-J. (szerk.): Handbook of Supportive Care in Cancer, Marcel Dekker Inc., 1995. – 5. Doyle D., Hanks G. W. C., Macdonald N. (szerk.): Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford University Press, 1994. – 6. Dicato M. A. (szerk.): Medical Management of Cancer Treatment Induced Emesis, Martin Dunitz, 1998.

A RÁKBETEGEK ORSZÁGOS SZÖVETSÉGE

a Fővárosi Bíróságon 1990. március 22-én

1554.

sorszámon nyilvántartásba vett,

1999. július 7-én

kiemelkedően közhasznú szervezetnek

minősített társadalmi szervezet.

1122 Budapest, Ráth György u. 7-9.

Telefon, Telefax: 202-71-75

Levélcím: 1539 Bp. Pf. 673

Számlaszám: ABN-AMRO 10200940-21513686

Adószám: 19020855-1-43

Befizetett adójának 1 %-ával támogathatja közös erőfeszítéseinket!

A RÁKBETEGEK ORSZÁGOS SZÖVETSÉGE

a rákbetegek érdekképviseleti szervezete, sokoldalúan szolgálja betegtársai rehabilitációját. Tájékoztatást ad **gyógyászati segédanyagokról, önszolgáltató csoportokról, betegjogi kérdésekről stb.**

Különbféle segítő szolgáltatásokat nyújt.

KÖZPONTI IRODÁJA ÉS NAPFORDULÓ SZOLGÁLTATAI

1122 Budapest XII., Kékgolyó u. 13. 6. ép. I. em. 108.

Tel./fax: 202-7175, 224-8600/1529

4412 Nyíregyháza, Sóstói út 62. Tel.: (42) 403-266/140

6724 Szeged, Jakab L. u. 27. Tel.: (62) 498-972

5000 Szolnok, Irgalmas u. 5. Tel.: (56) 377-043

9700 Szombathely, Király u. 16. Tel.: (94) 310-207

70 önszolgáltató csoportban, klubban rendszeresen találkoznak tagjaink - gyógyultak és a gyógyulás útján járók - kölcsönös támogatást nyújtva egymásnak.