

LIJEČENJE GASTROINTESTINALNIH SIMPTOMA U PALIJATIVNOJ SKRBI

JASNA ČERKEZ HABEK

Klinika za unutrašnje bolesti, Klinička bolnica "Sveti Duh", Zagreb, Hrvatska

U ovom preglednom radu naveden je pristup u palijativnoj skrbi s najčešćim gastrointestinalnim simptomima koje prate bolesnika s terminalnom malignom bolešću: mučnina, povraćanje, proljev, opstipacija, konstipacija, sindrom kaheksija-anoreksija. Uz etiopatogenetske mehanizme nastanka navedenih simptoma i holistički pristup bolesniku u terminalnom razdoblju života navedeni su terapijski postupnici u rješavanju gastrointestinalnih smetnji.

Ključne riječi: gastrointestinalni simptomi, liječenje, palijativna skrb

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. Jasna Čerkez Habek, dr. med.
Klinika za unutrašnje bolesti Kliničke bolnice "Sveti Duh"
Sveti Duh 64
10000 Zagreb, Hrvatska
E-pošta: jasna.habek@gmail.com

UVOD

Zadnjih desetljeća u svijetu, a u posljednje vrijeme i u nas, palijativna skrb bolesnika oboljelih od malignih bolesti u terminalnim fazama zahvaća sve struke koje se bave s onkološkim bolesnicima. Holistički pristup teškom bolesniku i obitelji zahtijeva dobar odnos i empatiju sa zdravstvenim osobljem (obiteljski liječnik, sestrištva skrb, specijalistička skrb u bolnicama), sa socijalnom službom i svećenstvom, što su sastavnice palijativne medicine. Simptomi raznih zahvaćenih organa i organskih sustava malignom bolešću onemogućavaju kvalitetu života i otežavaju ionako teško stanje teško bolesnog ili umirućeg bolesnika.

Bolesnici u terminalnoj fazi maligne bolesti među najčešćim simptomima od strane gastrointestinalnog sustava ističu mučninu, povraćanje i gadljivost prema hrani, a navedene smetnje nerijetko vode do anoreksije i kaheksije. S druge strane, praktički svi pacijenti kojima treba palijativna skrb, a ne samo pacijenti s malignomima, često se žale na proljev i/ili opstipaciju.

U preglednom radu je opisana etiologija navedenih simptoma te optimalni terapijski pristup u palijativnoj skrbi bolesnika s najčešćim gastrointestinalnim simptomima.

MUČNINA I POVRAĆANJE

Mučnina je subjektivna, neugodna senzacija u stražnjem dijelu grla ili epigastriju, koja može, ali i ne mora dovesti do povraćanja. Često je praćena i aktivacijom autonomnog živčanog sustava u obliku preznojava hladnim znojem, bljedoćom i tahikardijom. Povezana je i gastričnom stazom, neugodnim okusima i mirisima te strahom ili anksioznošću.

Povraćanje je naglo, snažno izbacivanje želučanog sadržaja na usta zbog snažne kontrakcije dijafragme, prsnog koša i mišića prednje trbušne stijenke. Dovodi do distresa i zaduhe, posebice u pacijenata koji su već oslabljeni dugom, neizlječivom bolesti. Ponekad pacijenti imaju samo pokušaj povraćanja, odnosno, imaju nagon na povraćanje, ali bez izbacivanja sadržaja. Povraćanje se može objektivizirati, za razliku od mučnine koja je subjektivna.

Etiopatogeneza navedenih poremećaja je složena, ali bez obzira na složeni etiopatogenetski mehanizam, glavni zadatak je aktivno smanjiti simptome i time značajno pridonijeti kvaliteti života i u onih bolesnika čiju bolest ne možemo izliječiti. Glavni razlozi mučnine i povraćanja u palijativnog bolesnika prikazani su tablici 1 (1).

Tablica 1.
 Učestali uzroci mučnine i povraćanja u palijativnoj skrbi

Toksični/metabolički	Poremećaj visceralnih organa	Uzroci od strane središnjega živčevlja
Lijekovi	Opstrukcija	Povećani intrakranijski tlak
Kemoterapija	Izlaznog dijela želuca	Malignomi
Opioidi	Tankog crijeva	Krvarenje
NSAR, aspirin	Žučnog/pankreatičnog voda	Kranijska radijacija
Digitalis	Konstipacija	Apsces
Željezo	Gastropareza	Vestibularni
Antibiotici	Inflamacija/iritacija	Učinak lijekova
Teofilin	NSAID	Labirintitis
i drugi lijekovi	Kemoterapija (direktan utjecaj na probavni sustav)	Anksioznost
Zatjenje organa	Zračenje	
Bubrezi, jetra	Gastritis	
Metabolički	Gastroenteritis	
Hiperkalcemija	Hepatitis	
Hiponatremija	Kolecistitis	
Ketoacidoza	Pankreatitis	
Otrovanje	Tumori GI sustava i toraksa	

Postoje četiri osnovna puta koja dovode impulse u centar za povraćanje koji se nalazi u stražnjem dijelu retikularne tvari produljene moždine. Centar sadrži više različitih receptora: 5HT₃ (serotoninergički), H₁ (histaminski), D₂ (dopaminski), M (muskarinski), NK₁ (neurokinin 1)(2). Prvi put povezuje centar za povraćanje s vestibularnim aparatom koji je odgovoran za mučninu u vožnji, drugi put ide od cerebralnog korteksa i limbičkog sustava, a izaziva povraćanje kod povećanog intrakranijskog tlaka i naučenih asocijacija, a treći put ide od kemoreceptorne zone okidanja (*trigger*) koja se nalazi također u produljenoj moždini, aktiviraju je kemikalije iz krvi i centralni živčani sustav, a sadrži receptore 5 HT₃, D₂ i NK₁. I konačno, put od gastrointestinalnog sustava, čija direktna kompresija preko receptora 5HT i NK₁ dovodi do povraćanja. Navedeno je izuzetno važno za pravilan i individualan odabir terapije, a najučinkovitiji antiemetici djeluju na više razina prijenosa signala.

Mučnina i povraćanje su najčešće prijavljene nuspojave na kemoterapeutike (3) i značajno smanjuju kvalitetu života pacijenata, doprinose neredovitom uzimanju druge medikamentne terapije i povećavaju anoreksiju i kaheksiju. Poznato da je da će simptomi biti jače izraženi u žena i mlađih pacijenata (do 65 godina) uspoređujući kemoterapije sličnog emetičkog učinka (4). Često su mučnina i povraćanje težak terapijski problem, ali uz pravilnu prehranu i konzervativnu terapiju navedeni se simptomi mogu značajno ublažiti.

KLINIČKI PRISTUP KOD MUČNINE I POVRAĆANJA

Detaljan uvid u povijest bolesti i određivanje proširenosti osnovne bolesti, poznavanje dosadašnjih terapijskih protokola i kirurških zahvata, spoznaja o medikamentnoj terapiji koju pacijent sada uzima, omogućava lakše određivanje etiologije mučnine i povraćanja. Bitan je podatak o trajanju povraćanja, učestalosti javljanja, sposobnosti zadržavanja tekućine i gubitcima na tjelesnoj težini. Pregledom i dodatnom obradom potrebno je isključiti anatomske uzroke povraćanja. Dobiveni podatci usmjeravaju nas prema uzroku povraćanja, a terapiju usmjeravamo prema njegovu otklanjanju. Povraćanje velikog volumena nakon čega se smanji osjećaj mučnine ukazuje na opstrukciju crijeva ili izlaznog dijela želuca. Promjene mentalne funkcije (dezorijentiranost, pospanost, koma) često su posljedica cerebralnih metastaza, hiperkalcijemije ili uremije. Smanjena peristaltika crijeva ukazuje na konstipaciju, a distendirani abdomen na moguću veću količinu ascitesa koju je potrebno evakuirati. Hiperkalcijemiju je potrebno liječiti rehidracijom i bisfosfonatima, a infekcije antimikrobnim lijekovima. Nadražaj želuca treba ublažiti prekidom NSAR i u terapiju uvesti inhibitore protonske pumpe. Anksiolitici su korisni kod anksioznih pacijenata. Reverzibilne uzroke povraćanja nužno je ciljano liječiti (5) za što je kod nekih pacijenata potreban kirurški zahvat ili ugradnja prenosnica ili potpornica (*stentova*) i time se barem na neko vrijeme rješava problem opstrukcije probavne cijevi. Mučninu možemo liječiti peroralnim lijekovima, ali kod teških oblika mučnine (supkutani, rektalni) nužni su alternativni putevi. Perzistentna mučnina smanjuje gastrično

pražnjenje i time smanji resorpciju peroralno uzetog lijeka, što valja imati na umu kod izbora lijeka i načina njegove primjene.

Antiemetici koji djeluju na centar za povraćanje, djeluju neovisno o uzroku povraćanja, za razliku od lijekova koji djeluju u kemoreceptornoj zoni okidanja i sprječavaju povraćanja koja su posljedica toksina (uremija, nakon primjene digitalisa, morfina...). Primjena antiemetika je opravdana i poželjna u slučajevima u kojima nije moguće drugačije prekinuti uzrok povraćanja. Biramo ih prema uzroku i tipu simptoma, a za adekvatno zbrinjavanje simptoma često su potrebne njihove kombinacije.

Antagonisti dopamina

- *Metoklopramid* (*Reglan*®, *Metopran*®) antagonist je dopaminskih receptora u kemoreceptornoj zoni okidanja i povisuje prag podražljivosti i osjetljivosti te ga ubrajamo u prvu liniju antiemetika. Periferno djeluje na glatke mišićne stanice i povećava tonus donjeg ezofagealnog sfinktera, relaksira antrum, pilorus i bulbus duodenuma, pa stoga povećava peristaltiku i pražnjenje gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava. Kod većih doza potreban je oprez, jer može izazvati agitiranost pacijenta i pojavu ekstrapiramidnih nuspojava (tortikolis, facijalni spazmi...), posebice kod žena.

Indikacija: uz citostatsku terapiju (20-30 minuta prije terapije) za blaga do srednje teška povraćanja, smanjenje kronične mučnine.

Kontraindikacija: potpuna crijevna opstrukcija, perforacija probavnoga sustava, feokromocitom (hipertenzivna kriza), epilepsija (može povećati broj i jačinu epileptičnih udara). *Doziranje:* *per os* 5-10 mg/6 sati; intravenski 2-4 mg/kg u infuziju 15 minuta terapije kemoterapije, zatim 3-5 mg/kg u infuziji/ 8-12 sati.

Domperidon je dopaminergički antagonist čije je djelovanje slično metoklopramidu, ali bez centralnih nuspojava jer ne prelazi krvno-moždanu barijeru. U cijelosti se metabolizira u jetri.

Dobar je izbor ako pacijent ne podnosi metoklopramid. *Doziranje:* *per os* 10-40 mg 3-4x dnevno; intravenski bolus do 50 mg. Nuspojave: kod intravenske primjene ako je bolus veći od 50 mg moguće su maligne ventrikularne aritmije. Nije dostupan u našoj zemlji (1).

- *Haloperidol* (*Haldol*®) je također dopaminergički antagonist, neuroleptik, koji je potentni centralni antiemetik, veoma je koristan kod mučnina induciranih opioidnom terapijom, hiperkalcijemijom ili renalnom

insuficijencijom. Njegova prednost je mogućnost supkutane terapije. Ubrajamo ga također u prvu liniju antiemetika (6).

Antagonisti serotonina

Lijekovi ove skupine su antagonisti serotoninskih 5HT₃-receptora koji se između ostalog nalaze i u centru za povraćanje i u kemoreceptornoj zoni okidanja pa su stoga izrazito potentni antiemetici. U prilogu su navedeni dostupni lijekovi u našoj zemlji na osnovnoj listi lijekova, uz organičenje korištenja samo za suzbijanje povraćanja uzrokovanog emetogenim lijekovima. Visoka selektivnost za 5HT₃-receptore razlog je manjeg broja i slabijih nuspojava a uz jednak ili bolji antiemetički učinak u odnosu na ostale lijekove. Lijek su izbora za akutna povraćanja uz kemoterapiju, posebice uz citostatike s visokim emetogenim potencijalom kod mlađih osoba, povraćanja kod radioterapije i kod povraćanja nakon kirurških zahvata.

- *Ondansetron* (*Setron*®, *Zofran*®, *Odanzetron Kabi*®, *Odantor*®) se nakon peroralne primjene brzo resorbira, u potpunosti se izlučuje iz bubrega kao neaktivni metabolit. Iako se pokazao kao odličan akutan antiemetik, u kroničnoj terapiji nema opravdanja zbog niske učinkovitosti u odnosu na trošak. Najčešće nuspojave jesu konstipacija i glavobolja, rjeđe proljev, štucavica, crvenilo lica.

Doziranje: intravenski 8 mg neposredno prije kemoterapije, *per os*: 8 mg 2 sata prije kemoterapije i još 8 mg 12 sati kasnije. Kod dugotrajne mučnine 8 mg dva puta do najviše 5 dana od kure citostatskog liječenja.

- *Tropisetron* je siguran u primjeni kod pacijenta s renalnom i hepatalnom insuficijencijom i nema potrebe za redukcijom navedene doze lijeka. Oprez kod pacijenata s arterijskom hipertenzijom i poremećajem srčanog ritma, posebice kod pacijenata s produljenim QT intervalom. Nuspojave su konstipacija, proljev, bolovi u trbuhu, bradikardija, kolaps, sinkopa.

Doziranje: neposredno prije kemoterapije intravenski 5 mg, nakon čega slijedi peroralna kura od 5 mg do maksimalno 6 dana. Terapija se uzima odmah ujutro, jedan sat prije uzimanja hrane.

- *Granisetron* (*Kytril*®, *Granisetron Kabi*®, *Navoban*®) se najvećim dijelom metabolizira i izlučuje jetrom, a oko 20 % nemetaboliziranog lijeka izlučuje se bubrezima. Hrana ne smanjuje bioraspoloživost lijeka uzetog *per os*. Nema potrebe smanjivati doze lijeka kod hepatalne ili renalne insuficijencije. Nuspojave su glavobolja, opstipacije, osip, prolazni porast transaminaza.

Doziranje: intravenski 3 mg neposredno prije početka kemoterapije, ili 2x1 mg *per os*.

- *Palonosetron (Aloxi®)* je potentan antiemetik, uz potreban oprez pri njegovoj primjeni jer može produžiti QT interval, posebice u pacijenta s hipokalijemijom, hipomagnezijemijom, pacijenta s kongenitalnim QT sindromom i ako pacijenti uzimaju još neku terapiju koja također produljuje QT interval.

Doziranje: intravenski 250 µg jednokratni bolus 30 minuta prije početka kemoterapije, uz vrijeme injiciranja od 30 sekundi.

DRUGI ANTIEMETICI

- *Apripitant (Emend®)* je antagonist NK1 receptora i indiciran je za liječenje povraćanja koje je posljedica kemoterapije. Moguće nuspojave su glavobolje, probavne smetnje, štucavica, porast transaminaza.

Doziranje: *per os* 125 mg 1 sat prije početka kemoterapije, te 80 mg *caps* svako jutro slijedeća dva dana nakon kemoterapije. Moguća kombinacija s antagonistima serotonina ili deksametazonom.

- *Tietilperazin (Torecan®)* je fenotiazid koji djeluje na medulu oblongatu i na dio korteksa koji regulira i usklađuje podražaje iz organa za ravnotežu u unutrašnjem uhu. Indiciran je za liječenje povraćanja nakon kirurških zahvata, kemoterapije i zračenja, povraćanja zbog uremije ili povećanog intrakranijskog tlaka i kinezoza. Rijetke opisane nuspojave jesu maligni neuroleptički sindrom, hipotenzija, nehotični tjelesni pokret kod duljeg uzimanja lijeka. Terapiju treba ograničiti na 2 mjeseca uz oprez pri upravljanju motornim vozilima.

Doziranje: 1 čepić dnevno, maksimalno doza do 3 čepića dnevno, u akutnim slučajevima 1 amp i. m. iznimno i. v.

- *Kortikosteroidi* imaju slabi centralni antiemetički učinak, ali djeluju sinergistički s antagonistima serotonina i metoklopramidom, stoga se ponekad dodaju u terapiju uz navedene lijekove. Počinje se dozom 20 mg deksametazona polagano intravenski, neposredno prije primjene citostatika, a kasnije se nastavlja s peroralnom primjenom lijeka 2-4 mg 3x/dan 3-5 dana. Značajan je njihov antiemetički učinak u pacijenata s visokim intrakranijskim tlakom i metastazama jetre.

- *Benzodiazepine (lorazepam, Lorsilan®)* ima smisla dodati u terapiju samo kod anksioznih pacijenata (7).

Nemedikamentna terapija i prehrana su izrazito važne kod teških, kroničnih bolesnika koji pate od mučnine i povraćanja. Sestrinska skrb od neizmjernog je značenja: bolesnicima je potrebno osigurati uvjete u kojima imaju mir, uredno i čisto okruženje, bez jakih mirisa, dalje od mjesta gdje se sprema hrana; redovito treba prozračivati prostoriju u kojoj osoba boravi; ako ima rana ili dekubitusa, stoma, ulceracija, treba ih redovito previjati, držati čistima i suhima kako bi se izbjeglo širenje neugodnih mirisa; važna je redovita higijena usne šupljine, redovito pranje zubi, liječenje mogućih gljivičnih infekcija usta, ispiranje usta čajem od kadulje ili kamilice u koji se može dodati *hexetidinum*.

Pristup prehrani mora biti individualan i kod svakog pacijenta treba izbjegavati onu hranu koja izaziva gađenje ili mučninu, a ako obitelj može, potrebno je pripremati onu vrstu hrane koju pacijent voli i može konzumirati. Bolje je hranu raspodijeliti u češće, manje obroke, nego im ponuditi obrok s puno hrane na tanjuru, što će odmah izazvati gađenje. Prehrana prilagođena stanju može dovesti do prolaznog oporavka i probuditi apetit, i nije veliko iznenađenje ako pacijent koji obrok odbije. Treba mu s istom pažnjom pripremiti sljedeći obrok. Hrana mora biti zagrijana po želji pacijenta, a njena konzistencija se prilagođava mogućnostima žvakanja i gutanja. Higijenski i estetski uvjeti posluživanja hrane su imperativ kako u kućnim uvjetima tako i u bolnicama. Nažalost, navedeno još nemamo postignuto u svim bolnicama (8). Nikada ne treba pacijenta prisiljavati na jelo, već ga samo pokušati humano nuditi da uzme pokoji zalogaj ili gutljaj pića. S obzirom da ne mogu unositi sve potrebne vitamine i minerale u organizam putem normalne prehrane, potrebno je uzimati suplemente prehrani. Nužna je podrška, razumijevanje i angažman obitelji i svog medicinskog osoblja uključenog u palijativno liječenje (9).

Od komplementarnih metoda liječenja stoje na raspolaganju masaže, TENS i akupunktura (10). U zapadnim zemljama razvijena je i pomoć herbalne medicine, aromaterapije, muzikoterapije, progresivna relaksacija mišića i slične metode koje čine život umirućem pacijentu barem djelomično i kratkotrajno ugodnijim (11).

SINDROM KAHEKSIJA-ANOREKSIJA

Sindrom kaheksija/anoreksija je kompleksni metabolički poremećaj koji je česti pratitelj malignih bolesti, ali i nekih drugih bolesti koje zahtijevaju palijativnu skrb (na primjer, demencija) (12). Kaheksiju definiramo kao gubitak tjelesne težine koji uključuje i gubitak masnog i mišićnog tkiva zbog promjena u metabolizmu koji su inducirani citokinima, a izlučuju ih tumorske stanice uz poticanje upalne aktivnosti u organizmu.

Kaheksiju mogu prouzročiti i kronične upalne bolesti, AIDS, srčano zatajenje, reumatoidni artritis, kronični opstruktivni bronhitis i druge bolesti. Tjelesno propadanje onkoloških bolesnika nazivamo *sindromom tumorske kaheksije*. Anoreksija označava gubitak apetita, a zamijećena je u preko polovice bolesnika koji zahtijevaju palijativnu skrb.

Gubitak tjelesne težine najveći je u zadnjim mjesecima života, a stupanj tumorske kaheksije značajno utječe na proces liječenja bolesnika i stopu preživljenja. Procjenjuje se da se kaheksija pojavljuje u otprilike 50 % i da je uzrok smrti 20 % onkoloških bolesnika. Kaheksija je neovisan loš prognostički pokazatelj u onkoloških bolesnika povezan s kraćim preživljavanjem bolesnika, smanjuje korisnost od kirurškog zahvata ili medikamentne terapije, smanjuje tumorski odgovor na kemoterapiju, povećava kemoterapijom povezanu toksičnost organizma i smanjuje kvalitetu života. Cilj liječenja je stabilizacija kaheksije i sprječavanje ili odgađanje daljeg propadanja organizma, međutim, trenutno nema pojedinačne ili kombinirane strategije koja je uspješna kod svih pacijenata (13).

Nažalost, u sindromu tumorske kaheksije standardnom nutritivnom potporom nije moguće zaustaviti tjelesno propadanje. Brojne studije su pokazale da pacijenti imaju korist od kombinacije enteralne prehrane i terapije *megestrol acetatom* uz povišeni unos eikoze-pentaenske kiseline (jedna od omega 3 masnih kiselina) u trajanju od 8 tjedana (14).

- *Megestrol acetat* je sintetski derivat ženskog spolnog hormona - progesterona. Indiciran je za liječenje neobjašnjivog gubitka tjelesne težine pacijenta s malignom bolesti, a kod nekih tumora zaustavlja njihov daljnji rast. Sam patofiziološki mehanizam navedenog još je uvijek nejasan, a smatra se da lijek mijenja hormonske uvjete u kojima se tumor razvija i tako tumor postane inaktivan na proteine i hormone oko njega koji su do tada poticali njegov rast. Lijek, nažalost, nije samo selektivan za tumorske stanice, nego uništava i zdrave. Nije posve jasan ni utjecaj lijeka na prekid gubitka tjelesne težine. Smatra se da dolazi nekih promjena u metabolizmu masti. Neke nuspojave liječenja *megestrolom* jesu Cushingov sindrom (rijetko), gubitak menstruacije, razvoj šećerne bolesti, osteoporozе, sklonost infekcijama. Doza za liječenje anoreksije i kaheksije: 400-800 mg ujutro u jednokratnoj dozi.

- *Metoklopramid* se zbog svojih prokinetičkih svojstava i ubrzanog pražnjenja gornjeg dijela probavne cijevi često daje u terapiji sindroma kaheksija-anoreksija. Daje se pacijentima 30 minuta prije jela u dozi 10-20 mg ili u obliku kontinuirane supkutane infuzije 30-80 mg/dan.

- *Kortikosteroidi* smanjuju osjećaj opće slabosti i anoreksiju, ali nažalost taj osjećaj je uglavnom subjektivan i ne dovodi do značajnijeg poboljšanja u unosu hrane i nutritivnog statusa. Opisani učinak je kratkotrajan, traje obično 3-4 tjedna, ali ipak omogućuje barem privremeno olakšanje tegobe i jako teškim bolesnicima. Mogu se koristiti *deksametazon*, *metilpredizolon*, *prednizolon* i *hidrokortizon* u dozi koja je ekvivalent 40 mg prednizolona (15).

Malnutricija zahtijeva individualan pristup, a njen razmjer dovoljno naglašava podatak da je čak 40-80 % pacijenata s malignom bolešću pothranjeno, a to je zapravo simptom koji od svih drugih simptoma u terminalnog bolesnika ostaje najčešće nedijagnosticiran i neliječen. Procjena nutritivnog statusa definirana je smjernicama A.S.P.E.N. koje sadrže cjeloviti pristup dijagnosticiranju problem malnutricije (16). Za adekvatnu procjenu nutritivnog statusa potrebno je kombinirati sljedeće metode: dobro poznavanje anamneze, fizikalni pregled s antropometrijskim mjerenjima i laboratorijskim nalazima i na temelju dobivenih podataka odlučuje se o potrebi za nutritivskom intervencijom. Pri procjeni stanja uhranjenosti služimo se različitim indeksima (13). U prethospitalnoj fazi često je korišten *Malnutrition Universal Screening Tool (MUST)*, dok je u bolničkim uvjetima često u upotrebi *Nutritional Risk Screening (NSR 2002)*, a kod starijih osoba upotrebljava se *Mini Nutritional Assessment (MNA)* Osim ovih postoje još mnogi drugi: *Birmingham Nutrition Risk Score*, *Malnutrition Screening Tool*, *Malnutrition Universal Screening Tool*, *Maastricht Tool*, *Nutrition Risk Classification*. Na osnovi dobivenih vrijednosti dobiva se uvid u uhranjenost pacijenta i odlučuje o optimalnom načinu prehrane i potrebi uvođenja enteralne ili parenteralne prehrane. Potrebne su periodične re-evaluacije nutritivnog statusa i po potrebi modifikacija terapije (17).

Enteralna prehrana podrazumijeva unos hrane i/ili komercijalnih nutritivnih otopina ponajprije putem sonde u želudac ili početni dio tankoga crijeva. Pravilo je da kod svih pacijenata kod kojih je probavni sustav koliko toliko očuvan i sposoban za digestiju, apsorpciju i ekskreciju crijevnog sadržaja treba koristiti probavni sustav, jer su nutrijenti u probavnome sustavu trofični čimbenici koji održavaju crijevnu sluznicom zdravom, štite je od infekcija i sprječavaju atrofiju apsorpcijske površine crijeva. Za navedeno koristimo nazogastrične sonde, nazojejunalne sonde u bolničkim uvjetima, a zahvaljujući formiranju gastrostoma, jejunostoma, faringostoma ili ezofagostoma, enteralnu prehranu pacijenti koriste i u kućnim uvjetima, čime se značajno popravljaju njihovo zadovoljstvo. Enteralna prehrana poboljšava nutritivski status, ali samo uz minimalan učinak na kaheksiju (18).

Hrana koju pacijentu dajemo putem sonde može biti pripremljena u kući u izmiješanom, kašastom obliku ili se mogu koristiti gotovi enteralni pripravci ili kombinacija navedenog. Hrana koja se priprema u kući mora sadržavati sve potrebne mikro- i makronutrijente te mora imati adekvatnu energetska vrijednost. Od općih formula za enteralnu prehranu danas se koriste polimerne otopine (intaktni proteini, polimeri ugljikohidrata i neprobavljivi polisaharidi bogati biljnim vlaknima) koji sadrže proteine 12-20 %, masti do 40 % i ugljikohidrate 40-60 %. Jeftine su, a kod unosa 1.500-2.000 kcal sadržavaju sve potrebne elemente.

Za pacijente s maldigestijom i malapsorpcijom (sindrom kratkog crijeva, insuficijencija pankreasa) koriste se elementarne (bazične) dijetete koje sadržavaju već razgrađene elemente kao što su aminokiseline ili peptidi, masti triglicerida u obliku dugih lanaca ili srednje dugih lanaca, ugljikohidrate hidrolizirane do škroba ili glukoze. Mana su im loša organoleptička svojstva, izazivaju osmotski proljev i skupi su. Postoje i dijetete za posebne namjene odnosno otopine za specifične metaboličke potrebe. Istražuje se značenje dodatka enteralnoj prehrani kao što su: glutamin, višestruko nezasićene masne kiseline, prebiotici i probiotici za koje se smatra da mogu mijenjati toksični učinak onkološke terapije na gastrointestinalni sustav (19). Opće upute o enteralnoj prehrani sadržane su u tablici 2 (20).

Enteralni pripravci se primjenjuju na sljedeći način: bolus više puta na dan do maksimalno 400 mL putem štrcaljke ili polaganim kapanjem iz plastičnog kontejnera koristeći silu teže. Pacijent sjedi ili je naslonjen pod 45 stupnjeva kako bi se prevenirao refluks sadržaja i njegova aspiracija. Ako je vršak sonde u tankom

crijevu, bolje je davati hranu iz plastičnog spremnika putem pumpe, jer se time prevenira *dumping* sindrom i distenzija crijeva.

Komplikacije enteralne prehrane su: krvarenja, perforacija, loš položaj sonde, ulazak u traheju, ozljeda stome i njena infekcija, iritacija, krvarenje, savijanje sonde i njeno zapetljavanje ili začepljenje. Aspiracija sadržaja u pluća pojavljuje se u čak 17-32 % što je najčešća, najopasnija i najneugodnija komplikacija! Rijeko se aspiracije vide kod pacijenata koji imanju stomu; uglavnom se to dešava pacijentima koji imaju postavljene sonde. Proljev se javi u 5-30 %. Tada je potrebno preispitati indikaciju za enteralnu prehranu, smanjiti brzinu infundiranja, provjeriti osmolarnost otopine i provjeriti koje lijekove još pacijent uzima (antibiotici i antacidi). Nadalje, u 15 % pacijenata može se javiti opstipacija i zagađenje sonde bakterijama, rijetko je moguća i sepsa.

Parenteralna prehrana je nadoknada vode, elektrolita, energetskih supstrata (glukoze, aminokiselina i triglicerida) i drugih mikronutrijenata krvožilnim putem. S obzirom na agresivnost terapije i moguće komplikacije rezervirana je samo za one pacijente za koje nema drugog izbora i čim je moguće treba se pokušati vratiti na enteralnu prehranu i /ili hranjenju na usta (20). Međutim, postoje pacijenti čiji je očekivani životni vijek dulji od tri mjeseca, a zbog promjena na gastrointestinalnom sustavu nije moguće planirati povratak na enteralnu prehranu (intestinalna opstrukcija, fistule i sl.) i kod njih je potrebno razmotriti produženu totalnu enteralnu prehranu (21). Opće smjernice o korištenju parenteralne prehrane sažete su u tablici 3 (20).

Tablica 2.

Opće upute o enteralnoj prehrani bolesnika s malignom bolesti

Predmet	Preporuka
Općenito	Nutricijska nadoknada kod malignih bolesnika treba se provoditi učestalo, čim se ustanovi nutritivski deficit
Indikacije	Nema podataka da enteralna prehrana pospješuje rast tumora, stoga je nutritivska potpora potrebna: a) čim se pojavi nutritivski deficit; b) ako bolesnik neće biti sposoban unositi hranu više od 7 dana c) ako bolesnik nema adekvatan unos hrane (ako unosi hrane za manje od 60% potrebe energije tijekom 10 dana) Potrebno je nadoknaditi razliku energije od onoga što pacijent trenutno unosi od izračunatih stvarnih potreba.
Preoperativno	Pacijenti sa značajnom malnutricijom imaju korist od nutritivske potpore u trajanju 10-14 dana prije kirurškog zahvata, čak i ako to znači njeno odgađanje
Tijekom radioterapije	Pojačani unos prevenira terapijom povezani gubitak na tjelesnoj težini i smanjuje potrebu prekidanja terapije
Tijekom kemoterapije	Rutinska enteralna nutritivna nije pokazala bolji odgovor tumora na kemoterapiju i nije smanjila nuspojave terapije, stoga se ne smatra korisnom
Tijekom transplantacije koštane srži	Rutinska upotreba se ne preporuča

Tablica 3.

Upotreba potpune parenteralne prehrane u terminalnog bolesnika

Predmet	Preporuka
Općenito	Procjena nutritivnog statusa kod svih pacijenata s malignom bolešću je nužna odmah pri postavljenju dijagnoze i potrebno je ponavljati procjenu uhranjenosti na svakoj viziti kako bi se pravodobno započelo nutritivnu intervenciju
Indikacije	Totalna energetska dnevna potreba onkološkog bolesnika iznosi oko 20–25 kcal/kg/dan za hospitalizirane i 25–30 kcal/kg/dan za ambulantne bolesnike. Cilj potpune parenteralne prehrane je poboljšanje funkcije i ishoda bolesti pomoću: prevencije i liječenja pothranjenosti/kaheksije povećavanjem <i>compliance</i> za antitumorsku terapiju kontrolom nekih neželjenih događaja zbog onkološke terapije povećavanjem kvalitete života
Preporuča se kod	Teškog mukozitisa Teškog radijacijskog enteritisa Neadekvatnog unosa hrane (manje od 60% potrebne energije preko 10 dana) U bolestima sa sistemskim upalnim odgovorom potrebna je najprije medikamentna modulacija sistemskog odgovora; u protivnom je nemoguć anabolizam proteina
Preoperativna upotreba	Preporuča se samo kod pothranjenih bolesnika u kojih nije moguća enteralna prehrana
Kod kemoterapije i radioterapije	Ne preporuča se rutinska upotreba

PROLJEV

Proljev je klinički sindrom karakteriziran povećanom likvidnošću stolice uz porast dnevne mase stolice preko 200 g i povećanjem broja stolica (na više od 3 dnevno) uz osjećaj urgentnosti pražnjenja. U pacijenta s malignom bolesti uzroci proljeva mogu biti u polivalentnoj medikamentnoj terapiji (laksativi, antibiotici, antacidi, nesteroidni antireumatici - posebice indometacin i diklofenak, sirupi s disaharidima). Drugi uzroci su česte opstrukcije gastrointestinalnog sustava tumorskom masom ili stolicom. Sindrom malapsorpcije kod karcinoma gušterače, resekcije ileuma, gastrektomija i zračenja također izaziva proljev (22). Kod HIV pozitivnih pacijenata, proljevi mogu biti infektivne geneze (*Cryptosporidia*, *Giardia lamblia*, *Entameba histolytica*, *Cytomegalovirus*).

Pri pregledu pacijenta treba posebno obraditi pažnju na prehranu, lijekove, laksative ako ih je uzimao, stupnju bolesti, kirurškim zahvatima, provedenom zračenju, učestalosti stolica i njihovoj količini. Obvezan je detaljan pregled trbuha i digitorektalni pregled pri čemu je potrebno imati na umu moguću djelomičnu opstrukciju crijeva i činjenicu da i pacijenti u terminalnoj fazi bolesti mogu dobiti infektivni proljev.

Terapija se provodi simptomatski, najvažnija je dobra rehidracija *per os* ako je moguće, u drugim slučajevima parenteralno (23). Od prehrane je dozvoljen čaj, krekeri uz izbjegavanje mlijeka i drugih proizvoda s laktulozom. Simptome proljeva olakšava kombinacija adsorbenta kaolina i pektina, ali oni mogu interferirati s apsorpcijom pojedinih lijekova. Antibiotici se propisuju kod dokazanih infektivnih proljeva, posebice su važni ako se liječi enteritis uzrokovan *Clostridium difficile*, a bizmut odlično smiruje simptome kod proljeva

izazvanih enterotoksinom *Escherichia coli*. Loperamid (*Seldiar*®) je snažni opioidni antidijaroik, derivat je haloperidola, vezanjem na opioidne receptore crijeva smanjuje peristaltiku i smanjuje gubitak vode i elektrolita (24). Kontraindiciran je kod infektivnih proljeva i kod upalnih bolesti crijeva te kod ileusa. Inicijalna doza je 4 mg s titracijom doze lijeka za još 2 mg nakon svake stolice, a maksimalna preporučena dnevna doza je 16 mg/dan. Loperamid ima manje sistemskih nuspojava od kodeina, koji je parcijalni morfinski agonist, a koji se također može primijeniti kod akutnog ili kroničnog proljeva u dozi 10-50 mg svakih 4 sata. Kodein je kontraindiciran kod pseudomembranoznog kolitisa.

Kod proljeva koji su posljedica zračenja preporuča se acetyl-salicilna kiselina ili prednizolonske klizme, kao i kolestiramin uz dodatak psiliuma. Kod malapsorpcije supstituiraju se enzimi pankreasa. Oktreotid značajno smanjuje sekrecijski proljev kod HIV pozitivnih pacijenata (25).

OPSTIPACIJA I KONSTIPACIJA

Opstipacija je odsutnost spontane stolica, a konstipacija podrazumijeva rijetke, tvrde, suhe stolice malenog volumena, uz otežano pražnjenje crijeva. Većina bolesnika na kraju života postane opstipirana/konstipirana. Tegobe se javljaju u svih pacijenata koji su slabo pokretni, vezani uz krevet i nisu karakteristične samo za oboljele od maligne bolesti.

Uzrok opstipacije može biti: organski, funkcionalni ili kao posljedica uzimanja nekih lijekova. Ako su uzroci organski, najčešće se radi o: tumorima, upali, divertikulitisu, neurološkim, metaboličkim ili endokrinološ-

kim bolestima te bolestima rektoanalne regije. U funkcionalne smetnje ubrajamo neadekvatan unos biljnih vlakana, dehidraciju, imobilizaciju, a lijekovi koji najčešće uzrokuju opstipaciju su: opioidi, antibiotici, antikolinergici, antihipertenzivi, antikonvulzivi, antiparkinsonici, diuretici, željezo, antagonist serotonina, neuroleptici i antacidi (26). Opstipacija uzrokovana opioidnim lijekovima nastaje zbog vezanja opioida na receptore tankog i debelog crijeva i na centralne receptore, što dovodi do smanjenog oslobađanja acetilkolina iz mienteričkog pleksusa i dovodi do gubitka propulzivne motorike i dolazi samo do segmentne kontraktilnosti crijeva. Uz to dolazi do povišenja tonusa sfinktera i gubitka normalnog defekacijskog refleksa (27).

Liječenje navedenih poremećaja je iznimno složeno, zahtijeva dobru suradnju između liječnika i pacijenta, puno vremena, a dijagnostika točnog uzroka može biti skupa. Sve vrste zatvora stolice treba najprije pokušati liječiti promjenom prehranbenih navika i povećanim unosom biljnih vlakana (voće i povrće) i dovoljnom hidracijom uz fizičku aktivnost, što je ponekad nemoguće postići kod pacijenta s uznapredovalom bolešću. Tako često pokušaj obnove prirodnog nagona na stolicu ostane neuspješan. Prvi korak u liječenju konstipacije je otkrivanje potencijalno reverznog uzroka, a ako uzrok ne postoji, potrebna je simptomatska terapija (1). Popravljivi uzroci opstipacije su prikazani u tablici 4.

Laksativi se obično uvode u terapiju kada i analgezija opioidnim sredstvima. Laksativi su supstancije koje olakšavaju defekaciju, a većina djeluje povećanjem vode u lumenu crijeva. Na taj se način povećava volumen stolica i potakne peristaltički val (28).

Laksative dijelimo prema načinu djelovanja na osmotske, antiresorptivne, s učinkom na defekacijski refleks i na tvari koje bubre. U osmotske laksative ubrajamo slane otopine (gorka sol - magnezij sulfat), šećerne alkohole (sorbitol, manitol, glicerol - u obliku klizmi), šećere (laktuloza, *Portalak*®, *Duphalac*®, *Laktulose MIP*® *sirup*) i polietilenglikol (makrogol). U antiresorptivne

laksative koji stimuliraju peristaltiku ubrajamo senozi-de (*Purisan*®), ricinusovo ulje i bisakodil (*Dulcolax*® supozitorij). To su snažni laksativi koji se često koriste u dijagnostičke svrhe, a pri svakodnevnoj primjeni ubrzo izazivaju ovisnost. Na refleks defekacije djeluju klizma sorbitola i glicerolski čepići. Tvari koje bubre su: mekinje, ljuskice sjemena indijskog trpuca, psilij, kalcijev polikarbofil i metilceluloza. Vrlo su prikladne za liječenje kroničnog oblika zatvora zbog svog polaganog i prirodnog djelovanja te sigurnosti.

Za slabo pokretne, neizlječive pacijente koji su primorani uzimati veći broj lijekova, najbolje se postiže regulacija stolice kombinacijom sredstava koja omekšavaju stolicu (laktuloza, makrogol). Neki autori preporučuju makrogol kao prvi laksativ u svih terminalnih pacijenata, jer se uzet oralno ne metabolizira, ne mijenja pH stolice i crijevnu floru. Makrogol hidrira stolicu, povećava njen volumen, dilatira stijenku crijeva što potiče refleks spontanog pražnjenja (29). Ako pacijenti imaju i tvrdnu stolicu, uputno je u terapiju uvesti i glicerinske čepiće, a samo ako se navedenim mjerama ne postigne defekacija dodaju se antiresorptivni laksativi.

ZAKLJUČAK

Povećanje broja pacijenata kojima je potrebna palijativna skrb, bez obzira radi li se o oboljelima od maligne bolesti ili drugih kroničnih, neizlječivih bolesti, zahtijeva cjelovit i interdisciplinarni pristup uključujući razne specijaliste, psihologe, psihijatre, sociologe, visoko i srednje medicinsko osoblje i mnoge druge.

Rano i često procjenjivanje nutrijcijskog statusa, uz edukaciju pacijenta i obitelji o nemedikamentnom i medikamentnom liječenju učestalih gastrointestinalnih tegoba, uz adekvatnu prehranu i pravodobno uključivanje enteralne/parenteralne prehrane, može se značajno unaprijediti kvalitetu života terminalnog bolesnika.

Tablica 4.
Mogući popravljivi uzroci opstipacije

Uzrok	Primjer
Organski	Kolorektalni karcinom, ekstraintestinalna masa, postinflamatorni, ishemijski, stenoza nakon kirurškog zahvata
Endokrinološki/ metabolički	Šećerna bolest, hipotireoidizam, hiperkacemija, porfirija, kronična renalna insuficijencija, panhipopituitarizam, trudnoća
Neurološki	Ozljeda leđne moždine, Parkinsonova bolest, paraplegija, multipla skleroza, autonomna neuropatija, Hirschprungova bolest, kronična intestinalna pseudoopstrukcija
Miogeni	Mišićna distrofija, dermatomiozitis, sklerodermija, amiloidoza
Anorektalni	Analne fisure i/ili strikture, upalna bolest crijeva, proktitis

L I T E R A T U R A

1. Bruera E, Dev R. Overview of managing common non-pain symptoms in palliative care. UpToDate, 2013.
2. Krznarić Ž. Antiemetici, antidijaroići i laksativi. U: Vrhovac B i sur. Interna medicina. Zagreb: Naklada Lijevak, 2001.
3. Varena A. Nausea, Vomiting and Retching: Complex Problems in Palliative Care. CA Cancer J Clin 2001; 51: 232-48.
4. Dodd MJ, Onishi K, Diddle SL, Larson PJ. Differences in nausea, vomiting and retching between younger and older outpatients receiving cancer chemotherapy. Cancer Nurs 1996; 19: 155-61.
5. Rhodes VA, McDaniel RW. Nausea, vomiting and retching: complex problems in palliative care. CA Cancer J Clin 2001; 51: 232-48.
6. Löhr A, du Bois A. Supportiv Therapie in der gynäkologischen Onkologie. Geburtsh Frauenheilk 2003; 27: 137-60.
7. Glare P, Miller J, Nikolova T, Tickoo R. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. Clin Interv Aging 2011; 6: 243-59.
8. Marina M. Prehrana bolesnika oboljelih od maligne bolesti liječenih na Odsjeku za pulmologiju Opće bolnice Virovitica: između smjernica i stvarnosti. Diplomski rad. Studij sestrinstva Bjelovar, 2012.
9. Widhalm K. Ernährungsmedizin. Wien: Verlagshaus der Ärzte, 2009.
10. Focks C, Hillenbrand. Leitfaden Traditionelle Chinesische Medizin. München-Jena: Urban & Fischer Verlag, 2000.
11. Fan CF, Tanhui E, Joshi S. Acupressure treatment for prevention of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg 1997; 84: 821-5.
12. Bruera E. Anorexia, cachexia, and nutrition. BMJ 1997; 315: 1219-22.
13. Prevost V, Grach MC. Nutritional support and quality life in a cancer patient undergoing palliative care. Eur J Cancer Care 2012; 21: 581-90.
14. Krznarić Ž, Juretić A, Šamija M i sur. Hrvatske smjernice za primjenu ekozapentanske kiseline i megestrol- acetata u sindromu tumorske kaheksije. Lijec Vjesn 2007; 129: 381-6.
15. Husebo S, Klaschik E (Hrsg.). Palliativmedizin, praktische Einführung in Schmerztherapie, Ethik und Kommunikation. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag, 1998.
16. Mueller C, Comper C, Druyan ME. A.S.P.E.N. Clinical guidelines. J Parent Enter Nutr 2011; 35: 16-24.
17. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. Clin Nutr 2003; 22: 415-21.
18. Cherny NI. Taking care of the terminally ill cancer patient: management of gastrointestinal symptoms in patients with advanced cancer. Eur Soc Med Oncol 2004; 15: 205-13.
19. Xue H, Sawyer MB, Wischmeyer PE, Baracos VE. Nutrition modulation of gastrointestinal toxicity related to cancer chemotherapy: from preclinical findings to clinical strategy. J Parent Enter Nutr. 2011; 35: 74-90.
20. Agbulut G. New perspective for nutritional support of cancer patients: Enteral/parenteral nutrition. Exp Ther Med 2011; 2: 675-84.
21. Marcason W. What is the protocol used to unclog an enteral feeding tube? J Acad Nutr Diet 2013; 113: 612.
22. Doyle D. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press, 2003.
23. Šamija M, Nemet D. Potporno i palijativno liječenje onkoloških bolesnika. Zagreb: Medicinska naklada, 2010.
24. Berger A. Principles and Practice of Palliative Care and Supportive Oncology. 3rd ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
25. Alderman J. Diarrhea in Palliative Care, 2nd ed. Fast Facts and Concepts 2007; 96.
26. Klemens EK, Klaschik E. Ubelkeit, Erbrechen und Obstipation in der palliativen Situation. Deutsches Ärzteblatt 2007; 5: 269-77.
27. Kaufman PN, Krevesky B, Malmud LS i sur. Role of opiate receptors in the regulation of colonic transit. Gastroenterology 1998; 94: 1351-6.
28. Wanitschke R, Goerg KJ, Loew D. Differential therapy of constipation - a review. Intl J Clin Pharmacol Ther 2003; 41: 14-21.
29. Klaschnik E, Nauch F, Ostgathe C. Constipation - modern laxative therapy. Supportive Care in Cancer 2003; 11: 679-85.

S U M M A R Y

TREATMENT OF GASTROINTESTINAL ILLNESS IN PALLIATIVE CARE

J. ČERKEZ HABEK

Department of Internal Medicine, Sveti Duh University Hospital, Zagreb, Croatia

This review article describes access to palliative care for patients with gastrointestinal illness in terminal phase of malignant disease, manifesting with vomiting, nausea, diarrhea, obstipation, constipation, and cachexia/anorexia syndrome. Along with the etiopathogenesis of the above symptoms and holistic approach to the patient in terminal period of life, therapeutic protocols for dealing with gastrointestinal illness are presented.

Key words: gastrointestinal symptoms, treatment, palliative care