

# Vähivastasest kiiritus- ja keemiaravist tingitud kõhulahtisus

Jana Jaal<sup>1</sup>, Klaarika Liivat<sup>2</sup> –

<sup>1</sup>TÜ Kliinikumi hematoloogia-onkoloogia kliinik, <sup>2</sup>Tartu Tervishoiu Kõrgkool

**Võtmesõnad:** kiiritusravi, keemiaravi, kõhulahtisus

**Kiiritus- ja keemiaravi põhjustavad kasvaja vastase efekti kõrval hulgaliselt kõrvaltoimeid erinevates haigusvabades kudedes ja elundites. Raskete kõrvaltoimete tekkimisel võib halveneda patsiendi ravitaluvus ning elukvaliteet, mille tõttu tuleb tihti vähivastane ravi edasi lükata või katkestada. Üheks sagedaseks vaagnapiirkonna kiiritusravi ja süsteemse keemiaravi kõrvaltoimeks on ravi ajal tekkiv äge kõhulahtisus. Ülevaateartiklis on käsitletudki seda kõrvaltoimet ning toodud välja vähiravist tingitud kõhulahtisuse esinemissagedus, patogenees ning sümptomid. Samuti on kirjeldatud selle kõrvaltoime diagnoosimise probleeme ning antud ülevaade dieetsoovitustest ja kõhulahtisuse medikamentoosest ravist. Ainult patsiendi teadlikkuse suurendamisega, usaldusliku suhte loomisega patsiendi ja meditsiinipersonali vahel ning õigeaegse probleemi avastamise ja raviga on võimalik kiiritus- ja keemiaravist tingitud kõhulahtisust ära hoida ja leevendada.**

Pahaloomulised kasvaja on südame- ja veresoonekonnahaiguste kõrval üheks

peamiseks haigestumuse põhjuseks Euroopa Liidus. Igal aastal diagnoositakse vähkkasvaja ligikaudu 2,9 miljonil inimesel, kusjuures enamik patsiente (59%), kellel see haigus diagnoositakse, on vanemad kui 65 eluaastat (1). Igal aastal sureb Euroopa Liidus pahaloomulisse kasvajasse ligikaudu 1,7 miljonit inimest. Vähkkasvajate näol on seega tegemist suure tervishoiuprobleemiga, mis rahvastiku pideva vananemise tõttu muutub tulevikus veelgi olulisemaks.

Vähivastases ravis kasutatakse põhiliselt kolme ravimeetodit: kirurgilist ravi, kiiritusravi ning keemiaravi. Kõikide ravivõimaluste peamiseks eesmärgiks on haige tervistumise või väljaravimatu haiguse kontrolli all hoidmine. Kasvajavastase ravitoime kõrval tekitab vähiravi paraku ka erinevates haigusvabades kudedes ja elundites soovimatuid kõrvaltoimeid. Sageli on kasvaja tervistumine või kauem kestev kontroll haiguse üle saavutatav suuremate kiiritus- ja keemiaravi doosidega, mis omakorda suurendavad ka kõrvaltoimete tekke riski. Tõsiste vähiravi kõrvaltoimete tekkimisel võib kannatada ravi saava patsiendi ravitaluvus ning elukvaliteet, mille tõttu tuleb tihti tõhus vähivastane kiiritus- ja keemiaravi edasi lükata või katkestada.

Üheks sagedaseks vaagnapiirkonna kiiritusravi ja süsteemse keemiaravi kõrvaltoimeks on ravi ajal tekkiv äge kõhulahtisus. Käesolev ülevaateartikkel ongi pühendatud sellele kõrvaltoimele, tuues välja kõhulahtisuse esinemissageduse, patogeneesi, sümptomid, diagnostika ning ravivõimalused.

**KÕHULAHTISUSE ESINEMISSAGEDUS**

Kiiritusravi mängib vähivavis väga olulist rolli. See ravimeetod on kirurgilise ravi järel teine tähtsam kuratiivne ehk tervistav raviviis (2). Kiiritusravi on oma iseloomult lokaalne ehk paikne ravimeetod (nagu ka kirurgiline ravi), s.t ta mõjub ainult piirkonnas, mida kiiritatakse. Seetõttu esineb kiiritusravist tingitud kõhulahtisus enamasti nendel patsientidel, kellel kiiritatavaks piirkonnaks on rohkelt peensoolt sisaldav vaagnapiirkond (nt patsientidel, kellel on eesnäärme-, pärasoole-, kusepõie-, emaka-keha- ning emakakaelavähk).

Kiiritusravist tingitud kõhulahtisust on kirjeldatud esimest korda 1897. a, varsti pärast seda, kui avastati röntgenikiirgus (3). Juba siis oletati, et kiirgus tekitab seedetrakti limaskestast otsesest põletikku. Esimesed süstematiseeritud ülevaated kiiritusravi kõrvaltoimetest seedetraktis avaldati aga alles 25 aastat hiljem, kui Warren ja Whipple kirjeldasid kiirgusest tingitud toimeid koortel (4). Kuigi kiiritusravist tingitud kõhulahtisusest oldi teadlikud juba rohkem kui sada aastat tagasi, ei ole seda probleemi pikka aega peetud oluliseks. Seetõttu ei ole vähi-vastase ravi efektiivsuse dokumenteerimise kõrval pööratud piisavalt palju tähelepanu ravist tingitud kõrvaltoimete fikseerimisele. Kindlasti on kiiritusravist tingitud kõhulahtisuse hindamist ja kirjeldamist raskendanud ka ühtsete diagnostiliste kriteeriumite pikaajane puudumine.

Kiiritusest tingitud kõhulahtisuse teket ja raskusastet mõjutavad mitmed tegurid. Eelkõige sõltub kõrvaltoimete teke kiiritusravi doosist ning kiiritusravi mahust ehk kiiritatava piirkonna suurusel. Mida suurem on kiiritusravi ühekordne ja kogudoos ning mida suurem on kiiritatav piirkond, seda rohkem esineb kõhulahtisust (5). Märkimisväärselt suurendab kiiritusravist tingitud kõhulahtisuse esinemissagedust ka samaaegselt manustatav süsteemne keemiaravi ning eelnev operatiivne ravi. Kiiritus- ja keemiaravi üheaegsel kasutamisel mõjuvad kiiritatavas piirkonnas

kaks raviviisi korraga. See küll suurendab kasvaja vastast toimet, kuid põhjustab samas rohkem kahjulikke mõjusid normaalsetes haigusest mittehaaratud kudedes ja elundites, sealhulgas ka peensooles (6). Operatsiooni järel võivad aga peensoole lüngud olla alla vajunud ja vaagnapõhja kinni liitunud ning seeläbi asub kiiritatavas piirkonnas lihtsalt rohkem peensoolt (7).

Eespool kirjeldatud põhjustel on kiiritusravist tingitud kõhulahtisuse dokumenteerimine olnud väga erinev. Seda kinnitab ka väga lai avaldatud andmete vahemik: eri allikate tuginedes esineb kiiritusravist tingitud kõhulahtisus 0,5–87%–l patsientidest (8, 9).

Keemiaravi on vastupidi kiiritusravile süsteemse toimega. Enamasti manustatakse keemiaravim otse veeni intravenoosse süstena (boolusena) või tilkinfusioonina. Suukaudsed keemiaravimid (tabletid, kapslid) jõuavad aga vereringesse seedetraktist imendununa. Süsteemse toime tõttu põhjustavad keemiaravimid hulgalt kõrvaltoimeid kogu kehas. Sellegipoolest on just kõhulahtisus keemiaravi saavatel patsientidel üheks sagedamini esinevaks kõrvaltoimeks (10).

Kõhulahtisust võivad põhjustada väga paljud erinevad keemiaravimid (vt tabel 1). Kõige sagedamini on aga selle kõrvaltoime tekitajaks keemiaravi skeemid, mis sisaldavad fluoropürimidiini (5-FU ehk 5-fluoruratsiil, Xeloda ehk kapetsitabiin) või irinotekaani (10, 11). Kõrvaltoimete esinemissagedus sõltub veel ravimi doosist, ravimi manustamise viisist, kasutatud ravimi(te) kombinatsioonist ning ravimi(te) tarvitamise sagedusest. Näiteks on leitud, et keemiaravi skeemid, mille käigus manustatakse 5-FUd boolusena, põhjustavad rohkem kõhulahtisust kui raviskeemid, kus 5-FUd manustatakse püsiinfusioonina (12). Ka suukaudne 5-FU (kapetsitabiin) põhjustab võrreldes süstitava 5-FUga rohkem kõhulahtisust nii kombinatsioonis oksaliplatiiniga (13) kui ka irinotekaaniga (14). Tabelis 2 on ära toodud erinevate keemia-

ravimite, nende kombinatsioonide ja erinevate manustamisviiside kasutamisel tekkiva kõhulahtisuse esinemissagedused. Nagu tabelist nähtub, on keemiaravi foonil tekkinud kõhulahtisus probleemiks 26–80%–l haigetest.

**Tabel 1.** Kõhulahtisust põhjustavad keemiaravimid (12)

- kapetsitabiin
- tsisplatiin
- tsüklofosfamiid
- tsütarabiin
- daunorubiitsiin
- dotsetakseel
- doksorubiitsiin
- 5-fluorouratsiil
- irinotekaani
- leukovoriin
- metotreksaat
- oksaliplatiin
- paklitakseel
- topotekaani

**Tabel 2.** Kõhulahtisuse esinemissagedus keemiaravi saavatel patsientidel (11)

Ravim	Kõhulahtisuse esinemissagedus (%)
<b>5-FU monoterapia:</b>	
IV boolusena	43
püsiinfusioonina	26
<b>5-FU kombinatsioonis:</b>	
IV boolus + leukovoriin (20 mg/m <sup>2</sup> )	48
IV boolus + leukovoriin (200 mg/m <sup>2</sup> )	56
Püsiinfusioon + leukovoriin (20 mg/m <sup>2</sup> )	34
<b>CPT-11 (irinotekaani)</b>	
100–125 mg/m <sup>2</sup>	50–80
150 mg/m <sup>2</sup>	80
topotekaani	32

### KÕHULAHTISUSE PATOGENEES

Kuigi vaagnapiirkonna kiiritusravi ja süsteemne keemiaravi kahjustavad nii peen- kui ka jämesoolt, on kõhulahtisuse peamiseks põhjuseks just peensoole haaratus (7, 15). Seetõttu on käesolevas ülevaateartiklis eeskätt käsitletud vähiravist tingitud peensoolemuutusi.

Peensoole epiteel kuulub keha kõige kõrgema jagunemis- ja käibekiirusega kudede hulka (16). Diferentseerumata silindrilised rakud produtseeritakse limas-

kesta krüptides, kust nad 24–36 t jooksul liiguvad edasi limaskesta pindmiste hattude tippu. Selle teekonna jooksul rakud valmivad ning vabastavad resorptsiooniks vajalikke ensüüme, muutudes peensoole resorbeerivateks enterotsüütideks. Toitainete resorptsioon toimub peamiselt just hattude tipus. Hatutipu rakud irduvad 3–6 päeva jooksul, s.t toimub nn füsioloogiline rakkude kadu ning limaskesta terviklikkus taastatakse krüptides toodetud uute rakkudega. Peensoole pind uueneb iga 3–6 päeva järel, mille tagab valitsev tasakaal krüptides toimuva rakkude tootmise ning hatu tippude esineva rakkude füsioloogilise kao vahel (16).

Lokaalne vaagnapiirkonna kiiritusravi pärsib rakkude jagunemist peensoole limaskesta krüptides. Füsioloogiline rakkude kadu limaskesta hattude tipust samal ajal aga jätkub. Rakkude paljunemise pidurdumise tõttu ei ole irdunud rakkudele piisavalt asemikke ning seeläbi tekib peensoole limaskesta hüpoplaasia ja paljastumine koos võimalike haavandite ja infektsiooni tekkega (15). Eksperimentaalsete uuringute põhjal võib väita, et ka keemiaravimid (tsisplatiin, bleomütsiin ja 5-FU) tekitavad ägedat peensoole limaskesta kahjustust, kutsudes esile krüptides asuvate rakkude jagunemise pärssimise, mis lõppkokkuvõttes viib jällegi limaskesta hüpoplaasia, haavandumise ja nekroosini (17). Seega on mõlema vähiravi viisi – nii lokaalse kiiritusravi kui ka süsteemse keemiaravi – tekitatud peensoole kahjustuse kõige olulisemaks baasmuutuseks limaskesta rakkude jagunemise pärssimine peensoole krüptides. Peensoole limaskesta rakkude paljunemist pidurdab otsene limaskesta rakkude kahjustus (16). Nii kiiritusravi kui ka keemiaravi tekitavad otsest kahjustust raku DNA tasemel: kiiritus tekitab DNA ühe ja kahe ahela murde (*single or double strand brakes*), 5-FU ja irinotekaani toime häirub DNA replikatsioon ja transkriptsioon. Lisaks on mõlemad vähiravi viisid seotud vabade radikaalide ja

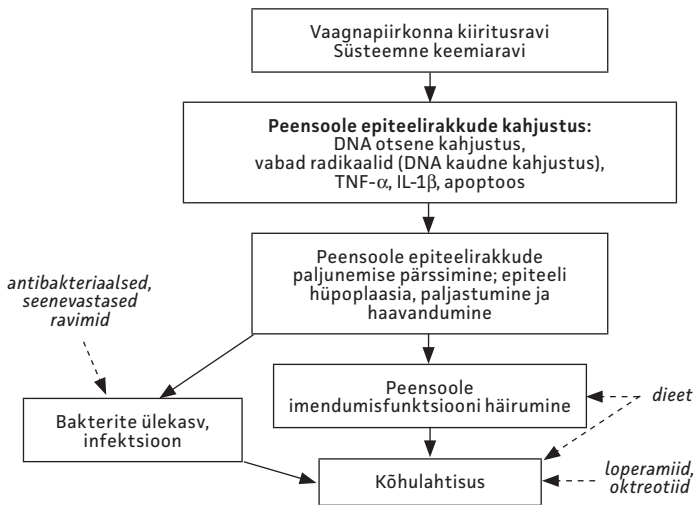
reaktiivsete hapnikuühendite tekkega, mis omakorda kahjustavad peensoole limaskestast rakkude DNAd. Samuti suureneb vähivastase ravi toimel organismis tuumori nekroositegur alfa ja interleukiin-1 tase, mis soodustavad programmeeritud rakusurma ehk apoptoosi teket.

Lisaks on kirjeldatud, et ka keemiaravimite metaboliidid võivad olla seotud kõhulahtisuse tekkega. Nii on näidatud, et irinotekaani poolt tekitatud kõhulahtisus tekib peamiselt just nendel patsientidel, kelle soole limaskestale on ladestunud selle ravimi aktiivne metaboliit SN-38 (18).

Sõltumata sellest, kas patsiendile on rakendatud vaagnapiirkonna kiiritusravi või süsteemset keemiaravi, põhjustavad peensoole limaskesta muutused ja terviklikkuse kadu peensoole seedimis- ja imendumisfunktsioonide häirumist (19). Üheks toitaineks, mille seedimine ja imendumine vähiravi jooksul häirub, on laktoos ehk piimasuhkur. Kui vähivastase raviga tekib peensoole limaskestast kahjustus (hüpoplaasia, haavandid, infektsioon), siis jääb laktoos lõhustamata kujul soolde. Laktoosi

liigse hulga tõttu suureneb sooles osmootne rõhk, mille tagajärjel koguneb soolde rohkem vedelikku ning tekib kõhulahtisus (15). Sarnase osmootse mehhanismiga kõhulahtisuse tekitavad ka sapis sisalduvad soolad, mis jäävad peensoole limaskestast kahjustuse tõttu imendumata (20, 21). Lisaks on näidatud, et kõhunäärme ensüümide olemasolu soolesisus on seotud kõhulahtisuse sagedasema esinemisega (20).

Kindlasti ei saa mainimata jätta infektsiooni võimalikku rolli vähiravi foonil tekkiva kõhulahtisuse patogeneesis. Vähihaigetel on infektsioonide tekke risk alati suurem, sest ühelt poolt on organismi kaitsevõime haiguse ja ravi tõttu nõrgenenud ning teiselt poolt ei ole limaskest enam terviklik, nii et see soodustab infektsiooni teket ja lihtsustab patogeensete haigustekitajate juurdepääsu sooleseinale. Kõige sagedamini tekitavad infektsiooni ja sooleseina põletikku vähihaigetel sellised patogeensed bakterid ja viirused nagu *Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, *Cryptosporidium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* ja rotaviirused (11). Lisaks on kirjeldatud



**Joonis 1.** Vähihaiglasest kiiritus- ja keemiaravist tingitud kõhulahtisuse skemaatiline patogenees.

Vähihaiglane kiiritus- ja keemiaravi kutsuvad esile peensoole limaskestast rakkude kahjustuse, mille tagajärjel tekib limaskestast hüpoplaasia, paljastumine ja haavandumine. Peensoole limaskestast terviklikkuse kadu viib peensoole imendumisfunktsiooni häirumiseni ning soodustab infektsiooni teket. Katkendlike joontega on ära näidatud põhilised kõhulahtisuse raviks ja leevendamiseks kasutatavad meetmed.

ka bakterite endotoksiinide otsesest stimuleerivat toimet soole endokriinrakkudele, mille tagajärjel suureneb serotoniini produktsioon ning limaskestast rakkude sekretsioon, mis samuti viib kõhulahtisuse tekkeni (11). Kokkuvõtlikult on vähivastastest kiiritus- ja keemiaravist tingitud kõhulahtisuse patogeenes kujutatud joonisel 1.

### KÕHULAHTISUSE SÜMPTOMID JA DIAGNOOSIMINE

Vähiravist tingitud kõhulahtisus on vaieldamatult onkoloogiliste haigete seas väga suureks probleemiks. Kõhulahtisus esineb kuni 87%-l vaagnapiirkonna kiiritusravi ja kuni 80%-l süsteemse keemiaravi patsientidest. Vaatamata selle kõrvaltoime sagedasele esinemisele ning diagnoosimiseks ja raskusastme määramiseks väljatöötatud kriteeriumitele, on vähiravist tingitud kõhulahtisuse diagnoosimine tihti probleemiline. Raskused võivad paraku alguse saada juba meditsiinipersonali suhtlemisest patsiendiga.

Kõhu läbikäimise teemal rääkides tunneb enamik patsientidest ennast ebamugavalt, kusjuures väga tihti tahavad rasket haigust põdevad inimesed olla positiivsed ega soovi kaebusi esitada isegi siis, kui enesetundes on muutusi. Seetõttu on alati vajalik vestlust suunata ning panna patsient tundma, et sellistest intiimsetest asjadest rääkides ei peaks tundma häbi. Seejuures tuleb arvestada, et küsimustele „Kuidas teil läinud on?“ ja „Kuidas enesetunne on?“ ei pruugi saada adekvaatset vastust. Seevastu

küsid esitama „Kas teil on viimasel ajal olnud probleeme kõhulahtisusega?“ saab infot patsiendil esineda võiva kõrvaltoime kohta. Sageli ei julge ega taha väga paljud vähihaiged kaebusi esitada, sest kardavad, et kaebuste tõttu katkestatakse vähivastane ravi ja seeläbi kannatab nende kasvajakasvatase ravi tõhusus. Patsiendile tuleb seetõttu juba ravi alguses selgitada, et kõrvaltoimed esinevad väga sageli ning ainult nendest õigel ajal rääkides saab talle tagada kõige efektiivsema ja turvalisema ravi.

Nii kiiritusravist kui ka keemiaravist tingitud kõhulahtisust saab diagnoosida ja ka selle raskusastet määrata CTCAE v3.0 (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) skaala alusel (22). Selle skaala põhjal saab määrata kõhulahtisuse 5 raskusastet, kus 0 astme puhul muutusi elundi funktsioonis ei ole, astme 1 alusel võib juba diagnoosida ravist tingitud kõhulahtisust ning aste 5 tähendab, et üliraske kõrvaltoime on esile kutsunud haige surma. Skaala on toodud tabelis 3.

Arvestades kõiki eespool kirjeldatud patogeneetilisi protsesse, võib vähivastastest kiiritus- ja keemiaravist tingitud kõhulahtisuse kõrval esineda veel hulk teisi sümptomeid. Ravi saavad patsiendid võivad kurta iivelduse, oksendamise ja kõhupuhituse üle. Samuti võib üheks sümptomiks olla verejooks limaskestast haavanditest ning võib esineda valu, infektsioonist tingitud palavikku, isupuudust ning kaalulangust.

Laboratoorses diagnostikas tuleks uurida kliinilist ja biokeemilist vereanalüüsi. Klii-

**Tabel 3.** Vähiravist tingitud kõhulahtisuse diagnoosimine ja raskusastme määramine (CTCAE)

0 aste	1. astme kõhulahtisus	2. astme kõhulahtisus	3. astme kõhulahtisus	4. astme kõhulahtisus	5. aste
Võrreldes ravieelse seisundiga muutusi ei ole, s.t kõhulahtisust diagnoosida ei saa.	Võrreldes ravieelse normaalse seisundiga (baasväärtus) tekkinud kerge sagenemine: < 4 roojamiskorra päevas; stoomiga patsientidel kerge roemahu suurenemine.	Baasväärtusega võrreldes on päevas roojamiskordade sagedus 4–6 võrra suurem; stoomiga patsientidel mõõdukas roemahu suurenemine, mis ei sega igapäevast aktiivsust.	Roojamiskordade sagedus $\geq 7$ võrra suurem; näidustatud on intravenoosne vedelike tarbimine $\geq 24$ tundi ning hospitaliseerimine; stoomiga patsientidel märkimisväärne roemahu suurenemine; häiritud on igapäevane aktiivsus.	Eluohlikud tagajärjed, nt hemodünaamika-probleemid.	Surm.

nilises vereanalüüsis tuleb kindlasti hinnata hemoglobiini taset, trombotsüütide ning leukotsüütide arvu (eeskätt neutrofiilsete granulotsüütide hulka, sest neutropeenia tõttu on patsientidel infektsioonide tekke risk suurem). Vere biokeemilises analüüsis tuleks hinnata vere elektrolüütide taset (Na, K), neerufunktsiooni (kreatiniin, urea) ning ka põletikunäitajaid (C-reaktiivset valku). Vajaduse korral tuleb teha rooja mikrobioloogiline uuring.

### KÕHULAHTISUSE PROFÜLAKTIKA JA RAVI

Kiiritus- ja keemiaravist tingitud kõhulahtisuse tekkemehhanism on sarnane. Seetõttu on sarnased ka profülaktilised ja ravimeetmed kõhulahtisuse ärahoidmiseks, leevendamiseks ja raviks.

### PATSIENDI JÄLGIMINE

Kõhulahtisuse profülaktikas ja ravis on äärmiselt oluline roll patsiendi jälgimisel, patsiendi ja personali suhetel ning patsiendi teadlikkuse parandamisel. Siin saavad väga palju kaasa aidata õendustöötajad, sest väga tihti viibivad vähiravi saavad patsiendid just nende järelevalve all (23). Seetõttu on õendustöötajad tihti esimesed, kes patsiendi üldseisundi muutusi märkavad. Patsiendi jälgimine on oluline, kuna profuusse kõhulahtisuse tekkimisel ja sellele õigel ajal reageerides ning vahele segades saaks ravist tingitud raskeid kõrvaltoimeid ära hoida.

### DIET

Kuna kõhulahtisuse ajal kaotab organism suurel hulgal vedelikku ja vees sisalduvaid elektrolüüte, siis on **piisava hulga vedeliku manustamine** ja seeläbi vedelikukao kompenseerimine kõhulahtisuse ravi võtmekomponendiks (10). Patsiendile tuleb rõhutada, et vedeliku tarbimine on ülioluline, kusjuures piisavaks vedelikuhulgaks päevas peetakse 3–4 liitrit (10). Samas tuleb meele pidada, et tavaline kraanivesi ei sisalda piisaval hulgal elektrolüüte ning sellise vee rohkel joomisel võib tekkida oht hüponatreemiaks ja hüpokaleemiaks (12).

Seetõttu sobiks vedelikukao taastamiseks kõige paremini soolased mineraalveed (Eestis sobiks nendeks Värskla Originaal ja Borjomi). Kindlasti ei sobi kõhulahtisuse ajal patsientidele värskelt pressitud mahlad ning ergutavaid aineid (nt kofeiini) sisaldavad joogid (kohv, kange tee, Coca-Cola, Pepsi-Cola). Sooletegevust ergutava toime tõttu tuleks vältida ka alkoholi sisaldavaid jooke (12). Samuti ei sobi vedelikukao taastamiseks joogid, mis sisaldavad suurtes annustes antioksüdantideid vitamiine, sest need vähendavad kasvajaastase ravi efektiivsust (24). Vedeliku tarbimist kõhulahtisuse ajal võib piirata samaaegne iivelduse ja oksendamise esinemine. Seetõttu tuleb vajaduse korral ordineerida iiveldus- ja oksendamistvastaseid ravimeid. Kui patsiendil siiski ei õnnestu piisavalt vedelikku juua, tuleb kaotatud vedelik asendada intravenoosse tilkinfusiooni teel.

Dieedisoovitustest rääkides peab tõdema, et meditsiinikirjanduses puuduvad tänapäevased ja piisaval arvul patsientidel teostatud juhuslikustatud uuringud. Seetõttu pärineb enamik tõenduspõhistest dieedisoovitustest ligi kahekümne aasta vanustest allikatest. Kuna 5-FU on olnud kliinilises kasutuses juba ca 40 aastat ning kiiritusravi veelgi kauem, ei tohiks värskemate andmete puudumise tõttu aastakümnetetaguseid uuringuid siiski eirata.

Peensoole seedimis- ja imendumisfunktsioonide häirumise tõttu soovitatakse kiiritus- ja keemiaravi saavatele patsientidele **rasva- ning laktoosivaba dieeti**. Avaldatud juhuslikustatud uuringud on näidanud, et vähese rasvasisaldusega ja laktoosivaba dieet vähendab märkimisväärselt kõhulahtisuse esinemissagedust vaagnapiirkonnale kiiritusravi saavatel günekoloogilise kasvajaga patsientidel (25, 26). Samuti väheneb sellise dieedi toimel roojamiskordade sagedus ning kõhulahtisuse ravimite tarvitamise vajadus. Kõhulahtisuse esinemissagedust vähendavad ka **probiootikumid** (*Lactobacillus acidophilus*). Probiootikumide kasulikkude toimet on näidatud nii

**Tabel 4.** Toitumissoovitused patsientidele, kellel esineb kiiritus- ja keemiaravist tingitud kõhulahtisus

Soovitavad toiduained	Toiduained, mida tuleks vältida
Kala, linnu-, looma- või sealiha, mis on keedetud, röstitud või küpsetatud.	Piim ja piimatooted, välja arvatud keefir/pett ja jogurt.
Banaanid, õunapüree, kooritud õunad ning õuna- ja viinamarjamahl.	Täisteraleib ja teraviljahelbed.
Sai või röst sai.	Pähklid, seemned, kookospähklid.
Makaronid ja nuudlid.	Praetud, rasvased toidud.
Küpsetatud, keedetud kartul või kartulipüree.	Värsked ja kuivatatud puuviljad ning puuviljamahlad.
Mahedad, küpsetatud köögiviljad näiteks porgand, spinat, spargel.	Toored köögiviljad.
Juust, munad, jogurt, keefir/pett, jogurt, pähklivõi.	Koogikesed.
	Popkorn, kartulikrõpsud, soolapulgad.
	Tugevad vürtsid ning maitsetaimed.
	Šokolaad, kohv, tee, kofeiiniga karastusjooigid.
	Alkohol ja tubakas.

vaagnapiirkonna kiiritusravi (26, 27) kui ka keemiaravi foonil 5-FUga (28).

Toitumissoovitused patsientidele, kellel esineb kiiritus- ja keemiaravist tingitud kõhulahtisus, on toodud tabelis 4.

#### MEDIKAMENTOOSNE RAVI

Vähivastasest kiiritus- ja keemiaravist tingitud kõhulahtisuse medikamentoosne ravi on tihti mittespetsiifiline ja empiiriline. Enim kasutatav preparaat kõhulahtisuse ravis on **loperamiid** (29). Loperamiidi toimel pärsitakse seedetrakti peristaltikat ning seeläbi aeglustub soolesisu edasiliikumine ja suureneb elektrolüütide ning vee imendumine. Loperamiid sobib kasutamiseks kerge ja mõõduka (CTCAE 1. ja 2. raskusaste) kõhulahtisuse ravis ning raskekujulisema kõhulahtisuse ärahoidmiseks (12). Raske kõhulahtisuse puhul (CTCAE 3. ja 4. raskusaste) ei ole ravi loperamiidiga sageli piisav (10). Loperamiidi manustatakse suu kaudu esmasel sissevõtmisel 4 mg, seejärel 2 mg iga nelja tunni või iga vedela iste järel, kusjuures päevane koguanus ei tohi ületada 16 mg (29).

**Oktreotiid** on sünteetiline somatostaatiini analoog. Oktreotiid pidurdab gastriintestinaalses ja pankrease endokriinsüsteemis produtseeritud peptiidide ja serotoniini sekretsiooni ning vähendab seeläbi kõhulahtisust. Seetõttu on seda ravimit kasutatud eeskätt hormonaalsete

kõhulahtisussündroomide ravis (kartsinoidtuumorid, pankrease hormoonaktiivsed tuumorid). Samuti on kirjeldatud ka oktreotiidi hormoonide pärssimisest sõltumatut, mittespetsiifilist kõhulahtisuse vastast toimet (10). Lisaks peensoole sekretsiooni pärssimisele aeglustab oktreotiid soolesisu liikumist ning suurendab peensooles vee imendumist. Selle ravimi laialdasemat kasutuselevõttu takistab tema ülikõrge hind võrreldes loperamiidiga. Lisaks on oktreotiid saadaval ainult süstitaval kujul. Seetõttu soovitatakse oktreotiidi kasutada kiiritus- ja keemiaravist tingitud kõhulahtisuse raviks juhul, kui loperamiid ei ole olnud efektiivne või kui on tegemist raskekujulise kõhulahtisusega (29). Oktreotiidi soovituslikuks annuseks on 100–150 mikrogrammi subkutaanselt 3 korda päevas või 25–50 mikrogrammi tunnis intravenoosselt (29).

Kui kiiritus- ja keemiaravist tingitud kõhulahtisuse puhul on tegemist ka infektsioosse komponendiga, soovitatakse kasutada **antibiootikume**. Eeskätt sobivad selleks fluorokinoloonantibiootikumid (29). Komplitseeritud ja ravile mittealluva vähiravist tingitud kõhulahtisuse ravis kasutatakse fluorokinoloonantibiootikume eeskätt profülaktilisel eesmärgil (29). See aitab ära hoida infektsioossed tüsistused, mis võivad viia sepsise väljakujunemiseni. Pseudomembranoosse koliidi diagnoosimisel tuleks kasutada metronidasooli või vankomütsiini (12).

**Atropiini** intravenoosel või subkutaansel manustamisel on täheldatud irinotekaani tingitud kõhulahtisuse vähenemist (12). Atropiin annuses 0,25–1,0 mg pärsib eeskätt irinotekaani kolinergilist sündroomi, mida defineeritakse kui varast kõhulahtisust kombinatsioonis koos higistamise, kõhukrampide, pisaravoolu, lihasevalu ning süljevoolusega. Atropiini manustamise eel tuleb kontrollida, et patsiendil ei esineks selle ravimi suhtes vastunäidustusi. Atropiini manustamise ajal tuleks aga jälgida patsiendi südame löögisagedust ja vererõhku ning seda, et ei ületataks ravimi 1,2 mg kumulatiivset doosi.

**Budelsoniid** on suukaudne, lokaalselt toimiv sünteetiline steroid, mis vähendab limaskestas prostaglandiinide sünteesi ning seeläbi ka põletikulist reaktsiooni. Põletikuliste protsesside vähendamisel suureneb sooletraktist vedelike imendumine ning kõhulahtisus leevendub (12). Eeskätt soovitatakse seda ravimit kasutada loperamiidile mittealluva kõhulahtisuse raviks annuses 9 mg üks kord päevas 3–5 päeva vältel (29). Lisaks on budelsoniidi toimel (3 mg 3 korda päevas) võimalik vähendada irinotekaani tingitud kõhulahtisuse episoode ning lühendada kõhulahtisuse kestust (30).

Irinotekaani aktiivse metaboliidi SN-38 absorptsiooni peensoolest ja seeläbi kõhulahtisuse vähendamist on võimalik saavutada sellise üldtuntud vahendiga, nagu seda on **aktiveeritud süsi** (31).

**Kokkuvõtteks** võib öelda, et kõhulahtisus on vähivastase kiiritus- ja keemiaravi väga sagedane kõrvaltoime. Raske kõhulahtisuse tõttu võib kannatada ravi saava patsiendi ravitaluvus ning elukvaliteet, mille tõttu tuleb tihti tõhus vähivastane ravi edasi lükata või katkestada. Ainult patsiendi teadlikkuse suurendamisega, usaldusliku suhte loomisega patsiendi ja meditsiinipersonali vahel ning õigeaegse probleemi avastamise ja raviga on võimalik kiiritus- ja keemiaravist tingitud kõhulahtisust ära hoida ja leevendada.

Artikkel baseerub osaliselt **Klaarika Liivati** diplomitööl „Vaagnapiirkonna kasvajate kiiritus- ja keemiaravist tingitud äge kõhulahtisus: öendustegevus selle diagnoosimisel ning leevendamisel“. Nimetatud diplomitöö ja käesoleva artikli põhjal on koostatud patsientidele mõeldud infovoldik „Kiiritus- ja keemiaravist tingitud äge kõhulahtisus“.

*Jana Jaal@kliinikum.ee*

## KIRJANDUS

- Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005;16:481–8.
- Slotman BJ, Cottier B, Bentzen SM, et al. Overview of national guidelines for infrastructure and staffing of radiotherapy. ESTRO-QUARTS: work package 1. *Radiother Oncol* 2005;75:349–54.
- Walsh D. Deep tissue traumatism from roentgen ray exposure. *Br Med J* 1897;2:272–3.
- Warren S, Whipple G. Roentgen ray intoxication. *J Exp Med* 1922;35:213–24.
- Steel G. Basic clinical radiobiology. 3rd ed. London: Arnold; 2002.
- Loizzi V, Cormio G, Loverro G, et al. Chemoradiation: a new approach for the treatment of cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:580–6.
- NCI. Radiation enteritis. Saadaval: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/gastrointestinalcomplications>
- Vasudeva R. Intestinal radiation injury. 2006; saadaval: <http://www.emedicine.com/med/topic1184.htm>.
- McGough C, Baldwin C, Frost G, et al. Role of nutritional intervention in patients treated with radiotherapy for pelvic malignancy. *Br J Cancer* 2004;90:2278–87.
- Saltz LB. Understanding and managing chemotherapy-induced diarrhea. *J Support Oncol* 2003;1:35–46; discussion 38–41, 45–36.
- Kornblau S, Benson AB, Catalano R, et al. Management of cancer treatment-related diarrhea. Issues and therapeutic strategies. *J Pain Symptom Manage* 2000;19:118–29.
- Richardson G, Dobish R. Chemotherapy induced diarrhea. *J Oncol Pharm Pract* 2007;13:181–98.
- Cassidy J, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2006–12.
- Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol* 2007;25:4779–86.
- Ewe K, Korbach U. Seedekulglu funktsioonid. Rmt: Schmidt R, Thews G, toim. Inimese füsioloogia. Tartu Ülikooli Füsioloogia Instituut; 1990.
- Duncan M, Grant G. Oral and intestinal mucositis – causes and possible treatments. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:853–74.



17. de Roy van Zuidewijn DB, Schillings PH, Wobbes T, et al. Morphometric analysis of the effects of antineoplastic drugs on mucosa of normal ileum and ileal anastomoses in rats. *Exp Mol Pathol* 1992;56:96–107.
18. Gupta E, Lestingi TM, Mick R, et al. Metabolic fate of irinotecan in humans: correlation of glucuronidation with diarrhea. *Cancer Res* 1994;54:3723–5.
19. Pia de la Maza M, Gotteland M, Ramirez C, et al. Acute nutritional and intestinal changes after pelvic radiation. *J Am Coll Nutr* 2001;20:637–42.
20. Mulholland MW, Levitt SH, Song CW, et al. The role of luminal contents in radiation enteritis. *Cancer* 1984;54:2396–402.
21. Westergaard H. Bile acid malabsorption. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2007;10:28–33.
22. NCI. Common terminology criteria for adverse events v3.0 (CTCAE). 2006; saadaval: [http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc\\_v30.html](http://ctep.cancer.gov/reporting/ctc_v30.html)
23. Hogan CM. The nurse's role in diarrhea management. *Oncol Nurs Forum* 1998;25:879–86.
24. Jaal J. Vähk ja vitamiinid. *Apteeker* 2008;1:11–3.
25. Bye A, Kaasa S, Ose T, et al. The influence of low fat, low lactose diet on diarrhoea during pelvic radiotherapy. *Clin Nutr* 1992;11:147–53.
26. Salminen E, Elomaa I, Minkinen J, et al. Preservation of intestinal integrity during radiotherapy using live *Lactobacillus acidophilus* cultures. *Clin Radiol* 1988;39:435–7.
27. Delia P, Sansotta G, Donato V, et al. Prophylaxis of diarrhoea in patients submitted to radiotherapeutic treatment on pelvic district: personal experience. *Dig Liver Dis* 2002;34 Suppl 2:S84–6.
28. Von Bultzingslowen I, Adlerberth I, Wold AE, et al. Oral and intestinal microflora in 5-fluorouracil treated rats, translocation to cervical and mesenteric lymph nodes and effects of probiotic bacteria. *Oral Microbiol Immunol* 2003;18:278–84.
29. Benson AB, 3rd, Ajani JA, Catalano RB, et al. Recommended guidelines for the treatment of cancer treatment-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004;22:2918–26.
30. Karthaus M, Ballo H, Abenhardt W, et al. Prospective, double-blind, placebo-controlled, multicenter, randomized phase III study with orally administered budesonide for prevention of irinotecan (CPT-11)-induced diarrhea in patients with advanced colorectal cancer. *Oncology* 2005;68:326–32.
31. Michael M, Brittain M, Nagai J, et al. Phase II study of activated charcoal to prevent irinotecan-induced diarrhea. *J Clin Oncol* 2004;22:4410–7.

## SUMMARY

### Cancer treatment-induced diarrhoea

Radiotherapy and chemotherapy are inevitably associated with a certain risk for side effects affecting normal tissues. Cancer treatment-related side effects can influence the quality of life of patients, decrease their tolerability of therapy and can also lead to treatment interruptions. Cancer treatment-induced diarrhoea affects a high percentage of patients with cancer who receive pelvic radiotherapy and systemic chemotherapy. This review paper focuses on this side effect

describing its incidence, pathogenesis and symptoms. Moreover, problems related to early recognition and diagnosis of cancer treatment-related diarrhoea are presented. Treatment options, including dietary suggestions, are discussed. Education of patients, and early recognition and management of diarrhoea are essential for positively influencing the patients' quality of life and for increasing the efficacy of cancer treatment.