

FARMAKOTERAPIJA DISPNEJE, DELIRIJA, SLABOSTI IN BRUHANJA PRI BOLNIKI V PALIATIVNI OSKRBI

PHARMACOTHERAPY OF DYSPNOEA, DELIRIUM, NAUSEA AND VOMITING IN PALLIATIVE CARE PATIENTS

AVTOR / AUTHOR:
Andrej Žist, dr. med.

*Onkološki inštitut Ljubljana
Zaloška 2, 1000 Ljubljana, Slovenija*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: andrej.zist@gmail.com

1 UVOD

Obravnava simptomov je pomemben del paliativne oskrbe. Bolniki v paliativni oskrbi imajo številne simptome, v pov-

POVZETEK

Obravnava simptomov je pomemben del obravnave bolnikov v paliativni oskrbi. Obvladovanje simptomov se začne z njihovo prepoznavo, ki je pogosto težavna. Vzročno zdravljenje reverzibilnih simptomov le-te lahko zmanjša ali v celoti odpravi in se izvaja, če bolniku koristi. Pri ireverzibilnih simptomov se poslužujemo blaženja s farmakološkimi ali nefarmakološkimi ukrepi. Farmakoterapija simptomov predstavlja enega izmed stebrov obravnave bolnikov v paliativni oskrbi. V paliativni oskrbi bolnikov je pogosta nenamenska (angl. *off-label*) uporaba zdravil izven indikacijskega področja, predvsem za lajšanje dispneje in delirija. Dispneja je subjektiven občutek težkega ali napornega dihanja in predstavlja enega najbolj mučnih simptomov, terapija izbora zanj so opiodi ali benzodiazepini. Za lajšanje delirija se poslužujemo terapije z antipsihotiki le za primere hude simptomatike. Za lajšanje slabosti in bruhanja imamo na voljo številna učinkovita zdravila, ki jih izbiramo glede na najverjetnejši vzrok simptoma.

KLJUČNE BESEDE:

paliativna oskrba, dispneja, delirij, slabost, zaprtje

ABSTRACT

Symptom management is an important part of palliative care patient management. Managing symptoms starts with recognizing them, which is often difficult. Causal treatment of reversible symptoms can reduce or completely eliminate them and is advisable for patients if it benefits them. In the case of irreversible symptoms, palliation with pharmacological or non-pharmacological measures is preferred. Pharmacotherapy of symptoms is one of the pillars of palliative care. In the palliative care of patients, off-label use of drugs outside the indication area is common, especially for the relief of dyspnea and delirium. Dyspnea is a subjective feeling of heavy or laboured breathing and represents one of the most distressing symptoms, the therapy of choice for which are opioids or benzodiazepines. To relieve delirium, we use antipsychotic therapy in cases of severe symptoms. To relieve nausea and vomiting, we have a number of effective medications available, which are chosen

according to the most likely cause of the symptom.

KEY WORDS:

palliative care, dyspnoea, delirium, nausea, constipation

prečju jih zabeležimo do 10 (1, 2). Pri bolnikih z napredovalim rakom najpogosteje srečamo utrujenost (74 %), bolečino (71 %), pomanjkanje energije (69 %) šibkost (60 %) ter izgubo teka (53 %) (2–4). V odvisnosti od vrste raka, obsega bolezni, značilnosti bolnika ter vrste zdravljenja se intenziteta in pogostnost simptomov skozi čas lahko spreminjata. V večini primerov intenziteta simptomov z napredovanjem raka narašča, v obdobju umiranja pa intenziteta številnih simptomov lahko tudi upade (3, 5). V zadnjih 14 dneh življenja najpogosteje beležimo utrujenost (88 %), izgubo telesne mase (86 %), šibkost (74 %), izgubo teka (56 %) ter bolečino (45 %). Dodatno se lahko pojavljata tudi težko dihanje (39 %) in zmedenost (24 %) (4, 5).

Obvladovanje simptomov se prične z njihovo prepoznavo, ki je pogosto težavna, saj zdravstveno osebje lahko spregleda ali podceni 50–80 % simptomov (6, 7). Bolniki pogosto podcenjujejo število simptomov, zdravstveni delavci pa njihovo intenziteto (2, 6). Za sistematično oceno simptomov, ki izboljša njihovo ureditev in izboljšuje kakovost življenja (8, 9), si lahko pomagamo s standardiziranimi vprašalniki, s katerimi spremljamo intenziteto simptomov skozi čas (npr. Edmontonski vprašalnik simptomov) (1). Na odločitev o obravnavi simptomov vpliva prognoza osnovnega obolenja (kratkotrajno/dolgotrajno preživetje) ter reverzibilnost/ireverzibilnost simptomov. Vzročno zdravljenje reverzibilnih simptomov le-te lahko zmanjša ali v celoti odpravi in je priporočeno za bolnike, ki jim lahko koristi. Ker lahko tovrstno zdravljenje vključuje invazivne posege s prehodno negativnim vplivom na kvaliteto življenja ali z možnostjo zapletov, je potreben odkrit pogovor z bolnikom o njegovih željah in pričakovanjih. Pri ireverzibilnih simptomih se poslužujemo blaženja s farmakološkimi ali nefarmakološkimi ukrepi (1). Farmakoterapija simptomov predstavlja pomemben del paliativne oskrbe bolnikov. Zdravila uporabljamo premišljeno, zato pred vsako uvedbo novega zdravila opravimo razmislek o namenu zdravljenja, preverimo učinke terapije, možne neželene učinke ter interakcije z že uvedeno terapijo. Uporabljamo čim manjše število zdravilnih učinkovin, s katerimi želimo obvladati čim širši spekter različnih simptomov (1). Uporabo zdravil ustrezno beležimo in argumentiramo, predvsem v primerih, ko učinkovine uporabljamo nena-

menško. Ocenjuje se, da se v paliativni medicini tretjina predpisanih zdravil uporablja nenamensko, najpogosteje za lajšanje delirija in dispneje (10). Zdravila, kot so midazolam, haloperidol, metoklopramid, furosemid ali ketamin, se uporabljajo v obliki podkožnih aplikacij, pri čemer ta pot vnosa ni del uradnih indikacij, medtem ko se morfin in deksametazon uporabljata za lajšanje dispneje, kar tudi ni uradna indikacija za uporabo (11, 12). Priporočila za »off-label« odmerjanje in pot vnosa zdravil v paliativni medicini večinoma temeljijo na dokazih 3. in 4. stopnje (nerandomizirane ali retrospektivne klinične raziskave), z le redkimi priporočili, ki temeljijo na randomiziranih kliničnih raziskavah (13, 14). V prispevku je predstavljena farmakoterapija najpogostejših simptomov v paliativni medicini, z izjemo bolečine. Odmerki zdravil in pot vnosa so povzeti po priporočilih in doktrini, ki je v uporabi v slovenskem prostoru (15–17).

2 DISPNEJA

Dispneja je subjektiven občutek težkega ali naporenega dihanja in predstavlja enega najbolj mučnih simptomov. Prevalenca dispneje pri bolnikih z rakom znaša okoli 50 %. Višja je lahko pri napredovalem pljučnem raku (do 80 %), srčnem popuščanju (60–88 %) in kronični obstruktivni pljučni bolezni (KOPB) (90–95 %) (18). Ocena dispneje je pro-

ALI STE VEDELI?

- Bolniki v paliativni oskrbi imajo številne simptome, v povprečju jih zabeležimo do deset.
- Ocenjuje se, da se v paliativni medicini tretjina predpisanih zdravil uporablja nenamensko (angl. *off-label*), najpogosteje za lajšanje delirija in dispneje.
- Če odmerke opioidov za lajšanje dispneje ustrezno titriramo, ne povzročajo pomembne depresije dihanja, slabše oksigenacije ali naraščanja hiperkapnije.
- Hiperaktivno ali mešano obliko delirija (agitacija, halucinacije, blodnje) ima 50–70 % bolnikov, preostali pa hipoaktivno obliko, ki pogosto lahko ostane nedagnosticirana.
- Ker so vzroki za slabost in bruhanje pri bolnikih v paliativni oskrbi številni, vsaj v 30 % primerov potrebujemo kombinacije antiemetikov iz različnih skupin.



blematična, ker ni neposredno povezana s hipoksemijo, frekvenco dihanja, meritvami pljučne funkcije ali meritvami saturacije ter temelji na bolnikovi subjektivni oceni simptoma. Za oceno se najpogosteje uporabljajo numerične in vizualne analogne lestvice (18, 19).

Dispneja je posledica neskladja med potrebo po dihanju, ki jo bolnik zazna (dihalni nagon) ter njegovo ventilacijsko sposobnostjo (fiziološka kapaciteta). Vzroki za dispnejo so številni in izhajajo iz organskih sistemov vpletenih v proces dihanja: dihalna pot (tumorji, tujki v dihalni cevi, sekreti dihal, boleznj pljuč), pljučni parenhim (tumor, zasevki, vnetja, atelektaza, emfizem, fibroza, stanje po operaciji), plevra (plevralni izliv), žile (pljučna embolija, sindrom zgornje votle vene), srce (perikardialni izliv, koronarna bolezen, srčno popuščanje, aritmije) in drugo (šibkost prsne stene ob nevromuskularnih boleznih, kaheksija, anemija, okužbe, debelost, anksioznost, depresija) (18, 19).

Opioidi predstavljajo terapijo izbora dispneje. Mehanizmi, preko katerega delujejo, niso v celoti raziskani, vključujejo pa modulacijo zaznave dihanja na nivoju centralnega živčnega sistema (zmanjššan odziv dihalnega centra v možganskem deblu na hipoksijo in hiperkapnijo), perifernih tkiv (vezava na opioidne receptorje v bronhiolih in alveolarnih stenah) ter preko zmanjšanja anksioznosti (18, 20–22). Zaradi vpliva na respiratorno funkcijo je v klinični praksi pogosto prevladalo prepričanje, da lahko opioidi povzročajo depresijo dihanja. Raziskave so pokazale, da je uporaba nizkih odmerkov opioidov varna tudi pri hudih oblikah

KOPB. Prav tako v raziskavah z nizkimi odmerki opioidov z nadzorovanim sproščanjem (≤ 30 mg ekvivalenta peroralnega morfina na dan) za refraktarno dispnejo niso zaznali depresije dihanja (23, 24).

Zdravilo izbora za lajšanje dispneje je morfin s takojšnjim sproščanjem. Titracijo odmerka pričnemo z 2,5 do 5 mg *per os* v rednih intervalih, izhodiščno tudi na 2 uri. Priporočen odmerek za opioidno naivne bolnike s hudo kronično dispnejo je do 30 mg peroralnega morfina z nadzorovanim sproščanjem dnevno ter dodatno rešilni odmerki morfina s takojšnjim sproščanjem v 1/6 celodnevnega odmerka. Pri bolnikih, ki prejemajo opioide zaradi bolečine, se svetuje dvig odmerka opioida z nadzorovanim sproščanjem za 25–50 %. Glede na porabo rešilnih odmerkov morfina pri obeh vrstah bolnikov opioide z nadzorovanim sproščanjem ustrezno titriramo (preglednica 1) (18). Največ podatkov o učinkovitosti opioidov imamo za morfin in fentanil, manj za ostale zdravilne učinkovine. Če odmerke ustrezno titriramo in prilagajamo glede na delovanje organov (ledvična in jetrna funkcija) opioidi ne povzročajo pomembne depresije dihanja, slabše oksigenacije ali naraščanja hiperkapnije (18, 22).

Benzodiazepini se lahko uporabljajo za lajšanje dispneje predvsem pri bolnikih z izraženo anksiozno komponento. Sočasno so anksiolitiki in sedativi, zato je potrebno skrbno titriranje odmerkov za preprečevanje fizične in mentalne upočasnjenosti (25). Meta analiza 8 kliničnih raziskav, ki so primerjale benzodiazepine proti placebo, morfinu ali

Preglednica 1: Titracija opioidov za obravnavo dispneje (17–19).

Table 1: Titration of opioid for management of dyspnoea (17–19).

	Opioidno naivni bolniki	Bolniki na opioidih
Akutna dispneja ali občasne epizode dispneje	<ul style="list-style-type: none"> • Morfin s takojšnjim sproščanjem p. o. 2,5–5 mg na 2 uri po potrebi • Morfin s takojšnjim sproščanjem s. c. 1–2,5 mg na 2 uri po potrebi 	<ul style="list-style-type: none"> • Rešilni odmerek: morfin s takojšnjim sproščanjem p. o. ali s. c. v odmerku 1/6 celodnevnega odmerka morfina
Kronična dispneja	<ul style="list-style-type: none"> • Morfin z nadzorovanim sproščanjem 5–15 mg na 12 ur p. o. • Rešilni odmerek: morfin s takojšnjim sproščanjem p. o. v odmerku 1/6 celodnevnega odmerka morfina 	<ul style="list-style-type: none"> • Dvig odmerka dolgodelujočega opioida za 25–50 % • Rešilni odmerek: morfin s takojšnjim sproščanjem p. o. v odmerku 1/6 celodnevnega odmerka morfina
Anticipatorna dispneja (samo za bolnike na opioidih)		<ul style="list-style-type: none"> • Morfin s takojšnjim sproščanjem p. o. v odmerku 1/6 celodnevnega odmerka morfina • Fentanil bukalno

* *anticipatorna dispneja* – pojav dispneje pri načrtovanih aktivnostih (npr. premikanje bolnika ob negi); p. o. – peroralno; s. c. – subkutano

prometazinu pri bolnikih s KOPB ali rakom, ni podala dokazov za ali proti učinkovitosti uporabe benzodiazepinov za lajšanje dispneje. V primerjavi s placebom so imeli benzodiazepini več neželenih učinkov, vendar manj v primerjavi z morfinom, zato benzodiazepine uporabljamo v 2. ali 3. liniji zdravljenja dispneje (26). Pri pokretnih bolnikih senaj-pogosteje odločamo za lorazepam 0,5–1 mg/4–6 ur po potrebi v peroralni ali podjezični obliki. Za nepokretne bolnike ali bolnike v zadnjih dneh življenja se uporabljata midazolam v bolusih 2–5 mg /4–6 ur subkutano ali v kontinuirani podkožni infuziji 5–30 mg/dan, slednje za obvladovanje neobvladljive dispneje (17, 18).

Kortikosteroidi se za rutinsko zdravljenje dispneje ne priporočajo. Lahko so učinkoviti kot dodatek v primeru limfangiokarcinomatose pljuč, radiacijske pljučnice, sindroma zgornje votle vene, vnetnih dogajanjih v pljučih ali pri obstrukciji zgornjih dihal v odmerkih do 16 mg deksametazona dnevno (18, 19).

Terapija s kisikom se uporablja pri bolnikih s hudo obliko KOPB ali pri drugih kroničnih pljučnih obolenjih. Je terapija izbora za kronično hipoksemijo in ne dispnejo (25). Pri bolnikih brez hipoksemije, ali če je ta blaga (saturacija 90–92 % v mirovanju), kisik ne zmanjšuje dispneje in ga ne priporočamo (18). Pri hipoksemičnih bolnikih izvedemo poizkusno zdravljenje s kisikom. Če dodatek kisika bolniku ne izboljša občutka dispneje, se zanj ne odločimo, saj lahko tovrstno zdravljenje povzroča tudi neželene učinke (suha nosna sluznica, krvavitev iz nosu, psihološko breme, finančno breme). Po drugi strani lahko tovrstno zdravljenje predstavlja psihološko podporo za bolnika in svojce. Izvajamo ga lahko le intermitentno med fizičnimi aktivnostmi. V primeru kratkega pričakovanega preživetja ali v zadnjih dneh življenja imata uporaba farmakoterapije in omejitev vnosa parenteralnih tekočin prednost pred uporabo kisika, ki lahko simptom poslabša (18, 19).

3 DELIRIJ

Delirij je nespecifičen organski cerebralni sindrom, za katerega so značilne sočasne motnje zavesti in pozornosti, zaznavanja, mišljenja, spominjanja, psihomotorične aktivnosti, čustvovanja ter cikla spanja in budnosti. Povezan je z moteno presojo in lahko povzroča hud stres, tako za bolnike kot tudi njihove svojce (27). Delirij se pojavlja pri 13–88 % hospitaliziranih bolnikih v paliativni oskrbi. Preva-

lenca je najnižja pri bolnikih ob sprejemu in se poviša pri bolnikih v zadnjih dneh življenja (28–30). Pojav delirija v paliativni oskrbi napoveduje krajše preživetje. Povezan je s slabšim stanjem telesne zmogljivosti, večjim bremenom bolezni, večjo izraženostjo simptomov ter daljšo hospitalizacijo (31).

Vzrok za nastanek delirija je običajno multifaktorski. Pri nastanku in razvoju delirija sodelujejo predispozicijski dejavniki (višja starost, moški spol, kognitivni status, funkcionalni status, senzorne motnje, socialna izolacija in sprememba okolja) ter pospeševalni dejavniki (zdravila (antiholinergiki, narkotiki, sedativi, polifarmakoterapija), odtegnitev alkohola, metabolični vzroki, motnje v ravnotežju elektrolitov in tekočin, pomanjkanje vitaminov, okužbe, poškodbe glave, epilepsija, neoplastične bolezni, možgansko-žilne bolezni in srčno-žilne bolezni). Več kot ima bolnik obojih dejavnikov, manjši sprožilni dejavnik potrebuje, da se razvije delirij. Pri starejših bolnikih običajno z odpravo enega dejavnika delirij ne izzveni in je potrebna širša obravnava (27, 31, 32).

Mehanizem nastanka delirija je vezan na neravnovesje živčnih prenašalcev, ki urejajo spoznavne sposobnosti, vedenje in čustvovanje. Poglavitni sta znižana funkcija acetilholina in povišana funkcija dopamina, pri čemer je lahko porušeno tudi ravnovesje glutamata, gama-aminobutanojske kisline ter serotonina (3).

Diagnoza delirija se postavi klinično. V pomoč so nam lahko različni vprašalniki, kot sta BSC (Bedside Confusion Scale) ter CAM (Confusion Assessment Method), ki pa se večinoma uporabljajo v raziskovalne namene. Glede na prevladujoče simptome ločimo 3 podtipa delirija: i) hiperaktivni delirij (prekomerna agresivnost, vznemirjenost in halucinacije), ii) hipoaktivni delirij (zaspanost, apatija, prisilne misli) ter iii) mešani tip (izmenjaje se pojavljata obe stanji). 50–70 % bolnikov ima hiperaktivno ali mešano obliko delirija (agitacija, halucinacije, blodnje), preostali hipoaktivno obliko, ki pogosto lahko ostane nediagnosticirana. Nепреpoznanih je 32–67 % vseh delirijev (29, 30). Delirij je urgentno stanje, ki nastopi v nekaj urah do nekaj dneh in ga je treba ločiti od demence, psihoze ali motenj razpoloženja (32).

Obravnava delirantnega bolnika temelji na izogibanju dejavnikom, ki lahko stanje poslabšajo (npr. zdravila), identifikaciji in zdravljenju vzroka, podpornemu zdravljenju ter nadzorom nad potencialno nevarnim vedenjem, s katerim bolnik lahko ogroža sebe ali okolico. V 50 % je vzrok delirija reverzibilen, zato ga aktivno iščemo in skušamo odpraviti. Najpogostejši vzroki so okužbe, elektrolitske motnje, dehidracija ali uvedba novih zdravil (27, 31).

Vloga farmakoterapije pri obravnavi delirija je simptomatska. Kot zlati standard se uporabljajo antipsihotiki samostojno



ali v kombinaciji z benzodiazepini. Velja poudariti, da so kakovostni podatki, pridobljeni v randomiziranih raziskavah z ustrežno močjo, o uporabi antipsihotikov v populaciji paliativnih bolnikov skopi (31, 33). Nedavne raziskave nakazujejo učinkovitost antipsihotikov, pri čemer je njihova uporaba povezana z večjim tveganjem za neželene učinke (npr. ekstrapiramidna simptomatika pri uporabi haloperidola). V kombinaciji z benzodiazepini je izboljšanje agitacije v sklopu delirija značilno hitrejše kot pri samostojni terapiji, pri čemer se lahko pogosteje pojavljajo neželeni učinki benzodiazepinov (npr. somnolenca) (34). Glede na raven dokazov o učinkovitosti in stopnji neželenih učinkov so si avtorji enotni, da naj bo uporaba antipsihotikov omejena na bolnike s hudo delirantno simptomatiko, dodatek benzodiazepinov pa rezerviran v izjemnih primerih (ireverzibilni delirij, huda agitacija, odtegnitev od alkohola ali benzodiazepinov). Čas trajanja terapije naj bo kratek in v najnižjih učinkovitih odmerkih (25, 27, 31, 34).

Zlati standard zdravljenja z antipsihotiki je haloperidol, ki ga uporabljamo v peroralni, subkutani ali intravenozni obliki (preglednica 2). Intramuskularnim aplikacijam se v paliativni oskrbi izogibamo, saj zaradi bolečin in lokalnih reakcij, ki se lahko pojavljajo ob aplikaciji, negativno vplivajo na kvaliteto življenja. Metabolizem haloperidola poteka v jetrih, kjer se presnavlja v več aktivnih metabolitov v procesih, ki vključujejo encime iz družine citokromov P450 (CYP3A4, CYP2D6), karbonil reduktazo (NADPH) ter UDP-glukoroniltransferazo. Razpolovna doba po peroralnem vnosu znaša 14–37 ur, po intramuskularnem vnosu 21 ur (31, 35). Pri hiperaktivnem deliriju se priporoča kombinacija z benzodiazepini. Atipični antipsihotiki (risperidon, kvetiapin, olanzapin, aripiprazol) imajo večji učinek pri hipoaktivnem deliriju. V primerjavi s tipičnimi antipsihotiki imajo manjše tveganje za pojav ekstrapiramidne simptomatike (32).

Od benzodiazepinov se za sočasno uporabo priporoča midazolam v primerih hujše agitacije ali delirija v sklopu odtegnitve alkohola ali benzodiazepinov. Zdravilo je primerno zaradi kratke razpolovne dobe (2–6 ur), hitrega učinkovanja (3–5 minut po intravenozni in 15 minut po peroralni aplikaciji) in kliničnega učinka, ki traja 1–2 uri (32, 36).

4 SLABOST IN BRUHANJE

Slabost je neprijeten občutek siljenja na bruhanje, pri čemer je bruhanje silovito, retrogradno izpraznjenje želodčne in črevesne vsebine. Incidenca obeh simptomov pri bolnikih v paliativni oskrbi je različna glede na vrsto neozdravljivega obolenja. Pri bolnikih z rakom se pojavljata v 6–68 %, pri bolnikih s srčnimi obolenji pri 43–49 %, pri bolnikih z ledvičnimi boleznimi v 30–43 % (37, 38).

Bruhanje je simptom, ki je reguliran v centru za bruhanje (BC) v podaljšani hrbtenjači in kemoreceptorski prožilni coni (KPC), ki se nahaja v dnu četrtega možganskega ventrikla. Na kemične spremembe v cerebrospinalni tekočini se odziva KPC, medtem ko BC usklajuje dohodne in odhodne signale, potrebne za sprožitev bruhanja. V signalizacijo so vpleteni dopaminski receptorji tipa 2, muskarinski receptorji in histaminski receptorji tipa 1. Dodatno vlogo igrajo tudi serotoninški receptorji tipa 2 in 3 (5-HT₂, 5-HT₃) ter nevrokininski receptorji tipa 1 (NK₁) (39).

Vzroki za pojav slabosti in bruhanja pri bolnikih v paliativni oskrbi so številni in se lahko vsaj v 30 % med sabo prepletajo, zato je pri iskanju etiologije obeh simptomov potreben celosten pristop. Najpogostejši vzroki so zastoj vsebine v

Preglednica 2: Zdravila za obravnavo delirija (17, 27, 31, 32).

Table 2: Medicines for management of delirium (17, 27, 31, 32).

Zdravilo	Začetni odmerek	Interval odmerjanja	Maksimalni odmerek
haloperidol	0,5–3 mg	8–12 ur	100 mg/dan
risperidon	0,25–0,5 mg	8–12 ur	16 mg/dan
kvetiapin	25–50 mg	8–12 ur	800 mg/dan
olanzapin	2,5–5 mg	12–24 ur	20 mg/dan
midazolam	2,5–5 mg sc. 1–3 mg iv.	na 30 minut do učinka	100 mg/dan
lorazepam	0,5–2 mg po., sc., iv.	na 30 minut do učinka	20 mg/dan

sc – subkutano; iv – intravenozno; po – peroralno

želodcu (zdravila, ulkusi, krvavitve, stanje po obsevanju, avtonomna disfunkcija, ...), ki se pojavi v 35–45 %, kemično inducirana slabost (zdravila, toksini, metabolne motnje) v 30–40 % ter delna ali popolna obstrukcija črevesja v 10–30 %. Povišan intrakranialni tlak (tumor, zasevki, krvavitve, okužbe), psihološki vzroki (depresija, anksioznost) ter vestibularni vzroki (okvare notranjega ušesa, tumorji malih možganov) se pojavljajo v manj kot 15 % (37, 40).

V obravnavi bolnika z bruhanjem smo pozorni na odkrivanje reverzibilnih vzrokov ter nadomeščanje tekočin in elektrolitov, če to zahteva bolnikovo stanje. Odprava reverzibilnih vzrokov prinaša najboljšo kontrolo simptomatike, pri čemer je treba oceniti, ali je odprava izvedljiva in smiselna glede na bolnikov prognozo (npr. kirurška intervencija zaradi tumorske zapore črevesa pri bolniku v zadnjem obdobju življenja). V okviru nefarmakoloških ukrepov skrbimo za bolnikovo higieno, prilagodimo dieto ter pomislimo o prehodni prekinitvi peroralnega vnosa (karenci) ali vstavitvi nazogastrične sonde (37,39).

Pri izbiri antiemetika se orientiramo okoli najverjetnejšega vzroka slabosti in bruhanja. Antiemetik prvega izbora ustrezno titriramo do učinka ter ga predpisujemo v rednih intervalih. Ob vztrajanju simptomatike dodajamo antiemetike iz drugih skupin ali zamenjamo za antiemetik s širšim spektrom delovanja (37, 41). Pri kemično inducirani slabosti je antiemetik izbora haloperidol, ki ga lahko po potrebi kombiniramo z deksametazonom. Pri gastrointestinalnih vzrokih slabosti v prvem koraku posežemo po metoklopramidu, ki ga prav tako lahko kombiniramo z deksametazonom. Pa-

zljivi smo pri bolnikih s popolno zaporo črevesja, kjer je metoklopramid kontraindiciran, saj lahko zaradi svojega prokinetičnega učinka simptomatiko poslabša. Terapija proti slabosti pri povešanem intrakranialnem tlaku je deksametazon, ki se lahko kombinira z difenhidraminom. Slednji je tudi terapija izbora pri slabostih vestibularnega izvora (37).

Za bolnike z napredovalim rakom, pri katerih sta slabost in bruhanje posledica systemskega zdravljenja raka, so na voljo redno posodobljene smernice Ameriškega združenja za klinično onkologijo (ASCO) kot tudi Evropskega združenja za internistično onkologijo (ESMO). Z upoštevanjem smernic dosežemo signifikantno izboljšanje s kemoterapijo povzročene slabosti in bruhanja, izboljšamo kvaliteto življenja bolnikov ter nižje stroške zdravljenja (41, 42). Smernice temeljijo na stopenjski antiemetični terapiji glede na intenziteto slabosti, ki jo povzroča specifičen kemoterapevtik ali kombinacija le-teh. Za visoko emetogene sheme se svetuje kombinacije antagonistov NK₁ (npr. aprepitant) antagonistov 5-HT₃ (npr. palonosetron, granisetron, ondasetron) ter deksametazona. Pri srednje emetogenih shemah se lahko izpusti antagonist NK₁, odmerek deksametazona pa se lahko iz nekaj dni skrajša le na dan aplikacije. Za najmanj emetogene terapije zadoščajo antagonist 5-HT₃, metoklopramid ali deksametazon na dan aplikacije oziroma le po potrebi ob pojavu simptomov. Za odporne oblike slabosti in bruhanja ob prihodnjih ciklikih zdravljenja priporočila svetujejo dodatek antiemetikov s širšim spektrom delovanja (npr. olanzapin) (41).

Preglednica 3. Osnovne farmakološke značilnosti izbranih antiemetikov. Povzeto po (38).

Table 3: Basic pharmacological characteristics of selected antiemetics. Adapted from (38).

	metoklopramid	haloperidol	levomepromazin	olanzapin	ondasetron	difenhidramin
Pot vnosa	p. o., s. c.	p. o., s. c.	p. o.	p. o.	p. o., i. v.	p. o.
Čas do učinka (min)	15–60 (p. o.) 10–15 (s. c.)	60 (p. o.) 15 (s. c.)	30 (p. o.)	30–60 (p. o.)	30 (p. o.) 5 (i. v.)	15–30 (p. o.)
Trajanje učinka (h)	1–2	24	12–24	24	12	3–6
Začetni odmerek	3–4 x 10 mg	1–2 x 1,5 mg	1–2 x 6.25 mg	1 x 2,5 mg	2–3 x 8 mg	3 x 50 mg
Maksimalni odmerek	100 mg / 24 h	20 mg / 24 h	25 mg / 24 h	10 mg / 24 h	32 mg / 24 h	400 mg / 24 h
Neželeni učinki	ekstrapiramidna simptomatika, sedacija, vrtoglavica	ekstrapiramidna simptomatika, posturalna hipotenzija, sedacija, suha usta			glavobol, obstipacija	sedacija, suha usta, zamegljen vid

p. o. – peroralno; s. c. – subkutano; i. v. – intravenozno



5 SKLEP

Bolniki v paliativni oskrbi imajo zaradi svoje napredovale bolezni številne simptome, ki negativno vplivajo na kvaliteto njihovih življenj. Predvsem v zadnjem obdobju življenja, ko se pogosto razrešujejo pomembna eksistencialna vprašanja, je pomembno, da imajo optimalno obvladane simptome in so na ta način sposobni reševati vprašanja, ki so za njih in njihove bližnje pomembni. Farmakoterapija simptomov je eden izmed ključnih stebrov obravnave bolnikov v paliativni oskrbi. Za ustrezno izbiro vrste in poti vnosa zdravil je pomembno poznavanje farmakoloških osnov najpogostejših zdravil, s katerimi lahko bolnikom v paliativni oskrbi obvladamo njihovo simptomatiko in s tem izboljšamo kvaliteto njihovega življenja.

6 LITERATURA

- Ebert MM, Bernot M, Krčevski Škvarč N. Osnovna načela obravnave simptomov. In: Ebert Moltara M, Bernot M, editors. *Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji : temeljni pojmi in priporočila*. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2023.
- Homsí J, Walsh D, Rivera N, Rybicki LA, Nelson KA, LeGrand SB, et al. Symptom evaluation in palliative medicine: patient report vs systematic assessment. *Supportive Care in Cancer*. 2006 May;14(5):444–53.
- Seow H, Barbera L, Sutradhar R, Howell D, Dudgeon D, Atzema C, et al. Trajectory of Performance Status and Symptom Scores for Patients With Cancer During the Last Six Months of Life. *Journal of Clinical Oncology*. 2011 Mar;29(9):1151–8.
- Teunissen SCCM, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HCJM, Voest EE, de Graeff A. Symptom Prevalence in Patients with Incurable Cancer: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*. 2007 Jul;34(1):94–104.
- Verkissen MN, Hjermsstad MJ, Van Belle S, Kaasa S, Deliens L, Pardon K. Quality of life and symptom intensity over time in people with cancer receiving palliative care: Results from the international European Palliative Care Cancer Symptom study. *PLoS One*. 2019 Oct;14(10):e0222988.
- Laugsand EA, Sprangers MAG, Bjordal K, Skorpen F, Kaasa S, Klepstad P. Health care providers underestimate symptom intensities of cancer patients: A multicenter European study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010 Sep;8(1):104.
- Ruland CM, Holte HH, Roislien J, Heaven C, Hamilton GA, Kristiansen J, et al. Effects of a computer-supported interactive tailored patient assessment tool on patient care, symptom distress, and patients' need for symptom management support: a randomized clinical trial. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2010 Jul;17(4):403–10.
- Yennurajalingam S, Urbauer DL, Casper KLB, Reyes-Gibby CC, Chacko R, Poulter V, et al. Impact of a Palliative Care Consultation Team on Cancer-Related Symptoms in Advanced Cancer Patients Referred to an Outpatient Supportive Care Clinic. *J Pain Symptom Manage*. 2011 Jan;41(1):49–56.
- Williams PD, Graham KM, Storie DL, Pedace TM, Haeflinger K V, Williams DD, et al. Therapy-Related Symptom Checklist Use During Treatments at a Cancer Center. *Cancer Nurs*. 2013 May;36(3):245–54.
- Hagemann V, Bausewein C, Remi C. Drug use beyond the licence in palliative care: A systematic review and narrative synthesis. *Palliat Med*. 2019 Jun;33(6):650–62.
- Jensen JJ, Sjøgren P. Administration of label and off-label drugs by the subcutaneous route in palliative care: an observational cohort study. *BMJ Support Palliat Care*. 2020 Sep;12(e6):E723–9.
- Wernli U, Dürr F, Jean-Petit-Matile S, Kobleder A, Meyer-Masseti C. Subcutaneous Drugs and Off-label Use in Hospice and Palliative Care: A Scoping Review. Vol. 64, *Journal of Pain and Symptom Management*. Elsevier Inc.; 2022. p. e250–9.
- Visser C, Hadley G, Wee B. Reality of evidence-based practice in palliative care. *Cancer Biol Med*. 2015 Sep;12(3):193–200.
- Masman AD, van Dijk M, Tibboel D, Baar FPM, Mathôt RAA. Medication use during end-of-life care in a palliative care centre. *Int J Clin Pharm*. 2015 Oct;37(5):767–75.
- Ebert Moltara M, Bernot M, editors. *Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji : temeljni pojmi in priporočila*. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2023.
- Ebert Moltara M, Malačič S, Gumilar I, editors. *Paliativna oskrba: priročnik*. Ljubljana: Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe Slovenskega zdravniškega društva; 2021.
- Červek J, Simonič Godnič M, Ebert Moltara M, Tavčar P, Benedik J, Ivanetič Pantar M, et al. *Zdravila za podporno in paliativno zdravljenje*. 4th ed. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2021.
- Globočnik Kukovica M, Ivanetič Pantar M, Unk M. Obravnava dispneje. In: Ebert Moltara M, Bernot M, editors. *Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji : temeljni pojmi in priporočila*. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2023.
- Ivanetič Pantar M. Dispneja. In: Ebert Moltara M, Malačič S, Gumilar I, editors. *Paliativna oskrba: priročnik*. 1st ed. Ljubljana: Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe Slovenskega zdravniškega društva; 2021.
- Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Mar;2019(7).
- Hayen A, Wanigasekera V, Faull OK, Campbell SF, Garry PS, Raby SJM, et al. Opioid suppression of conditioned anticipatory brain responses to breathlessness. *Neuroimage*. 2017 Apr;150:383–94.
- Johnson MJ, Currow DC. Opioids for breathlessness: a narrative review. *BMJ Support Palliat Care*. 2020 Sep;10(3):287–95.
- Ekstrom MP, Abernethy AP, Currow DC. The management of chronic breathlessness in patients with advanced and terminal illness. *BMJ*. 2015 Jan;349(jan02 2):g7617–g7617.
- Ekstrom MP, Bornefalk-Hermansson A, Abernethy AP, Currow DC. Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study. *BMJ*. 2014 Jan;348(jan30 2):g445–g445.
- Star A, Boland JW. Updates in palliative care – recent advancements in the pharmacological management of symptoms. *Clinical Medicine*. 2018 Feb;18(1):11–6.

26. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Weingärtner V, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016 Oct;2016(10).
27. Strbad M. Delirij in nemir v paliativni oskrbi. In: Ebert Moltara M, Malačič S, Gumilar I, editors. *Paliativna oskrba: priročnik*. Ljubljana: Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe Slovenskega zdravniškega društva; 2021.
28. Hosie A, Davidson PM, Agar M, Sanderson CR, Phillips J. Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist palliative care inpatient settings: A systematic review. *Palliat Med*. 2013 Jun;27(6):486–98.
29. Hui D, Dev R, Bruera E. Neuroleptics in the management of delirium in patients with advanced cancer. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2016 Dec;10(4):316–23.
30. Grassi L, Caraceni A, Mitchell AJ, Nanni MG, Berardi MA, Caruso R, et al. Management of Delirium in Palliative Care: a Review. *Curr Psychiatry Rep*. 2015 Mar;17(3):13.
31. Bush SH, Lawlor PG, Ryan K, Centeno C, Lucchesi M, Kanji S, et al. Delirium in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2018 Oct;29:iv143–65.
32. Ivanetič Pantar M, Benedik J, Ebert Moltara M. Obravnava delirija. In: Ebert Moltara M, Bernot M, editors. *Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji : temeljni pojmi in priporočila*. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2023.
33. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, et al. Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care. *JAMA Intern Med*. 2017 Jan;177(1):34.
34. Chan L, Corso G. Pharmacological and non-pharmacological prevention and management of delirium in critically ill and palliative patients in the inpatient setting: a review. *Front Med (Lausanne)*. 2024 Jul;11.
35. Kudo S, Ishizaki T. Pharmacokinetics of haloperidol: an update. *Clin Pharmacokinet*. 1999 Dec;37(6):435–56.
36. Nordt SP, Clark RF. Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med*. 1997;15(3):357–65.
37. Žist A. Slabost in bruhanje. In: Ebert Moltara M, Malačič S, Gumilar I, editors. *Paliativna oskrba: priročnik*. Ljubljana: Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe Slovenskega zdravniškega društva; 2021.
38. Žist A, Hribernik Nežka, Ebert Moltara M. Obravnava slabosti in bruhanja. In: Ebert Moltara M, Bernot M, editors. *Paliativna oskrba odraslih bolnikov z rakom v Sloveniji : temeljni pojmi in priporočila*. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2023.
39. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Langversion 2.2, 2020, AWMF-Registernummer: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/> am: TT.MM.JJJJ) Bisherige Änderungen an der Version 2 128/001OL., 2024.
40. Tradounsky GE. Gastro-Intestinal Symptoms in Palliative Care Patients. *Current Oncology*. 2024 Apr;31(4):2341–52.
41. Herrstedt J, Clark-Snow R, Ruhlmann CH, Molassiotis A, Olver I, Rapoport BL, et al. 2023 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. *ESMO Open*. 2024 Feb;9(2):102195.
42. Aapro M, Caprariu Z, Chilingirov P, Chrápavá M, Curca RO, Gales L, et al. Assessing the impact of antiemetic guideline compliance on prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Results of the nausea/emetis registry in oncology (NERO). *Eur J Cancer*. 2022 May;166:126–33.

