

**OBVLADOVANJE SIMPTOMOV
V PALIATIVNI OSKRBI
BOLNIKA Z RAKOM**

verzija 2020.1

Urednik:

Maja Ebert Moltara

Avtorji priporočil:

Jernej Benedik, dr. med., Oddelek za akutno paliativno oskrbo, Onkološki inštitut Ljubljana

Karla Berlec, dr. med., Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Marjana Bernot, dipl. m. s., univ. dipl. org., koordinator paliativne oskrbe, Oddelek za akutno paliativno oskrbo, Onkološki inštitut Ljubljana

Suzana Crljenica, dipl. m. s., Oddelek za akutno paliativno oskrbo, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. dr. **Maja Ebert Moltara**, dr. med., Oddelek za akutno paliativno oskrbo, Onkološki inštitut Ljubljana

Marta Globočnik Kukovica, dr. med., Oddelek za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Nežka Hribernik, dr. med., Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Maja Ivanetič Pantar, dr. med., Oddelek za radioterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Tamara Josimovič, dr. med., Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

doc. dr. **Nada Kozjek Rotovnik**, dr. med., Oddelek za klinično prehrano in dietoterapijo, Onkološki inštitut Ljubljana

prim. doc. dr. **Nevenka Krčevski Škvarč**, dr. med., Oddelek za anesteziologijo, intenzivno terapijo in terapijo bolečin, UKC Maribor

prim. mag. **Slavica Lahajnar Čavlovič**, dr. med., Oddelek za anestezijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. **Brigita Novak Šarotar**, dr. med., Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana

dr. **Polona Ozbič**, univ. dipl. ped., Center za socialno delo Maribor

dr. **Rok Petrič**, dr. med., Oddelek za kirurško onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. dr. **Samo Rožman**, mag. farm., Onkološki inštitut Ljubljana

Tina Rus, mag. psih., Oddelek za psihoonkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

asist. dr. **Branka Stražišar**, dr. med., Oddelek za anestezijo in intenzivno terapijo operativnih strok, Onkološki inštitut Ljubljana

mag. **Andreja C. Škufca Smrdel**, univ. dipl. psih., Oddelek za psihoonkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

mag. **Mojca Unk**, dr. med., Oddelek za internistično onkologijo, Onkološki inštitut Ljubljana

Andrej Žist, dr. med., Oddelek za onkologijo, UKC Maribor

KAZALO

KAZALO	3
OSNOVNE DEFINICIJE IN NAČELA OBRAVNAVE SIMPTOMOV V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM	6
OBRAVNAVA BOLEČINE V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM.....	16
OBRAVNAVA DISPNEJE V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM	49
OBRAVNAVA SLABOSTI IN BRUHANJA V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM	64
OBRAVNAVA DELIRIJA V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM.....	76
OBRAVNAVA UTRUJENOSTI V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM	94
OBRAVNAVA ZAPRTJA IN ZAPORE ČREVESJAV PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM	113
OBRAVNAVA DRISKE V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM	139
OBRAVNAVA SIMPTOMOV V OBDOBJU UMIRANJA PRI BOLNIKU Z NAPREDOVALIM RAKOM.....	152
OBRAVNAVA URGENTNIH STANJ V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM.....	179
PREHRANSKA PODPORA V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM.....	199
PRIPOROČILA ZA IZVAJANJE PALIATIVNE SEDACIJE V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM.....	221
PRIPOROČILA ZA UPORABO KANABINOIDOV V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM	241
OBRAVNAVA DUŠEVNE STISKE V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM	275
PREPOZNAVANJE IN RAZUMEVANJE PROCESA ŽALOVANJA NA PODROČJU OSKRBE BOLNIKOV Z RAKOM	291
PRILOGE – orodja v paliativni oskrbi	329

ABECEDNIH SEZNAM KRATIC INŠTITUCIJ

DSO	dom starejših občanov
EAPC	Evropska zveza za paliativno oskrbo (<i>European Association of Palliative care</i>)
ESMO	Evropsko združenje za onkologijo (<i>European Society for Medical Oncology</i>)
IASP	Mednarodnega združenja za bolečino (<i>International Association for the Study of pain</i>)
JAZMP	Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke
SZO	Svetovna zdravstvena organizacija

ABECEDNI SEZNAM UPORABLJENIH OKRAJŠAV

5-HT ₃	serotoninski receptorji
BSC	lestvica za oceno zmedenosti
CAM	metoda za oceno zmedenosti
CBD	Kanabidiol
COX-2	ciklooksigenaza 2 selektivni zaviralec
CT	računalniška tomografija
CŽS	centralni živčni sistem
D ₂	dopaminski receptorji
DN4	vprašalnik o nevropatski bolečini (<i>Douleur Neuropathique 4</i>)
ESAS	Edmontonov vprašalnik simptomov (<i>Edmonton System Assesmant Scale</i>)
EGDS	Ezofagoduodenoskopija
FTH	Fizioterapija
GI	Gastrointestinalni
GU	Genitourinarni
H ₂	histaminski receptoji
IM	Intramuskularno
IV	Intravenozno
mAch	muskarinski acetilholinski receptorji
M	muskarinski receptorji
PEG	perkutana enterogastrostoma
PO	Peroralno
RTG	Rentgen

MDT	multidisciplinarni tim
MR	magnetna resonanca
NGS	nazogastrična sonda
NMDA	(N-metil-D-aspartat) antagonist
NOAK	neposredni peroralni antikoagulanti
NRS	numerična ocenjevalna lestvica (<i>numerical rating scale</i>)
NSAID	nesteroidni antirevmatik
NSAR	nesteroidni antirevmatik
PaP	paliativna prognostična ocena
PP	po potrebi
PPI	paliativni prognostični indeks
PPS	paliativna lestvica zmogljivosti
REKT	rektalno (preko danke)
SC	Subkutano
SL	Sublingualno
SUPP	svečka (lat. <i>suppositoria</i>)
T _{1/2}	razpolovni čas
TBL	Tableta
THC	tetrahidrokanabinol – dronabinol – psihotropna komponenta konoplje
T max	čas, ko je dosežena max doza zdravila
TNF- α	dejavnik tumorske nekroze alfa
UZ	Ultrazvok
VAS	vizualna analogna skala (<i>visual analogue scale</i>)
VRS	verbalna ocenjevala skala (<i>verbal rating scale</i>)

**OSNOVNE DEFINICIJE IN NAČELA
OBRAVNAVE SIMPTOMOV V PALIATIVNI
OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM**

Avtorji:

Maja Ebert Moltara, Marjana Bernot, Nevenka Krčevski Škvarč

IZVLEČEK

Obvladovanje simptomov predstavlja pomemben del celostne paliativne oskrbe bolnikov z neozdravljivim rakom. Njihova pogostost in intenzivnost se skozi napredovanje osnovne bolezni spreminja, zato je pomemben natančen in strukturiran pristop k prepoznavanju, ocenjevanju in obvladovanju simptomov. Za vsak moteč simptom je potrebno opredeliti cilj obravnave in ob tem ločiti simptome z reverzibilnimi in ireverzibilnimi vzroki. V proces odločanja o najbolj optimalnih načinih zdravljenja, je potrebno vključiti bolnika in njegove bližnje. Pogovor mora biti jasen in odkrit, zlasti kadar gre za potencialno reverzibilne vzroke, ob morebitno uspešnih, a invazivnih ukrepih, ki lahko tako ali drugače vplivajo na kvaliteto življenja. Komunikacija, osredotočena na bolnika, njegove vrednote in želje, je ključna pri zagotavljanju dostojanstva posameznika.

Ključne besede: paliativna oskrba, obravnava simptomov, komunikacija, dostojanstvo

ABSTRACT

Symptom management is a key component of comprehensive palliative care provided to patients with incurable cancers. Patients with advanced cancer have many symptoms. Their frequency and intensity change as the disease progresses. A thorough and structured approach to managing symptoms is important. For each disturbing symptom, the purpose of the treatment must be clearly defined, separating the symptoms with reversible and irreversible causes. It is essential to actively involve the patient and relatives in the decision on the treatment modality. To this end, a frank and clear conversation about the purpose of the intended treatment is needed. This is even more important when it comes to potentially reversible causes, with possible successful invasive measures, and when it comes to a patient who, even in expert opinion, can significantly improve the quality of life. Communication focused on the patient, his values and desires are a key to ensuring dignity in the care of the terminally ill.

Key words: palliative care, symptom management, communication, dignity

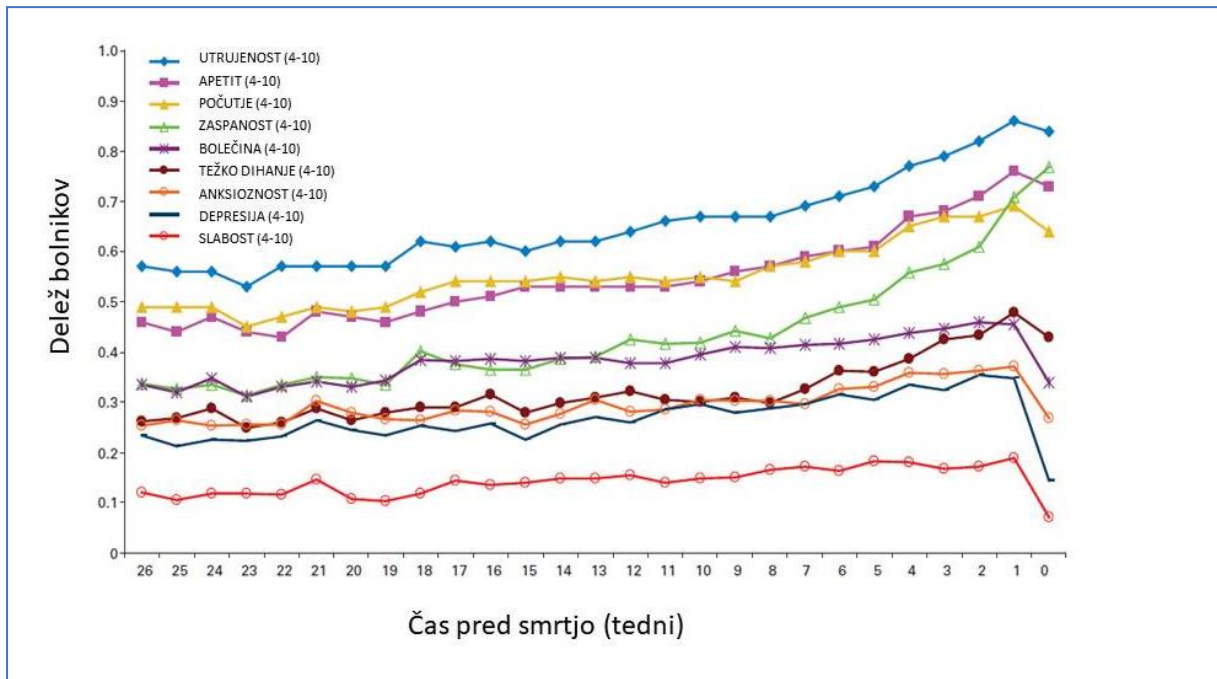
UVOD

Paliativna oskrba predstavlja aktivno celostno obravnavo bolnika s kronično neozdravljivo boleznijo, ne glede na njegovo starost ali druge lastnosti ter podporo njegovih bližnjih (definicija SZO) (1). Obvladovanje simptomov predstavlja njen nepogrešljiv sestavni del, kar pomeni obvladovanje tako telesnih kot tudi psiholoških, socialnih in duševnih težav bolnikov (2).

SIMPTOMI

Simptomi so subjektivno zaznavanje sprememb telesa kot posledica bolezenskih stanj. Povprečno število simptomov pri bolnikih v paliativni oskrbi je 10 (0-25) (3). Njihova izraženost in intenzivnost je odvisna od vrste raka, razširjenosti bolezni, vrste zdravljenja ter tudi značilnosti bolnika (starost, spol, pridružena bolezenska stanja).

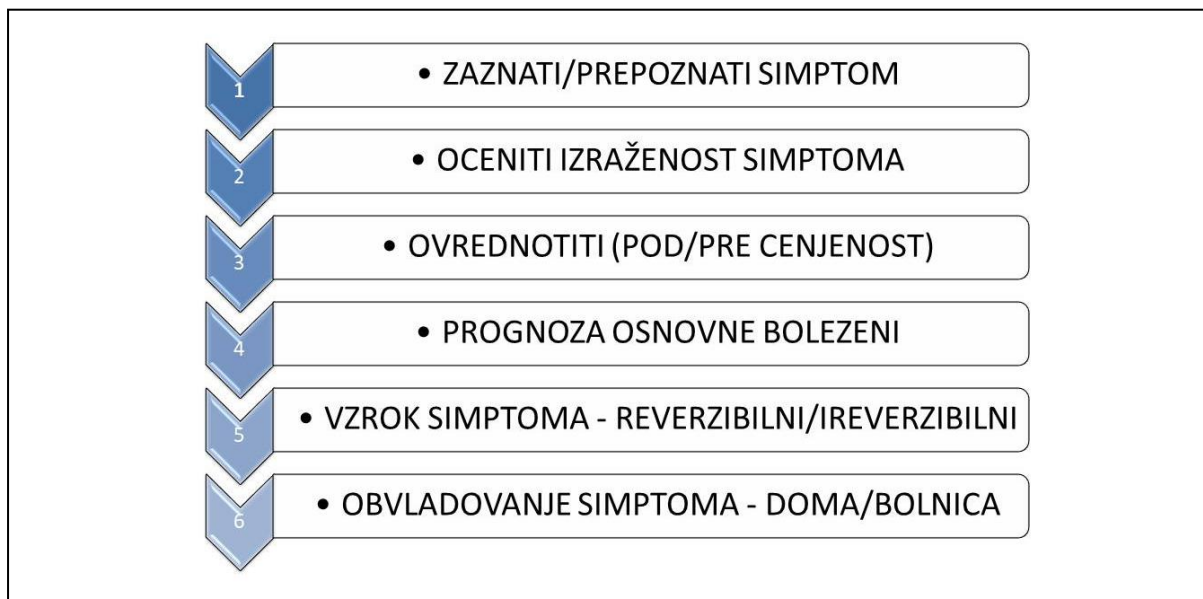
Najpogostejši simptomi pri bolnikih z napredovalim rakom so: utrujenost (74%), bolečina (71%), pomanjkanje energije (69%), šibkost (60%), izguba apetita (53%), napetost (48%), izguba telesne teže (46%), suha usta (40%), nespečnost (36%), težko dihanje (35%) in drugi (4). Pogostost in intenziteta simptomov se med napredovanjem bolezni spreminjata. Izraženost simptomov z napredovanjem bolezni v večini primerov narašča, v zadnjih dneh pa intenziteta mnogim simptomom pade (Slika 1). V zadnji 14 dneh življenja so najpogostejši simptomi utrujenost (88%), izguba telesne teže (86%), šibkost (74%), izguba apetita (56%), bolečina (45%), težko dihanje (39%), zmedenost (24%) (4).



Slika 1: Pogostost simptomov v zadnjih 6 mesecih življenja (1).

Na pogostost in izraženost vpliva tudi starost bolnikov. Pri starejših bolnikih z rakom so bolj v ospredju utrujenost (78%), težave z odvajanje blata (77%), inkontinenca vode (71%), izguba mišične mase (66%), bolečina (66%), težko dihanje (33%) (5, 6).

Pravilni pristop za obvladovanje simptomov vključuje: natančen pregled zdravstvene dokumentacije, anamneza in pregled bolnika, skrbno načrtovanje in ukrepanje. Najbolj izražene in za bolnika pomembne simptom je potrebno natančneje opredeliti (Slika 2).



Slika 2: Koraki v načrtovanju obvladovanja simptoma.

V prvem koraku jih je potrebno prepoznati in oceniti njihovo izraženost (intenziteto). Kar 50-80% simptomov zdravstveno osebe spregleda in podceni (7, 8). V Sloveniji najpogosteje ocenjujemo izraženost simptomov z Edmontonovo ocenjevalno lestvico (ESAS - Edmonton System Assessment Scale). Na tem vprašalniku (Slika 3, Priloga 1) bolnik za 9 simptomov oceni njihovo izraženost med 0-10, deseti simptom pa je dodaten, po izbiri bolnika (9). Na dnu vprašalnika se izpolni tudi podatek, kdo je izpolnjeval vprašalnik. Ta podatek nosi dodatno informacijo, saj je znano, da v primerih, ko vprašalnika ne izpolnjuje bolnik sam, zelo pogosto prihaja ali do prekomernih ocen izraženosti simptomov (izčrpani svojci) ali do podcenjevanja (zdravstveno osebe) (8).

**ONKOLOŠKI
INSTITUT
LJUBLJANA**

AMBULANTA ZA ZGODNJO PALIATIVNO OSKRBO

**EDMONTONOV
VPRASALNIK
SIMPTOMOV**

Datum _____

Prosim, obkrožite število, ki najbolje opisuje vaše **TREKUTNO POČUTJE**.

Brez bolečin	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujša možna bolečina
Brez utrujenosti (Utrujenost = izguba energije)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujša možna utrujenost
Brez zaspanosti	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujša možna zaspanost
Brez slabosti	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujša možna slabost
Brez izgube apetita	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujša možna izguba apetita
Brez občutka dispneje (dispneja = občutek težkega dihanja)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujši možen občutek dispneje
Brez depresije (depresija = občutek brezupja)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujša možna depresija
Brez anksioznosti (anksioznost = občutek nervoznosti)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujša možna anksioznost
Najboljše blagostanje (blagostanje = vaše celokupno počutje)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najslabše možno blagostanje
Brez _____ (ostale težave, npr. zaprtje)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujše možno _____

Izpolnil (obkroži ustrezno)

pacient

negovalec (družina)

negovalec (zdravstveni delavec)

pacient ob pomoči negovalca

VRIŠI MESTO BOLEČINE:

Slika 3: Edmontonov vprašalnik simptomov.

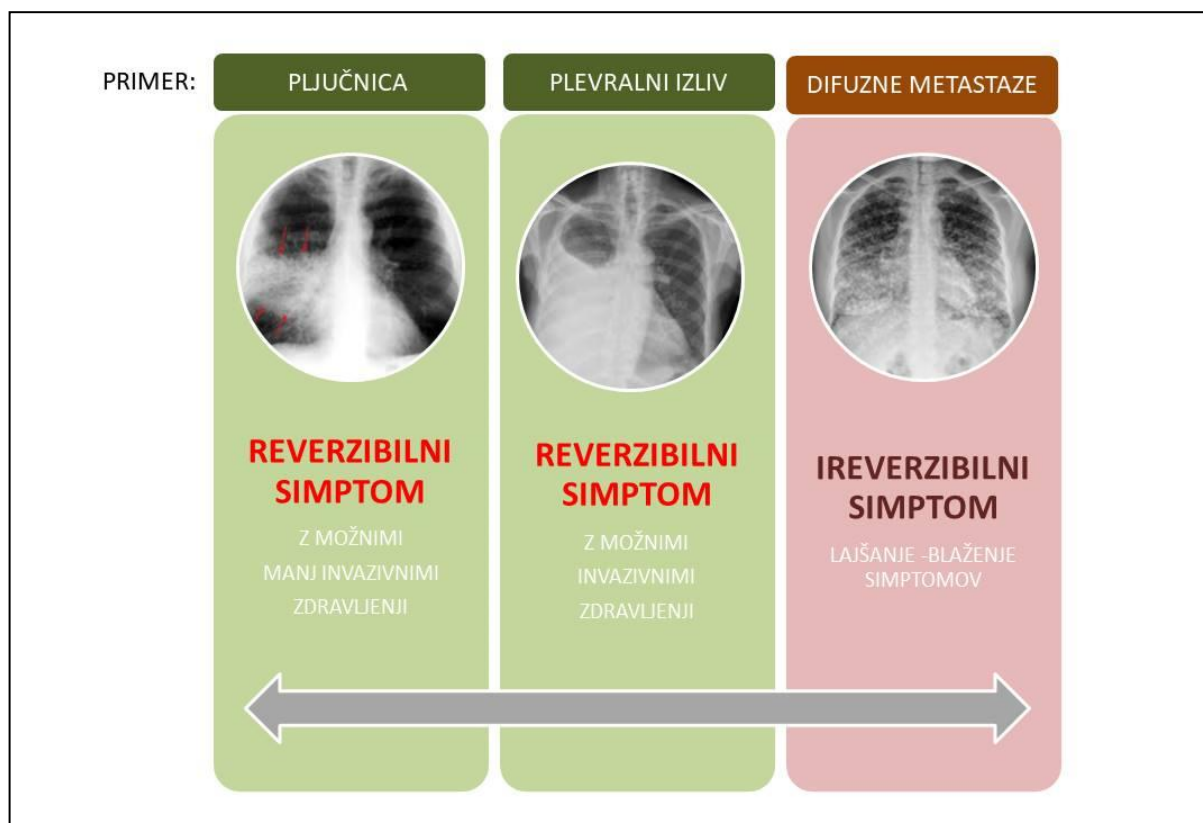
V procesu načrtovanja obravnave simptomov je potrebno natančno oceniti bolnikovo zmogljivost, se seznaniti z obsegom osnovne bolezni in pričakovanim nadaljnjim potekom, ter pri tem upoštevati morebitna pridružena obolenja. Na podlagi natančne ocene trenutnega stanja bolnika, se zdravnik glede na strokovna priporočila in izkušnje odloči o najbolj optimalni obravnavi in se o tem odkrito pogovori z bolnikom in njegovimi bližnjimi.

Na odločitve o načinu zdravljenja zelo vpliva reverzibilnost oziroma ireverzibilnost simptoma.

Pri **reverzibilnih simptomih** so na voljo vzročna zdravljenja, ki pa so kdaj lahko tudi invazivna, in za bolnika zelo neprijetna. Kadar je strokovno predlaganih opcij več, naj bolnik v pogovoru z zdravnikom, glede na svoje cilje, vrednote in izkušnje, izbere zanj najbolj primeren pristop. Če je predlagana terapevtska možnost le ena, in to bolnik odkloni, je to bolnikova pravica. Odločitev je potrebno spoštovati in jo skrbno zapisati v bolnikovo dokumentacijo. Čeprav to velja za vse zdravstvene postopke, je to še toliko bolj pomembno pri odločitvah o načinih zdravljenja v paliativni oskrbi in kadar gre za invazivne postopke zdravljenja.

Pri **ireverzibilnih simptomih** vzročno zdravljenje ni možno, zato je potrebno simptom z zdravili in ukrepi lajšati in blažiti.

Kot primer za razumevanje razlik med reverzibilnimi in ireverzibilnimi vzroki najpogosteje navajamo primer simptoma težkega dihanja (Slika 4).



Pri obvladovanju simptomov vključimo tako medikamentozne kot nemedikamentozne pristope. Na slednje se zelo rado pozabi, čeprav so ravno ti običajno najbolj dostopni in se jih lahko uporabi še pred prihodom zdravstvenega osebja. Pomembno je tudi spremljanje upoštevanja navodil in njihovo razumevanje. Mnoge napake in zato tudi neučinkovito obvladovanje simptomov so posledica napačnega razumevanja navodil (10).

Za dobro obvladovanje simptomov je nujno potreben skrbno izdelan načrt, tako za primer, da se simptom popravi kot za primer, če se ne. To je izrednega pomena ne glede na to kje je bolnik

obravnavan, vendar še toliko bolj pomembno pri bolnikih v domačem okolju. Jasno in odkrito je potrebno spregovoriti z bolnikom in njegovimi bližnjimi o ciljih obravnave, o odločitvi za obvladovanje simptomov v domačem okolju kot o smiselnosti napotitve v bolnišnico. Številne simptomi se lahko enako učinkovito obvladajo v domačem okolju kot bi se v bolnišnici. Kadar pa postane simptom v domačem okolju za bolnika neobvladljiv je prav, da se bolnika ustrezno napoti v bolnišnično oskrbo.

NEPREKINJENO OBVLADOVANJE SIMPTOMOV

Paliativna oskrba je posameznemu bolniku prilagojena obravnava in se izvaja glede na njegove potrebe (in njegovih bližnjih). Za kakovostno in varno oskrbo se mora izvajati neprekinjeno. To pomeni da se izvaja ne glede na to kje in kdaj se bolnik nahaja (doma, v domu starejših, bolnišnici). Bolnikove potrebe in njegovi simptomi se skozi čas spreminjajo, zato se tem potrebam prilagaja tudi obravnava. Za kakovostno izvajanje neprekinjene paliativne oskrbe je zato ključnega pomena koordinacija, ki usklajuje kraj, čas in trajanje obravnave. S tem namenom je pomembno skozi različne točke zdravljenja z bolnikom in njegovimi bližnjimi izpeljati odkrit in jasen pogovor o ciljih in namenu zdravstvenih postopkov in na podlagi tega izdelati ali prilagoditi paliativni načrt. Ta naj vsebuje načrt spremljanja simptomov (s strani bolnika, svojcev in zdravstvenega osebja) in načrt ukrepov ob morebitnem ponovnem akutnem poslabšanju. Pravi paliativni načrt vsebuje navodila za 24 ur dnevno in sedem dni v tednu.

ZAKLJUČEK

Pri obvladovanju simptomov je potrebno aktivno sodelovanje vseh vključenih v bolnikovo obravnavo: zdravstvenih delavcev, bolnikovih bližnjih in tudi bolnikov samih. Pravočasno prepoznavanje simptomov, predvidevanja potencialnih simptomov in pravilno ukrepanje je bistvenega pomena.

Z namenom izobraževanja bolnikov in njihovih bližnjih so v okviru Projekta Metulj (www.paliativnaoskrba.si) pripravljeni pisni materiali, ki bolnikom na preprost način predstavijo osnovne, nemedikamentozne pristope pri obvladovanju posameznih simptomov. V ta namen priporočamo bolnikom, njihovim bližnjim in tudi zdravstvenim delavcem njihovo uporabo, tako branje tiskanih zloženek ali obisk spletne strani.

Koordinirana paliativna oskrba pomeni vključenost vseh za bolnikovo oskrbo potrebnih posameznikov. Podučeni bolniki in njihovi bližnji ter strokovno prepoznavanje, spremljanje in obvladovanje simptomov vodi k večji kvaliteti življenja neozdravljivo bolnih in zagotavljanju dostojanstva ljudi.

REFERENCE:

1. WHO webpage. [cited 2019 avg 15] Available from <https://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/>
2. Grašič Kuhar C, Ebert Moltara M. Podporna in paliativna oskrba. In: Hočevar M, Strojan P, ur. Onkologija : učbenik za študente medicine. 1. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut: = Institute of Oncology; 2018. p. 328-356.
3. Homs J, Walsh D, Rivera N, Rybicki LA, Nelson KA, Legrand SB, et al. Symptom evaluation in palliative medicine: patient report vs systematic assessment. Support Care Cancer. 2006;14(5):444-53. Epub 2006 Jan 10.
4. Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HC, Voest EE, de Graeff A. Symptom prevalence in patients with incurable cancer: a systematic review. J Pain Symptom Manage. 2007;34(1):94-104..
5. 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. J Clin Oncol. 2011; 29(9):1151-8.
6. Van Lancker A, Velghe A, Van Hecke A, Verbrugghe M, Van Den Noortgate N, Grypdonck M, et al. Prevalence of symptoms in older cancer patients receiving palliative care: a systematic review and meta-analysis. J Pain Symptom Manage. 2014;47(1):90-104.
7. Ruland CM, Holte HH, Røislien 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. J Am Med Inform Assoc. 2010;17(4):403-10.
8. Laugsand EA, Sprangers MA, 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;8:104.
9. Watanabe SM, Nikolaichuk C, Beaumont C, Johnson L, Myers J, Strasser F. A multicenter study comparing two numerical versions of the Edmonton Symptom Assessment System in palliative care patients. J Pain Symptom Manage. 2011;41(2):456-68.
10. Haynes RB, McDonald HP, Garg AX. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. JAMA. 2002 Dec 11;288(22):2880-3.

OBRAVNAVA BOLEČINE V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM

Avtorji:

Branka Stražišar, Slavica Lahajnar Čavlovič, Nevenka Krčevski Škvarč

IZVLEČEK

Bolniki v napredovali fazi neozdravljive bolezni imajo pogosto bolečino, ki je v tretjini primerov prezrta in premalo zdravljena, zahteva zdravljenje znotraj paliativne oskrbe. Poleg fizične, nociceptivne, nevorpatske in nociplastične komponente igrajo veliko vlogo pri bolečini teh bolnikov še psihološka, socialna in duševna razsežnost. Zaradi neobvladane stiske se lahko razvije stanje, ko bolnik čuti samo še nesorazmerno močno bolečino - tako imenovana totalna bolečina. Zdravljenje raka pogosto povzroča bolečino, lahko gre za posledice operacije, kemoterapije, obsevanja, hormonske ali tarčne terapije.

Za ustrezno zdravljenje bolečine je potrebno najprej oceniti jakost bolečine po ustrezni bolečinski lestvici, določiti mehanizem nastanka in skupaj z bolnikom načrtovati način zdravljenja bolečine, ki je primeren njegovem splošnem stanju. Pri bolniku z rakom se vzrok bolečine lahko odpravi z antitumorskim zdravljenjem. Glede na jakost bolečine se po WHO lestvici odločamo o vrsti analgetika. Na vseh treh stopnjah uporabljamo nefarmakološke metode, kot so psihološka podpora in rehabilitacijske intervencije. Za zdravljenje srednje močne bolečine uporabimo šibke opioide kot sta tramadol in kodein v kombinaciji z neopioidnimi analgetiki. Kot alternativa šibkim opioidom lahko uporabimo nizke odmerke močnih opioidov. Zdravilo izbire za srednjo do močno bolečino so močni opioidi.

Izberemo bolniku prijazno pot vnosa, najbolj priporočljiv je oralni vnos. Fentanil in buprenorfin sta najvarnejši zdravili za zdravljenje bolečine pri kronični ledvični odpovedi. Podkožni pristop je enostaven in učinkovit in je izbira, kadar oralna pot ni možna, omogoča zdravljenje več simptomov hkrati. Žilni pristop je možen za titracijo, kadar želimo hitro znižati jakost bolečine. Intraspinalno dovajanje zdravil in druge invazivne tehnike so lahko del zdravljenja hude in neobvladane bolečine. Tri in petdeset do sedemdeset odstotkov bolnikov z rakavo bolečino potrebuje alternativno pot vnosa opioidov dneve in ure pred smrtjo. Pogosto takrat uporabimo podkožni pristop.

Titracija je proces, pri katerem se odmerek opioida hitro spreminja za dosego zmanjšanja bolečine brez neželenih učinkov. Za zdravljenje prebijajoče bolečine se priporočajo oblike opioidov s takojšnjim delovanjem pri bolnikih, ki že prejemajo dolgo delujoče opioide za zdravljenje kronične bolečine. Pri nevropatični bolečini bolnikom predpišemo antidepresiv in/ali antikonvulziv.

Ključne besede: bolečina, napredovali rak, zdravljenje, poti vnosa analgetika

ABSTRACT

Patients with a progressive stage of disease often face with pain, which in one third of patients is not sufficiently treated and thus needs a palliative approach. Pain in malignant diseases has an important physical, nociceptive component, but also psychological, social and spiritual dimension. In addition to nociceptive and neuropathic pain, in terminal patients not rarely a specific condition develops, when a patient feels nothing but very severe pain – the so called »condition of total pain« The treatment of malignant disease is a frequent reason for pain in patients with malignant diseases; the pain can follow or accompany the surgical procedure, chemotherapy, radiation therapy as well as hormonal and target antitumor therapy. The appropriate pain treatment includes evaluation of pain intensity according to adequate pain scale, determination of exact origin of pain and development of pain management plan in cooperation with the patient. The most effective way of pain management is eliminating the cause of pain with antitumor treatment. The selection of most appropriate analgesic medication is based on intensity of pain according to WHO pain scale, in all three stages of pain treatment the nonpharmacological pain management methods can be used, such as psychological support and rehabilitation interventions. For the treatment of mild and moderate pain weak opioid analgesics can be used, such as tramadol and codeine combined with nonopioid analgesics. As an alternative of weak opioid analgesics, »strong« opioid analgesic in low dosage can be used. For moderate to severe pain the drug of choice is opioid, applied in a patient friendly way, preferably through the mouth. For the treatment of pain in patients with chronic kidney failure fentanyl and buprenorphine are most appropriate. Subcutaneous application is easy and effective and should be used when oral application is not possible, it enables treatment of more symptoms at the same time. Intravenous application is best when drug titration should be performed for an immediate pain relief. Drug titration is the process of adjusting the dose of medication for the maximum benefit without adverse effects. For the treatment of breakthrough pain, in patients already treated with opioid the forms of opioid with immediate action/effect should be used. The drugs for the management of neuropathic pain are antidepressants and/or anticonvulsives. An important part of treatment of malignant pain are intraspinal methods of drug application. 53%–70% of patients with cancer-related pain require an alternative route for opioid administration in the months and hours before death. In such situation subcutaneous application is the most appropriate.

Key words: pain, advanced stage of disease, treatment, different types of analgesic intake

UVOD

Bolečina zaradi raka predstavlja eno glavnih težav zdravstvenega sistema. Leta 2012 je na novo zbolelo za rakom 14,1 milijon bolnikov, 8,2 milijonov smrti je bilo zaradi raka, (1) ocenjuje se, da bo leta 2020 incidenca raka na svetovni ravni več kot 15 milijonov. (2)

Pri bolnikih z napredovalim rakom, z metastatsko boleznijo ali pri terminalni bolezni je pogostnost bolečine 66,45 %. (3) Portenoy ocenjuje razširjenost bolečine pri napredovalem raku na več kot 70%. (4) 33% bolnikov ima bolečino po končanem zdravljenju raka, med zdravljenjem ima bolečino 59% bolnikov, pri napredovali ali terminalni bolezni pa je bolečina prisotna v 64%. (5) Nekateri raki imajo visoko pojavnost bolečine že v bolj zgodnji fazi, rak trebušne slinavke povzroča bolečino pri 44 % bolnikov, rak glave in vratu v 40%. (6) Po sistematičnem pregledu, ki je bil objavljen 2014, približno tretjina bolnikov ne dobi ustreznega zdravljenja bolečine. (7) Zato so potrebni standardi in priporočila, da so bolniki z napredovalim ali metastatskim rakom deležni ustreznega zdravljenja bolečine znotraj paliativne oskrbe. (8)

DEFINICIJA IN OCENA

Bolečina je po definiciji Mednarodnega združenja za bolečino (IASP International Association for the Study of pain) neprijetno zaznavno in čustveno doživetje, ki je povezano z dejansko ali možno poškodbo tkiva. (9)

Poleg fizične komponente igrajo veliko vlogo pri rakavi bolečini še psihološka, socialna in duševna razsežnost. Upoštevajoč vse te razsežnosti je Saunders skovala izraz totalna bolečina. Totalna bolečina zajema naravo fizične, psihološke, socialne in duševne komponente bolečine. (10)

OCENA BOLEČINE

Ocena bolečine je del celotne obravnave bolnika z rakom. Najprej z vprašanji določimo jakost in vrsto bolečine, sledi pregled bolnika, nato še ocena komunikacije z bolnikom in z družino.

Jakost bolečine

Najpogosteje uporabljamo standardizirane lestvice, kot so: VAS (visual analogue scale), VRS (verbal rating scale) in NRS (numerical rating scale). VAS je 10 cm dolga omejena črta, NRS

je zaporedje števil od 0-10, VRS pa je zaporedje števil od 1-6 z naraščajočo vrednostjo bolečine. 0 pomeni brez bolečin, 6 pa zelo močno bolečino. (11)

Sledi določitev vrste bolečine. Glede na mehanizem nastanka ločimo dve glavni vrsti: (12)

- nociceptivna bolečina: povzroči jo poškodba tkiva. Lahko je somatska, kot je kostna bolečina ali visceralna, kot je bolečina iz črevesa ali iz jeter.
- nevropatska bolečina: povzroči jo poškodba ali nepravilno delovanje živčnega sistema, npr. okvara brahialnega pleteža ali kompresija hrbtenjače s tumorjem.

Novost v klasifikaciji bolečine je nociplastična bolečina – bolečina, ki je posledica spremenjene nociceptivne funkcije. (13) Bolečina je mnogo močnejša kot so vidne patološke spremembe organov. Pri napredovalem raku je pomembna v tem, da bolnik občuti še večjo bolečino, kot bi jo pričakovano zaznaval glede na razširjenost bolezni. (14)

Večina rakavih bolnikov ima mešano bolečino. (15) V pomoč pri določanju vrste bolečine so nam standardizirani vprašalniki o bolečini. Največ uporabljamo kratek vprašalnik o bolečini (The Brief Pain Inventory short form) in vprašalnik o nevropatski bolečini (DN4). (16) (17)

Pri starejših bolnikih in pri dementnih bolnikih pri oceni bolečine upoštevamo obrazno mimiko, bolečinsko obnašanje, gibanje telesa. (18)

Klinični pregled

S fizikalnim pregledom poskušamo ugotoviti vzrok za bolečino. Z orientacijskim nevrološkim pregledom ugotavljamo prisotnost nevropatske bolečine.

Preiskave

Včasih so potrebne dodatne preiskave, kot so:

- laboratorijski testi,
- slikovne preiskave in
- elektrodiagnostični testi.

Z rentgenskim slikanjem, scintigrafijo in s pomočjo magnetne resonance iščemo nepravilnosti v kosteh, sklepih in mehkih tkivih. Z elektromiografijo in s testi za prevodnost v živcih ugotavljamo, katere mišice in živci so prizadeti. Psihološko testiranje je koristno pri ugotavljanju psiholoških lastnosti, ki sooblikujejo doživljanje bolečine. (19)

V zelo napredovali bolezni, v zadnjih dneh življenja bolnika ne izpostavljam preiskavam in mu zagotavljamo le optimalno ugodje in lajšanje bolečine in drugih simptomov.

VZROK IN MEHANIZEM

Rak povzroča bolečino s pritiskom ali vraščanjem v sosednja tkiva v telesu. Bolečina je največkrat kronična in mešanega tipa. Na primer, če se rak razraste v kosteh, lahko povzroči topo somatsko bolečino. Če pritiska na črevo, lahko povzroči krčevito visceralno bolečino in občutek napihnjenosti. Če pritiska na živce, je prisotna ostra in zbadajoča nevropatska bolečina. Tudi zdravljenje raka lahko povzroči bolečino. Nekateri kemoterapevtiki lahko okvarijo periferne živce, obsevanje lahko poškoduje sosednje živčne korenine; tako nastane nevropatska bolečina. (19)

Glede na Sandersovo definicijo totalne bolečine in na novo definirano nociplastično bolečino je bolečina pogosto hujša zaradi celostne bolnikove predstave o brezizhodnosti.

ZDRAVLJENJE

Najpomembnejše pri zdravljenju bolečine je, da odstranimo vzrok za bolečino, kar pri kronični bolečini velikokrat ni možno. Zato so potrebna zdravila, ki lajšajo bolečino in različni postopki zdravljenja bolečine. (19)

Bolnike moramo seznaniti z možnimi vzroki za bolečino in z načinom zdravljenja. Sodelovanje bolnika pri zdravljenju pomaga k uspešnejšemu lajšanju bolečine. Bolnike seznanimo s pravilno uporabo zdravil in nefarmakoloških metod, seznanimo jih z neželenimi učinki. (20)
Za zdravljenje bolečine izberemo način, ki je za bolnika in svojce najbolj primeren. Običajno so to zdravila za peroralno uporabo. (21)

Posebno pozornost zahteva zdravljenje prebijajoče bolečine, za katero je značilen nenaden porast bolečine, kljub redni uporabi analgetikov ob uri. Prebijajoča bolečina je srednje močna do močna, nastopi hitro, v minutah in običajno traja do 30 minut. (22)

WHO priporoča zdravljenje bolečine po tri-stopenjski analgetični lestvici. (21) Na prvi stopnji, ki pomeni blago bolečino, uporabljamo paracetamol in nesteroidna zdravila, na drugi šibke opioide, na tretji pa močne opioide. Nekateri avtorji priporočajo preskok druge stopnje in takojšnjo uporabo nizkih odmerkov močnih opioidov. (23)

Analgetiki so samo del zdravljenja bolečine pri bolniku z rakom, pomemben del predstavlja možno antitumorsko zdravljenje, intervencijske analgetične terapije in številne neinvazivne tehnike, kot je psihološka podpora in rehabilitacijske intervencije. (24)

Pri bolnikih, katerim aktivno onkološko zdravljenje ni prineslo ozdravitve ali regresije bolezni, se bolečina obravnava kot simptom v celostni paliativni obravnavi.

Zdravljenje blage bolečine

Paracetamol in nesteroidni antirevmatiki (NSAR) so univerzalno sprejeti za zdravljenje rakave bolečine na vseh stopnjah analgetične lestvice.

Paracetamol

Paracetamol se najpogosteje uporablja za prvi dve jakostni stopnji. Cochranova analiza poudarja, da obstaja pomanjkanje znanja glede učinkovitosti paracetamola pri rakavi bolečini. (25)

NSAR

NSAR lahko znižajo srednjo do močno bolečino do blage bolečine, vendar so dokazi o koristnosti uporabe pri bolnikih z rakom omejeni. Pomembno je spremljati stranske učinke NSAR in COX-2 selektivnih zaviralcev na gastrointestinalno krvavitev, trombocitno disfunkcijo in odpoved ledvic. (26)

Metamizol se lahko uporablja za blago bolečino v monoterapiji ali v kombinaciji z opioidi pri srednji do močni bolečini kot alternativa paracetamolu in NSAR. (27)

Priporočila:

- Zdravljenje bolečine naj se začne z zdravilom, ki je indicirano po WHO lestvici glede na jakost bolečine.
- Ni argumentov za ali proti uporabi paracetamola samega ali v kombinaciji z opioidi za blago do srednje močno bolečino.
- Ni argumentov za ali proti uporabi NSAR samih ali v kombinaciji z opioidi za blago do srednje močno bolečino.

Zdravljenje blage do srednje bolečine

Uporabljata se dva šibka opioida, tramadol in kodein. Cochranova analiza ni uspela dokazati učinkovitosti šibkih opioidov za izdelavo priporočil. (28)

Tramadol je zelo razširjeno zdravilo v paliativi, čeprav ima lahko hujše stranske učinke. (23)

(29) Stranski učinki tramadola so vrtoglavica, slabost, bruhanje in zaprtje. (30)

Kodein

Deluje analgetsko šele po pretvorbi v morfin, večinoma preko encima CYP2D6. Dosegljivi podatki kažejo, da je kodein učinkovitejši od placeba, a bolj pogosto povzroča slabost, bruhanje in zaprtje kot ostali opioidi. (31) Večinoma se pri drugi stopnji WHO lestvice hitro doseže najvišji odmerek in se nato preide na močne opioide. (32) Zato mnogo avtorjev meni, naj se začne že pri drugi stopnji jakosti bolečine z majhnim odmerkom močnega opioida. (23)

Priporočila:

- Za zdravljenje blage do srednje bolečine lahko uporabimo šibke opioide kot sta tramadol in kodein v kombinaciji z neopioidnimi analgetiki.
- Pri uporabi fiksne kombinacije tramadola in paracetamola moramo biti pozorni, da morebitni dodatni odmerki paracetamola ne presegajo maksimalni dovoljeni varni odmerek.
- Kot alternativa šibkim opioidom lahko uporabimo majhne odmerke močnih opioidov, čeprav ta možnost še ni del WHO smernic.
- Ni podatkov o povečanju neželenih učinkov z uporabo majhnih odmerkov močnih opioidov namesto standardne uporabe šibkih opioidov na 2. stopnji.

Tabela 1: Pregled neopioidov, povzeto po Lahajnar 2015 (33)

Zdravilo	Običajni odmerek (PO.)	Največji dnevni odmerek (PO.)	Opomba
nesteroidni antirevmatiki NSAR	odvisno od posameznega zdravila	odvisno od posameznega zdravila	Povzročajo lahko razjedo želodca in dvanajstnika, vplivajo na strjevanje krvi in delovanje ledvic, potrebna je previdnost pri bolnikih z večjim tveganjem srčno-žilnega dogodka
Paracetamol	500–1000 mg na 6–8 ur	4000 mg	Ne uporabljamo ga pri hujši okvari jeter zaradi neposrednega hepatotoksičnega učinka
Metamizol	500–1000 mg na 8 ur	4000 mg	Možni sta alergija in zavora

			kostnega mozga
--	--	--	----------------

Tabela 2: Pregled šibkih opioidov in njihovih oblik, povzeto po Lahajnar 2015 (33)

Zdravilo	Običajni odmerek (PO)	Največji dnevni odmerek (PO)	Opomba
tramadol kratkodelujoča oblika	50 mg na 6–8	400 mg	za titracijo odmerka dolgodelujočega tramadola in zdravljenje prebijajoče bolečine
tramadol + paracetamol kratkodelujoča oblika	37,5 mg tramadola + 325 mg paracetamola na 8 ur	300 mg tramadola + 2600 mg paracetamola	za zdravljenje prebijajoče bolečine
tramadol dolgodelujoča oblika	100 mg na 12 ur	400 mg	za zdravljenje stabilne srednje močne bolečine

Zdravljenje srednje do močne bolečine

Močni opioidi so osnova analgetičnega zdravljenja srednje do močne bolečine. Med bistvena zdravila je WHO uvrstila: morfin, metadon in fentanilske oblike. (29) Kot uspešno zdravilo proti opioidni zaprtosti se je izkazala kombinacija oksikodona in naloksona (Targinact®). Najbolj priporočena je oralna uporaba opioidov. Za zelo močno bolečino je potrebna parenteralna titracija: zdravilo apliciramo v veno ali v podkožje. Za prevedbo parenteralnega odmerka v oralni se parenteralni odmerek pomnoži z 2 ali 3. (34)

Prilagoditev odmerka je potrebna pri okvari ledvične funkcije. Nalaganje aktivnih presnovkov lahko povzroči toksičnost z vrsto življenjsko nevarnih znakov: zmedenost, zaspanost in halucinacije. Ti znaki so znani kot opioidna toksičnost (OIT) in so lahko povezani s končnim upadom bolnika, zlasti pri krhkih bolnikih. Uporabiti moramo manjše odmerke in/ali daljše intervale med posameznimi odmerki. Pri znižani ledvični funkciji se priporočata buprenorfin ali fentanil. (35) Pri jetrni okvari moramo izbirati primerne opioide in prilagajati odmerke in intervale odmerjanja. (36)

Priporočila:

- Zdravilo izbire za srednjo do močno bolečino je opioidni analgetik.

- Do učinkovitega analgetičnega odmerka pridemo s titracijo opioida.
- Povprečno razmerje med oralnimi in parenteralnimi odmerki morfina je 3:1 ali 2:1.
- Učinkovita alternativa oralnemu morfinu so oksikodon, hidromorfon in metadon. (37)

Transdermalni fentanil in buprenorfin sta primerna za bolnike s stabilno bolečino. Za titracijo in opioidno naivne bolnike nista primerna. (38) Primerna sta pri težavah z oralnim vnosom, kot so slabost, bruhanje, težko požiranje in zaprtje. Cochranova primerjava je pokazala manj zaprtosti pri fentanilu kot pri oralnem morfinu. (25)

Pri bolnikih na hemodializi je zelo primeren buprenorfin, ker se največ izloča z blatom. (39) Metadon je učinkovit pri bolnikih, ki ne odgovorijo na morfin ali na druge opioide, ker ima metadon nepopolno navzkrižno toleranco z drugimi mu opioidnimi agonisti. (40) Lahko se uporablja, kadar pride do neželenih učinkov morfina zaradi aktivnih metabolitov, naredimo tako imenovano opioidno zamenjavo (opioid switching). (41) Obstajajo velike razlike v razpolovnem času metadona med posamezniki, zato je potrebna previdnost pri zdravljenju kronične bolečine. Ko preidemo iz oralnega morfina na metadon, se priporoča zmanjšanje primerljivega odmerka na 1/4 do 1/12. (42) Ima nizko ceno, je pri WHO na seznamu nujnih zdravil. (29)

Priporočila:

- Fentanil in buprenorfin sta najvarnejši zdravili za zdravljenje bolečine pri kronični ledvični odpovedi, kadar je glomerulna filtracija pod 30 mL/minuto.

Če predpisani opioid ne doseže analgetskega učinka kljub večanju odmerka, ali če so prisotni nesprejemljivi neželeni učinki, se predpisani opioid zamenja za drug opioid.

Poznati moramo primerljive odmerke opioidov. Razmerja so prikazana v tabeli, upoštevati moramo, da imajo priporočila različno stopnjo zaupanja.

Tabela 3: relativna analgetska razmerja za rotacijo opioidov (42)

Opioid	analgetsko razmerje
oralni morfin : oralni oksikodon	1 : 2 (oksikodon je 2 X močnejši od morfina)
oralni oksikodon : oralni hidromorfon	1 : 4

	(hidromorfon je 4 X močnejši od oksikodona)
oralni morfin : trasderm. buprenorfin	1 : 75 (trasderm. buprenorfin je 75 X močnejši od morfina)
oralni morfin : transderm. fentanil	1 : 100 (transderm. fentanil je 100 X močnejši od morfina)
oralni morfin : oralni metadon	1 : 5 do 1 : 12 (oralni metadon je 5 - 12 X močnejši od morfina)
oralni morfin : oralni hidromorfon	1 : 5 do 1 : 7,5 (oralni hidromorfon je 5 - 7,5 X močnejši od morfina)

Tabela 4: relativna analgetska razmerja za rotacijo opioidov, povzeto po Lahajnar 2015 (33)

opiooid	dnevni odmerek							
tramadol (mg)	150	300		600				
morfin (mg)	30	60	90	120	150	180	210	240
oksikodon (mg)		30		60		90		120
oksikodon/nalokson (mg)		30/15		60/30		80/40		
hidromorfon* (mg)	4	8	12	16	20	24	28	32
fentanil TDS (µg/h)	12,5	25	37,5	50	62,5	75	87,5	100
buprenorfin TDS (µg/h)		35	52,5	70	87,5	105	122,5	140
tapentadol (mg)		100	200		300	400		500

* Za obliko, pri kateri se učinkovina sprošča z osmotsko aktivnim sistemom, velja razmerje med morfinom in hidromorfonom 1 : 5.

Tabela 5. Opioidi in ledvična odpoved (36)

Izogibanje	Kodein, morfin, petidin, tramadol
Previdna uporaba	Hidromorfon, oksikodon
Najmanj škodljivi	Fentanil, buprenorfin, oksimorfon

Tabela 6. Opioidi in jetrna odpoved (36)

Izogibanje	Kodein, petidin
Podaljšanje intervala odmerjanja	Tramadol, tapentadol, morfin, oksikodon

Bolniki, ki ne morejo požirati, ki jim je slabo ali bruhamo ali so v terminalnem obdobju bolezni, potrebujejo parenteralni morfin. Učinkovitost in toleranca znotraj žilne ali podkožne aplikacije je enaka, le hitrost analgezije je z žilnim pristopom hitrejša. (43)

Podkožni pristop je enostaven in učinkovit in je v paliativi prva izbira, kadar oralna pot ni možna.

Znotraj žilna infuzija je indicirana, kadar podkožni pristop ni možen, to je kadar ima bolnik periferne edeme, motnje koagulacije, slabo periferno cirkulacijo ali potrebuje večje volumne tekočin. Žilni pristop je možen za titracijo, kadar želimo hitro znižati jakost bolečine.

Titracija je proces, pri katerem se odmerek opioida hitro spreminja za doseg zmanjšanja bolečine brez stranskih učinkov. Običajno dajemo kratko delujoče oblike morfina na 4 ure (titracijski odmerek morfina) zaradi razpolovnega časa morfina, ki znaša 2-3 ure. (44)

Praktično titracija poteka tako, da bolniku predpišemo 10 mg kratko delujočega morfina na 4 ure. Pri opioidno naivnih bolnikih in starejših je začetni odmerek 5 mg morfina. Nočni odmerek bolnik lahko zaužije skupaj z večernim. Med 4-urnimi intervali po potrebi, v primeru prebijajoče bolečine, zaužije dodaten »rešilni« odmerek kratko delujočega morfina, ki je enak titracijskemu odmerku in ga bolnik vzame največ na eno uro. Če ima kljub temu še bolečine ali zelo pogosto potrebuje rešilne odmerke, zvečamo »titracijski« odmerek kratko delujočega morfina za 30–50 odstotkov. Ko je bolečina olajšana, bolniku predpišemo potreben celodnevni odmerek močnega opioida v dolgo delujoči obliki. (33)

Pri močni bolečini se priporoča iv titracija: 1,5 mg morfina na 10 minut. Razmerje med oralnim in parenteralnim morfinom je 3:1. (33)

Priporočila:

- Za doseganje analgetičnega učinka brez stranskih pojavov uporabljamo titracijo kratko delujočega opioida.
- Pri zamenjavi enega opioida z drugim upoštevamo pravilo relativnih analgetičnih razmerij.

Zdravljenje NEŽELENIH učinkov morfina

Pogosto se pojavijo zaprtje, napihnjenost, nepopolno praznjenje črevesa, refluks, slabost, bruhanje, redko srbenje, respiratorna depresija, zmedenost, kognitivna prizadetost, halucinacije, mioklonus, lahko tudi z opioidi sprožena hiperalgezija. Z opioidi sprožena bolečina - hiperalgezija pomeni stopnjevanje bolečine in pojav bolečine že pri rahlem dotiku. Pojav neželenih učinkov zahteva preprečevanje in zdravljenje. (45) Zmanjšanje odmerka opioidov lahko pomaga zmanjšati stranske učinke. Dodamo drugo dodatno zdravilo ali postopek za zdravljenje bolečine, lahko je rešitev blokada ustreznega živca ali obsevanje. Zaradi neželenih učinkov lahko rotiramo predpisani opioid v drug opioid. To je koristno zlasti pri neželenih učinkih na centralni živčni sistem, kot sta alodinija in mioklonični krči. (46) Malo je podatkov o uporabi metilfenidata (Ritalin®) pri z opioidi povzročeni sedaciji ali kognitivni prizadetosti. (46) Za zdravljenje slabosti se pogosto uporabljajo metoklopramid in antidopaminergična zdravila. (47) Za zdravljenje srbenja ni ustreznih raziskav. Običajno priporočajo antihistaminike in 5-HT₃ (serotonin) antagoniste. Rešitev je lahko tudi rotacija opioidov. (48)

Najpogostejši stranski učinek je obstipacija, napenjanje, nepopolno praznjenje črevesa in trdo blato. Prvo zdravljenje so običajno zdravila, ki pospešujejo peristaltiko in mehčajo blato, priporočajo se vnos dietnih vlaknin in povečan vnos tekočin skupaj z več gibanja. Več kot 50% bolnikov ostane zaprtih. (49) Zdravilo metilnatreksol (Relistor®) se lahko aplicira podkožno pri trdovratni obstipaciji, podatki o učinkovitosti so še skromni. (49) Pred njegovo uporabo moramo izključiti mehansko zaporo črevesa.

Uporaba opioida v kombinaciji z naloksonom, to je oksikodon in nalokson, zmanjšuje pojav opioidne obstipacije. (50)

Priporočila:

- Odvajala se morajo predpisati rutinsko za profilakso in za zdravljenje.
- Uporaba kombinacije oksikodona z naloksonom ali uporaba metilnatreksola (Relistor®) je smiselna za zmanjševanje opioidne obstipacije.
- Za zdravljenje slabosti in bruhanja zaradi opioidov se priporočajo uporaba metoklopramida in antidopaminergičnih zdravil.
- Psihostimulansi (metilfenidat) so indicirani za zdravljenje opioidne sedacije le, kadar druge metode niso bile uspešne.

- Mu receptorski antagonisti (nalokson) mora biti uporabljen hitro, če pride do respiratorne depresije.

KANABINOIDI

V paliativni obravnavi bolnikov so kanabinoidi lahko zdravilo za zdravljenje slabosti in bruhanja med kemoterapijo, anoreksije pri bolnikih z rakom ali AIDS-om ter spastičnosti pri bolnikih z multiplo sklerozo. Za lajšanje bolečine pri bolnikih z rakom se lahko uporabijo na osnovi individualnega terapijskega preizkusa. (51) Potrebna je ocena ali imamo dovolj časa za doseganje možnega koristnega učinka in možnosti poslabšanja terminalnega delirija. (52)

V okviru multimodalnega zdravljenja bolečine so kanabinoidi lahko dopolnilno zdravilo pri zdravljenju bolečine z opiodi. Če je pri bolnikih z rakom, multiplo sklerozo ali poškodbo hrbtenjače bolečina neobvladana, kljub optimalni uporabi opiodov ali imajo ti neobvladane neželene učinke, lahko poskusimo zdravljenje s kanabinoidi. Učinkoviti so predvsem pri zdravljenju bolnikov z nevropatsko bolečino. (53) (54) Odmerki so individualni in jih je potrebno titrirati, kar pomeni, da začnemo zdravljenje z majhnimi odmerki in jih večamo do želenega učinka. Imajo zmeren protibolečinski učinek in lahko zmanjšajo potrebo po opiodih. V študiji, kjer so primerjali učinke kombinacije THC (tetrahidrokanabinol – dronabinol) in CBD (kanabidiol) s THC in placebom so ugotovili, da je kombinacija THC in CBD bolj učinkovita od placeba in ima manj neželenih učinkov kot THC. 30% zmanjšanje bolečine, kar je klinično pomembno, so dosegli pri 43 % bolnikov. Analgetičen učinek je bil primerljiv s kodeinom. (55) Neželeni učinki, to so vpliv na kognitivne in gibalne funkcije, sprememba zaznave in razpoloženja, so bili blagi in odvisni od odmerka zdravila.

Do pred kratkim so kanabis in njegovi pripravki v Sloveniji sodili v prvo skupino prepovedanih drog. Zato sta bila prepovedana njihovo predpisovanje in medicinska uporaba. S spremembo Uredbe o razvrstitvi prepovedanih drog je Vlada RS junija 2014 izdala dovoljenje za uporabo zdravil na osnovi sintetičnih kanabinoidov. Zaradi vsebnosti psihotropnega THC so razvrščena v drugo skupino prepovedanih drog, kot so opiodi. Zdravniki jih lahko predpisujejo na dvojni receptni obrazec (bel Rp) in izdajo recepta morajo vpisati v knjigo narkotikov. Tujcem mora recept izdati slovenski zdravnik.

V Sloveniji še ni registriranega zdravila na osnovi kanabinoidov. Imamo pa možnost uporabe magistralnega pripravka v obliki kapljic iz dveh sintetičnih kanabinoidov, dronabilona (THC) in kanabidiola (CBD). Učinkovini sta uvrščeni na listo nujno potrebnih zdravil. JAZMP (Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke) je izdala začasno dovoljenje za promet z zdravilom.

Bolnikom lahko predpišemo:

- kanabinoidna solucija 1:1. ena kapljica (solucija 1:1) = 0,25 mg dronabinola + 0,25 mg kanabidiola
- kanabinoidna solucija 1:2: ena kapljica (solucija 1:2) = 0,25 mg dronabinola in 0,5 mg kanabidiola
- začetni odmerek: 5–10 kaplj. 3x dnevno (2,5 mg THC), običajni odmerek: 7,5 mg–30 mg dnevno

THC in CBD sta endokanabinoidna modulatorja. Za bolnike z rakom, ki so na kroničnem opioidnem zdravljenju bolečine, jim je slabo in bruhamo zaradi kemoterapije ali izgubljajo telesno težo zaradi pomanjkanja apetita, so zdravila na osnovi kanabinoidov dodatna možnost zdravljenja simptomov, če so ti neobvladani z običajnimi zdravili. Nekaterim bolnikom lahko izboljšajo kakovost življenja. (56)

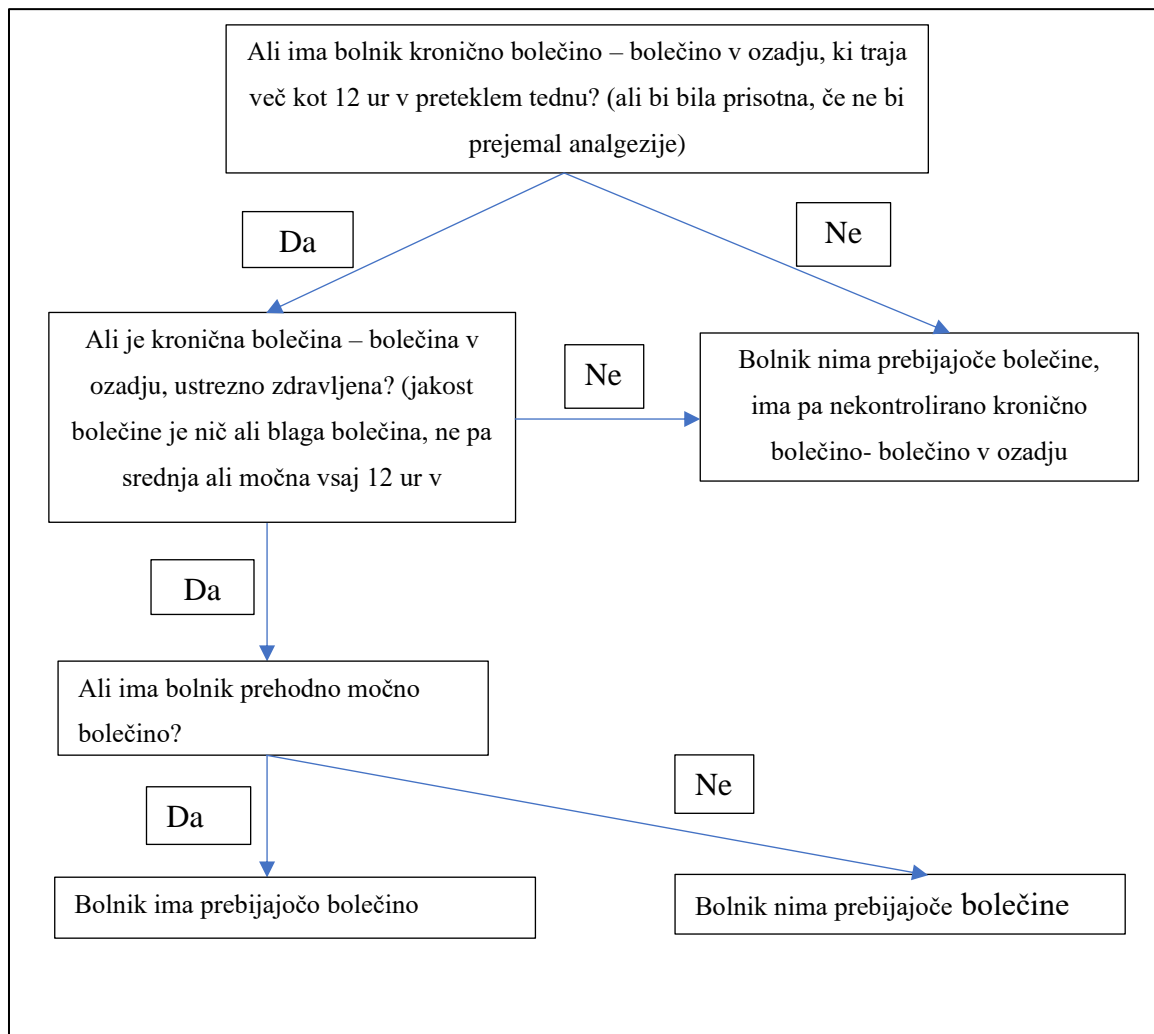
Priporočila:

- Kanabinoidi se lahko uporabijo za lajšanje bolečine pri bolniku z rakom na osnovi individualnega preizkusa.
- Uvajanje kanabinoidov se začne s kombinacijo THC/CBD.
- Upošteva se pravilo titracije.

Prebijajoča bolečina

Soglasnega konsenza o definiciji prebijajoče bolečine ni. Trenutno velja definicija, da je prebijajoča bolečina pojav nenadne prehodne močne bolečine pri bolniku, ki se že zdravi z opioidi zaradi kronične bolečine. Prevalenca po zadnjih raziskavah je 59%, v bolnišnicah dosega 80%. (57) Za postavitev diagnoze se najbolj uporablja Daviesov algoritem. (58)

Tabela 7: Določitev prebijajoče bolečine



Za zdravljenje prebijajoče bolečine se je dolgo uporabljal samo peroralni morfin. Za doseg analgezije je potrebno vsaj 20-30 minut, učinek pa traja še 3-4 ure. Zato je manj učinkovit pri nenadni in kratki bolečini ter obstaja nevarnost predoziranja, ko prebijajoča bolečina mine. V želji po hitrejšem in krajšem učinku so razvili transmukozni fentanil.

Zaenkrat se transmukozni fentanil lahko uporablja pri bolnikih, ki jemljejo za zdravljenje kronične bolečine vsaj 60 mg morfija ali drugega opioida v primerljivem odmerku v peroralni

obliki. (59) Obstajajo podjezične in subbukalne tablete ter intranazalno pršilo. Trenutno imajo bolniki v Sloveniji na razpolago podjezične tablete. Prednost fentanila pred morfinom je v hitrosti delovanja in v učinkovitosti analgezije. (60) Vedno je potrebno s titracijo določiti učinkovit odmerek transmukoznega fentanila.

Priporočila:

- Za zdravljenje predvidljive prebijajoče bolečine se priporočajo hitro delujoče oblike morfina pri bolnikih, ki že prejemajo opioide za zdravljenje kronične bolečine.
- Transmukozne in intranazalne oblike fentanila se uporabljajo za zdravljenje nepredvidljive in kratke prebijajoče bolečine.
- Za zdravljenje prebijajoče bolečine, ki je predvidljiva, lahko uporabljamo kratko delujoči morfin, ki ga bolnik prejme približno 30 minut pred predvideno prebijajočo bolečino.

Kostna bolečina

Kostna bolečina se zmeraj zdravi z analgetikom. Kot dodatek se uporablja še zunanje obsevanje, radioizotopi in tarčna terapija.

Zunanje obsevanje je zelo uspešno za zdravljenje bolečine zaradi metastatske bolezni v kosteh, izboljšanje se pojavi pri 60% - 80% bolnikih, v 30% se doseže stanje brez bolečin. Pregled raziskav z različnim režimom obsevanja je pokazal, da je enkratno obsevanje z dozo 8 Gy (Gray) enako učinkovito kot večkratno obsevanje z manj Gy. Tudi za ponovno obsevanje se je izkazalo, da je enkratno obsevanje z 8 Gy enako učinkovito kot večkratno obsevanje z manjšo dozo. (61)

Novost je stereotaktično obsevanje, ki omogoča aplikacijo visokih ablativnih doz. Pri tem se okolišno tkivo ne poškoduje. (62)

Priporočila:

- Vsi bolniki z bolečino zaradi kostnih metastaz naj se obsevajo, priporočeno je enkratno obsevanje z 8 Gy.
- Bolniki, ki imajo ponovno bolečino zaradi kostnih metastaz, se lahko ponovno obsevajo z enkratno dozo 8 Gy
- Stereotaktično obsevanje je predvideno za bolnike z oligometastazami, ki so v dobri kondiciji, imajo primarno mesto raka dobro kontrolirano, večinoma so vključeni v klinične raziskave.

Kompresija hrbtenjače

Kompresija hrbtenjače je onkološka urgencia. V 95% jo spremlja bolečina. Večinoma se bolečina pojavi pred postavljenno diagnozo. Bolečina je lahko lokalna (križ ali vrat), radikularna ali oboje.

Bolniki z dokazanim nevrološkim deficitom imajo slabo prognozo glede rehabilitacije. Zato je nujna hitra diagnostika z magnetno resonanco (MR) in takojšnje zdravljenje. Steroidi morajo biti dani takoj. Največ se uporablja deksametazon. Najpogostejši predpisani odmerek je 16 mg/dan. Ni raziskav, ki bi primerjale učinkovitost višjih odmerkov proti srednjim. (63)

V večini primerov je prvo zdravljenje kompresije hrbtenjače obsevanje, olajšanje bolečine nastopi v 50% - 58%. Bolniki, ki imajo daljšo prognozo, dobijo običajno višjo dozo. Nedavna raziskava je pokazala, da je 8 Gy v eni dozi enako učinkovito kot 20 Gy v 5 frakcijah. (64)

Pri nestabilnosti hrbtenice je indicirano kirurško reševanje. Po operaciji je običajno indicirano pooperativno obsevanje. (65)

Priporočila:

- Zgodnja diagnoza in hitro zdravljenje sta glavna napovedna dejavnika za izhod.
- Večina bolnikov naj se obseva, manjšina potrebuje kirurgijo.
- Dolgotrajnejše obsevanje je primerno za izbrane bolnike z daljšim pričakovanim preživetjem.
- Deksametazon naj se predpiše pri kompresiji hrbtenjače v dnevnem odmerku 8 – 16 mg/dan.

Tarčno zdravljenje in kostna bolečina

Radioizotopi

Pri bolnikih z multiplimi osteoplastnimi metastazami je terapija z radioizotopi lahko zelo učinkovita pri zdravljenju bolečine na večih mestih. Radij -223 je pri bolnikih z na kastracijo rezistentnim rakom prostate pokazal izboljšanje pri zmanjšanju števila zlomov, bolečine in izboljšanju kvalitete življenja. (66)

Priporočila:

- Pri bolnikih z na kastracijo rezistentnim rakom prostate je radij -223 učinkovit pri zmanjševanju kostnih dogodkov, zmanjševanju bolečine in daljšem preživetju.
- Terapija z radioizotopi – s stroncijem, samarijem in renijem je lahko učinkovita pri posameznih bolnikih, a lahko okvari kostni mozeg.

Bisfosfonati

Bisfosfonati se uporabljajo za zdravljenje hiperkalcemije in za preprečevanje skeletnih dogodkov pri metastatskem raku. Analgetični učinek je slabo dokazan. Vedno se morajo uporabljati skupaj z analgetiki. (67)

Priporočila:

- Bisfosfonati so priporočeni kot del terapije bolnikov s kostnimi metastazami, ki imajo dobro prognozo.
- Bisfosfonati so indicirani zlasti, kadar bolečina ni lokalizirana in obsevanje ni možno.
- Preventivni dentalni pregled je potreben pred terapijo zaradi nevarnosti nekroze spodnje čeljustnice.

Denosumab

Denosumab je monoklonsko protitelo, zmanjšuje nastajanje in delovanje osteoklastov. Zaradi tega je izguba kostne mase manjša, zlomi in drugi hudi zapleti z okostjem pa manj verjetni. (68) Sistemski pregled literature je pokazal, da je glavni učinek denosumaba in bifosfonatov v kasnejšem pojavu bolečine, manj pa v analgetičnem delovanju. (67) Predpiše se lahko po predhodnem dentalnem pregledu.

Priporočila:

- Denosumab je indiciran kot alternativa bifosfonatom za zdravljenje bolnikov s kostno boleznijo zaradi solidnega tumorja ali mieloma.
- Denosumab je učinkovit pri odlaganju ponovitve bolečine.
- Preventivni dentalni pregled je potreben pred terapijo zaradi nevarnosti nekroze spodnje čeljustnice.

Nevropatska bolečina pri raku

Povzročena je s poškodbo somatosenzoričnega sistema z rakom ali je posledica zdravljenja raka – fibroza živčevja po obsevanju, kemoterapija ali poškodba živčevja z operacijo. (69) Prevalenca nevropatske bolečine je med 19% – 39,1%.

Bolečina mora izpolnjevati 4 kriterije, da jo lahko opredelimo kot nevropatsko:

1. nevroanatomska verjetnost obsega bolečine;
2. verjetna zgodovina poškodbe ali bolezni;
3. negativni ali pozitivni senzorični znaki v področju bolečine;
4. potrditev bolečine z diagnostičnim testom.

Nevropatska bolečina je verjetna, če so prisotni vsaj trije od navedenih kriterijev. Za zdravljenje nevropatske bolečine so učinkoviti tako triciklični antidepresivi kot antikonvulzivi. (70) Lahko jih kombiniramo z opioidnimi zdravili. Učinkovitost in toleranco moramo spremljati s časom. Pregled raziskav je pokazal, da dodatna zdravila začnejo zmanjševati bolečino v 4-8 dneh, najboljši učinek je pri gabapentinu (Neurontin®). (71) Pogosto so se pojavili stranski učinki. (72)

Dodatek steroidov pri stisnjenju živcev je koristen. (73)

Priporočila:

- Nevropatska bolečina pri raku se lahko zdravi z opioidi v kombinaciji z dodatnimi zdravili, kadar opioidi niso učinkoviti.
- Bolnikom lahko predpišemo antidepresiv ali antikonvulziv in bolnika opazujemo glede pojava stranskih učinkov.

Intervencijski postopki imajo pri nevropatski bolečini pri raku malo podatkov o učinkovitosti in so omejeni bolj za nevropatske sindrome, ki niso posledica raka. (stopnja dokazov II, C – glej seznam kratic)

Ketamin je NMDA (N-metil-D-aspartat) antagonist, ki se uporablja kot dodatek pri zdravljenju rakave bolečine, zlasti pri nevropatski bolečini. Dokazi, da je zelo učinkovit skupaj z opioidi, so nezanesljivi. Posameznim bolnikom lahko pomaga, zlasti pri centralni senzitivizaciji. (74) Za rutinsko uporabo ketamina pri nevropatski bolečini pri raku je premalo dokazov.

Invazivno zdravljenje trdovratne bolečine

10% bolnikov z rakom ima bolečino, ki je težko obvladljiva z oralnimi in parenteralnimi analgetiki. V takih primerih so invazivne tehnike primerne za zmanjšanje bolečine. Invazivne intervencijske tehnike vključujejo živčne blokade, nevrolitične blokade (tudi spinalne nevrolitične bloke in kordotomijo) in intratekalno aplikacijo zdravil (spinalno ali epiduralno). Pri bolnikih, ki jim konvencionalno zdravljenje ne pomaga in pri bolnikih, kjer z maksimalnimi odmerki zdravil ne olajšamo bolečine ter tistih pri katerih se pojavljajo hudi neželeni učinki, morda lahko dosežemo uspešno analgezijo z intervencijskimi tehnikami – lahko kot samostojno metodo ali bolj pogosto v kombinaciji s sistemsko terapijo. Kot analgetike uporabljamo razen morfina še lokalne anestetike, alfa-2-adrenergične agoniste (klonidin) ali NMDA antagoniste (ketamin), kar običajno izboljša analgezijo. (75)

Intratekalna aplikacija zdravil

Spinalni opioidi delujejo z vezavo na mu receptorje v substantii gelatinosi. Lahko jih damo epiduralno ali spinalno. Apliciramo jih preko zunanjih katetrov, ki so običajno delno tunelirani ali preko vgrajenih programiranih črpalk. Popolnoma implantirane črpalke predstavljajo manjše tveganje za okužbo in potrebujejo manj vzdrževanja kot zunanji katetri.

Intratekalni način vnosa morfina zmanjša porabo opioidov. Razmerje odmerkov oralnega morfina : epiduralnemu : spinalnemu = 300 : 10 : 1. (76) Manjši odmerki pomenijo manj sistemskih stranskih učinkov in boljšo analgezijo. Intratekalna aplikacija morfina je primerna za bolnike z bolečino na različnih lokacijah: na glavi in vratu, zgornjih in spodnjih ekstremitetah in na trupu. Z dodatkom lokalnega anestetika pa lajšamo bolečino regionalno.

Te tehnike niso primerne za bolnike z okužbo, koagulopatijo in pri zelo kratkem preživetju.

Zdravila izbora za intraspinalno aplikacijo so: morfin, zikonotid in baklofen, včasih ob dodatku lokalnega anestetika (bupivakain 0,125% -0,25%). (77) Omejeno število raziskav podpira subanestetične odmerke ketamina spinalno.

Intratekalna ali epiduralna aplikacija opioidov je koristna:

- pri bolnikih, ki imajo nezadostno zdravljeno bolečino kljub povečanju odmerka opioida in dodatnim zdravilom
- neučinkovit odgovor na rotacijo opioidov ali menjavo poti vnosa in kadar se neželeni učinki povečajo ob povečevanju odmerka opioida

- pričakovano preživetje nad 6 mesecev opravičuje uporabo trajno vstavljenih črpalk a šele po uspešni poskusni uporabi začasnega katetra ali bolusnega odmerka lokalnega anestetika in opioida.

Priporočilo:

- Intraspinalne tehnike dovajanja zdravil in opazovanje učinkov so lahko del zdravljenja rakave bolečine.

Periferni živčni bloki

Lahko se uporabljajo, kadar se bolečina pojavi na področju enega ali več perifernih živcev ali kadar je bolečina povzročena s patološko frakturo ali zaporo žilja. (78) Skoraj vedno se blokada perifernega živca izvaja skupaj s sistemsko kombinirano analgezijo in v kombinaciji z multimodalnim pristopom k zdravljenju rakave bolečine. Uporaba nevrolitičnih agensov lahko povzroči nevritis. Zato pri bolnikih z dobro prognozo lahko povzroči hujše simptome kot je bila osnovna bolečina. (79)

Nevrolitične blokade

So primerne za bolnike s kratko pričakovano življenjsko dobo, ker povzročijo blok, ki traja 3-6 mesecev. Ti bloki se uporabljajo za blokado simpatičnega sistema in za blokado spinalnih živcev za zdravljenje somatske bolečine.

Blokado simpatičnega sistema izvajamo kot dopolnilo oralni ali parenteralni analgeziji. Uporablja se za blokado zgornjega hipogastričnega plexusa ali za blokado ganglija impar, kadar je prisotna bolečina v medenici ali perineju.

Spinalne nevrolitične blokade so zelo učinkovite in se lahko ponavljajo. (77) Primer so interkostalne blokade pri bolečini prsnega koša.

Nevroliza celiakalnega ganglija

Uporabna je, kadar gre za izključno visceralno bolečino, povzročeno z rakom v zgornjem abdomnu ali pankreasu. Nov način izvedbe je ultrazvočno voden blok. Primeren je za bolnike, ki niso v slabi kondiciji. Raziskave kažejo, da razširitev bolezni izven pankreasa zelo zmanjša učinkovitost blokade (80)

Priporočila:

- Blok celiakalnega ganglija je varen in učinkovit način zdravljenja bolečine pri bolnikih z rakom pankreasa, z veliko prednostjo proti standardni analgeziji, deluje do 6 mesecev.

Stimulacija hrbtenjače za zdravljenje bolečine pri raku

Stimulacija hrbtenjače je ustaljena nevromodulatorna metoda za zdravljenje kronične nevropatske bolečine, pri neuspeli kirurški metodi in pri kompleksnem regionalnem bolečinskem sindromu. Tudi pri raku, zlasti pri počasi napredujočem, je uporabna metoda, kadar zdravila ne pomagajo. MR je včasih potrebna za določitev pravilne lege elektrode za elektrostimulacijo. Tak način zdravljenja zahteva izkušenega izvajalca in multidisciplinarno vodenje.

Hordotomija za bolečino pri raku

Metoda je znana že od leta 1900, leta 1960 je bila razvita perkutana tehnika. Kasneje se je metoda razmahnila z razvojem tehnologije kot so rentgensko slikanje in radiofrekvenčne aparature. Te omogočajo toplotne lezije spinotalamičnega trakta. Če bolečina kljub kirurgiji in/ali radioterapiji še ostaja, je hordotomija indicirana in je v velikem deležu uspešna. (81) Izvedena mora biti v okviru multidisciplinarnega tima.

Priporočilo:

- Hordotomija naj bo dostopna bolnikom, ki jim nobena druga terapija ne pomaga.

Bolečina na koncu življenja

53% - 70% bolnikov z rakavo bolečino potrebuje alternativno pot vnosa opioidov dneve in ure pred smrtjo. (82) Tako lahko zdravimo tudi druge simptome kot so težko dihanje, vznemirjenost, delirij in strah ter slabost in bruhanje.

Podkožen vnos opioidov

Podkožne infuzije uporabimo, kadar bolnik ne more zaužiti zdravil zaradi bruhanja, slabosti, disfagije, omejene zavesti in predvsem v terminalnem stadiju bolezni, ko s podkožno infuzijo različnih zdravil lajšamo več simptomov hkrati. (83)

Prednosti takega zdravljenja so, da ni potrebno pogosto zbadanje in da dosežemo razmeroma stalno raven zdravila v plazmi. To zdravljenje lahko uporabljamo na domu in tako bolniku omogočimo udobnejše življenje. Bolnik je svobodnejši, ne gleda na uro, kdaj mora vzeti zdravilo, obenem pa lahko v infuziji analgetiku dodamo še druga zdravila, npr. antiemetik (metoklopramid, haloperidol), sedativ (midazolam, haloperidol), kortikosteroid (deksametazon), spazmolitik in antiholinergik (butilskopolamin), zaviralec receptorjev H₂ (ranitidin). Za zdravljenje nevropatske bolečine dodamo ketanest ali/in lidokain. Bolnika lahko tudi hidriramo. Pomanjkljivosti tega načina zdravljenja so, da se na mestu infuzije lahko pojavi vnetje in da odmerkov zdravil ne moremo sproti in hitro spreminjati. Bolnik je vezan na pripomoček in kljub precejšnji samostojnosti potrebuje nadzor zdravnika in patronažne medicinske sestre. Zdravljenje je kontraindicirano pri hudi trombocitopeniji zaradi nevarnosti krvavitve na mestu infuzije, pri anasarki in, če se bolnik s tem načinom zdravljenja ne strinja. Pripomočki, ki jih potrebujemo za podkožno infuzijo, so: intravenska kanila in samokrčljivi (elastomerni) balon v ohišju ali črpalka z ustreznim rezervoarjem. Samokrčljivi balon je rezervoar za učinkovino in istočasno črpalka, ker z enakomernim krčenjem zagotavlja enakomerno vbrizgavanje tekočine skozi intravensko kanilo v podkožje. Polnimo ga lahko za več dni. Je cenejši in preprostejši za uporabo kot črpalke na vzmet ali baterijo. Pomanjkljivost je, da velikosti odmerka, ki smo ga dali v balon, ne moremo spreminjati. Črpalko poganja navita vzmet oziroma baterija. Pri novejših črpalkah si lahko bolnik poleg stalne infuzije zdravil vbrizga še dodaten enkratni odmerek, ki ga zdravnik nastavi na črpalki. Črpalka je dražja in tehnično zahtevnejša za uporabo kot samokrčljivi balon, vendar lahko z njeno novo nastavitvijo sproti spreminjamo velikost odmerka, kadar je bolečina nestabilna. Opioidi, ki jih dajemo podkožno:

- morfin,
- oksikodon (omejeno dostopen).

Učinkovine mešamo v fiziološko raztopino. (33)

Sestavo podkožne črpalke prilagajamo glede na klinično stanje bolnika. Zmeraj predpišemo še rešilni odmerek zdravila za prebijajočo bolečino.

REFERENCE:

1. Torre LA, Bray F, Siegel R, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2015; 65(2): p. 87-108.
2. Frankish H. 15 million new cancer cases per year by 2020, says WHO. *The Lancet*. 2003; 361(9365): p. 1278.
3. van den Beuken-van Everdingen MHJ, Hochstenbach LMJ, Joosten EAJ, Tjan-Heijnen VCG, Janssen DJA. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis. *J Pain Symptom Manage*. 2016: p. 1070-1090.
4. Portenoy RK. Treatment of cancer pain. *The Lancet*. 2011; 377(9784): p. 2236-2247.
5. van den Beuken-van Everdingen MHJ, de Rijke JM, Kessels AG, Schouten HC, van Kleef M, Patijn J. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years. *Annals of Oncology*. 2007; 18(9): p. 1437-1449.
6. Burton AW, Fanciullo GJ, Beasley RD, Fisch MJ. Chronic Pain in the Cancer Survivor: A New Frontier. *Pain Medicine*. 2007; 8(2): p. 189-198.
7. Greco MT, Roberto A, Corli O, Deandrea S, Bandieri E, Cavuto S, et al. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer. *Journal of clinical oncology*. 2014; 32(36): p. 4149-4154.
8. Bennett MI, Eisenberg E, Ahmedzai SH, Bhaskar A, O'Brien T, Mercadante S, et al. Standards for the management of cancer-related pain across Europe—A position paper from the EFIC Task Force on Cancer Pain. *European Journal of Pain*. 2018;(23): p. 660-668.
9. IASP. IASP Terminology. [Online].; 2017 [cited 2019 April 30. Available from: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698>.
10. Saunders C. The evolution of palliative care. *Journal of the royal society of medicine*. 2001; 94(9): p. 430-432.
11. Caraceni A, Cherny N, Fainsinger R, Kaasa S, Poulain P, Radbruch L, et al. Pain measurement tools and methods in clinical research in palliative care: recommendations of an Expert Working Group of the European Association of Palliative Care. *Journal of pain and symptom management*. 2002; 23(3): p. 239-255.
12. Sun V, Borneman T, Piper B, Koczywas M, Ferrell B. Barriers to pain assessment and management in cancer survivorship. *Journal of Cancer Survivorship*. 2008; 2(1): p. 65-71.
13. Aydede M, Shriver A. Recently introduced definition of “nociplastic pain” by the International Association for the Study of Pain needs better formulation. *Pain*. 2018; 159(6): p. 1176-1177.

14. Nijs J, Leysen L, Adriaenssens N, Ferrándiz MEA, Devoogdt N, Tassenoy A, et al. Pain following cancer treatment: guidelines for the clinical classification of predominant neuropathic, nociceptive and central sensitization pain. *Acta oncologica*. 2016; 55(6): p. 659-663.
15. Koh M, Portenoy RK. Cancer pain syndromes. In Buera ED, Portenoy RK, editors. *Cancer Pain: Assessment and Management*.: Cambridge University Press; 2010. p. 53-88.
16. Cleeland CS. Brief Pain Inventory (Short Form). [Online].; 1991 [cited 2019 April 30. Available from: http://www.npcrc.org/files/news/briefpain_short.pdf.
17. ENDODIAB. Vprašalnik DN4. [Online].; 2019 [cited 2019 April 30. Available from: <http://endodiab.si/wp-content/uploads/sites/2/2015/12/Obrazec-za-diabeti%C4%8Dno-nevropatijo.pdf>.
18. van Herk R, van Dijk M, Baar FPM, Tibboel D, de Wit R. Observation scales for pain assessment in older adults with cognitive impairments or communication difficulties. *Nursing Research*. ; 56(1): p. 34-43.
19. Lahajnar Čavlovič S. Zdravljenje bolečine pri raku. 1st ed. Vegelj Pirc M, editor.: Društvo onkoloških bolnikov Slovenije; 2012.
20. Reid CM, Gooberman-Hill R, Hanks GW. Opioid analgesics for cancer pain: symptom control for the living or comfort for the dying? A qualitative study to investigate the factors influencing the decision to accept morphine for pain caused by cancer. *Annals of Oncology*. 2008; 19(1): p. 44-48.
21. WHO. *Cancer pain relief*. 2nd ed. Geneva: WHO; 1996.
22. Portenoy RK, Hagen NA. Breakthrough pain: definition, prevalence and characteristics. *Pain*. 1990; 41(3): p. 273-281.
23. Bandieri E, Romero M, Ripamonti CI, Artioli F, Sichetti D, Fanizza C, et al. Randomized trial of low-dose morphine versus weak opioids in moderate cancer pain. *J Clin Oncol*. 2016; 34(5): p. 436-442.
24. Paice JA, Ferrell B. The management of cancer pain. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2001; 61(3): p. 157-182.
25. Wiffen PJ, Wee B, Derry S, Bell RF, Moore AR. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. [Online].; 2017 [cited 2019 April 30. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012592.pub2/epdf/full>.
26. Joint Formulary Committee. *British National Formulary 76 (BNF)*. 76th ed.: Published jointly by BMJ Publishing Group Ltd and Royal Pharmaceutical Society; 2018.
27. DKG. *Evidenced-based Guideline: Palliative care for patients with incurable cancer - Short version 1.1*: DKG; 2015.

28. Straube C, Derry S, Jackson KC, Wiffen PJ, Bell RF, Strassels S. Codeine, alone and with paracetamol (acetaminophen), for cancer pain. [Online].; 2014 [cited 2019 April 30. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006601.pub4/epdf/full>.
29. WHO. WHO Model List of Essential Medicines: 20th WHO Essential Medicines List (EML). [Online].; 2017 [cited 2019 April 30. Available from: www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en/.
30. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, Montoya O, Castillo JM, Castillo MP, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancer pain: a double-blind comparative trial. *Journal of palliative medicine*. 2007; 10(1): p. 56-60.
31. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scotté F, et al. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology*. 2018; 29(Supplement_4): p. iv111-iv125.
32. Ventafridda V, Tamburini M, Caraceni A, De Conno F, Naldi F. A validation study of the WHO method for cancer pain relief. *Cancer*. 1987; 59(4): p. 850-856.
33. Lahajnar Čavlovič S, Krčevski Skvarč N, Stepanovič ATP. Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom Maribor: Slovensko združenje za zdravljenje bolečine; 2015.
34. Kaiko RF. The therapeutic equivalence of im and po administration of morphine—1: 3 or 1: 6? *Journal of palliative care*. 1988; 4(1-2): p. 64-66.
35. Sande TA, Laird BJA, Fallon MT. The use of opioids in cancer patients with renal impairment—a systematic review. *Supportive Care in Cancer*. 2017; 25(2): p. 661-675.
36. O'Brien T, Christrup LL, DAM, Fallon MT, Kress HG, McQuay HJ, et al. European Pain Federation position paper on appropriate opioid use in chronic pain management. *European Journal of Pain*. 2017; 21(1): p. 3-19.
37. Schmidt-Hansen M, Bennett MI, Arnold S, Bromham N, J.S. H. Oxycodone for cancer-related pain. [Online].; 2017 [cited 2019 April 30. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003870.pub6/epdf/full>.
38. Gourlay GK. Treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *The Lancet*. 2001; 2(3): p. 165-172.
39. King S, FK, Hanks GW, Ferro CJ, Chambers EJ. A systematic review of the use of opioid medication for those with moderate to severe cancer pain and renal impairment: a European Palliative Care Research Collaborative opioid guidelines project. *Palliative medicine*. 2011; 25(2): p. 525-552.

40. Good P, Afsharimani B, Movva R, Haywood A, Khan S, Hardy J. Therapeutic challenges in cancer pain management: a systematic review of methadone. *Journal of pain & palliative care pharmacotherapy*. 2014; 28(3): p. 197-205.
41. Haumann J, Geurts JW, Van Kuijk SMJ, Kremer B, Joosten EA, van den Beuken-van Everdingen MHJ. Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer. *European Journal of Cancer*. 2016; 65: p. 121-129.
42. Schuster M, Bayer O, Heid F, Laufenberg-Feldmann R. Opioid Rotation in Cancer Pain Treatment: A Systematic Review. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2018; 115(9): p. 135-142 (I-XV).
43. Radbruch L, Trottenberg P, Elsner F, Kaasa S, Caraceni A. Systematic review of the role of alternative application routes for opioid treatment for moderate to severe cancer pain: an EPCRC opioid guidelines project. *Palliative Medicine*. 2011; 25(5): p. 578-596.
44. Caraceni A, Hanks G, Kaasa S, Bennett MI, Brunelli C, Cherny N, et al. Use of opioid analgesics in the treatment of cancer pain: evidence-based recommendations from the EAPC. *The lancet oncology*. 2012; 13(2): p. e58-e68.
45. Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. *Pain physician*. 2008; 11: p. S105-S120.
46. Stone P, Minton O. European Palliative Care Research collaborative pain guidelines. Central side-effects management: what is the evidence to support best practice in the management of sedation, cognitive impairment and myoclonus? *Palliative medicine*. 2011; 25(5): p. 431-441.
47. 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; 29(Supplement_4): p. iv143-iv165.
48. Cherny N, Ripamonti C, Pereira J, Davis C, Fallon M, McQuay H, et al. Strategies to manage the adverse effects of oral morphine: an evidence-based report. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19(9): p. 2542-2554.
49. Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, P. S. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. [Online].; 2015 [cited 2019 April 30. Available from: https://www.cochrane.org/CD003448/SYMPT_laxatives-for-the-management-of-constipation-in-people-receiving-palliative-care.
50. Morlion BJ, MSA, VR, Leppert W, Coffin BC, Dickerson SL, et al. Oral prolonged-release oxycodone/naloxone for managing pain and opioid-induced constipation: a review of the evidence. *Pain Practice*. 2018; 18(5): p. 647-665.
51. Häuser W, Finn DP, Kalso E, Krčevski-Skvarč N, Kress HG, Morlion B, et al. European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and

- medical cannabis for chronic pain management. *European Journal of Pain*. 2018; 22(9): p. 1547-1564.
52. Cyr C, Arboleda MF, Aggarwal SK, Balneaves LG, Daeninck P, Néron A, et al. Cannabis in palliative care: Current challenges and practical recommendations. *Annals of palliative medicine*. 2018; 7(4): p. 463-477.
 53. Johnson JR, Lossignol D, Burnell-Nugent M, Fallon MT. An open-label extension study to investigate the long-term safety and tolerability of THC/CBD oromucosal spray and oromucosal THC spray in patients with terminal cancer-related pain refractory to strong opioid analgesics. *Journal of pain and symptom management*. 2013; 46(2): p. 207-218.
 54. Portenoy RK, Ganae-Motan ED, Allende S, Yanagihara R, Shaiova L, Weinstein S, et al. Nabiximols for opioid-treated cancer patients with poorly-controlled chronic pain: a randomized, placebo-controlled, graded-dose trial. *The Journal of Pain*. 2012; 13(5): p. 438-449.
 55. Johnson JR, Burnell-Nugent M, Lossignol D, Ganae-Motan ED, Potts R, Fallon MT. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC: CBD extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. *Journal of pain and symptom management*. 2010; 39(2): p. 167-179.
 56. Lahajnar Čavlovič S. Medicinska upotraba kanabinoidov - kdaj in komu? In *Mariborska šola paliativne oskrbe*; 2016; Maribor. p. 43-50.
 57. Deandrea S, Corli O, Consonni D, Villani W, Greco MT, Apolone G. Prevalence of breakthrough cancer pain: a systematic review and a pooled analysis of published literature. *Journal of pain and symptom management*. 2014; 47(1): p. 57-76.
 58. Davies AN, Dickman A, Reid C, Stevens AM, Zeppetella G. The management of cancer-related breakthrough pain: recommendations of a task group of the Science Committee of the Association for Palliative Medicine of Great Britain and Ireland. *European Journal of Pain*. 2009; 13(4): p. 331-338.
 59. Jandhyala R, Fullarton JR, Bennett MI. Efficacy of rapid-onset oral fentanyl formulations vs. oral morphine for cancer-related breakthrough pain: a meta-analysis of comparative trials. *Journal of pain and symptom management*. 2013; 46(4): p. 573-580.
 60. Shimoyama N, Gomyo I, Teramoto O, Kojima K, Higuchi H, Yulitoshi N, et al. Efficacy and safety of sublingual fentanyl orally disintegrating tablet at doses determined from oral morphine rescue doses in the treatment of breakthrough cancer pain. *Japanese journal of clinical oncology*. 2014; 45(2): p. 189-196.
 61. Lutz S, Berk L, Chang E, Chow E, Hahn C, Hoskin P, et al. Palliative radiotherapy for bone metastases: an ASTRO evidence-based guideline. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2011; 79(4): p. 965-976.

62. Bhattacharya IS, Hoskin PJ. Stereotactic body radiotherapy for spinal and bone metastases. *Clinical Oncology*. 2015; 27(5): p. 298-306.
63. Loblaw DA, Mitera G, Ford M, Laperriere NJ. A 2011 updated systematic review and clinical practice guideline for the management of malignant extradural spinal cord compression. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 2012; 84(2): p. 312-317.
64. Maranzano E, Bellavita R, Rossi R, De Angelis V, Frattegiani A, Bagnoli R, et al. Short-course versus split-course radiotherapy in metastatic spinal cord compression: results of a phase III, randomized, multicenter trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2005; 23(15): p. 3358-3365.
65. Lutz S, Balboni T, Jones J, Lo S, Petit J, Rich SE, et al. Palliative radiation therapy for bone metastases: Update of an ASTRO Evidence-Based Guideline. *Practical radiation oncology*. 2017; 7(1): p. 4-12.
66. Sartor O, Coleman R, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, et al. Effect of radium-223 dichloride on symptomatic skeletal events in patients with castration-resistant prostate cancer and bone metastases: results from a phase 3, double-blind, randomised trial. *The Lancet Oncology*. 2014; 15(7): p. 738-746.
67. Porta-Sales J, Garzón-Rodríguez C, Llorens-Torromé S, Brunelli C, Pigni A, Caraceni A. Porta-Sales, Josep, et al. "Evidence on the analgesic role of bisphosphonates and denosumab in the treatment of pain due to bone metastases: a systematic review within the European Association for Palliative Care guidelines project. *Palliative Medicine*. 2017; 31(1): p. 5-25.
68. EMA. EMA. [Online].; 2017 [cited 2019 April 30. Available from: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/xgeva-h-c-002173-ii-56-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
69. Mulvey MR, Rolke R, Klepstad P, Caraceni A, Fallon M, Colvin L, et al. Confirming neuropathic pain in cancer patients: applying the NeuPSIG grading system in clinical practice and clinical research. *Pain*. 2014; 155(5): p. 859-863.
70. Bennett MI, Laird B, van Litsenburg C, Nimour M. Pregabalin for the management of neuropathic pain in adults with cancer: a systematic review of the literature. *Pain medicine*. 2013; 14(11): p. 1681-1688.
71. Kane CM, Mulvey MR, Wright S, Craigs C, Wright JM, Bennett M. Opioids combined with antidepressants or antiepileptic drugs for cancer pain: systematic review and meta-analysis. *Palliative medicine*. 2018; 32(1): p. 276-286.
72. Bennett MI. Effectiveness of antiepileptic or antidepressant drugs when added to opioids for cancer pain: systematic review. *Palliative medicine*. 2011; 25(5): p. 553-559.

73. Dworkin RH, O'Connor AB, Kent J, Mackey SC, Raja SN, Stacey BR, et al. Interventional management of neuropathic pain: NeuPSIG recommendations. *Pain*. 2013; 154(11): p. 2249-2261.
74. Fallon MT, Wilcock A, Kelly CA, Paul J, Lewsley LA, Norrie J, et al. Oral ketamine vs placebo in patients with cancer-related neuropathic pain: a randomized clinical trial. *JAMA oncology*. 2018; 4(6): p. 870-872.
75. Kalso E, Heiskanen T, Rantio M, Rosenberg PH, Vainio A. Epidural and subcutaneous morphine in the management of cancer pain: a double-blind cross-over study. *Pain*. 1996; 67(2-3): p. 443-449.
76. Lamer TJ. Treatment of cancer-related pain: when orally administered medications fail. *Mayo Clinic Proceedings*. 1994; 69(5): p. 473-480.
77. Vissers KCP, Besse K, Wagemans M, Zuurmond W, Giezeman MJMM, Lataster A, et al. 23. Pain in patients with cancer. *Pain Practice*. 2011; 11(5): p. 453-475.
78. Chambers WA. Nerve blocks in palliative care. *British journal of anaesthesia*. 2008; 101(1): p. 95-100.
79. Doyle D. Nerve blocks in advanced cancer. *The Practitioner*. 1982; 226(1365): p. 539-541.
80. Cherny NJ, Chang V, Frager G, Ingham JM, Tiseo PJ, Popp B, et al. Opioid pharmacotherapy in the management of cancer pain. A survey of strategies used by pain physicians for the selection of analgesic drugs and routes of administration. *Cancer*. 1995; 76(7): p. 1283-1293.
81. France BD, Lewis RA, Sharma ML, Poolman M. Cordotomy in mesothelioma-related pain: a systematic review. *BMJ supportive & palliative care*. 2014; 4(1): p. 19-29.
82. Kalso E, Vainio A. Morphine and oxycodone hydrochloride in the management of cancer pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1990; 47(5): p. 639-646.
83. Nelson KA, Glare PA, Walsh D, Groh ES. A prospective, within-patient, crossover study of continuous intravenous and subcutaneous morphine for chronic cancer pain. *Journal of pain and symptom management*. 1997; 13(5): p. 262-267.
84. Rauck R, Reynolds L, Geach J, Bull J, Stearns L, Scherlis M, et al. Efficacy and safety of fentanyl sublingual spray for the treatment of breakthrough cancer pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Current medical research and opinion*. 2012; 28(5): p. 859-870.

OBRAVNAVA DISPNEJE V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM

Avtorji:

Marta Globočnik Kukovica, Maja Ivanetič, Mojca Unk

IZVLEČEK

Dispneja je subjektiven občutek težkega in napornega dihanja, ki je eden izmed najbolj mučnih in težko obvladljivih simptomov napredovale maligne bolezni.

Pri bolnikih z napredovalim rakom se dispneja najpogosteje pojavlja pri pljučnem raku. Poleg primarne bolezni nanjo vplivajo tudi spremljajoče bolezni. Ker je dispneja subjektiven občutek težkega dihanja, ni nujno, da je stopnja dispneje neposredno povezana z izmerjeno hipoksemijo, tahipnejo ali bradipnejo. Osebno zaznavo simptoma moramo upoštevati bolj kot samo podatke pulznega oksimetra.

Za ustrezno terapevtsko ukrepanje je pomembno razlikovati med stalnim ali občasnim težkim dihanjem ter dihalno stisko in poznati sprožilne in olajševalne dejavnike. Dispnea pogosto vodi do hude anksioznosti, kar zaznavanje težkega dihanja še stopnjuje. Bolniku in njegovim bližnjim je potrebno poleg olajševalnih ukrepov ponuditi tudi ustrezno psihosocialno podporo. Pri obvladovanju simptoma težkega dihanja je pomembno opredeliti vzrok dispneje ter ločiti med reverzibilnimi in ireverzibilnimi vzroki. Kadar bolnikovo stanje to dopušča, je smiselno reverzibilne simptome zdraviti vzročno. Dispnejo simptomatsko zdravimo sočasno s farmakološkimi in nefarmakološkimi ukrepi. Med nefarmakološke ukrepe uvrščamo zračenje, uporabo ventilatorjev, dihalne vaje, zmanjšanje telesne aktivnosti, tehnike sproščanja itd.

Ni jasnih dokazov, da zdravljenje s kisikom olajša občutek težkega dihanja, razen pri nekaterih bolnikih s hipoksemijo. V primeru hipoksemije se zato priporoča terapevtski poizkus s kisikom. Pri farmakološkem zdravljenju se uporabljajo opiodi in benzodiazepini.

Ključne besede: dispneja, paliativna oskrba, onkologija, simptomi, zdravljenje

ABSTRACT

Dyspnoea is a subjective sensation of heavy breathing, which is one of the most distressing and difficultly manageable symptoms. In patients with advanced cancer, dyspnoea is the most commonly occurring in lung cancer. In addition to the primary disease, co-morbidity also affects it. As dyspnoea is a subjective sensation of heavy breathing, it is not necessary that the degree of dyspnoea is directly associated with the measured hypoxemia, tachypnoea or bradypnoea and vice versa. Personal symptom perception should be considered more than the pulse oximeter data. For appropriate therapeutic action it is important to distinguish between continuous or occasional heavy breathing and respiratory distress or crisis and to know the triggering and attenuating factors of dyspnoea. Dyspnoea often leads to severe anxiety, which intensifies the perception of severe breathing. It should be discussed with the patient and its family and both of them should also be given appropriate psychosocial support in addition to other measures. In managing the symptom of severe breathing it is important to identify the cause of dyspnoea and to distinguish between reversible and irreversible causes. When it is appropriate according to patient's condition, the reversible symptoms should be treated. Apart from etiological treatment dyspnoea should be treated simultaneously by pharmacological and non-pharmacological measures. Non-pharmacological measures include ventilation, use of fans, respiratory exercises, reduction of physical activity, relaxation techniques, etc. There is no clear evidence that oxygen therapy relieves the feeling of heavy breathing, except for some patients with hypoxemia. In the case of hypoxemia, therapeutic test with oxygen is recommended. In pharmacological treatment, opioids and benzodiazepines are used.

Key words: dyspnoea, palliative care, oncology, symptoms, treatment

UVOD

Dispneja je subjektiven občutek težkega in napornega dihanja, ki je tako za bolnika kot za njegovo družino eden izmed najbolj mučnih simptomov napredovale maligne bolezni.

Pri bolnikih z napredovalim rakom se dispneja z najvišjo prevalenco pojavlja pri pljučnem raku (74%), kjer v fazi umiranja prizadene do 80% bolnikov in močno vpliva na kvaliteto njihovega življenja (1-5). Poleg primarne bolezni nanjo vplivajo tudi spremljajoče bolezni (kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB), astma, srčno popuščanje, okužbe, posledice zdravljenja, itd).

DEFINICIJA

Bolniki opisujejo dispnejo kot dušenje, oziroma kot težko in naporno dihanje. Izraža se lahko kot:

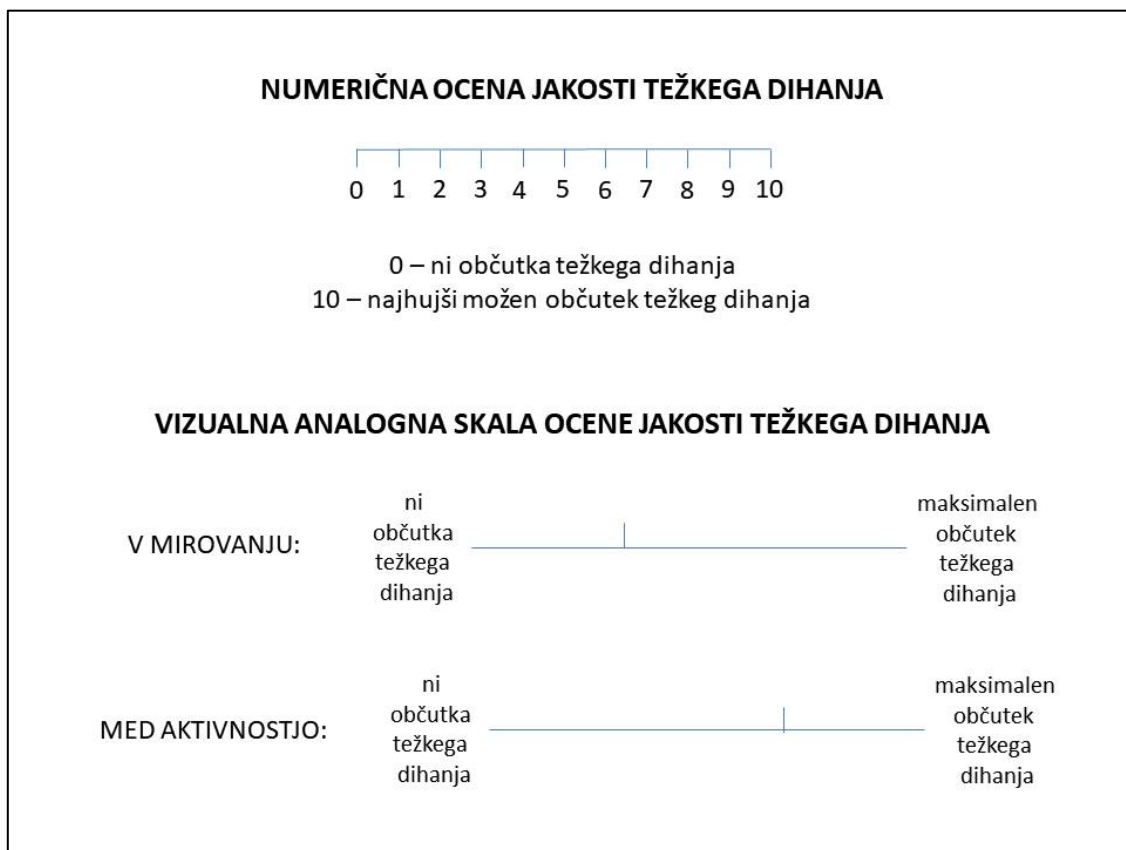
- hlastanje za zrakom (potreba po zraku je večja, kot se zmore povečati ventilacija)
- naporno dihanje (telesna utrujenost ob dihanju)
- prsna tesnoba (občutek stiskanja prsnega koša in nezmožnost vdiha in izdiha)

Dispneja je torej definirana kot subjektiven občutek pomanjkanja zraka, težkega dihanja ali zasoplosti. Doživljanje dispneje zajema tako telesne, kot tudi psihološke, socialne in duhovne dimenzije (6). Pogosto se dispneja izraža kot eden izmed najbolj stresnih simptomov, ki prizadene bolnika z rakom, zato je predlagan multidisciplinarni pristop, ki poleg fizičnih simptomov oskrbi še psihosocialne in duhovne potrebe bolnika (7-8).

OCENA

Ker je dispneja subjektiven občutek težkega dihanja, ni nujno, da je stopnja dispneje neposredno povezana z izmerjeno hipoksemijo, tahipnejo ali bradipnejo. Enako velja tudi obratno - ob izmerjeni nizki saturaciji kisika v krvi ni rečeno, da bo bolnik vedno navajal tudi dispnejo. Ker gre za multifaktorsko naravo simptoma, moramo osebno zaznavo stopnje težkega dihanja upoštevati bolj kot le podatke pulznega oksimetra (9-10). To pa ni mogoče pri komunikacijsko prizadetem bolniku, kjer se opiramo na zaznave in poročanje bolnikovih bližnjih. Za oceno dispneje uporabljamo več lestvic in vprašalnikov, kjer sta najuporabnejši

numerična in vizualna analogna lestvica (Slika 1), v Sloveniji pa najpogosteje uporabljamo numerično v okviru Edmontonove lestvice simptomov.



Slika 1: Numerična in vizualna analogna lestvica.

RAZDELITEV DISPNEJE

Za ustrezno terapevtsko ukrepanje je pomembno razlikovati med nenehnim ali občasnim težkim dihanjem ter dihalno stisko oziroma krizo, kot tudi poznavanje, kaj so sprožilni in kaj olajševalni dejavniki dispneje. Ob tem je potrebno upoštevati naravo in napreduvalost osnovne bolezni ter možnosti vzročnega ali simptomatskega zdravljenja (11). Dispneja pogosto vodi do hude anksioznosti, kar stopnjuje zaznavanje težkega dihanja (12-13). Zato je vedno potrebno poudariti pomen ustrezne psihosocialne podpore bolnika, ki ima pri obvladovanju tega simptoma ključno vlogo.

MEHANIZEM

Dispneja je posledica zaznavanja neujemanja ventilacije s potrebo po dihanju. Pri zaznavanju občutka dispneje sodelujejo trije sistemi: aferentni in eferentni signali ter centralna obdelava informacij. Senzorični korteks primerja aferentne in eferentne signale in dispneja se pojavi, kadar pride do neujemanja med njima, oziroma potreba po ventilaciji (aferentni signal) ni zadoščena s strani fizičnega dihanja (eferentni signal). Senzorični korteks prejme signale z več vrst receptorjev in sicer kemoreceptorjev v podaljšani hrbtenjači in karotidnem telescu zaradi hiperkapnije, hipoksemije ali acidoze, receptorjev v pljučih, ki zaznavajo povečan upor dihal ali znižano podajnost pljuč ali prsne stene ter mehanoreceptorjev v mišicah prsne stene, ki zaznavajo razteg in napetost dihalne miškulature. Eferentni signali izhajajo iz motoričnega korteksa do dihalne miškulature, kjer je najpomembnejša diafragma (14). Podobno kot pri drugih simptomih, dispneja ni le fiziološki fenomen, temveč se zaznavanje le-te oblikuje na podlagi čustev ter preteklih psiholoških in socialnih izkušenj, kjer igra bistveno vlogo limbični korteks.

Dispneja je torej posledica motenega delovanja kardiovaskularnega ali respiratornega sistema, kot tudi nevromuskularnih in metabolnih in ne nazadnje psihogenih motenj (15).

Občutek težke sape je subjektivna izkušnja, ki za ustrezno vzročno zdravljenje potrebuje objektivno oceno motnje ventilacije oziroma respiracije. Potrebno je oceniti stopnjo in naravo težkega dihanja, odkriti vzrok poslabšanja in možnosti olajšanja (Tabela 1).

Tabela 1: Etiologija dispneje.

Mesto	Vzroki težkega dihanja
Dihalna pot	endobronhialni tumor, tujek, sekret dihalnih poti bolezni pljuč (astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen-KOPB) ekstrinzična kompresija tumorja
Pljučni parenhim	tumor, zasevki limfangiokarcinomatosa, pljučnica, atelektaza, emfizem, pljučna fibroza, stanje po resekciji pljuč, pnevmotoraks
Plevra	plevralni izliv
Žile	pljučna embolija, sindrom zgornje votle vene

Izvenpljučni vzroki	kardiovaskularni vzroki (perikardialni izliv/tamponada srca, koronarna bolezen, srčno popuščanje, atrijska fibrilacija- AF) šibkost mišic prsne stene – nevrološke bolezni, huda kaheksija anemija, izrazit ascites, anksioznost
Specifična terapija	pneumonitis po sistemski terapiji (kemoterapija, tarčna terapija, imunoterapija), radiacijski pneumonitis

OBRAVNAVA IN ZDRAVLJNJE

Pri obvladovanju simptoma težkega dihanja je pomembno ločiti med reverzibilnimi in ireverzibilnimi vzroki. Kadar bolnikovo stanje to dopušča, je smiselno reverzibilne simptome zdraviti vzročno, kadar pa je bolezen močno napredovala in je splošno stanje bolnika slabo, je potreben tehten premislek, kateri pristopi v lajšanju simptomov so najbolj ustrezni.

Za ugotovitev možnega reverzibilnega razloga dispneje je poleg kliničnega pregleda potrebno opraviti

- osnovne laboratorijske preiskave (hemogram, elektroliti, kreatinin, pro-BNP, plinska arterijska analiza krvi)
- rentgenske preiskave (RTG ali CT)
- izmeriti oksimetrijo, posneti EKG.

Vsaka preiskava naj bo izvedena, če je to glede na bolnikovo splošno stanje smiselno in če imamo ob rezultatu tudi možnost terapevtskega ukrepanja (16).

V kliničnem statusu je lahko prisoten eden ali več objektivnih znakov dispneje: tahipneja, dihanje s pomožno dihalno muskulaturo, uvlečeni medrebrni prostori, širjenje nosnic, nemir, kašelj, cianoza.

Vzročno terapevtsko ukrepanje (Tabela 2) je odvisno od stadija napredovale maligne bolezni in splošnega kliničnega stanja bolnika. Izjema so urgentni primeri akutnih zadušitev, kjer ukrepamo vedno.

Tabela 2: Primeri vzročnega ukrepanja (17).

VZROK	UKREPANJE
Zapora dihalnih poti zaradi tumorja	<ul style="list-style-type: none"> • endoskopski ukrepi za rekanalizacijo bronha (kleščice, »coring«, elektrokavter, laser, kriosonda). krioterapija, fotodinamična terapija • brahioterapijo ali zunanje obsevanje prizadetega predela, če bolnik ni respiratorno ogrožen (18)
Plevralni izliv	<ul style="list-style-type: none"> • plevralna punkcija, plevrodeza vstavitev trajnega plevralnega katetra
Perikardialni izliv	<ul style="list-style-type: none"> • perikardialna punkcija perikardiocenteza
Okužbe, pljučnica	<ul style="list-style-type: none"> • antibiotiki antimikotiki
Pljučni edem	<ul style="list-style-type: none"> • diuretiki, drugo
Hemoptiza	antifibrinolitiki endoskopska intervencija (argon plazma, tamponada) kirurške intervencije (laser, embolizacija arterij) hemostiptično obsevanje
Anemija	transfuzija koncentriranih eritrocitov, eritropoetin pri nekaterih bolnikih na KT
Sindrom zgornje votle vene	kortikosteroidi stentiranje zgornje votle vene antikoagulacija obsevanje
Poslabšanje KOPB	bronhodilatatorji kortikosteroidi
Bolečina v prsnem košu	analgetiki
Pljučna embolija	antikoagulantno zdravljenje

V pristopu obvladovanja simptoma težkega dihanja sočasno ukrepamo farmakološko in nefarmakološko.

Nefarmakološki ukrepi

O učinkovitosti nefarmakoloških ukrepov je malo trdnih dokazov, vendar je prav, da jih v vsakdanji praksi redno priporočamo. To so prvi koraki v lajšanju simptomov preden pride zdravniška pomoč oziroma preden pričnejo delovati zdravila. Lahko se jih ponudi pred, med ali po farmakološkem zdravljenju (19-20).

Bolniku in njegovim najbližnjim lahko svetujemo odpiranje oken, uporabo malih ventilatorjev, hlajenje obraza. Pihanje hladnega zraka v bolnikov obraz stimulira n. trigeminus, ki deluje centralno inhibitorno na občutek dispneje. Pomaga lahko tudi dvignjen položaj zgornjega dela telesa (visoki Fowlerjev položaj), dihalne vaje, omejevanje telesne aktivnosti (21-22).

Zelo pomembno je, da bolnik in osebje pozna te možnosti in jih uporabi, ko je potrebno. Pomembno prispevajo k zmanjševanju občutka nemoči in strahu (23). Priporočajo se tudi tehnike sproščanja in masaže, ki izboljšujejo emocionalno kontrolo med napadi dispneje in tako preprečujejo razvoj paničnih napadov.

Kisik

Ni jasnih dokazov, da zdravljenje s kisikom olajša občutek težkega dihanja, razen v nekaterih primerih, kadar gre pri bolniku za dejansko hipoksemijo (24).

Zato je pri bolniku s težkim dihanjem smiselno opraviti terapevtski poizkus. Ker je dispnea subjektiven občutek težkega dihanja, meritev oksigenacije krvi ni ustrezna ocena zdravljenja s kisikom. Korelacija med hipoksemijo, dispnejo in odgovorom na zdravljenje s kisikom je slaba (25). Če bolniku dodani kisik ne zmanjša občutka dispneje, se zanj načeloma ne odločimo, saj ima tudi neželene učinke (suha nosna sluznica, krvavitev iz nosu, psihološka odvisnost, finančno in psihološko breme). Bolj kot dejansko učinkovitost predstavlja kisik psihološko oporo, zlasti v domačem okolju, kjer je v olajšanje ne le bolniku, ampak tudi svojcem, ki se ob opazovanju hudo bolnega bolnika počutijo manj nemočne in v stresu. Kisik se lahko uporablja prehodno, za krajši čas - med fizičnimi aktivnostmi in jedjo.

Farmakološki ukrepi

Opioidi

Opioidi so farmakološko sredstvo s številnimi dokazi o učinkovitosti obnavljanja občutka težkega dihanja (26). Lahko so uporabljeni pri opioidno naivnih, kot tudi pri tistih, ki opioide že prejema zaradi drugih razlogov. Ob strokovni indikaciji in titraciji opioidi ne povzročajo depresije dihanja, oslabiljene oksigenacije ali naraščanja hiperkapnije.

So pa lahko pri bolnikih, ki se zdravijo z opioidi za lajšanje težkega dihanja izraženi neželeni stranski učinki (zaprtje, slabost in bruhanje,...).

Mehanizem antidispnoičnega delovanja opioidov je kompleksen in je posredovan preko opioidnih receptorjev, ki so v kardiorespiratornem sistemu, pa tudi na različnih prijemališčih v CŽS (27). Preko znižanja občutljivosti za hiperkapnijo in hipoksemijo v dihalnem centru naj bi zmanjšali porabo kisika pri naporu in v mirovanju ter posledično zmanjšali zaznavo dispneje. Poleg tega povečujejo periferno vazodilatacijo in priliv krvi v srce ter z umirjanjem bolnika vplivajo na cikel dispneje (28).

Čeprav dokazi, ki so na voljo, temeljijo le na peroralnih in parenteralnih morfinih, nekatere večje retrospektivne študije in primeri govorijo, da med posameznimi skupinami opiatov ni superiornosti in lahko uporabimo tudi preparate hidromorfona, fentanila, in oksikodona. (29). Morfinskim preparatom se izogibamo le pri hudi ledvični insuficienci, oziroma takrat odmerke prilagodimo ledvični funkciji.

Za titracijo uporabljamo hitro delujoče oblike opioidov, kasneje prevedemo na vzdrževalno obliko preparata, zlasti ob stalni dispneji in pogostih napadih dušenja. Subkutana in intravenozna aplikacija opioidov sta učinkovitejši, s hitrejšim nastopom učinkovanja. Pomen bukalnih, nazalnih in transdermalnih preparatov še ni povsem razjasnen.

Pri opioidno naivnih bolnikih je začetni odmerek za dispnejo podoben kot pri zdravljenju bolečine (30).

Pri bolnikih, ki že prejema opioide za analgezijo, je ob pojavu simptoma težkega dihanja običajno potrebno povišanje odmerka za 25-50%. Odmerek dolgodelujočega opioida vedno določimo s postopnim titriranjem (Tabela 3) (31).

Tabela 3: Titracija opioidov ob simptomu težkega dihanja.

ZAČETNI ODMEREK MORFINOV – OPIOIDNO NAIVEN
PO: 2,5-5mg/4-6h + pp/2h
SC: 1-2,5mg/4-6h +pp/2h (pri hudi dispneji lahko odmerek ponovimo čez 30min).
ZAČETNI ODMEREK MORFINOV – BOLNIK, KI ŽE UPORABLJA OPIOIDE
redni opioidni odmerki +1/6 dnevnega odmerka
S postopno titracijo in izračunu porabe morfina v 24h določimo vzdrževalni odmerek dolgo delujočega opioida in predpišemo 1/6 odmerka hitro delujočega morfina po potrebi.

Benzodiazepini

Benzodiazepine uporabimo v primerih nezadostnega odgovora na opioide, same ali skupaj z opioidom, zlasti pri bolnikih z izraženo anksiozno komponento. Dodatek benzodiazepinov je priporočen pri napredovalih stadijih in pri bolnikih, ki se dušijo. Najpogosteje sta uporabljena midazolam in lorazepam. Ker preko mehanizma mišične relaksacije prehodno povečata občutek dispneje, je uporaba zlasti pri kahektičnih in sarkopeničnih bolnikih vprašljiva.(32).

Tabela 4: Priporočeni odmerki benzodiazepinov pri obvladovanju simptoma težkega dihanja.

Lorazepam
0,5-2,5 mg/6-8h p.o. ali s.l. pp
Midazolam
2-5mg/4h s.c.pp
5-30mg/24h s.c (če kontinuirana podkožna infuzija)

Ostala zdravila

Nevroleptiki se uporabljajo kot sedativi in anksiolitiki. Ni dokazov o učinkovitosti, zato v vsakdanji praksi niso priporočeni. Enako velja za antidepresive.

Kortikosteroidi so lahko učinkoviti pri občutku težkega dihanja, ki je posledica limfangiokarcinomatose pljuč, radiacijskega pneumonitisa, pri sindromu zgornje votle vene, vnetnega dogajanja ali pri s tumorjem povzročene zapore dihalnih poti. Sicer pa se za obvladovanje težkega dihanja kortikosteroidov ne uporablja.

ZAKLJUČEK

Ker občutek težkega dihanja v paliativni medicini še vedno predstavlja ne le enega najpogostejših, pač pa tudi najbolj dramatičnih in težje obvladljivih simptomov je pomembno, da ga že ob prvih znakih obravnavamo resno, intenzivno in multidisciplinarno.

Ključno je opredeliti razloge za nastalo dispnejo, izključiti in intenzivno zdraviti reverzibilne vzroke- v kolikor je to, glede na napredovalo bolezen smiselno, ireverzibilne pa lajšati. Bolniku z rakavo boleznijo s tem pomembno zmanjšamo negativen vpliv dispneje na neodvisnost in kvaliteto njegovega življenja.

Medicinskemu osebju so na voljo različna orodja za oceno dispneje, največjo težo pa imajo besedne navedbe bolnika samega, ki odražajo resničen pomen dispneje, njenega bremena, kot tudi učinkovitosti terapevtskih ukrepov. Zato je izrednega pomena izobraževanje in izpopolnjevanje klinikov v prepoznavanju, razumevanju in učinkovitem zdravljenju tega onesposobljajočega simptoma .

REFERENCE:

1. Altfelder N, Nauck F, Alt-Epping B et al. Characteristics of patients with breathlessness—a German national survey on palliative care in-patient units. *Palliat Med* 2010; 24: S37 (abstract).
2. Bausewein C, Booth S, Gysels M et al. Individual breathlessness trajectories do not match summary trajectories in advanced cancer and chronic obstructive pulmonary disease: results from a longitudinal study. *Palliat Med* 2010; 24: 777–86.
3. Goeckenjan G, Sitter H, Thomas M et al. [Prevention, diagnosis, therapy, and follow-up of lung cancer]. *Pneumologie* 2010; 64(Suppl 2): e1–e164 [Article in German].
4. Gysels MH, Higginson IJ. Caring for a person in advanced illness and suffering from breathlessness at home: threats and resources. *Palliat Support Care* 2009; 7: 153–62.
5. Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. *Support Care Cancer* 2000; 8: 175–9.
6. Parshall MB, Schwartzstein MR, Adams L et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185: 435–52.
7. Bausewein C, Jolley C, Reilly C. Development, effectiveness and cost-effectiveness of a new out-patient Breathlessness Support Service: study protocol of a phase III fast-track randomised controlled trial. *BMC Pulm Med* 2012; 12: 58.
8. Booth S, Moffat C, Farquhar M et al. Developing a breathlessness intervention service for patients with palliative and supportive care needs, irrespective of diagnosis. *J Palliat Care* 2011; 27: 28–36.
9. Bausewein C, Farquhar M, Booth S et al. Measurement of breathlessness in advanced disease: a systematic review. *Respir Med* 2007; 101: 399–410.
10. Dorman S, Byrne A, Edwards A. Which measurement scales should we use to measure breathlessness in palliative care? A systematic review. *Palliat Med* 2007; 21: 177–91.
11. Reddy SK, Parsons HA, Elsayem A et al. Characteristics and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. *J Palliat Med* 2009; 12: 29–36.
12. Bailey PH. The dyspnea-anxiety-dyspnea cycle—COPD patients' stories of breathlessness: "It's scary when you can't breathe". *Qual Health Res* 2004; 14: 760–78.
13. Zabora J, Brintzenhofe-Szoc K, Curbow B et al. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology* 2001; 10: 19–28.
14. Coccia, C. B. I., Palkowski, G. H., Schweitzer, B., Motsohi, T., & Ntusi, N. (2015). Dyspnoea: Pathophysiology and a clinical approach. *South African Medical Journal* 2016; 106(1): 32–6.

15. Laviolette, L., & Laveneziana, P. Dyspnoea: a multidimensional and multidisciplinary approach. *European Respiratory Journal* 2014; 43(6), 1750–62
16. Elsayem, A. Respiratory Symptoms in Advanced Lung Cancer: A Persistent Challenge. *The Journal of Supportive Oncology* 2011; 10(1), 12–3
17. Ost DE, Ernst A, Grosu HB et al. Therapeutic bronchoscopy for malignant central airway obstruction: success rates and impact on dyspnea and quality of life. *Chest* 2015; 147: 1282–98.
18. Guibert N, Mazieres J, Marquette CH, Rouviere D, Didier A, Hermant C. Integration of interventional bronchoscopy in the management of lung cancer. *Eur Respir Rev.* 2015; 24: 378-91.
19. Simon ST, Müller-Busch C, Bausewein C. [Symptom management of pain and breathlessness]. *Internist (Berl)* 2011; 52: 28, 30–35 [Article in German].
20. Bausewein C, Booth S, Gysels M et al. Effectiveness of a hand-held fan for breathlessness: a randomised phase II trial. *BMC Palliat Care* 2010; 9: 22.
21. Galbraith S, Fagan P, Perkins P et al. Does the use of a handheld fan improve chronic dyspnea? A randomized, controlled, crossover trial. *J Pain Symptom Manage* 2010; 39: 831–8.
22. Booth S, Silvester S, Todd C. Breathlessness in cancer and chronic obstructive pulmonary disease: using a qualitative approach to describe the experience of patients and carers. *Palliat Support Care* 2003; 1: 337–44.
23. Booth S, Moosavi SH, Higginson IJ. The etiology and management of intractable breathlessness in patients with advanced cancer: a systematic review of pharmacological therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2008; 5: 90-100
24. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA et al. Effect of palliative oxygen versus room air in relief of breathlessness in patients with refractory dyspnoea: a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2010 ; 376: 784–93.
25. Cranston JM, Crockett A, Currow D. Oxygen therapy for dyspnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD004769.
26. Clemens KE, Klaschik E. Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 473–81.
27. Johnson MJ, Abernethy AP, Currow DC. Gaps in the evidence base of opioids for refractory breathlessness. A future work plan? *J Pain Symptom Manage* 2012; 43: 614–24.
28. Kamal AH, Maguire JM, Wheeler JL, Currow DC, Abernethy AP. Dyspnea review for the palliative care professional: treatment goals and therapeutic options. *J Palliat Med.* 2012; 15(1): 106–14

29. Simon ST, Köskeroglu P, Gaertner J, Voltz R. Fentanyl for the relief of refractory breathlessness—a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 874–86.
30. Clemens KE, Quednau I, Klaschik E. Is there a higher risk of respiratory depression in opioid-naïve palliative care patients during symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids? *J Palliat Med* 2008; 11: 204–16.
31. Allard P, Lamontagne C, Bernard P, Tremblay C. How effective are supplementary doses of opioids for dyspnea in terminally ill cancer patients? A randomized continuous sequential clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 1999; 17: 256–65.
32. Navigante AH, Cerchietti LC, Castro MA et al. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 38–47.

OBRAVNAVA SLABOSTI IN BRUHANJA V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM

Avtorji:

Andrej Žist, Nežka Hribernik, Maja Ebert Moltara

IZVLEČEK

Slabost je neprijeten, neboleč občutek siljenja na bruhanje, pri čemer je bruhanje proces silovitega, retrogradno izpraznjenja želodčne in črevesne vsebine. Zdravljenje slabosti in bruhanja pri bolniku z rakom na paliativnem zdravljenju je lahko kompleksno zaradi multifaktorske pogojenosti simptomov. Glavni vzroki so običajno toksičnost zdravil, metabolične motnje, gastrointestinalne (GI) in motnje centralnega živčnega sistema (CŽS). Standardni diagnostični postopek mora zajemati usmerjeno anamnezo in klinični pregled, laboratorijsko diagnostiko in po potrebi slikovne preiskave. Obseg diagnostičnih postopkov v obravnavi slabosti in bruhanja je odvisen od stadija bolezni, prognoze, ciljev terapije in bolnikovih želja. Pri zdravljenju se največ pozornosti posveča iskanju in odpravljanju reverzibilnih vzrokov slabosti in bruhanja. Pri prvi izbiri antiemetika se upošteva najverjetnejši vzrok slabosti in bruhanja. Običajno se prične zdravljenje z antagonistom dopaminskih receptorjev. V približno 30% primerov je za ustrezno izboljšanje simptomatike potrebna kombinacija antiemetikov. Pri refraktarni slabosti in bruhanju prihajajo v poštev dodatne kombinacije antiemetikov ali širokospektralni agensi. Ob zdravljenju bolniku nudimo ustrezno psihosocialno podporo ter ureditev njegovega bližnjega okolja. Prilagodi se dieta ter vnos tekočin, upošteva se dodatne nefarmakološke ukrepe zdravljenja.

Ključne besede: slabost, bruhanje, antiemetiki, paliativno podporno zdravljenje

ABSTRACT

Nausea is an unpleasant, painless feeling of being forced to vomit, with vomiting being a violent, retrograde emptying of the stomach and bowel contents. Treatment of nausea and vomiting in a patient with cancer on palliative treatment may be complex due to the multifactorial conditionality of the symptoms. The main causes are usually drug toxicity, metabolic disorders, gastrointestinal (GI) and central nervous system disorders (CNS). The standard diagnostic procedure should include targeted history and clinical examination, laboratory diagnostics and, if necessary, imaging. The extent of diagnostic procedures in the treatment of nausea and vomiting depends on the stage of the disease, prognosis, goals of therapy, and patient's wishes. In treatment, most attention is devoted to finding and eliminating reversible causes of nausea and vomiting. For the first choice of treatment we take into account the most likely cause of nausea and vomiting. We usually begin treatment with dopamine receptor antagonists. In approximately 30% of cases combination of anti-emetics is required to improve symptoms. For refractory nausea and vomiting, additional combinations of anti-emetics or broad-spectrum agents may be considered. During treatment, we provide appropriate psychosocial support, and we arrange the surrounding environment. We adjust the diet and fluid intake. We always keep in mind additional non-pharmacological treatment measures.

Key words: nausea, vomiting, antiemetics, palliative care

1. UVOD

Zdravljenje slabosti in bruhanja pri bolniku z rakom na paliativnem zdravljenju je lahko kompleksno. Vzroki, ki privedejo do obeh simptomov, so raznoliki in se med sabo dopolnjujejo. Za ustrezno obravnavo bolnika je potrebno imeti v mislih številne dejavnike vpliva. Tako kot pri obravnavi bolečine v paliativni oskrbi, se tudi tukaj uveljavlja koncept »celostne slabosti« (ang. total nausea).

Slabost in bruhanje pri onkoloških bolnikih na paliativnem zdravljenju je lahko posledica specifičnega zdravljenja (kemoterapija, obsevanje). Za obravnavo s kemoterapijo (ang. chemotherapy induced nausea and vomiting) ali obsevanjem povzročene slabosti in bruhanja so na voljo z dokazi podprte domače in mednarodne smernice, ki direktno naslavljajo zdravljenje z protitumorsko terapijo povzročeno slabosti in bruhanja (1-4). Namen teh priporočil je opredeliti obravnavo slabosti in bruhanja zaradi vzrokov, ki niso posledica specifičnega zdravljenja onkološke bolezni.

2. DEFINICIJA IN OCENA

Slabost je neprijeten, neboleč občutek siljenja na bruhanje, pri čemer je bruhanje proces silovitega, retrogradno izpraznjenje želodčne in črevesne vsebine. (5). V večini kliničnih raziskav sta oba simptoma zajeta skupaj brez jasnih razmejitev glede prevalence vsakega posamezno. Ocenjuje se, da je pri bolnikih z napredovalo rakasto boleznijo slabost prisotna v 10-70% in bruhanje pri 10-40% bolnikov (6,7). Vzroki za nastanek so številni in vključujejo toksičnost zdravil, metabolne motnje, gastrointestinalne (GI) in motnje centralnega živčnega sistema (CŽS), ter tudi vpliv psihičnega stanja. Praviloma sta simptoma multifaktorsko pogojena in enostavna opredelitev posameznega vzroka ni mogoča. Moteno praznjenje želodca predstavlja najpogostejši vzrok slabosti (35-40%). Draženje kemoreceptorske prožilne cone zaradi različnih kemičnih stimulusov (20-40%) ter zapora črevesja (10-30%) predstavljata druga dva najpogostejša vzroka. Slabost in bruhanje kot posledica kortikalnih, vestibularnih ali kranialnih vzrokov sta redkejša (skupaj do 15%) (8). Zaradi vpliva na kvaliteto življenja ter sposobnost opravljanja vsakodnevnih aktivnosti sta slabost in bruhanje ena izmed simptomov, ki se jih pacienti najbolj bojijo (9).

Obseg diagnostičnih postopkov v obravnavi slabosti in bruhanja je odvisen od stadija bolezni, prognoze, ciljev terapije in bolnikovih želja.

Anamneza:

- pogostnost, intenzivnost in trajanje
- sočasni simptomi
- intenzivnost subjektivne obremenitve zaradi simptoma (ocena na lestvici od 1-10)
- efekt po bruhanju (olajšanje, manj občutka slabosti)
- osebni odnos do vnosa hrane, tekočin in zdravil
- sprožilni dejavniki in dejavniki vpliva (vključno z psihosocialnimi obremenitvami)
- trenutna medikamentozna terapija (vključno z vzročno terapijo rakavega obolenja)
- organoleptične lastnosti izbruhanine (videz, barva, količina, vonj) (5).

Klinični status:

- vitalni znaki
- status hidracije
- pregled orofarinksa in sluznic
- pregled trebuha (inspekcija, palpacija, perkusija, avskultacija in digitorektalni pregled)
- pregled CŽS
- pregled ostalih regij glede na dodatne informacije iz anamneze (5).

Laboratorijska diagnostika

- osnovna: kompletna krvna slika, krvni sladkor, natrij, kalij, klorid, kalcij, sečnina, kreatinin, C reaktivni protein, aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza,
- dodatna razširjena laboratorijska diagnostika glede na dane okoliščine: magnezij, albumini, laktat dehidrogenaza, alkalna fosfataza, gama glutamil transferaza, bilirubin, lipaza, amilaza, laktat, plinska analiza arterijske krvi, tiroid stimulirajoči hormon, trijodtironin, tiroksin, kortizol, preiskava urina, preiskava blata, serumske koncentracije specifičnih zdravil, serologije, likvorska diagnostika, test nosečnosti.

Slikovna diagnostika

- izbor glede na predhodne informacije: rentgen abdomna, ultrazvok abdomna, računalniška tomografija abdomna, ezofagoduodenoskopija, CT/MR glave (5,10).

3. MEHANIZEM

Bruhanje predstavlja obrambni refleks pred zaužitvijo toksinov ali neužitnih snovi skozi GI trakt. Najpomembnejše strukture, ki so vključene v refleksni lok so vestibularni aparat, cerebralni korteks, kemoreceptorska prožilna cona v dnu 4 ventrikla, center za bruhanje v podaljšani hrbtenjači, aferentna vagalna vlakna in avtonomni živčni končiči v prebavilih. Prenos signalov poteka preko številnih nevrottransmitterjev in receptorjev, kot so muskarinski acetilholinski receptorji, histaminski, dopaminski, serotoninški in neurokininski receptorji (11).

Tabela 1. Diferencialna diagnoza slabosti in bruhanja (5,10,12-13).

Pogosti vzroki	Klinična slika	Mesto delovanja / receptor
Kemični		
<ul style="list-style-type: none"> • Zdravila (opioidi, antibiotiki, antiaritmiki, antidiabetiki, antikonvulzivi, citostatiki,...) • Biokemične motnje (hiperkalcemija, uremija, odpoved jeter, ketoacidoza, hipoglikemija,...) • Toksini (tumorski razpadni produkti, okužba, metaboliti zdravil, obsevanje, ishemija črevesja, alkohol,...) 	<p>Vztrajajoča, pogosto močna slabost.</p> <p>Po bruhanju le minimalno izboljšanje.</p>	<p>Kemoreceptorska prožilna cona</p> <p>D₂ receptorji 5-HT₃ receptorji</p>
Gastrointestinalni		
<ul style="list-style-type: none"> • Draženje želodca (ASA, NSAR, steroidi, kri, obsevanje, stres) • Gastropareza • Obstrukcija GI trakta (delna ali popolna) • Obstipacija 	<p>Bolečine v epigastriju in občutek zgodnje sitosti.</p> <p>Refluks kisline, kolcanje, flatulenca.</p>	<p>Aferentna vagalna vlakna</p> <p>D₂ receptorji 5-HT₃ receptorji 5-HT₄ receptorji H₂ receptorji mAch receptorji</p>

<ul style="list-style-type: none"> • Efekt mase (GI ali GU tumor, hepatomegalija, karcinoma peritoneja, ascites) 	<p>Intermitentna slabost, ki nastopi tik pred bruhanjem in se po njem izboljša.</p> <p>Količinsko obilno bruhanje, lahko fekalnega vonja.</p> <p>Spremenjeno odvajanje blata, poslabšanje ob uživanju hrane.</p>	
Cerebralni		
<ul style="list-style-type: none"> • Povišan intrakranialni tlak (primarni tumor, zasevki, okužba, krvavitev, možganski edem, hidrocefalus) • Psihološki vzroki (bolečina, strah, anksioznost) 	<p>Glavobol z/brez znakov draženja možganskih živcev.</p> <p>Spremenjeno stanje zavesti.</p> <p>Bruhanje pogosto brez slabosti.</p> <p>Anticipatorno bruhanje na vidne dražljaje, vonjave,....</p>	H ₁ receptorji
Vestibularni		
<ul style="list-style-type: none"> • Okvare notranjega ušesa (Menierjeva bolezen, ototoksičnost, potovalna bolezen) • Cerebelarni tumorji 	<p>Slabost z/brez bruhanja ob spremembi telesnega položaja.</p>	<p>Vestibularna jedra</p> <p>H₁ receptorji</p> <p>mAch receptorji</p>

D₂ = dopaminski; 5-HT₃ = serotonininski; ASA = acetylsalicilna kislina; NSAR = nesteroidni antirevmatiki; GU = genitourinarni; H₂ = histaminski; mACh = muskarinski acetilholinski;

4. ZDRAVLJENJE

4.1. Splošni ukrepi

Največ pozornosti se posveča iskanju in, v kolikor je mogoče, odpravljanju reverzibilnih vzrokov slabosti in bruhanja. Zdravljenje se prične z nadomeščanjem tekočin in elektrolitov, v kolikor je potrebno. Razmisli se o možnosti prehodne karence do zadovoljivo urejene simptomatike. V primerih gastrointestinalne obstrukcije so možni posegi, kot so vstavitve nazogastrične sonde, perkutane enterogastrostome, stentov, ter druge kirurške intervencije (12).

4.2. Nemedikamentozno zdravljenje

Skrb za redno ustno nego izboljša počutje in oblaži posledice bruhanja. Po epizodah bruhanja je smiselno spiranje ust, ob katerem se odstrani gosta sluz in navlaži ustna sluznica. Glede diete je smiselna konzultacija z kliničnim dietetikom. Potrebna je omejitev hrane z intenzivnim

vonjem in okusom, prekomerno pekoče, slane, sladke ali slane hrane. obroki naj bodo majhni, vendar pogostejši in enakomerno porazdeljeni čez dan. Tekočine naj se uživajo po požirkih med ali po obrokih. Izogiba naj se gaziranih pijač, kofeina ali alkohola. Po obrokih je smiselno zadržati glavo v vzravnem položaju 30-60 minut.

Po epizodah bruhanja se prekine vnos hrane in tekočin za 30-60 minut. Ponovno se začne z vnosom bistrih tekočin le po požirkih. V kolikor se simptomatika ne ponovi, se v dieto postopno vključuje škrobne jedi (krekerji, suhi toast, suhi kosmiči). Ko pacienti prenašajo škrobne jedi, se postopno v dieto vnese z beljakovinami bogato hrano (jajca, perutinina, ribe). Kot zadnje se v dieto vključuje mlečne proizvode.

Varno in pomirujoče okolje blagodejno vpliva na ponovitve slabosti in bruhanja. V primeru psihosocialnega distresa se bolnikom ponudi ustrezno psihološko podporo. Razmisli se o komplementarnih metodah, kot so akupunktura / akupresura (10,12-13).

4.3. Medikamentozno zdravljenje

Pri prvi izbiri antiemetika se upošteva najverjetnejši vzrok slabosti in bruhanja. Glede na najpogostejše vzroke slabosti in bruhanja antiemetično terapijo običajno pričnemo zdravljenje z antagonistom dopaminskih receptorjev (metoklopramid, haloperidol). V cca. 30% primerov je za ustrezno izboljšanje simptomatike potrebna kombinacija antiemetikov iz različnih skupin (deksametazon, antagonist, H₁ ali mACh receptorjev). Prvi antiemetik se titrira do ustreznih odmerkov preden se doda drugega.

Tabela 2. Medikamentozno zdravljenje slabosti in bruhanja (10,12-15).

Pogosti vzroki	Zdravljenje
Kemični	1. izbira: haloperidol 1-1,5mg 1-2x dnevno PO/SC (alternativa: metoklopramid 10 mg 3-4x dnevno PO/SC/IV)
<ul style="list-style-type: none"> • Zdravila • Biokemične motnje • Toksini 	2. izbira: dodatek deksametazona 4-16 mg dnevno PO/SC/IV
Gastrointestinalni	1. izbira: metoklopramid 10 mg 3-4x dnevno PO/SC/IV (alternativa: domperidon 10 mg 1-3x dnevno PO)
<ul style="list-style-type: none"> • Draženje želodca • Gastropareza • Obstrukcija GI trakta • Obstipacija • Efekt mase 	2. izbira; dodatek deksametazona 4-16 mg dnevno PO/SC/IV

Cerebralni	1. izbira: deksametazon 4-16 mg dnevno PO/SC/IV
• Povišan intrakranialni tlak	2. izbira: dodatek dimenhidramina 50-100 mg 3x dnevno PO
• *Psihološki vzroki	* lorazepam 0,5-1mg 3x dnevno SL
Vestibularni	1. izbira: dimenhidramin 50-100 mg 3x dnevno PO
• Okvare notranjega ušesa	(alternativa: butilskopolamin 10-20 mg 3-5x dnevno PO/SC)
• Cerebelarni tumorji	2. izbira: levomepromazin 6,25 mg 1-2x dnevno PO/IV

Pri refraktarni slabosti in bruhanju prihajaja v poštev dodatek antagonistov 5-HT3 ali zamenjava za agense s širokim spektrom delovanja, (npr. olanzapin, levomepromazin).

Tabela 3. Medikamentozno zdravljenje refraktarne slabosti in bruhanja (10,12-15).

Skupina	Zdravilo
Antagonisti 5-HT3 receptorjev	ondasetron 8 mg 2-3x dnevno PO/IV granisetron 1-2 mg dnevno PO/IV
Agensi s širokim spektrom delovanja	levomepromazin 6,25 mg 1-2x dnevno PO/IV olanzapin 1,25-2,5 mg 2x dnevno PO

Tabela 4. Povzetek osnovnih farmakoloških značilnosti izbranih antiemetikov (15-16).

	metoklopramid	haloperidol	levomepromazin	olanzapin	Ondasetron	difenhidramin
Pot vnosa	PO / SC	PO / SC	PO	PO	PO / IV	PO
Čas do učinka	15` - 60` (PO) 10` - 15` (SC)	60` (PO) 15` (SC)	30` (PO)	?	30` (PO) 5` (IV)	15` - 30` (PO)
Trajanje učinka	1 - 2h	24h	12 - 24h	24h	12h	3 - 6h
Začetni odmerek	3-4 x 10 mg	1-2 x 1.5 mg	1-2 x 6.25 mg	1 x 2,5mg	2-3 x 8 mg	3 x 50 mg
Maks. odmerek	100 mg / 24h	20 mg / 24h	25 mg / 24h	10 mg / 24h	32 mg / 24h	400 mg / 24h
Sopojavi	ekstrapiramidna simptomatika, sedacija, vrtoglavica	ekstrapiramidna simptomatika, posturalna hipotenzija, sedacija, suha usta			glavobol, obstipacija	Sedacija, suha usta, zamegljen vid

6. ZA ZAKLJUČEK

Več prepletajočih vzrokov: slabost in bruhanje sta običajno multifaktorsko pogojena.

Popraviti popravljivo: iskanje reverzibilnih vzrokov

Izbrati glede na vzrok: izbira prvega antiemetika glede na glavni vzrok slabosti.

Kombinirati do učinka: dodatek drugega antiemetika, če simptomatika ni obvladana.

Učinkovitost enostavnih ukrepov: ne spregledati nefarmakoloških ukrepov lajšanja simptomatike.

7. REFERENCE

1. Reberšek M in Hribernik N. Priporočila za preprečevanje in zdravljenje slabosti in bruhanja ob sistemskem onkološkem zdravljenju. *Onkologija*. 2014;18(2):105-7
2. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Antiemesis; 2019 [citirano 2019 Apr 6]. Dosegljivo na: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
3. Roila F, Mollasiotis A, Herrstedt J, Aapro M, Gralla RJ, Bruera E et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced patients. *Ann Oncol*. 2016;27(5):119-133
4. Friedman HH. Nausea and vomiting. In: Friedman HH. *Problem-oriented medical diagnosis*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 169-72.
5. Teunissen SC, Wesker W, Kruitwagen C, de Haes HC, Voest EE, de Graeff A. Symptom Prevalence in Patients with Incurable Cancer: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*. 2007;34(1):94-104.
6. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage*. 2006;31(1):58–69
7. Glare P, Miller J, Nikolova T, Tickoo Roma. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. *Clin Interv Aging* 2011;6:243-59
8. Aapro M, Molassiotis A, Dicato M et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol*. 2012;23:1986-2012
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Lang-version 2.01 (Konsultationsfassung); 2019 [citirano: 2019 Apr 6]. Dosegljivo na: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>
10. Smith HS, Smith EJ, Smith AR. Pathophysiology of nausea and vomiting in palliative medicine. *Ann Palliat Med* 2012;1(2):87-93
11. Cancer Care Ontario's Symptom Management Guide-to-Practice: Nausea and Vomiting; 2010 [citirano 2019 Apr 6]. Dosegljivo na: <https://www.cancercareontario.ca/en/symptom-management/3131>
12. Scottish Palliative Care Guidelines: Nausea and Vomiting; 2019 [citirano 2019 Apr 6]. Dosegljivo na: <https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/guidelines/symptom-control/Nausea-and-Vomiting.aspx>

13. Davis MP, Hallerberg G. A systematic review of the treatment of nausea and/or vomiting in cancer unrelated to chemotherapy or radiation. *J Pain Symptom Manage* 2010;39:756-767.
14. Červek J, Simončič Godnič M, Benedik J, Ebert Moltara M, Gugić Kevo J, Lahajnar Čavlović S et al. *Zdravila za uporabo v paliativni medicini*. 3. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2017.
15. Dickman A. *Drugs in palliative care*. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2012

OBRAVNAVA DELIRIJA V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM

Avtorji:

Maja Ivanetič Pantar, Jernej Benedik, Maja Ebert Moltara

IZVLEČEK

Delirij je zelo moteč, akutno nastal nevropsihiatrični sindrom, ki se pogosto razvije pri bolnikih z rakom, zlasti v zadnjih tednih do dneh življenja. Zanj je značilna motnja spoznavnih funkcij, pozornosti in zavesti in nihajoč potek tekom dneva. Pogosto je vzrokov zanj več in so lahko posledica napredovale maligne bolezni in/ali zdravljenja le-te ter stanj, ki jo spremljajo. Dejavniki tveganja za razvoj delirija so predvsem starost bolnika (>70 let), obseg osnovne bolezni, okvara vida, sluha, preekzistentne kognitivne motnje in dehidracija. Ločimo hiperaktivni, hipoaktivni in mešani delirij. Je velikokrat neprepoznan in povezan s slabšim preživetjem. Ker je lahko reverzibilen, je potrebno ugotavljati vzroke zanj in jih odpravljati v skladu z bolnikovim stanjem in cilji zdravljenja. Eden najpogostejših vzrokov za delirij so zdravila oziroma polifarmacija, zlasti opiodi, benzodiazepini, antiholinergiki in kortikosteroidi. Ob etiološkem zdravljenju bolnika sočasno zdravimo simptomatsko z nefarmakološkimi in farmakološkimi ukrepi. Farmakološko se bolnika zdravi z antipsihotiki. Zlati standard terapije predstavlja haloperidol, alternativno zdravljenje pa levomepromazin in atipični antipsihotiki. Benzodiazepinov se ne uporablja samostojno, razen pri alkoholnem deliriju in deliriju zaradi odtegnitve od benzodiazepinov, so pa učinkoviti v kombinaciji z antipsihotiki pri agitiranosti. Ker delirij predstavlja pomemben vir stresa tako za bolnika kot tudi za njegove bližnje in zdravstveno osebje, je potrebno ustrezno informirati in pomiriti tudi svoje in izobraževati bolnikove negovalce.

Ključne besede: delirij, paliativna oskrba, onkologija, diagnostika, zdravljenje

ABSTRACT

Delirium is very distressing acute neuropsychiatric syndrome in patients with advanced cancer especially in last weeks to days of life. It is diagnosed by change in cognition, disturbance of consciousness, reduced attention ability and fluctuation during the course of the day. Causes may be complex and multifactorial. Underling malignancy and its complications and/or treatment consequences are the main risk factors. There are three types of delirium: hyperactive, hypoactive and mixed. It is often unrecognised and it is connected with poor prognosis. Predisposing factors are older age (>70), visual impairment, severity of illness, pre-existing cognitive impairment and dehydration. Delirium can be reversible. It is important to screen and treat reversible causes according to the goals of care. Simultaneously patient should be treated symptomatically with non-pharmacological and pharmacological interventions. Pharmacologically we treat with antipsychotics. The golden standard of pharmacological treatment is haloperidol, alternative drugs are levopromazine and atypical antipsychotics. Benzodiazepines are not used as a single therapy for delirium except in alcohol or benzodiazepine withdrawal. They are used in case of agitation that is not controlled by antipsychotics. Because delirium is distressing not only for a patient but also for his relatives and caregivers it is important to inform them and give them support. Also education of medical caregivers is important.

Key words: delirium, palliative care, oncology, diagnostics, treatment

DEFINICIJA IN OCENA

Delirij je akutno nastal nevropsihiatrični sindrom, za katerega je značilna motnja spoznavnih funkcij, pozornosti in zavesti ter nihajoč potek tekom dneva (1). Označuje stanje globalne motnje v delovanju možganov (18,19). Je posledica enega ali več vzrokov napredovale maligne bolezni in/ali posledic njenega zdravljenja (2).

Delirij je zelo pogost sindrom pri bolnikih z napredovalim rakom, zlasti v zadnjem obdobju življenja. V več kot tretjini primerov naj ne bi bil prepoznan. Ocenjuje se, da se razvije pri do 88% bolnikov v zadnjih tednih do urah življenja. Okoli 16 – 18% bolnikov z rakom ga razvije tekom hospitalizacije, na oddelkih za paliativno oskrbo pa 26 – 47% bolnikov.

Delirij je kot znak globalne motnje v delovanju možganov in motene notranje homeostaze povezan s kratkim preživetjem (13-17, 19). Epizoda delirija v PPI oceni (Priloga X) napove krajše preživetje pri bolnikih z napredovalim rakom z 80% senzitivnostjo in 85% specifičnostjo. Prav tako pri bolnikih z napredovalim rakom v zadnjih tednih življenja pri PaP oceni (Priloga X) pojav delirija napove pomembno skrajšanje preživetja (15). V paliativni oskrbi je s krajšim preživetjem bolj povezan hipoaktivni delirij, ki je tudi najpogostejši in pri do 70% bolnikov ostane neprepoznan. Povezan je s slabšim stanjem zmogljivosti, večjim bremenom bolezni in izraženostjo simptomov ter daljšim časom hospitalizacije.

Delirij predstavlja v paliativni oskrbi urgentno stanje in potrebuje takojšnje ukrepanje. Poleg tega je to simptom, ki v stisko spravlja ne le bolnike, pač pa tudi njegove bližnje, skrbnike in zdravstveno osebje.(2)

Za postavitev diagnoze uporabimo kriterije DSM-V (Diagnostični in statistični priročnik Ameriške psihiatrične zveze, peta izdaja (17):

- Motnje v pozornosti (zmanjšana možnost usmerjanja, osredotočanja in vzdrževanja in preusmerjanja pozornosti) in zavesti.
- Motnja nastane hitro (običajno v nekaj urah ali dnevih) in predstavlja spremembo glede na izhodiščno stanje. Običajno se spreminja preko dneva.
- Moteno je mišljenje (spominske motnje, neorientiranost, motnje govora, vida in percepcije prostora, moteno je zaznavanje).
- Motnje ne moremo razložiti z drugim ali prej obstoječim nevrološkim primanjkljajem, z njegovim napredovanjem ali močno znižano vzdražljivostjo v sklopu kome.

V anamnezi, telesnem pregledu in laboratorijskih preiskavah je dovolj podatkov za klinično oceno, da je motnja posledica osnovne bolezni, zastrupitve z določeno substanco ali njeno odtegnitvijo ali neželenega učinka zdravila.

Pri postavitvi diagnoze sta nam v pomoč zelo uporabni lestvica za oceno zmedenosti BSC (Bedside Confusion Scale, Tabela 1) ter diagnostični algoritem CAM (confusion assessment method, Tabela 2). Postavitev diagnoze delirija je težja pri dementnem bolniku, ker so si simptomi podobni, vendar pri dementnem bolniku običajno ni motnje zavesti, prav tako se simptomi pojavljajo postopno.

Tabela 1. Lestvica za oceno zmedenosti BSC (Bedside confusion scale).

* za diagnozo delirija sta potrebni točki 1 in 2 ter 3 ali 4

Simptom	Ocena *
Nenaden nastanek in spreminjajoč potek	Običajno podatke posedujejo svojci ali medicinska sestra: - Ali se je psihično stanje spremenilo nenadoma? - Ali se stanje spreminja preko dneva, je bolj ali manj izraženo?
Nezmožnost ohranjanja pozornosti	Ali se bolnik težko osredotoča (ne sledi pogovoru, se hitro zamoti)? - Odgovor: DA
Motnje mišljenja	Ali je bila prisotna motnja v mišljenju (nepovezано govorjenje nelogičen potek govora, govorjenje v prazno)? - Odgovor: DA
Motena zavest	Kako ocenjujete stanje bolnikove zavesti? - Normalen = buden - Vznemirjen - Zaspan, se hitro zbudi = letargija - Se težko zbudi = stupor - Se ne zbudi = koma (katerikoli odgovor razen normalen)

Tabela 2. Metoda za oceno zmedenosti CAM (confusion assement method)

	DA	NE
1 Nenaden nastanek ali nihajoč potek? (nenadne spremembe v duševnem stanju glede na osnovno duševno stanje, nihajoč potek tekom dneva).		
2 Nepozornost? (težave pri osredotočenju, težko sledi temu, kar je bilo povedano, ga hitro zmoti dogajanje v okolici).		
3 Kaotično mišljenje? (kaotično ali nepovezano mišljenje, blodnjav ali nesmiselen govor, nejasen ali nesmiselen tok misli).		
4 Spremenjena stopnja zavesti? (ta značilnost se kaže kot vse kar ni običajna pozornost, vključno s pretirano pozornostjo, letargijo, stuporjem ali komo).		
Za diagnozo delirija sta obvezna odgovora da na točki 1 in 2 ter odgovor da na bodisi točko 3 ali 4.		
DELIRIJ DIAGNOSTICIRAN	DA	NE

SIMPTOMI

Značilnosti delirija so (2):

- Časovni vidik:
 - o Nastane akutno v nekaj urah do dneh in niha tekom dneva.
 - o Lahko se nakazuje s prodromalnimi simptomi – nemir, anksioznost, razdražljivost, neorientiranost, nespečnost itd.).
- Kognitivne motnje:
 - o Motnje zavedanja, zavesti, pozornosti, orientiranosti, spomina, motena koncentracija, motnje mišljenja, govora.
- Motnje zaznavanja:
 - o Halucinacije, iluzije, motena interpretacija.
- Psihomotorične motnje:
 - o Povečana psihomotorična aktivnost z nemiro, agitiranostjo, prekomernim govorom.
 - o Zmanjšana psihomotorična aktivnost z upočasjenostjo, letargijo, zmanjšanim govorom.
 - o Kombinacija obojega.
- Moten cikel spanja in budnosti:
 - o Nespečnost, nočne more, izrazitejši simptomi ponoči, obrnjen ritem spanja in budnosti.
- Čustvene motnje:

- Anksioznost, strah, euforija, depresija, apatija, čustvena labilnost.
- Nevrološke okvare:
 - Tremor, tiki, disgrafija, afazija.

Glede na prevladujoče simptome ločimo tri podtipe (14):

- Pri **hiperaktivnem deliriju** je v ospredju prekomerna vznemirjenost, nemir, halucinacije, agresivnost. Lahko se ga prepozna. Podoben je lahko psihozi, vendar nima prodromov. Bolj pogosto se pojavlja v povezavi z odtegnitvami in zastrupitvami. Pri teh bolnikih je večja nevarnost padcev. Običajno je potrebna sedacija.
- Pri **hipoaktivnem deliriju** je običajno prisotna motnja zavesti in apatija. Bolniki lahko navajajo nenormalno zaspanost, prisilne misli. Podoben je lahko demenci ali depresiji, vendar je nastanek simptomov bolj hiter. Večja je nevarnost nastanka preležanin in bolnišničnih okužb. Pogosteje se pojavlja v povezavi s presnovnimi motnjami ali organsko odpovedjo. Lahko je znak slabše telesne zmogljivosti (hiperaktivni delirij se pojavlja pri telesno bolj zmogljivih). Pogostejši je v paliativni oskrbi.
- Pri **mešanem tipu delirija**, se obe stanji izmenjujeta.

DEJAVNIKI TVEGANJA IN PATOFIZIOLOGIJA

Dejavniki tveganja za razvoj delirija so predvsem starost bolnika (>70 let), obseg osnovne bolezni, okvara vida, sluha, preekzistentne kognitivne motnje in dehidracija.(2) Običajno se pojavnost delirija zvišuje s časom trajanja paliativne oskrbe bolnika (kar si lahko razložimo z več modalnim modelom nastanka delirija).

Ključno vlogo pri nastanku simptomov delirija ima acetilholin. Antiholinergična zdravila povzročijo delirij pri zdravih prostovoljcih. Holinesterazni zaviralci (fiziostigmin) ta učinek izničijo in povrnejo prvotno stanje. Dodatno podporo vlogi acetilholina pri pojavu delirija dajejo izsledki o zvišani pojavnosti delirija pri stanjih, kjer je znižana sinteza acetilholina (hipoksija, hipoglikemija, pomanjkanje tiamina). Tudi pri bolnikih z Alzheimerjevo boleznijo, ki prizadene holinergične nevrone, je zvišana pojavnost delirija zaradi antiholinergičnih zdravil (17).

Pri nastanku delirija so pomembni tudi drugi nevrottransmiterji (tabela 3).

Tabela 3: Vpletenost različnih receptorjev pri nastanku delirija (20)

NEVROTRANSMITER	UČINEK
ACETILHOLIN	Spodbuja budnost in mišljenje. Zaviranje z zdravili (atropin, opiodi, triciklični antidepresivi,..) povzroča sedacijo, motnje mišljenja in delirij. Večja motnja v delovanju holinergičnih poti ima pogosto pomembno vlogo pri <i>deliriju</i> .
DOPAMIN	Spodbuja budnost. Prekomerna vzdraženost lahko povzroča utvare, halucinacije in psiho motorni nemir pri deliriju. Antipsihotiki (haloperidol) zavirajo aktivnost teh receptorjev in pripomorejo k <i>umiritvi brez sedacije</i> .
NORADRENALIN	Spodbuja budnost. Prekomerna <i>aktivacija</i> je lahko pomembna za nastanek hiperaktivnega delirija v povezavi z odtegnitvam (alkohol, idr.) Alfa 2 holinergični <i>zaviralci</i> (klonidin,..) so lahko uporabni za sedacijo pri hiperaktivnem deliriju (npr. delirium tremens pri odtegnitvi alkohola).
SEROTONIN	Vpliva na cikel spanja – budnosti. Prekomerna aktivnost holinergičnih poti je povezana z delirijem (holinergični sindrom). Serotonergična zdravila so antidepresivi, nekateri antiemetiki in analgetiki (<i>tramadol</i>). Novejši antipsihotiki zavirajo nekatere serotoninske receptorje.
HISTAMIN	Spodbuja budnost. Inhibicija povzroča zaspanost (antihistaminiki).
OREKSIN (HIPOKRETIN)	Nevropeptid, ki spodbuja budnost in pozornost v povezavi s histaminskimi in holinergičnimi potmi. Pri prekomerni sedaciji zaradi zdravil oz. drugih vzrokov zdravila, ki učinkujejo na oreksinski receptor (modafinil - Altafinil®) <i>izboljšujejo vigilanco in vigilnost</i> .
GABA	Končna skupna pot vseh nevrottransmitterjev, ki povzročajo <i>zaspanost</i> . Sedativni učinek benzodiazepinov, barbituratov, in splošnih anestetikov je posledica vpliva na GABA receptorje. Zaradi znižanja stopnje zavesti, je večja nevarnost za nastanek delirija pri uporabi <i>benzodiazepinov</i> .

Pro-vnetni citokini (interlevkini, TNF- α) prav tako vplivajo na pojavnost delirija. Zvišana sinteza citokinov lahko privede do zvišane pojavnosti delirija (predvsem hiperaktivnega) pri sepsi, srčno – pljučnem obvodu in zlomu kolka (14, 17).

Za lažjo klinično obravnavo delirija lahko uporabimo več modalni model nastanka delirija. Ta predvideva, da na nastanek delirija vpliva osnovno bolezensko stanje (rak, demenca,..) ter ostali dejavniki ali nokse. Pri rakavi bolezni gre za dejavnike, ki so v zvezi z rakom in posredne dejavnike (Tabela 4).

Tabela 4: vzročni dejavniki delirija pri raku (2)

Vzročni dejavnik	Stanja, ki vplivajo na nastanek delirija
Primarni možganski tumorji	
Sekundarni možganski tumorji	Možganski zasevki, zasevki na meningah.
Zapleti napredovalega raka	Presnovni vzroki (odpoved ledvic, jeter, pljuč), elektrolitske motnje (hiperkalcemija, hipomagnezija, hiponatemija,...), motnje v uravnavanju krvnega sladkorja, okužbe, paraneoplastični sindromi, vaskulitis.
Zapleti zdravljenja	Toksični učinek anti-neoplastičnih zdravil (cisplatin, metotreksat, 5-FU, ifosfamid,..), obsevanje glave (encefalopatija po obsevanju), sindrom tumorske lize.
Neželeni učinek zdravil	Antiholinergiki (scopolamin, atropin, alkaloidi beladone), anksiolitiki, hipnotiki, steroidi, opiodi, antibiotiki, H2-zaviralci, omeprazol.
Ostala stanja, ki niso povezana z rakom	Bolezni ali poškodbe CŽS, srčne bolezni, pljučne bolezni, motnje v delovanju žlez z notranjim izločanjem, zloraba ali odtegnitev alkohola ali drugih substanc.

ZDRAVLJENJE

Cilj zdravljenja je buden, miren, kognitivno funkcionalen bolnik, ki je zmožen komuniciranja s svojci in osebjem. Delirij je reverzibilen v približno 50%, zato je potrebno iskati reverzibilne vzroke zanj in jih, v kolikor je to mogoče, odpravljati (2, 3, 6, 7). Diagnostične postopke vedno prilagodimo možnemu vzroku, stanju bolnika in oceni preživetja.

Iskanje vzrokov, etiološko in simptomatsko zdravljenje ter pomiritev in izobraževanje bolnika in svojcev mora potekati istočasno (7).

ZDRAVLJENJE VZROKOV

To pomeni ugotavljanje reverzibilnih vzrokov delirija in ustrezno ukrepanje. Vzroke ugotavljamo glede na dosedanje zdravljenje in obseg bolezni, anamnezo, heteroanamnezo, klinični pregled, laboratorijske, radiološke preiskave in jih odpravljamo glede na cilje obravnave bolnika. Najpogostejši reverzibilni vzroki so elektrolitske motnje, hipoksija zaradi anemije, okužba, hipoglikemija, hiperkalcemija, dehidracija in zdravila.

V pomoč pri prepoznavi in posledično ustrezni diagnostiki, so nam lahko akronimi (7).

D	Drugs/Dehydration,
E	Electrolyte/Etanol,
L	Liver
I	Infection,
R	Respiratory/Retention of urine, constipation,
I	Intracranial,
U	Uremia/Undertreated pain,
M	Metabolic).

Med možnimi ukrepi je pomembno izpostaviti rotacijo opioidov, v kolikor ocenjujemo, da je delirij posledica opioidne nevrotoksičnosti ali pa ustrezno znižamo odmerke, če gre npr. za prevelike ob ledvični insuficienci. Potrebno je pomisliti tudi na polifarmacijo (zlasti veliko antiholinergikov) in ustrezno prilagoditi zdravila. Pri tem so nam lahko v pomoč kalkulatorji polifarmacije, npr. drug burden index (21). Pomisliti je potrebno tudi na dehidracijo kot vzrok za delirij, zlasti pri tistih z moteno zavestjo, ki imajo posledično premajhen vnos tekočin (2).

ZDRAVLJENJE SIMPTOMOV

a.) Nefarmakološki ukrepi za preprečevanje in zdravljenje delirija(2):

- Slušni in vidni pripomočki (očala, slušni aparat).
- Pomiritev in orientacija bolnika (enostavna ura, pripomočki za orientacijo, koledar, čim manj sprememb negovalnega osebja(po možnosti en negovalec na bolnika), bolnika pomirimo, mu povemo, kje je, kaj se z njim dogaja, kdo je in kdo smo mi).
- Mobilnost (FTH, uporaba pripomočkov za hojo, izogibanje ovirnicam, izogibanje nepotrebni katetizaciji mehurja).
- Hidracija (spodbujanje k pitju, pomoč pri hranjenju).
- Uravnavanje normalnega cikla spanja in budnosti (čez dan svetloba, prostori naj bodo ustrezno osvetljeni, čim manj spanja, zvečer umirjeno okolje, glasba, topli napitki, ne kave, pravega čaja, ponoči tema, čim manj hrupa, motenj).
- Pomembna je prisotnost svojcev.

Svojce pomirimo in jim obrazložimo, kaj se dogaja ter jim damo ustrezna navodila za komunikacijo z bolnikom, nefarmakološke intervencije in/ali zdravljenje doma. Koristi tudi pisna obrazložitev (zloženke projekta Metulj). Psihološko podporo poleg svojcev pogosto potrebujejo tudi člani zdravstvenega tima (2,6).

b) Farmakološko zdravljenje

Patofiziološki mehanizem delirija je neravnovesje med nevrottransmiterji in sicer presežku dopaminergičnih in pomanjkanju holinergeričnih prenosov, na čimer temelji tudi farmakološka zdravljenje (2). Podrobnosti so predstavljene v Tabeli 3.

Tabela 3: Najpomembnejši učinki antipsihotikov ob vezavi na različne receptorje.

ZDRAVILA/RECEPTORJI	D1	D2	D4	Alfa 1	Alfa 2	H1	5 – HT2a	5 – HT2c	M
haloperidol	+	+++	++	+				+	
klorpromazin		++		+++		+++			++
levopromazin*		++		+++	+	+++	**	**	++
prometazin†				++	+	+++			++
risperdon	+	++	+	++	+		+++	+	
olanzepin	+		+	+		+	++	+	+++
kvetiapin				++		++	+		

D = podtipi dopaminskih receptorjev: antagonizem ima antipsihotičen učinek in ekstrapiramidne neželene učinke; Alfa 1 = tip 1 adrenergičnih receptorjev: antagonizem povzroča ortostatsko hipotenzijo; Alfa 2 = tip 2 adrenergičnih receptorjev: antagonizem povzroča sedacijo in

hipotenzijo; H1 = histaminski receptorji: antagonizem povzroča sedacijo; 5 – HT2a in 5 – HT2c = podtipa serotoninskih receptorjev: antagonizem ima antipsihotični učinek; M = muskarinski holinergični receptorji: antagonizem povzroča sedacijo in druge antiholinergične simptome (suha usta, zaprtje, kognitivni upad in delirij);

* Podatki selektivnosti levopromazina so starejši, a kažejo na sposobnost vezave na 5 – HT2, H1, alfa 1 in alfa 2 receptorje.

† Prometazin je bil sprva raziskovan kot antipsihotik, ima pa večinoma antihistaminski učinek. (20)

Farmakološka terapija ni vzročna, je simptomatska. Antipsihotike dajemo v najnižjih učinkovitih odmerkih in jih postopoma ukinemo, ko delirij izzveni. Zlati standard je haloperidol.

Dajemo ga lahko pod kožo (SC), v žilo (IV), mišico (IM) ali skozi usta (PO). V paliativni oskrbi imata prednost podkožno dajanje zdravil in dajanje preko ust.

Haloperidol se presnovi v dva glavna presnovka – reduciran haloperidol, ki je aktivna učinkovina in piridin, ki je strupen. Presnova poteka se preko več citokromov, zato je razpolovna doba od 12 – 35 ur.

Pri hiperaktivnem deliriju je priporočena kombinacija z benzodiazepini. Najpogostejši neželeni učinki so ekstra piramidni znaki, ki so redkejši pri kombinaciji z benzodiazepini (14). Atipični antipsihotiki (risperidon, olanzepin, aripirazol) imajo večji učinek pri hipoaktivnem deliriju. Odmerke antipsihotikov titriramo do učinka, v primeru ne učinkovanja jih zamenjamo za drug antipsihotik oz. dodamo benzodiazepine.

Benzodiazepini niso vedno primerni za zdravljenje delirija. Izogibamo se jim zlasti v monoterapiji, saj lahko poslabšajo delirij, razen v primeru odtegnitve od alkohola ali sedativov (6). Hipoaktivni delirij se je v več raziskavah pogosteje pojavljal pri zdravljenju z benzodiazepini oz. sedativi (16). Midazolam ima kratko razpolovno dobo (1,5 – 3 ure), hitro učinkuje (že po petih minutah), klinični učinek traja uro do dve. Lahko se akumulira pri bolnikih z ledvično odpovedjo, kar lahko podaljša trajanje sedacije, vendar je to bolj pomembno pri kontinuirani uporabi.

Vedno je potrebno predpisati tudi odmerek po potrebi (4, 6, 7, 8). Eventuelno lahko antipsihotike kombiniramo (9). Atipični antipsihotiki naj bi bili enako učinkoviti kot haloperidol (10).

V vseh novejših raziskavah jasna dobrobit zdravljenja z antipsihotiki ni dokazana. A glede na klinične izkušnje opažamo, da v nobeni od teh raziskav ni ocene preživetja bolnika, ki bi bila nujen podatek vsaj pri tistih raziskavah, ki so opazale krajše preživetje pri bolnikih zdravljenih s haloperidolom (so pa tudi avtorji navajali, da so imeli ti bolniki težje oblike delirija). Odmerki zdravil so zelo nizki – predvsem haloperidola – in precej nižji kot pri starejših raziskavah, ki so pokazale dobrobit uporabe antipsihotikov (tudi precej nižji kot so odmerki za umiritev

agitiranih bolnikov v psihiatriji) in tistih, ki so učinkoviti v vsakdanji klinični praksi. Priporočeni odmerki so pogosto celo nižji od odmerkov, ki jih uporabljamo za lajšanje slabosti. Poseben problem predstavlja obsmrtni delirij, ki je praktično vedno ireverzibilen. Delirij je pri teh bolnikih znak, da umiranje poteka po težki poti – in ker je glavni cilj obravnave umirajočega vzpostaviti umiranje po običajni poti – je potrebno čimprej vzpostaviti normalno pot umiranja. Pri teh bolnikih je pogosto bolečina zamenjana za delirij, tam pa antipsihotiki seveda niso učinkoviti.

BLAG DO ZMEREN DELIRIJ

Haloperidol PO/SC 0.5 – 3 mg/8 – 12 h ter pp/1 h. Pri titraciji uporabimo 50% celodnevne doze, ki jo razdelimo na 1 – 3 dnevne odmerke. Pri starejših uporabljamo še nižje odmerke (0.25 – 0.5mg).

Alternativa so atipični antipsihotiki, ki jih uporabljamo zlasti ob kontraindikacijah za haloperidol ali stranskih učinkih le-tega:

- olanzapin 5 – 20 mg/dan PO
- kvetiapin 25 – 200 mg 1 – 2x/dan PO
- risperidon 0.5 – 1 mg 1 – 2x/dan PO

IZRAZIT DELIRIJ Z AGITACIJO

Haloperidol 1.5-3 mg SC/8 – 12h ter p.p./1h do umiritve Po titraciji uporabimo 50% celodnevne doze, ki jo razdelimo na 1-3 dnevne odmerke. Pri hudi agitiranosti je lahko začetni odmerek 5 mg. Običajni odmerki so srednje visoki (5 – 20 mg/dan), po potrebi jih dvignemo do najvišjega dnevnega odmerka – 60 mg/dan. Vedno ga kombiniramo z benzodiazepini, ki znižajo dnevno potrebo po haldoperidolu in bolnika prej umirijo. Midazolam se uporablja za sedacijo pri hiperaktivnem deliriju v kombinaciji s haloperidolom. Običajni začetni odmerek 2,5 – 5 mg SC ali 1 – 3 mg IV Potrebna je titracija do učinka, odmerek se lahko ponovi čez 30 minut. Odmerek lorazepama za potrebe sedacije je 0,5 – 2 mg/6 – 8 ur. Lahko se daje PO, SC, ali IV Odmerek se lahko ponovi čez pol ure, v kontinuirani infuziji 5 – 20 mg/dan.

Alternativa:

- olanzapin 2.5 – 7.5 mg p.p./2 – 4 h PO, IM (s.c) do max. 30 mg/dan
- levomepromazin (če je neučinkovita kombinacija haloperidola in benzodiazepinov, ali če so benzodiazepini kontraindicirani – ima večji sedativni učinek) 25 – 50 mg/6 – 8 h ter p.p./1 h PO

HIPOAKTIVEN DELIRIJ

Najpomembnejše je etiološko zdravljenje in nefarmakološki ukrepi, dokazi za uporabo antipsihotikov niso trdni (11,12). Antipsihotike uporabljamo, ko drugi ukrepi niso učinkoviti in bolnik izraža psihotično simptomatiko. Izogibamo se benzodiazepinom, antipsihotike uporabljamo v nizkih dozah, prednost imajo atipični (14). Zdravila, ki se uporabljajo pri zdravljenju delirija so naštet v Tabeli 5.

Tabela 5: Zdravila pri zdravljenju delirija.

Ime	Način delovanja	Stranski učinki	Način aplikacije	Farmakokinetika	Doze za delirij	Interakcije in opozorila
haloperidol	Tipični antipsihotik, antiemetik, zlati standard	Neuroleptični maligni sindrom, ekstrapiramidna simptomatika, podaljšan QT interval, moten vid, zaprtje, suha usta, hipotenzija, redko sedacija večje tveganje za ekstrapiramidno simptomatiko, vendar manj antiholinergičnih simptomov	PO(tbl, sol), SC, IM, IV (potreben. EKG monitoring)	T max PO 2-6 h, IM, IV 20 min T ½ IV 14h IM 21h PO 24h metabolizem čez jetra	0.5-3mg PO/8-12h PO, SC + pp/1h , pri starejših nižji odmerki 0.25-0.5mg Po titraciji 50% dnevnih potreb v 1-3 odmerkih + pp Pri hudi agitaciji lahko zač. odmere k 5mg SC Max dnevni odmerek običajno 20-30mg , v psihiatriji uporabljajo odmerke do 60mg	Zaradi tesne vezave na D2 receptorje večje tveganje za ekstrapiramidno simptomatiko Ne pri hipertireozi Ne pri Parkinsonovi bolezni Pri demenci poveča tveganje za smrtost
levomepromazin	Tipični antipsihotik, tudi antiemetik, močnejši sedativni učinek	Suha usta, zaprtje, hipotenzija, podaljšan QT interval, somnolenca, ekstrapiramidna simptomatika vključno z	PO(tbl)	Tmax 2-3h T½ 30h	25 – 50 mg/6 – 8 h ter p.p./1 h PO, Max 200mg/dan	Uporabljamo, če neučinkovita kombinacija haloperidola in benzodiazepinov, ali če so benzodiazepini kontraindicirani – ima večji

		nevroleptičnim malignim sindromom				sedativni učinek Pri demenci večje tveganje za možgansko kap in smrtnost Pazljivo pri jetrni okvari in srčnih obolenjih
kvetiapin	Atipični antipsihotik, tudi kot pomirjevalo (anksioznost nespečnost-predvsem pri nizkih dozah)	Majhnen potencial za povzročanje ekstrapiramidnih neželenih učinkov <u>Pogosti:</u> Suha usta, omotičnost, sedacija, glavobol, <u>redki:</u> <u>AH, tahikardija, povečan apetit, zaprtje, slabost, ortostatska hipotenzija,...</u>	PO (tbl, ordisperzi bilne tbl)	Tmax 1h T ½ 6h Metabolizem čez jetra	25-200mg 1-2x/dan	Nižji omerki pri starejših in jetrni okvari Zdravilo izbora pri demenčnih bolnikih
risperidon	Atipični antipsihotik	Nekoliko več ekstrapiramidne simptomatike, zaspanost, omotičnost, nespečnost, anksioznost, agitacija, povečana tel.teža, zaprtje, ortostatska hipotenzija, tveganje za samomor	PO, sol, orodiserzi bilne tbl	Tmax 1-2h T½ 3-20h Metabolizem čez jetra	0.5-1 mg 1-2x/dan (začnemo z nižjimi odmerki in dvigujemo glede na učinek)	Več smrtnosti pri demenčnih in v kombinaciji s furosemidom Nižji omerki pri starejših in jetrni okvari in hujši ledvični okvari
olanzapin	Atipični antipsihotik, tudi antiemetik	somnolenca, midriaza, moten vid, depresija dihanja, hipotenzija, ekstrapiramidna simptomatika, suha usta, zaprtje, pridobivanje tel.teže,povišan krvni sladkor	PO, orodisperzibilne tbl, IM (SC-off label)	Tmax 5-8h T½ 21-54h Metabolizem čez jetra	5-20mg/dan oz 2.5-7.mg pp/2-4 h do max 30mg/dan pri hujši agitiranosti	Ekstrapiramidni znaki pri odmerkih več kot 10 mg Pri demenci večje tveganje za možgansko kap in smrtnost
midazolam	Benzodiazepin	Sedacija, glavobol, odtegnitveni	PO, SC, IM, IV	Tmax	sc., iv.: začetni odmerek	Pri starejših od 60 let, se podaljša

	Kratko delujoč hipnotik, sedativ, anksiolitik, mišični relaksant in antikonvulziv	sindrom, zmedenost, agitacija, zavora dihanja, hipotenzija, slabost, bruhanje,...		<i>IV 6min</i> <i>IM, SC 0.5h</i> <i>PO 1h</i> <i>T_{1/2}:</i> <i>IV, SC</i> povprečno 3 h	2,5–5 mg, ponovimo odmerek na 30 min. do učinka, nato kont. sc. inf. glede na potrebo 20–100 mg sc. dnevno	razpolovni čas do 4x Akumulacija pri ledvični insuficienci
lorazepam	Benzodiazepin Kratko delujoč anksiolitik, sedativ, mišični relaksant in antikonvulziv	Sedacija, glavobol, odtegnitveni sindrom, zmedenost, agitacija, zavora dihanja, hipotenzija, slabost, bruhanje,...	PO (s.l), IM, SC, IV	Tmax IM 15-30 min PO 2h T _{1/2} 12-14h	po., s.l.: 0,5–5 mg/2–3x dnevno sc., iv.: 0,5–2mg/6-8h v akutnih razmerah ponovimo odmerek čez 30 min. Kont. sc. inf.: 5–20 mg dnevno	Prilaganje pri starejših in ledvični insuficienci
	Spodbuja zaviralno delovanje neurotransmiterja GABA					

POSEBNA STANJA

Pri dementnih bolnikih je uporaba tipičnih in atipičnih antipsihotikov povezana z večjo umrljivostjo in možgansko kapjo, svetuje se uporaba kvetiapina.

Pri bolnikih s parkinsonovo boleznijo se svetuje uporaba atipičnih antipsihotikov (22).

OBSMRTNI DELIRIJ

Tudi v primerih obsmrtnega nemira je pomembno pomisliti na reverzibilne vzroke, kot so retenca urina, zaprtje, dehidracija, neurejena bolečina, toksičnost zdravil ob odpovedovanju ledvic, jeter itd.

Zdravljenje hipoaktivnega delirija z antipsihotiki v zadnjih dneh življenja ni učinkovito in morda poslabša stanje bolnika (12).

Hiperaktivni delirij pa se zdravi s titracijo antipsihotikov in predvsem benzodiazepinov. V kolikor delirij ni obvladljiv, je potrebna paliativna sedacija (8).

REFERENCE:

1. 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;27(6):486–98.
2. Bush SH, Lawlor PG, Ryan K, Centeno C, Lucchesi M, Kanji S, et al. Delirium in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines†. *Ann Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1;29(Supplement_4):iv143–65. Available from: https://academic.oup.com/annonc/article/29/Supplement_4/iv143/5046944
3. S.H. B, S. K, J.L. P, D.H.J. D, D.C. C, D.J. M, et al. Treating an established episode of delirium in palliative care: Expert opinion and review of the current evidence base with recommendations for future development. *J Pain Symptom Manage* [Internet]. 2014;48(2):231–48. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed16&NEWS=N&AN=52980483>
4. Hosker C, Ward D. Hypoactive delirium. Vol. 357, *BMJ* (Online). BMJ Publishing Group; 2017.
5. Inouye SK, Van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: The confusion assessment method: A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 1990;
6. Dans M, Kutner JS, Baker JN, Jude S, Bauman JR, Beck AC, et al. NCCN Guidelines Version 2.2019 Palliative Care [Internet]. 2019 [cited 2019 May 5]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/palliative.pdf
7. CCO's Symptom Management Guide-to-Practice: Delirium Cancer Care Ontario's Symptom Management Guide-to-Practice: Delirium Preamble. 2010.
8. Scottish Palliative Care Guidelines - Delirium [Internet]. [cited 2019 May 5]. Available from: <https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/guidelines/symptom-control/Delirium.aspx>
9. Hui D, Dev R BE. Neuroleptics in the management of delirium in patients with advanced cancer. 2017;46(5):1247–62.
10. Grover S, Mattoo SK, Gupta N, Kingdom U. Usefulness of Atypical Antipsychotics and Choline Esterase Inhibitors in Delirium : A Review. 2011;43–54.
11. Michaud CJ, Bullard HM, Harris SA, Thomas WL. Impact of Quetiapine Treatment on Duration of Hypoactive Delirium in Critically Ill Adults: A Retrospective Analysis. *Pharmacotherapy.* 2015;35(8):731–9.
12. Okuyama T, Yoshiuchi K, Ogawa A, Iwase S, Yokomichi N, Sakashita A, et al. Current Pharmacotherapy Does Not Improve Severity of Hypoactive Delirium in Patients with Advanced Cancer: Pharmacological Audit Study of Safety and Efficacy in Real World (Phase-R). *Oncologist.* 2019;theoncologist.2018-0242.
13. Oxford Textbook of Palliative Medicine. Oxford university press 2010.
14. Peritoigannis V et al. Recent Insights on Prevalence and Correlations of Hypoactive Delirium. *Behav Neurol.* 2015;2015:416792.
15. Agar MR et al. Predictors of Mortality for Delirium in Palliative Care. *J Palliat Med.* 2016 Nov;19(11):1205-1209.

16. Gonclves F, Almeida A, Pereira S. A Protocol for the Control of Agitation in Palliative care. *Am J Hosp Palliat Care*. 2016 Dec;33(10):948-951.
17. Francis J, Young B. Diagnosis of Delirium and Confusional States. UpToDate 2016.
18. Delirium (PDQ®) Health professional version. NCI: https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/side-effects/memory/delirium-hp-pdq#section/_50
19. Benedik J. Delirij v paliativni medicini. *Onkologija* leto XII, št. 2:105 – 107.
20. Caraceni, A., & Simonetti, F. (2009). Palliating delirium in patients with cancer. *The Lancet Oncology*, 10(2), 164–172. doi:10.1016/s1470-2045(09)70018-x
21. Wouters H, van der Meer H, Taxis K. Quantification of anticholinergic and sedative drug load with the Drug Burden Index: a review of outcomes and methodological quality of studies. *Eur J Clin Pharmacol* 2017; 73: 257–266
22. Bush, S. H., Tierney, S., & Lawlor, P. G. (2017). *Clinical Assessment and Management of Delirium in the Palliative Care Setting*. *Drugs*, 77(15), 1623–1643. doi:10.1007/s40265-017-0804-3

OBRAVNAVA UTRUJENOSTI V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM

Avtorji:

Maja Ivanetič Pantar, Maja Ebert Moltara

IZVLEČEK

Utrujenost je najpogostejši simptom pri bolniku z rakom. Pogosto se pojavlja že ob sami diagnozi, med samim zdravljenjem, pa tudi leta po njem. Predvsem pa je spremljevalec zelo napredovale bolezni. Čeprav močno vpliva na bolnikovo kvaliteto življenja, je pogosto neprepoznan in nezdravljen, vendar nanj lahko vplivamo. Pomembno je, da zdravnik po tem simptomu povpraša in oceni intenziteto simptoma, najboljša kot presejanje z ostalimi simptomi bolezni. Simptom utrujenost je namreč pogosto povezan z nespečnostjo, anksioznostjo, depresijo in drugimi simptomi. Vsi bolniki, pa tudi njihovi najbližji, potrebujejo informiranje in splošno obravnavo, z nasveti, kako lahko zmanjšujejo utrujenost in ohranjajo energijo. Pri zmerno do močno izraženi utrujenosti, je potrebno izvesti diagnostični postopek in odpravljati morebitne reverzibilne vzroke ali pridružena stanja. Najpogosteje so to anemija, okužbe, stranski učinki zdravil, psihične stiske, nespečnost, bolečina in kaheksija. Pomembno je tudi izključevati morebitno ponovitev ali progres maligne bolezni. V kolikor takih vzrokov in stanj ni, imajo pri obravnavi utrujenosti prednost nefarmakološkimi ukrepi, med katere sodijo poleg informiranja in splošnih nasvetov še fizična aktivnost in različni psihosocialni ukrepi. K obravnavi simptoma utrujenosti pristopamo timsko, z vključitvijo strokovnjakov različnih specialnosti (onkolog, psiholog, socialni delavec, psihiater, fizioterapevt, fiziater delovni terapevt in številni drugi). Prilagodimo jo bolnikovemu stanju, saj se obravnava razlikuje pri bolniku na aktivnem zdravljenju, po zaključenem radikalnem zdravljenju, pri bolniku z napredovalo boleznijo ali zadnjem obdobju življenja. V zadnjem obdobju življenja diagnostika in intenzivna obravnava za bolnika lahko predstavljata breme. Bolniki in njihovi najbližji potrebujejo predvsem informiranje, podporo ter nasvet, da energijo hranijo za njim pomembne aktivnosti.

Ključne besede: utrujenost, rak, paliativna oskrba, diagnostika, zdravljenje

ABSTRACT

Cancer-related fatigue is the most common symptom in a cancer patient. It often occurs during treatment itself, as well as years after it. Above all, it is almost an inevitable part of a very advanced disease. Although it has a profound impact on a patient's quality of life, it is often unrecognized and untreated, but can be influenced. It is important that the doctor asks and assesses the intensity of the symptom, as best as screening with other symptoms of the disease. Fatigue often comes in clusters with insomnia, anxiety, depression and other symptoms. All patients, as well as their loved ones, need information and general treatment, with advice on how they can reduce fatigue and conserve energy. In the case of moderate to severely expressed fatigue, a diagnostic procedure should be performed to eliminate any reversible causes or associated conditions. The most common conditions of this kind are anemia, infections, side effects of medication, psychological distress, insomnia, pain and cachexia. It is also important to exclude possible recurrence or progress of malignancy. In the absence of such causes and conditions, non-pharmacological measures shall be prioritised when dealing with fatigue, including physical activity and various psychosocial measures in addition to information and general advice. Addressing the symptoms of fatigue is consequently team work, with the involvement of experts of various specialities (oncologist, psychologist, social worker, psychiatrist, physiotherapist, occupational therapist and many others). Fatigue treatment is always adapted to the patient's condition and varies in the patient on active treatment, after completion of radical treatment, in a patient with advanced disease or at the end of life. In particular, pharmacological measures such as short-term corticosteroid therapy or possibly psychostimulants may also be attempted in patients with expected short survival. In the last period of life, diagnosis and intensive treatment for the patient can be debilitating. These patients and their loved ones need, above all, information, support and advice to conserve energy for important moments.

Key words: cancer-related fatigue, palliative care, diagnosis, treatment

UVOD

Utrujenost povezana z rakom (v nadaljnjem besedilu utrujenost) je najpogostejši simptom, ki ga bolniki z rakom lahko občutijo kadarkoli od diagnoze bolezni do smrti. Definiramo ga kot neprijeten, nenehen, subjektivni občutek fizične, čustvene in/ali kognitivne utrujenosti ali izčrpanosti, ki ni v skladu z nedavno fizično aktivnostjo, vpliva pa na bolnikovo običajno delovanje. Vzrok je povezan z rakom samim ali z zdravljenjem le-tega.. (1,2) Bolniki ga pogosto opisujejo kot enega najhujših simptomov, celo bolj motečega od slabosti, bruhanja in bolečine. Od ostalih vrst utrujenosti se razlikuje po intenziteti in stalnosti ter nezmožnosti, da bi se odpravila s počitkom ali spanjem. Lahko je prisotna pri vseh stadijih raka. Pojavlja se lahko pri bolnikih z zgodnjimi raki, zlasti med in pa po zdravljenju, lahko traja celo več let po zdravljenju. Še pogosteje se pojavlja pri bolnikih z metastatsko boleznijo (v približno 75%), zlasti med samim zdravljenjem s kemoterapijo, hormonsko, tarčno ali imunoterapijo ter radioterapijo. (80-90% med kemoterapijo in 17-53% med radioterapijo). Najpogostejši je pri močno napredovali bolezni oziroma v zadnjem obdobju življenja.

O simptomu utrujenosti zdravniki oziroma zdravstveni delavci pogosto ne povprašajo in ga ne zdravijo, bolnik pa o njem ne poročajo, saj gasmatrajo kot del bolezni in ne vedo, da se da na ta simptom vplivati. Utrujenost močno vpliva na bolnikovo kvaliteto življenja, saj ga ovira pri vsakodnevnih opravilih, službi in dejavnostih, ki jih rad počne. Ker je multidimenzionalna, vpliva na telesno delovanje, kognitivne sposobnosti, socialni, čustven in duhovni vidik življenja.

Pri zdravljenju utrujenosti sodeluje multidisciplinarni tim (zdravnik onkolog, specialist paliativne medicine, dietetik, fizioterapevt, delovni terapevt, specialist fizikalne in rehabilitacijske medicine, psiholog, psihiater, socialni delavec in drugi).

PATOFIZIOLOGIJA

Etiologija utrujenosti povezane z rakom ni povsem pojasnjena. Najverjetneje rak in zdravljenje le-tega sproži kaskado sočasnih in kompleksnih biokemičnih, fizioloških in psiholoških deregulacij. Le te se dogajajo tako na nivoju centralnega kot perifernega živčnega sistema, kar vodi v občutkov oslabelosti in pomanjkanja energije (centralna utrujenost) in slabšo fizično zmogljivost (periferna utrujenost). Čeprav so predpostavljeni različni neposredni mehanizmi

nastanka utrujenosti, pa je največ dokazov, da ključno vlogo igrajo citokini, zlasti IL-1, IL-6, neopterin, TNF.

Drugi mehanizmi, ki so vključeni v nastanek utrujenosti bodisi neposredno ali preko delovanja citokinov so:

- desinhronizacija cirkardialnega ritma,
- deregulacija osi hipotalamus-hipofiza-adrenalna žleza,
- deregulacija serotonina,
- nevroendokrina disfunkcija,
- aktivacija vagusa,
- deregulacija mišične funkcije,
- deregulacija ATP,
- mišična oslabeledost,
- genetska deregulacija (1,2, 8).

DIAGNOZA

Čeprav ni jasnega diagnostičnega algoritma, pa velja, da so kriteriji za postavitev diagnoze sindroma utrujenosti povezane z rakom naslednji:

- pomanjkanje energije,
- povečana potreba po počitku (ki ni sorazmerna z aktivnostjo),
- simptomi so prisotni na bolnikovem fizičnem, čutvenem in kognitivnem nivoju
- simptomi vztrajajo daljše obdobje in
- bolniku predstavljajo vir stiske, saj negativno vplivajo na njegovo delovanje v medosebnih odnosih, službi ali na drugih zanj pomembnih nivojih,
- ocenjujemo, da so simptomi posledica maligne bolezni ali terapije le-te,
- izključena je diagnoza aktivne psihiatrične bolezni kot je npr. velika depresivna motnja (2).

OBRAVNAVA

Obseg diagnostike in zdravljenja bolnika z utrujenostjo povezano z rakom se razlikuje glede na to, ali je bolnik na aktivnem zdravljenju, po njem ali pa ima napredovalo bolezen in je v zadnjem

obdobju življenja ali celo obdobju umiranja. Obravnavo je potrebno prilagoditi bolniku in njegovemu stanju.

PRESEJANJE IN OCENA

Presejanje bolnikov je potrebno ob rednih intervalih med in po zdravljenju, glede na to, kako pogosta je utrujenost in kako negativno vpliva na kvaliteto bolnikovega življenja. Bistveno je, da se zazna spremembe simptoma v času.

Ker je utrujenost subjektivni občutek, se ga najbolje izmeri z bolnikovo samooceno. Svetuje se uporaba 10 mestne numerične lestvice.

Utrujenost se glede na intenzivnost deli na blago (ocena 1-3), zmerno (ocena 4-6) in hudo (ocena 7-10). Ker je pogosto povezana z drugimi simptomi, se svetuje uporaba orodja, kjer se ocenjuje več simptomov hkrati, npr. Edmontonov vprašalnik simptomov (ESAS). Potrebno je oceniti bolnikovo zmožnost opravljanja vsakodnevnih aktivnosti, saj enaka intenziteta utrujenosti ne vpliva enako na vsakega bolnika.

Pri stopnjah utrujenosti 4 ali več se lahko uporabi specifični vprašalniki (kratka ocena utrujenosti, Tabela 1), ki je zanesljiv, razumljiv in validiran. Ocenjuje vpliv utrujenosti na bolnikovo vsakdanje življenje.

Tabela 1. Kratka ocena utrujenosti in njen vpliv na vsakdanje življenje.

KRATKA OCENA UTRUJENOSTI										
Večina ljudi ima občasno obdobja, ko se počuti utrujenega ali izčrpanega.										
Ali ste se v prejšnjem tednu počutili prekomerno utrujenega ali izčrpanega? Obkrožite: DA/NE										
1. Označite svojo utrujenost s tem, da obkrožite številko, ki najbolje opisuje vašo TRENUTNO utrujenost.										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
brez										najhujša
2. Označite svojo utrujenost s tem, da obkrožite številko, ki najbolje opisuje vašo običajno utrujenost v zadnjih 24h urah.										
3. Označite svojo utrujenost s tem, da obkrožite številko, ki najbolje opisuje vašo najhujšo utrujenost v zadnjih 24h urah.										
4. Obkrožite številko, ki opisuje, kako, v zadnjih 24h urah utrujenost vpliva na vaše:										
Splošno aktivnost										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
nič										izredno
Razpoloženje										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
nič										izredno
Zmožnost hoje										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
nič										izredno
Normalno delo (vključuje delo izven doma in domača opravila)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
nič										izredno
Odnose z drugimi ljudmi										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
nič										izredno
Uživanje življenja										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
nič										izredno

Ključno je, da se prepozna bolnike z zmerno do hudo utrujenostjo, saj ti potrebujejo nadaljnjo obravnavo-diagnostiko in zdravljenje. (1,2)

DIAGNOSTIČNI POSTOPEK

Najprej se z bolnikom pogovorimo o simptomu utrujenosti. Zanima nas, kako hitro je nastal, kako intenziven je, kaj ga sproži, kaj odpravlja. Vprašamo, kako vpliva na bolnikovo funkcioniranje v življenju ter kako vpliva na njegove bližnje. Povprašamo o drugih simptomih, predvsem tistih, ki se pogosto povezujejo z utrujenostjo, o morebitnih duševnih stiskah, tesnobi, depresiji, nespečnosti. Preverimo, kako razširjena je maligna bolezen, kakšna zdravljenja in kdaj je bolnik prejel (jih prejema). Zanima nas tudi socialna anamneza, podpora s strani svojcev, socialna mreža, morebitne finančne stiske (Tabela 1,2).

Opravimo pregled bolnika po telesnih sistemih, skušamo oceniti kognitivne sposobnosti in opravimo vsaj osnovne laboratorijske preiskave, po potrebi tudi slikovne. (2) Utrujenost je namreč lahko znak ponovitve ali progressa maligne bolezni, kar je potrebno izključiti. (1)

Tabela 1. Vsebina diagnostičnega postopka.

anamneza, anamneza utrujenosti, tudi socialna anamneza
status po vseh organskih sistemih
ocena razširjenosti maligne bolezni
ocena kognitivnih sposobnosti
laboratorijski testi (hemogram, diferencialna krvna slika, sečnina, kreatinin, elektroliti, jetrna funkcija, ščitnični hormoni, sedimentacija, CRP, glukoza, analiza urina na proteine, kri in glukozo)

Tabela 2. Možni vzroki utrujenosti.

bolečina
progres oziroma ponovitev maligne bolezni
čustvena stiska (depresija, anksioznost)
anemija
aktivna okužba
neustrezna prehranjenost, kaheksija
endokrinološka obolenja (hipotiroidizem, insuficienca nadledvičnice, hipogonadizem, hipopituitarizem)
kardiovaskularne bolezni (npr. srčno popuščanje)
bolezni dihal
ledvična insuficienca
jetrna odpoved
nevrološke bolezni
stranski učinki zdravil (narkotiki, antihistaminiki, antidepresivi, beta blokerji, antiemetiki)
neurejena sladkorna bolezen
težave s spanjem
zloraba drog, alkohola
težka socialna situacija

INFORMIRANJE IN SVETOVANJE

Informiranje in svetovanje lahko bolnikom pomaga pri razumevanju utrujenosti, ki ni le posledica raka in zdravljenja temveč nanjo vplivajo številni psihosocialni dejavniki. Informiranje mora vključevati potencialne vzroke in dejavnike, ki vplivajo na utrujenost. Svetovanje pomaga pacientu oblikovati personaliziran plan aktivnosti (tabela 3) (1,3,7).

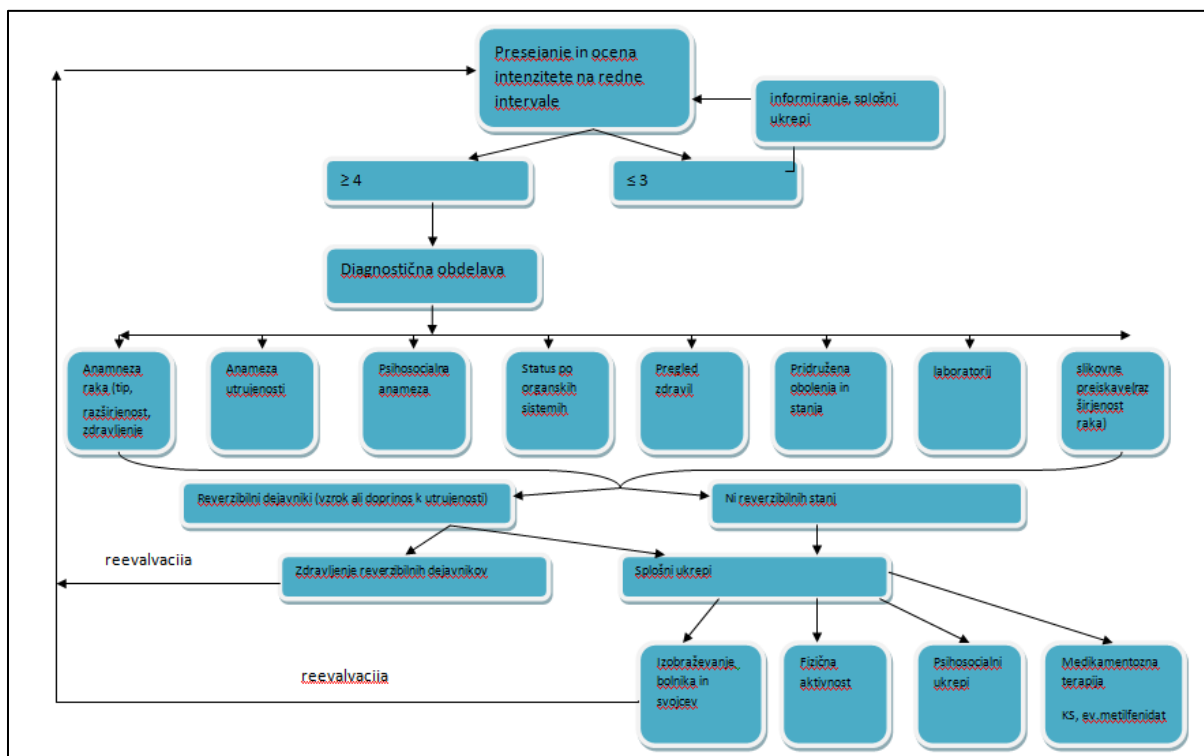
Tabela 3. Svetovanje glede ohranjanja energije.

oblikovanje prednostnih nalog in realnih pričakovanj
razporejanje nalog drugim osebam
uporaba različnih pripomočkov in naprav za olajšanje vsakodnevnih dejavnosti (voziček, hodulja, dvigalo, prijemala, električne naprave za gospodinjska opravila itd)
opravljanje ene naloge naenkrat
opravljanje dejavnosti v času, ko imamo največ energije
spalna higiena
dnevna rutina

Pri bolniku v zadnjem obdobju življenja se svetuje predvsem, da se izogiba nepotrebnim aktivnostim in energijo hrani za njemu pomembne dejavnosti (1,3,7). Obstajajo namreč dokazi, da take strategije izboljšajo kvaliteto življenja in zmanjšajo subjektivni občutek utrujenosti (16). Pri tem si lahko pomagamo z besedili napisanimi v zloženkah ali na internetu (npr. Projekt Metulj www.paliativnaoskrba.si) (7). Pomembno je, da so k informiranju povabljeni tudi bolnikovi bližnji, s čimer zmanjšamo tveganje za nerazumevanje bolnika in za čustven odmik od njega (2).

ZDRAVLJENJE IN PODPORA

Čeprav so v besedilu opisani različni načini zdravljenja utrujenosti povezane z rakom, pa vsi načini ne prihajajo v poštev za vse bolnike. Zdravljenje mora biti prilagojeno bolnikovemu stanju in potrebam. Pri bolniku po radikalnem zdravljenju je bolj intenzivno kot pri tistem z razširjeno boleznijo med specifičnim onkološkim zdravljenjem. Zlasti v zadnjem obdobju, ko je bolezen že zelo napredovala in je bolnikovo splošno stanje slabo, pa se poslužujemo ukrepov, ki za bolnika niso dodatno obremenjujoči. V obdobju umiranja bolnik ne potrebuje diagnostične razširjene obravnave in zdravljenja utrujenosti temveč zagotavljanje udobja in dostojanstva. Vsi bolniki, tudi tisti z blagimi težavami, potrebujejo informiranje in splošno obravnavo, bolniki z zmerno do močno izraženim simptomom utrujenosti pa glede na opravljeno diagnostiko tudi zdravljenje. Le to je lahko vzročno ali simptomatsko, ki se deli na farmakološko in nefarmakološko (1,2). Pomagamo si lahko z algoritmom obravnave utrujenosti pri bolniku z rakom (Slika1):



Slika 1. Algoritem obravnave utrujenosti pri bolniku z rakom.

VZROČNO ZDRAVLJENJE

Pomembno je zdraviti in odpravljati možne vzroke utrujenosti, pridružena stanja oziroma dejavnike, ki utrujenost povečujejo. V tabeli 4 je navedenih nekaj najpogostejših vzrokov ter njihova terapija.

Tabela 4. Primeri utrujenosti, ki jih lahko vzročno zdravimo.

anemija	transfuzija koncentriranih eritrocitov, EPA, železo
nespečnost	spalna higiena, medikamentozna terapija nespečnosti
Bolečina	zdravljenje bolečine
čustvene stiske, depresija, anksioznost	antidepresivi, anksiolitiki, psihološka obravnava
hipotireoza	nadomeščanje ščitničnih hormonov
Okužba	antibiotično zdravljenje

SIMPTOMATSKO ZDRAVLJENJE

Ločimo farmakološko in nefarmakološko zdravljenje, vendar so pri obravnavi utrujenosti ključni nefarmakološki ukrepi.

FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

Nekaj dokazov imamo glede učinkovitosti psihostimulantov ter kortikosteroidov, vendar so mnenja glede njihove uporabe v stokovni javnosti oziroma mednarodnih priporočilih deljena. Večina smernic medikamentozne terapije ne priporoča razen kratkotrajne terapije s kortikosteroidi pri bolnikih z napredovalo neozdravljivo boleznijo (ESMO, NCCN), nekatere smernice omenjajo možnost terapije s psihostimulanti (predvsem metilfenidatom), vendar le po izključitvi drugih reverzibilnih vzrokov za utrujenost. (nemške, NCCN). (1,2, 10). V Sloveniji metilfenidat in modafalil nista registrirana za to indikacijo. Antidepresivi in acetilholinesterazni inhibitorji se niso izkazali kot učinkoviti. (2)

PSIHOSTIMULANTI

Opravljenih je bilo več dvojno slepih randomiziranih študij faze II in III, ki so primerjale delovanje psihostimulativov proti placebo pri zmerni ali hudi utrujenosti. 15 študij je bilo

negativnih, 4 pa so pokazale učinek psihostimulantov na zmanjšanje utrujenosti (metilfenidat in deksmetilfenidat). (6,9)

KORTIKOSTEROIDI

Kortikosteroidi za zdravljenje utrujenosti povezane z rakom se lahko uporabljajo izključno pri bolnikih z napredujočo metastatsko boleznijo. 2 študiji sta dokazali zmanjšanje utrujenosti ob kratkotrajni terapiji s kortikosteroidi (**deksametazon 4 mg/dan 14 dni oz metilprednizolon 16 mg/dan 1 teden**) (11,12). Dolgotrajna terapija s kortikosteroidi se ne priporoča zaradi neželenih stranskih učinkov, tako miopatiije, imunosupresije kot drugih, kar lahko poslabša utrujenost. Smiselno jih je uporabiti zlasti pri stanjih, kjer zaradi drugih vzrokov uporabljamo kortikosteroide (možganski zasevki, kostni zasevki, anoreksija itd) ali v kolikor ima bolnik pred seboj konkreten cilj za aktivnost, ki bi jo rad opravil (npr. družinsko praznovanje čez en teden) ali gre za zadnje obdobje življenja, kjer stranskih učinkov terapije ne pričakujemo. (1,2,10)

PREHRANSKA DOPOLNILA

Opravljenih je bilo kar nekaj randomiziranih študij za prehranska dopolnila, vendar dokazi za uporabo le-teh niso trdni. V mednarodnih priporočilih (NCCN, ESMO, Nemške smernice) se ne priporočajo. (1,2, 10) Nakazujejo se učinki L-karnitina, ginsenga in bele omele (13, 14, 15).

NEFARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE

Prihaja v poštev za vse bolnike. Ključno je predvsem informiranje in svetovanje, pa tudi spodbujanje fizične aktivnosti ter psihosocialni ukrepi (1, 2, 3, 10).

FIZIČNA AKTIVNOST

Sistematične pregledne študije in metaanalize so pokazale pozitiven vpliv fizične aktivnosti med aktivnim zdravljenjem raka na bolnikovo utrujenost, fizično in mišično moč, nivo aktivnosti in aerobne zmogljivosti. Vedno več je dokazov, da fizična aktivnost zmanjšuje vnetni odziv in in zmanjšuje utrujenost, kar omogoča bolnikom z ali brez kaheksije, da postanejo bolj zmožni opravljati vsakodnevne aktivnosti in posledično izboljšajo svojo kvaliteto življenja. Jasnih priporočil glede vadbe ni. Načeloma se priporoča aktivnost, ki izboljšuje bolnikovo počutje. Spodbuja se 150 min aerobne vadbe/teden, vaje za moč 2 dni v tednu in na ostale dni raztezne vaje. Nekaj študij dokazuje tudi povezavo med telesno aktivnostjo (3-5 ur zmerne telesne vadbe tedensko) in odgovorom na zdravljenje ter manj stranskih učinkov na terapijo,

vključno z utrujenostjo. Zmanjšuje depresijo, anksioznost, bolečine, izboljšuje mišično moč, samozavest, motnje spanja (2, 17-19). Aktivnosti morajo biti prilagojene bolniku, tipu in obsegu raka (npr. kostni zasevki), zdravljenju, pridruženim stanjem, starosti in trenutni fizični zmogljivosti in se jo potrebam bolnika sprotno prilagaja. Potrebno je upoštevati tveganja za poškodbe in padce. Fizična aktivnost je priporočljiva med aktivnim zdravljenjem, predvsem pa po njem, pa tudi pri metastatski bolezni (1).

Načeloma se priporoča zmerno aerobno aktivnost (1, 2):

- hitra hoja (5km/h),
- lahek tek,
- kolesarjenje z blagim naporom,
- plavanje,
- ter vaje za moč.

Glede na potrebe bolnika, se lahko v obravnavo vključi fizioterapevta, delovnega terapevta ali specialista rehabilitacijske medicine (1).

PSIHOSOCIALNI UKREPI

Psihosocialni ukrepi predstavljajo širok spekter različnih ukrepov, kot so psihosocialno svetovanje, psihoterapija, psiho-edukacija, metode za obravnavo telesa in duha.

Glavni cilj poleg izobraževanja o utrujenosti povezani z rakom, da:

- bolniku pomagajo restrukturirati kognitivno zaznavo utrujenosti,
- spremenijo njegove strategije spoprijemanja in vedenja,
- naslavlajo strategije samopomoči in skrbi zase.

Lahko se izvajajo individualno ali skupinsko. Nekatere se lahko kombinirajo s fizično aktivnostjo (2).

PSIHOSOCIALNA POMOČ

Marsikomu lahko zelo pomaga organizacija pomoči na domu, urejanje prevoza hrane na dom, pomoč pri urejanju finančnih stisk. Organizacija pomoči na domu, ali urejanje drugih načinov

podpore bolniku, le-temu ne pomaga le za razbremenitev pri težjih opravilih, temveč tudi čustveno podporo in širjenje socialne mreže (1).

PSIHOEDUKACIJA

Psihoedukacija se osredotoča na samopomoč in prilagajanje na trenutno situacijo in zdravljenje. Vključuje strategije spoprijemanja z anksioznostjo, depresijo in psihosocialno stisko. Bolniku pomaga prepoznati vzroke psihosocialne stiske in kako se izogniti stresnim dejavnostim. Pomembno je da bolnik najde raznovesje med dnevnimi aktivnostmi in počitkom. Lahko si pišejo dnevnik in beležijo subjektivni občutek utrujenosti pri posameznih aktivnostih. S tem bolniki prepoznajo zanje bolj izčrpajoče dejavnosti in jih bodisi opustijo ali pa prilagodijo zmčnostim. Bisteno je, da si postavijo realne cilje, saj se tako izognejo frustraciji. Lahko se oblikuje individualnem program aktivnosti in počitka z vključitvijo tehnik sproščanja ali meditacije, s čimer se zmanjšuje stresni odgovor, saj se zmanjša aktivacija osi hipotalamus-hipofiza-adrenalna žleza (1,2).

KOGNITIVNO VEDENJSKA TERAPIJA

Kognitivna vedenjska terapija naslavlja čustva, vedenje in kognitivne procese in jih uporablja za ciljno usmerjene in sistematične aktivnosti. Upošteva misli in funkcionalno vedenje pomembno za sindrom utrujenosti in se usmerja na posameznika in njegov vzorcev psihosocialnih dejavnikov.

Večinoma naslavlja naslednje dejavnike:

- soočanje z izkušnjo raka,
- strah pred ponovitvijo bolezni,
- disfunkcionalne misli in verovanja povezana z utrujenostjo,
- motnje spanja,
- slaba socialna podpora oziroma negativni socialni stiki (2).

TEHNIKE KREPITVE TELESA,UMA IN DUHA

Čuječnost

Tehnike, ki temeljijo na čuječnosti kombinirajo meditacijo s psihoedukativnimi elementi, kognitivno vedenjskimi vajami in gibanjem. Jedro predstavlja sedeča meditacija z zavedanjem

dihanja, usmerjanjem pozornosti, zavedanjem zaznavanja v telesu, jogo vaj, hodeče meditacije in meditacije z vpogledom.

V onkologiji se najpogosteje uporabljata dve in sicer:

- na čuječnosti temelječem programu za zmanjševanje stresa (mindfulness-based stress reduction) in
- na čuječnosti temelječa kognitivna terapija (mindfulness-based cognitive therapy)

Metaanaliza je pokazala pozitiven vpliv na duševnost bolnikov z rakom. Pozitivno deluje na tesnoba, razpoloženje, stres, depresivno razpoloženje, spanje, utrujenost, psihološko delovanje, psihološko prilagoditev, zmanjšuje strah pred ponovitvijo bolezni, izboljšuje kvaliteto življenja, povečuje občutek zadovoljstva. Študije niso proučevale le utrujenosti, vendar je videti, da ima poleg drugih ugodnih učinkov, pozitiven učinek tudi na utrujenost. (1,2, 20)

Joga

Pri jogi gre za povezavo telesa, uma in duha s kombiniranjem telesnih položajev, zavedanjem dihanja in meditacijo. Številne študije so pokazale koristi joge pri bolnikih z rakom. Večinoma so opazovale več učinkov, med drugim tudi utrujenost. Sistematični pregled in metaanalize so pokazale, da izboljšuje kvaliteto življenja, zmanjšuje utrujenost in distres med zdravljenjem. Nekaj študij je ugotovilo, da ima joga zmeren do velik učinek na zmanjšanje stopnje utrujenosti (1,2).

Akupunktura

Iz opravljenih študij ni možno podati jasnih priporočil, saj je nekaj študij pokazalo pozitiven učinek na utrujenost, nekaj pa tudi neželene stranske učinke. (1,2)

STAROSTNIKI

Za obravnavo utrujenosti pri starejših bolnikih z rakom (več kot 65 let) ni veliko podatkov. Utrujenost ima negativen učinek na kvaliteto življenja in je pogosto razlog za zmanjšano aktivnost in odvisnost od drugih. O utrujenosti pri starejših bolnikih z rakom poročajo v 60-80%. Pogosto so sočasna obolenja povezana z utrujenost, npr. anemija, depresija, sarkopenija. Pristop k bolniku z utrujenostjo je enak kot pri mlajših. Učinke ukrepov je potrebno spremljati. Starejši imajo pogosto številne kronične bolezni ter posledično t veliko zdravil in so podvrženi interakcijam med njimi. Pomembno je, da natančno proučimo zdravila, ki jih jemljejo. Cilj obravnave utrujenosti pri starejših je ohranjanje neodvisnosti. Glede zdravljenja ni jasnih dokazov, saj ne ni randomiziranih dvojno slepih študij tako za medikamentozno zdravljenje kot druge načine zdravljenja. Obstojale študija s 4 tedenskim programom joge pri starejših od 60 let, ki je pokazala signifikantno zmanjšanje utrujenosti (2, 21).

UTRUJENOST V ZADNJEM OBDOBJU ŽIVLJENJA

Poleg splošnih ukrepov in informiranja bolnika in svojcev so glede na bolnikovo splošno stanje smiselni tudi drugi njemu prilagojeni ukrepi. Predvsem fizična aktivnost glede na zmožnosti, ob upoštevanju tveganja za padce in zmanjševanje pridruženih stanj (anemije, okužbe, bolečine, nespečnosti, duševnih stisk itd). Lahko se poslužujemo tudi farmakološkega zdravljenja predvsem s kortikosteroidi, morda psihostimulanti (1). Pomembno je spodbujanje odprte komunikacije, saj se bolniki pogosto čutijo krive, ker ne zmorejo biti več enako vključeni v družinsko življenje in opravljati dejavnosti, ki so bile prej samoumevne. Pomembno je, da energijo hranijo za njim pomembne aktivnosti (3).

ZAKLJUČEK

Ker je utrujenost najpogostejši simptom pri bolniku z rakom in močno in negativno vpliva na njegovo kvaliteto življenja, je ne smemo prezreti. Pomembno je, da jo prepoznamo, ocenimo in redno evalviramo ter ustrezno diagnosticiramo in zdravimo. Pogosto se pojavlja sočasno z drugimi simptomi maligne bolezni in je povezana s stanji, ki jih je mogoče zdraviti. Bolnikom in njihovim najbližjim so v pomoč informacije o simptomu, razumevanje njihovih občutij in

nasveti za spoprijemanje z utrujenostjo. Glede na bolnikovo stanje se priporoča njemu prilagojena telesna vadba. Pri spoprijemanju s simptomom utrujenosti so učinkovite tudi različne psihosocialne metode. Farmakološko zdravljenje ni v ospredju obravnave, je pa lahko koristno v določenih primerih. Ker utrujenost vpliva na vse nivoje človekovega bivanja je posledično potrebna tudi timska obravnava. Vsekakor pa mora biti obravnava prilagojena bolnikovemu stanju in njegovim potrebam.

REFERENCE:

1. Berger AM ,Mooney K et al. NCCN Guidelines Version 2.2020 Cancer related fatigue [Internet]. 2020 [cited 2020 May 4]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf
2. Fabi A, Bhargava R, Fatigoni S, Guglielmo M, Horneber M, Roila F et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment†, *Annals of Oncology* (2020), [cited 2020 Sep 1]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.02.016>
3. Scottish Palliative Care Guidelines - Delirium [Internet]. [cited 2020 Sep 1] Available from: <https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/guidelines/symptom-control/weakness-fatigue.aspx>
4. Dittus KL, Gramling RE, Ades PA: Exercise interventions for individuals with advanced cancer: a systematic review. *Prev Med* 2017; 104: 124–32.
5. Adamsen L, Quist M, Andersen C, et al.: Effect of a multimodal high intensity exercise intervention in cancer patients undergoing chemotherapy: randomised controlled trial. *BMJ* 2009; 339: b3410.
6. Mücke M, Mochamat, Cuhls H, et al.: Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5: CD006788.
7. Projekt Metulj , dosegljivo na: <http://www.paliativnaoskrba.si/telesna-pomoc.html>
8. O'Higgins, C. M., Brady, B., O'Connor, B., Walsh, D., & Reilly, R. B. (2018). *The pathophysiology of cancer-related fatigue: current controversies. Supportive Care in Cancer.* doi:10.1007/s00520-018-4318-7
9. Minton O, Richardson A, Sharpe M, Hotopf M, Stone P. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD006704. Published 2010 Jul 7. doi:10.1002/14651858.CD006704.pub3
10. Simon ST, Pralong A, Radbruch L, Bausewein C, Voltz R: Clinical practice guideline: The palliative care of patients with incurable cancers. *Dtsch Arztebl Int* 2020; 117: 108–15. DOI: 8/arztebl.2020.0108
11. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, et al. Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol.* 2013;31(25):3076-3082. doi:10.1200/JCO.2012.44.4661
12. Paulsen O, Klepstad P, Rosland JH, et al. Efficacy of methylprednisolone on pain, fatigue, and appetite loss in patients with advanced cancer using opioids: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(29):3221-3228. doi:10.1200/JCO.2013.54.3926

13. Cruciani RA, Dvorkin E, Homel P et al. L-carnitine supplementation in patients with advanced cancer and carnitine deficiency: a double-blind, placebo-controlled study. *J Pain Symptom Manage* 2009; 37: 622-631.
14. Barton DL, Liu H, Dakhil SL et al. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind trial, N07C2. *J Natl Cancer Inst* 2013; 105: 1230-1238.
15. Tröger W, Galun D, Reif M et al. Quality of life of patients with advanced pancreatic cancer during treatment with mistletoe: a randomized controlled trial. *Dtsch Arzetbl In* 2014; 111: 493-502.
16. Bennett S, Pigott A, Beller EM, Haines T, Meredith P, Delaney C. Educational interventions for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(11):CD008144. Published 2016 Nov 24. doi:10.1002/14651858.CD008144.pub2
17. Mustian KM, Alfano CM, Heckler C, et al. Comparison of Pharmaceutical, Psychological, and Exercise Treatments for Cancer-Related Fatigue: A Meta-analysis. *JAMA Oncol*. 2017; 1:961-968
18. Puetz TW, Herring MP. Differential effects of exercise on cancer-related fatigue during and following treatment: a meta-analysis. *Am J Prev Med* 2012; 43:1–24.
19. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;15(8):CD007566
20. Shennan C, Payne S, Fenlon D. What is the evidence for the use of mindfulnessbased interventions in cancer care? A review. *Psychooncology* 2011; 20: 681-697.
21. Sprod LK, Fernandez ID, Janelisins MC, et al. Effects of yoga on cancer-related fatigue and global side-effect burden in older cancer survivors. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(1):8-14. doi:10.1016/j.jgo.2014.09.184

**OBRAVNAVA ZAPRTJA IN ZAPORE
ČREVESJAV PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z
RAKOM**

Avtorji:

Nena Golob, Jernej Benedik, Rok Petrič

IZVLEČEK

Zaprtje je odvajanje majhne količine trdega blata, ki ga spremlja mučno napenjanje. Prevalenca zaprtja pri napredovalem raku je med 40 in 90%. Med pogoste vzroke zaprtja sodi zaprtje zaradi opioidnih analgetikov, ki jih uporabljamo za zdravljenje bolečine pri napredovalem raku. Starostniki z napredovalim rakom so posebej ranljiva skupina. Zaprtje je pogost slabo obvladovan simptom pri bolniku z napredovalim rakom. Bolnike zdravimo z nefarmakološkimi in farmakološkimi ukrepi.

Zaprtje je lahko znak zapore črevesa, ki predstavlja urgentno stanje. Zapora zaradi napredovalega raka ponavadi ni akutna — razvija se počasi in lahko ostane nepopolna, kar omogoča dovolj časa za dobro klinično presojo o ustreznem načinu obravnave. Obravnavo prilagodimo vsakemu bolniku posebej. Terapevtski pristopi so različni. Glede na bolnikovo stanje in bolezen se odločamo ali za podporne ukrepe, za konzervativno ali pa za invazivno zdravljenje.

Ključne besede: zaprtje, zapora črevesa, paliativni pristop.

ABSTRACT

Constipation is the slow movement of faeces through the large intestine, resulting in infrequent bowel movements and the passage of dry, hard stools. The incidence of constipation in advanced cancer is between 40 and 90%. A frequent cause of constipation is opioid-induced constipation due to the use of opioid analgesics in the treatment of advanced cancer pain. Elderly people with advanced cancer are a particularly vulnerable group. In patients with advanced cancer, constipation is a frequent symptom. Patients are treated with non-pharmacological and pharmacological measures.

Constipation can be sign of bowel obstruction. Bowel obstruction is a medical emergency. In advanced cancer is usually not an acute event — obstruction develops slowly and may remain incomplete, so there is enough time to make a good clinical judgment about the eligibility of one treatment over another! Patients need an individual approach. Therapeutic approaches are different. Based on performance status and advanced disease itself patients are cured either with supportive care, conservative or invasive treatments.

Key words: constipation, bowel obstruction, palliative approach

UVOD

Zaprtje je pogosta težava bolnikov z napredovalim rakom in pogosto podcenjen razlog morbiditete ter stiske (1, 2). Je eden od simptomov napredovale rakave bolezni, ki pomembno vpliva na kakovost življenja (1). Ljudje zaprtje zaznavajo individualno, zato je obravnava zaprtja pogosto zapletena (2). Izziv v obravnavi zaprtja predstavlja tudi raba opioidnih analgetikov v zdravljenju bolečine pri napredovalem raku (1, 2). Zaprtje je lahko znak zapore črevesa. Tesno je povezano tudi s psihosocialnimi okoliščinami, zato je individualni pristop ključen. Posebno poglobljene obravnave simptoma zaprtja so potrebni starostniki z napredovalim rakom (1, 3).

Priporočilo 1: Obravnava zaprtja mora biti multidisciplinarno in individualno zastavljena.

ZAPRTJE

Definicija

Zaprtje je odvajanje majhne količine trdega blata, ki ga spremlja mučno napenjanje. Predvsem je pomembna sprememba v normalnem odvajanju posameznika! Za hitro oceno prisotnosti zaprtja uporabimo pravilo 3 – normalno je odvajanje blata od 3-krat dnevno do 3-krat tedensko. Zaradi različnega terapevtskega pristopa je zelo pomembno prepoznati zaprtje zaradi opioidov in ga ločiti od drugih vrst zaprtja. Pri bolniku z rakom je težko ločiti med zaprtjem v zvezi z boleznijo in zaprtjem zaradi vnetne črevesne bolezni (1–6). V Tabeli 1 so prikazana merila za postavitev diagnoze zaprtja in posebnosti pri diagnozi zaprtja zaradi opioidov (1, 2).

Tabela 1. Roma IV merila za zaprtje in zaprtje zaradi opioidov (1, 2).

Roma IV merila za zaprtje	Roma IV merila za zaprtje zaradi opioidov
<p>1. Prisotnost 2 ali več simptomov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • napenjanje pri vsaj ¼ odvajanj, • odvajanje trdega blata pri vsaj ¼ odvajanj, • nepopolno odvajanje pri vsaj ¼ odvajanj, • občutek zapore ali ovire pri vsaj ¼ odvajanj, • manualni manevri pri vsaj ¼ odvajanj (npr. digitalna evakuacija, podpora medeničnega dna), • ≤3 odvajanja na teden. <p>2. Normalno blato je redko prisotno brez uporabe odvajal.</p> <p>3. Nezadostni kriteriji za sindrom razdražljivega črevesa.</p> <p>V obdobju zadnjih 3 mesecev, s pričetkom najmanj 6 mesecev prej.</p>	<p>1. Novo nastalo ali hujše zaprtje ob uvedbi/spremembi/zvišanemu odmerku opioidne terapije, kjer sta prisotna 2 ali več simptomov:</p> <ul style="list-style-type: none"> • napenjanje pri vsaj ¼ odvajanj, • odvajanje trdega blata pri vsaj ¼ odvajanj, • nepopolno odvajanje pri vsaj ¼ odvajanj, • občutek zapore ali ovire pri vsaj ¼ odvajanj, • manualni manevri pri vsaj ¼ odvajanj (npr. digitalna evakuacija, podpora medeničnega dna), • ≤3 odvajanja na teden. <p>2. Normalno blato je redko prisotno brez uporabe odvajal.</p>

Prevalenca zaprtja pri napredovalem raku je med 40 in 90 %. Posebno ranljiva skupina bolnikov so starostniki z rakom, kjer je prevalenca zaprtja še višja. Zaprtje zaradi opioidov je najpogostejši neželeni učinek analgezije z opioidi. Prevalenca je med 40 in 60 % in je odvisna od vrste in odmerka opioida (1, 2).

Simptomi zaprtja so: slabost, napenjanje, vetrovi, bolečina v trebuhu, napihnjenost, občutek nepopolne izpraznitve, fekalna impakcija in driska zaradi prelivanja (paradokсна driska, »*overflow*« inkontinenca). Fekalna impakcija je sprijeta kepa trdega, posušenega blata v kolonu, rektumu ali rektalni ampuli, ki maši izhod. Blato pred zaporo se zaradi delovanja bakterij utekočini in steče mimo fekalnega zamaška, to imenujemo driska zaradi prelivanja.

Znaki zaprtja so: tipljive, neboleče, pomične mase v poteku črevesa, skibala nad višino rektuma in rektalne ampule, prazen rektum in rektalna ampula. Najpogostejši zapleti zaprtja so: zapora in perforacija črevesa, prolaps rektuma, hemeroidi, krvavitev iz rektuma, okužba sečil in retenca urina.

Vzroki za zaprtje so:

- zdravila (opioidni analgetiki, kemoterapevtiki – vinka alkaloidi, antacidi, antiholinergiki, antiemetiki, nevroleptiki, diuretiki, 5-HT3 antagonisti, preparati z železom, antidepresivi),
- presnovne motnje (dehidracija, hiperkalcemija, hipokaliemija, uremija),
- živčno-mišične bolezni (nevropatija, miopatija),
- strukturne nepravilnosti (tumor v trebuhu ali medenici, obsevanje),
- bolečina,
- depresija,
- nizka vsebnost vlaknin v prehrani,
- anoreksija,
- pomanjkanje zasebnosti pri odvajanju,
- starost,
- nepokretnost,
- nezadostna telesna aktivnost, itd. (1, 2, 4–6).

Mehanizem zaprtja: Debelo črevo opravlja dve osnovni funkciji, in sicer absorpcijo vode, elektrolitov in maščobnih kislin (in sekrecijo nekaterih kovin) in transport črevesne vsebine s pomočjo treh vrst kontrakcij: segmentnih, peristaltičnih in velikih peristaltičnih valov. Aktivni absorpciji natrija sledi osmozno vezana voda. Skupaj z natrijem se resorbira tudi klor, ob tem pa se izloča bikarbonat. Bikarbonat v črevesu reagira s kislinami, ki nastanejo ob razgradnji hrane. Na absorptivno sposobnost vplivajo tudi segmentne kontrakcije, ki omogočajo mešanje črevesne vsebine in stik vsebine s sluznico. Segmentne kontrakcije so posledica krčenja tenij, sproži pa jih nateg stene hauster, ko pripotuje blato. Transport črevesne vsebine omogoča propulzivna peristaltika. Če je v danki blato, povzroči ta val njegovo izpraznitev. Velike peristaltične valove sproži gastrokolični refleks. Zaprtje je motnja v omenjenih mehanizmih (6).

Starostniki z napredovalim rakom so bolj podvrženi zaprtju, predvsem zaradi degenerativnih procesov v enteričnem živčnem pletežu, na račun velikega števila predpisanih zdravil, slabše pokretnosti in dehidracije. Zaprtje zaradi opioidov nastane, ker opioidni analgetiki zasedejo mesta na mu-receptorjih v gastrointestinalnem traktu, kar se odraža v upočasneni peristaltiki, povečani resorpciji vode in zvišanem tonusu sfinktrov (1, 2).

Priporočilo 2: Pri obravnavi zaprtja je predvsem pomembna sprememba v normalnem odvajanju posameznika! Za hitro oceno prisotnosti zaprtja uporabimo pravilo 3.

Priporočilo 3: Med pogoste vzroke zaprtja sodi zaprtje zaradi opioidnih analgetikov, ki jih uporabljamo za zdravljenje bolečine pri napredovalem raku. Starostniki z napredovalim rakom so še posebej nagnjeni k zaprtju.

Obravnava

Zaprtje ocenimo na podlagi anamneze, kliničnega pregleda, laboratorijske in slikovne diagnostike (1, 2).

Anamneza

Pri obravnavi zaprtja pri bolnikih z rakom je priporočljivo upoštevati nekaj ključnih vprašanj, in sicer:

- kaj je za posameznika normalen način odvajanja (količina, konsistenca, barva, čas odvajanja) in kaj je sedaj drugače,
- katera zdravila bolnik jemlje,
- kako je bolnik poučen o vplivu svoje bolezni in vplivu vrste zdravljenja na prebavni sistem,
- kakšen je bolnikov prehranski režim,
- kakšne so bolnikove gibalne zmožnosti in navade.

Ta vprašanja so lahko bolniku tudi v pomoč pri pisanju dnevnika, kjer beleži odvajanja (7).

Pri anamnezi moramo bolnika ciljano povprašati po:

- pogostosti odvajanja,
- zadnjem odvajanju,
- napenjanju,
- konsistenci blata → Bristolska lestvica odvajanja (Tabela 2),
- pojavljanju krvi na blatu,
- občutku nepopolnega izpraznjenja,
- občutku ovire ali zapore ob odvajanju,
- pozivu na odvajanje,

- uporabi odvajal,
- uporabi drugih alternativnih sredstev za odvajanje,
- spremembi v odvajanju po uvedbi opioidnih analgetikov (1, 2).

Zelo pomemben je podatek o konsistenci blata. Pri opredelitvi konsistence blata si pomagamo z Bristolso lestvico odvajanja (Tabela 2), ki je uporabna tudi za oceno časa trajanja pasaže blata, pri ponovni oceni stanja po nekem ukrepu in pa pri diagnozi vnetne črevesne bolezni (5).

Tabela 2. Bristolso lestvico odvajanja (5).

B1	Blato je v obliki bobkov, ločenih trdih bunkic, podobnih oreščkom.
B2	Blato je na videz podobno klobasi, ampak je grudasto.
B3	Normalno blato se izloči v obliki klobase, vendar z razpokami na površini.
B4	Normalno blato je gladko in mehko, v obliki klobase ali banane.
B5	Blato oblikuje mehke kepe z jasnimi robovi.
B6	Blato vsebuje puhaste koščke z raztrganimi robovi.
B7	Blato je večinoma tekoče, brez trdih kosov.

Zelo pomemben vzrok zaprtja so tudi psihosocialne okoliščine v katerih bolnik živi. Tudi te je potrebno natančno preveriti. Bolnika povprašamo o okolju, kjer živi – o možnosti zadostne zasebnosti pri odvajanju, o legi telesa, ko odvaja in o uporabi medicinsko-tehničnih pripomočkov (1, 2).

Priporočilo 4: Zelo pomemben je podatek o konsistenci blata. Pri opredelitvi konsistence blata si pomagamo z Bristolso lestvico odvajanja.

Klinični pregled

H kliničnemu pregledu sodi pregled vseh organskih sistemov, osredotočimo pa se predvsem na področje trebuha (Tabela 3). K pregledu sodita tudi perianalna inspekcija in digitorektalni pregled. Z digitorektalni pregledom postavimo diagnozo impakcije rektuma. V primeru impakcije proksimalnega kolona digitorektalni pregled ni diagnostičen (1, 4).

Tabela 3. Specialni klinični pregled (1).

SPECIALNI KLINIČNI PREGLED	
Pregled trebuha:	<ul style="list-style-type: none"> • napetost in občutljivost trebuh, • tipne abdominalne mase, • povečana jetra, • peristaltika,
Perinealna inspekcija:	<ul style="list-style-type: none"> • razpoke po koži, • fisure, • prolaps, • perianalne ulceracije.
Digitorektalni pregled:	<ul style="list-style-type: none"> • notranji hemeroidi, • tonus sfinktra, • občutljivost, • zapora, stenoza, • impakcija blata, • prazna dank, • tumorska masa, • kri.

Laboratorijska in slikovna diagnostika

Na podlagi izsledkov anamneze in kliničnega pregleda se odločamo o nadaljnjih laboratorijskih preiskavah in slikovni diagnostiki (Tabela 4). Laboratorijsko kontrolo krvi ne opravljamo rutinsko, temveč ob kliničnem sumu na hiperkalcemijo, hipotirozo ali druge resne (in reverzibilne) vzroke zaprtja. Radiološke preiskave vključujejo rentgensko slikanje trebuha (stoje in na levem boku) za oceno zaprtja in prisotnosti črevesne zapore, za natančnejšo oceno napravimo računalniško tomografijo (CT) trebuha (1).

Tabela 4. Laboratorijska in slikovna diagnostika (1).

LABORATORIJSKI IZVIDI – rutinska uporaba ni primerna
<ul style="list-style-type: none"> • Korigirani kalcij → sum na hiperkalcemijo • TSH, T3, T4 → sum na hipotirozo • Ob kliničnem sumu, spremembi v posameznikovi navadi in prisotnosti krvi na blatu → dodatne preiskave
DIAGNOSTIKA
<ul style="list-style-type: none"> • Nativni rtg trebuha (stoje in na levem boku) in/ali CT – za izključitev zapore črevesa in določitev obremenitve črevesa z blatom.

Priporočilo 5: Zaprtje in črevesno zaporo potrdimo z rentgenskim slikanjem trebuha, natančneje pa s CT – jem.

Zdravljenje zaprtja

Razreševanje zaprtja večinoma pomeni kombinacijo nefarmakoloških in farmakoloških ukrepov (1, 2, 4, 8–12).

Nefarmakološki ukrepi

Med nefarmakološke ukrepe sodi uživanje zadostne količine tekočin in prehrana, ki je pri bolniku z rakom prilagojena bolnikovim spremembam v presnovi in zmožnostim prehranjevanja. Priporočila za prehrano bolnikov z rakom se razlikujejo od priporočil zdrave varovalne prehrane.

Bolnikom svetujemo uživanje hrane bogate z energijo, beljakovinami, ogljikovimi hidrati in kakovostnimi maščobami.

Pripravo jedi in izbor živil je treba prilagoditi bolnikovemu splošnemu stanju in bolnikovim zmožnostim, da hrano zaužije. Če ne zmore zaužiti večjih količin hrane, je smiselno posegati po energijsko bogatejši hrani. Hrana naj bo pripravljena iz kvalitetnih živil, da bo tudi v manjši količini hrane zadostna vsebnost mikrohranil (13).

Bolnika spodbujamo k telesni aktivnosti v mejah njegove telesne zmogljivosti, tudi pri slabše pokretnih in nepokretnih bolnikih spodbujamo krepitev trebušnih mišic (7).

Bolnikom je potrebno zagotoviti udobje, zasebnost in ustrezen čas za izvajanje defekacije. Prav tako je potreben pravilen položaj telesa pri odvajanju (na stranišču sedimo nagnjeni naprej, z ukrivljenimi koleno, ki so višji od bokov (stojalo za noge)) (1, 2, 4).

Priporočilo 6: Med nefarmakološke ukrepe sodi uživanje zadostne količine tekočin in hrane, telesna aktivnost, udobje, zasebnost in ustrezen položaj telesa pri odvajanju.

Farmakološki ukrepi

Odvajala

Med farmakološkimi ukrepi imamo na voljo različna odvajala – volumska, osmotska in stimulantna (kontaktne) odvajala, mehčalce blata, specifična zdravila, antagoniste opioidnih

receptorjev, prokinetike, svečke in klizme (1, 4). Razdelitev in predstavniki posameznih skupin odvajal so prikazani v Tabeli 5.

Tabela 5. Značilnosti odvajal (1, 4, 14).

Vrsta odvajala		Mehanizem delovanja/učinkovina	Uporaba
Oralna	Volumska	Agensi, ki zvečajo volumen črevesne vsebine (celuloza, agar, otrobi, mucilagena semena, tropska semena – Mucofalk®)	Odsvetovani pri bolniku z napredovalim rakom in starostnikih!
	Osmotska	Soli, ki zvečajo volumen črevesne vsebine (topni fosfati, tartrati); natrijev, kalijev ali magnezijev sulfat, laktuloza – Laceton®, Prorektal®, Portalak®, polietilen glikol	Deluje po 2–3 dneh. Sladek okus – lahko povzroči slabost, napihnjenost in krče. Peroralna uporaba: 15–45 ml (1–3 velike žlice). Dodatno je potrebno zaužiti veliko vode.
	Stimulantna (kontaktna)	Antrakinonske droge (sena, dantron, cascara) – Verolax senna®, Bekunis®, derivati fenilmetana (fenolftalein, bisakodil – Novolax®, Dulcolax®, natrijev pikosulfat, oksifenizatin)	Peroralna uporaba: 1–2 tbl. zvečer pred spanjem Rektalna uporaba: Dulcolax® supp. 1 supp./dan
	Prokinetiki	Stimulirajo peristaltiko – metoklopramid, tametil	
Rektalno	Mehčalci blata	Dioktil-natrijev-sulfosukcinat, tekoči parafin Zmehčajo blato v zadnjem delu debelega črevesja.	Odsvetovani pri bolniku z napredovalim rakom in starostnikih!
Subkutano	Druga zdravila (specifično zdravljenje)	lubiproston – selektivni agonist tipa klorovih kanalčkov, linaklotid – peptid, agonist gvanilatciklaze C. S svojo vezavo sprostita v lumen črevesa klorove ione, ki zmehčajo stolico, povečajo motiliteto in spodbujajo velike peristaltične valove. Za časa priprave priporočil lubiprostona in linaklotida v Sloveniji še nista bila registrirana.	Poveča pogostost odvajanj. Hitro delovanje (90 min od aplikacije). Intravenska aplikacija: 8 mg (0,4 ml raztopine) – za bolnike, ki tehtajo 38–61 kg, 12 mg (0,6 ml raztopine) – za bolnike, ki tehtajo 62–114 kg. Možna je vsakodnevna aplikacija.
	Antagonisti opioidnih receptorjev	Metilnaltreksonijev bromid (iv/sc) – Relistor®, naloksegol – Movetig® (po) Povečajo število velikih peristaltičnih valov.	Peroralna uporaba: priporočeni odmerek je 25 mg enkrat na dan. Odmerek 12,5 mg se priporoča pri znani zmerni ali hudi okvari ledvic in ob pojavu neželenih učinkov (trebušni krči).

Volumska odvajala z vezavo vode v črevesu nabreknejo in na ta način spodbudijo peristaltiko, obenem pa tudi mehčajo stolico. Volumska odvajala je potrebno zaužiti z zadostno količino tekočine in tudi kasneje skrbeti za ustrezno hidracijo. Učinek je pričakovati v nekaj dneh po zaužitju (4, 7). Volumska odvajala niso priporočljiva za preprečevanje zaprtja zaradi opioidov (1). Osmotska odvajala zahtevajo zaužitje vsaj 1 l tekočine dnevno, učinek nastopi v 48 urah. Kontaktna odvajala stimulirajo črevesno peristaltiko z direktnim delovanjem na črevo, učinkujejo v 8–12 ur po zaužitju (4, 7). Pri obravnavi zaprtja pri starostniku z rakom odsvetujemo zdravljenje z volumskimi odvajali in mehčalci blata (1).

Zdravilo prvega izbora za zaprtje je kombinacija peroralnih odvajal. Pogosto je zaprtje namreč multifaktorialno povzročeno, zato ima lahko uvedba/dodatek osmotskega/stimulantnega (kontaktnega) odvajala dober učinek že pri nižjih odmerkih kot ga ima vsako zdravilo samo zase. Kontaktna odvajala kombiniramo lahko z osmotskimi odvajali (sirup z laktulozo – Portalak®, Prorektal®, Lactecon®, 10 – 15 ml dnevno), ki zadržujejo vodo v črevesju in mehčajo stolico.

Bolnikom z zaprtjem svetujemo redno jemanje kombinacije odvajal, v odmerku, ki zagotavlja redno odvajanje mehkega oblikovanega blata vsak dan ali vsak drugi dan. Kontaktna odvajala (bisakodil – Dulcolax® tbl, Novolax® tbl; preparati sene – Verolax® tbl; odvajalni čaj; 1–2 tbl. pred spanjem ali 2 dcl odvajalnega čaja čez dan) kombiniramo z osmotskimi odvajali (sirup z laktulozo – Portalak®, Prorektal®, Lactecon®, 10 – 15 ml dnevno). Bolnikom, ki prejemajo opioidne analgetike, je potrebno rutinsko predpisati odvajala. Pri dalj časa trajajočem zaprtju je potrebna kombinacija odvajal "zgoraj – spodaj" (oralno – rektalno). Poleg kombinacije peroralnih odvajal uporabimo še svečke ali klistir. Pri zaprtje zaradi opioidov uporabimo svečke s kontaktnim odvajalom (Dulcolax®, Novolax®) (1, 2, 4, 7).

Pri starostnikih, krhkih bolnikih, nepokretnih bolnikih zaprtje preprečujemo s kombinacijo odvajal "zgoraj – spodaj", in sicer kontaktna odvajala kombiniramo s sočasno aplikacijo svečke s kontaktnim odvajalom (bisakodil – Dulcolax supp®) ali klistirja.

Pri bolnikih, kjer bi zaprtje lahko povzročilo hude težave (poslabšanje splošnega stanja, nastanek delne ali popolne zapore črevesa) in kjer odvajala v običajnem odmerku lahko povzročijo neželene učinke (krči, bruhanje), lahko za zdravljenje bolečine uvedemo kombinacijo oksikodon/nalokson (Targinact®), ki dokazano povzroča manj zaprtje zaradi opioidov. Targinact® lahko predpišemo bolnikom s hudo bolečino, ki jo je mogoče nadzorovati samo z opioidnimi analgetiki. Dodan opioidni antagonist nalokson preprečuje zaprtje zaradi opioidov (15).

Trenutno nimamo zadovoljivih podatkov, ki bi podpirali uvedbo antagonistov periferno delujočih mu-opioidnih receptorjev (Relistor®, Movetig®) kot zdravilo prvega izbora za zaprtje zaradi opioidov. Antagonisti periferno delujočih mu-opioidnih receptorjev so terapija drugega reda le za bolnike v paliativni oskrbi, ki imajo trdovratno zaprtje zaradi opioidov kljub ustreznemu zdravljenju z odvajali (14).

Svečke in klizme

Svečke in klizme povečajo vsebnost vode v distalnem delu črevesa in pospešijo peristaltiko. Klizme navadno uporabljamo v kombinaciji s peroralno terapijo, če le-ta ne zadostuje ali pa zaprtje traja dalj časa. V lekarnah so prosto dostopne klizme manjših volumnov. Možni zapleti ob aplikaciji klizme so: perforacija črevesa, poškodbe sluznice in bakteriemija; previdnost je potrebna še pri bolnikih na terapevtski ali profilaktični antikoagulacijski terapiji. Absolutne kontraindikacije za klizmo so: nevtropenija in trombocitpenija, nedavna analna in rektalna poškodba, kolitis, vnetje in okužba v trebuhu, toksični megakolon, ne-diagnosticirana bolečina v trebuhu, nedavno obsevanje trebuha (1).

Fekalno impakcijo v rektalni ampuli zdravimo z ročno razdrobitvijo blata, kateri sledi svečka ali klizma (1).

Učinek terapije je potrebno vrednotiti. Pri bolnikih z rezistentnim zaprtjem je možno poskusiti še z drugimi ukrepi (akupunktura, aromatska masaža, neostigmin, itd.), sicer pa je potrebno bolnike napotiti k specialistu gastroenterologu (po premisleku!) (1, 3, 7–11).

Priporočilo 7: Zdravilo prvega izbora za zaprtje je kombinacija oralnih odvajal.

Priporočilo 8: Bolnikom, ki prejemajo opioidne analgetike, je potrebno rutinsko predpisati odvajala. Bolnikom svetujemo redno jemanje kombinacije odvajal.

Priporočilo 9: Pri bolnikih z dalj časa trajajočim zaprtjem uvedemo kombinacijo odvajal "zgoraj – spodaj".

Priporočilo 10: Pri bolnikih, kjer bi zaprtje lahko povzročilo hude težave in kjer odvajala v običajnem odmerku lahko povzročijo neželene učinke, lahko za zdravljenje bolečine uvedemo kombinacijo oksikodon/nalokson (Targinact®).

Priporočilo 11: Antagonisti periferno delujočih mu-opioidnih receptorjev (Relistor®, Movetig®) so terapija drugega reda le za bolnike v paliativni oskrbi, ki imajo trdovratno zaprtje zaradi zdravljenja z opioidi kljub ustreznemu zdravljenju z odvajali.

ZAPORA ČREVESA

Definicija

Ileus je popolna zapora črevesa. Nastane lahko zaradi mehničnega (obstrukcijski ileus) ali ne-mehničnega (paralitični/funkcijski ileus) vzroka. Glede na lokalizacijo govorimo o visokem ali nizkem ileusu. Visoki ileus pomeni zaporo proksimalno v tankem črevesu, nizki pa v spodnjem delu tankega črevesa ali kolonu. Ozko črevo je pogosteje prizadeto kakor debelo črevo (61 % vs 33 %). Zapora črevesa je lahko na enem ali več mestih. O popolni zapori (ileusu) črevesa govorimo, ko po črevesu ne prehajajo ne črevesna vsebina ne vetrovi in je zato ampula rektuma prazna. Pri delni/dinamični/nepopolni zapori črevesa (subileus) je bolnik zaprt, kljub temu pa še vedno uspe odvajati črevesne vetrove in nekaj blata. Najpogosteje se zapora pojavi pri raku jajčnikov (5–42 %) in raku debelega črevesa (4–24 %). Tudi pri napredovalem raku je vzrok zapore lahko benigni. Benigni vzrok je razlog polovice vseh zapor pri raku debelega črevesa, pri raku jajčnikov pa le v 6 % (16–20). V Tabeli 6 so prikazani najpogostejši vzroki ileusa.

Tabela 6. Najpogostejši vzroki zapore črevesja (16).

<p>Obstrukcijski ileus (mehanična zapora):</p> <ul style="list-style-type: none">• zapora svetline zaradi tumorja, mas v mezenteriju ali omentumu, adhezij v trebuhu ali medenici, postradiacijske fibroze, metastaze v steni črevesja.• zapora svetline zaradi neoplastične mase ali anularnega tumorja.• intramuralna zapora svetline zaradi razrasti tumorja v steni črevesa
<p>Paralitični/funkcijski ileus (ne-mehanična zapora):</p> <ul style="list-style-type: none">• razrast tumorja v mezenteriju, mišičju, živčevju (karcinoza),• paraneoplastična nevropatija pri bolnikih z rakom pljuč.• kronična črevesna pseudo-zapora zaradi sladkorne bolezni, operacij v trebuhu, nevroloških bolezni.• paraneoplastična pseudo-zapora.

Mehanizem:

Trije pomembnejši dejavniki vplivajo na zaporo črevesa:

1. akumulacija želodčnih, pankreatičnih in žolčnih izločkov, ki sprožijo nadaljnje izločanje sokov,
2. zmanjšana absorpcija vode in natrija iz črevesne svetline, in

3. povečano izločanje vode in natrija v črevesno svetlino, ko se črevesna stena razširi.

Omenjeni mehanizmi sprožijo zaprti krog slabšanja (sekrecija – distenzija – sekrecija), ki rezultira v motorični aktivnosti črevesa, izgubi tekočin in elektrolitov in posledičnem nastanku gastrointestinalne simptomatike. Zapora črevesa povzroči hipoksijo stene, razrast bakterij in vnetje. Ob hipoksiji stene se poveča vrednost vazoaktivnega intestinalnega peptida (VIP), kar še dodatno vpliva na hipersekrecijo in splanhično vazodilatacijo. V pozni fazi se razvijejo elektrolitske motnje zaradi izgube v črevo, sepsa zaradi razrasta bakterij in multi-organska odpoved (17–20).

Klinična slika: Gastrointestinalni simptomi so posledica sosledja mehanizmov distenzije – sekrecije – motorične aktivnosti v črevesu. Pojavljajo se v različnih kombinacijah in intenzivnosti v odvisnosti od prizadetega predela. Navadno se v poteku bolezni simptomi poslabšajo. Stalna bolečina v trebuhu je posledica tumorske mase, količna bolečina pa nastane zaradi segmentnih aktivnosti črevesa, ki skuša premagati zaporo. Ko je prizadeto debelo črevo je bolečina šibkejša in v globini, pojavlja se v daljših intervalih. Slabost in bruhanje je posledica izločanja želodčnih izločkov, izločkov iz dvanajstnika in tankega ter debelega črevesa (17–20).

Prisotnost in intenziteta simptomov je odvisna od mesta zapore. V kolikor se zapora ne razreši, se simptomi poslabšajo in so ves čas prisotni. Lahko se razvije še kserostomija, zaspanost, dispneja, občutek lakote, itd. Diferencialno diagnostično moramo pomisliti na druge vzroke slabosti in bruhanja, zaprtje, druge vzroke bolečine v trebuhu, metabolne nepravilnosti (hipokalcemija in hipokaliemija), zdravila, na dehidracijo in prehranski status bolnika.

Preiskovalne metode: Diagnozo postavimo na osnovi klinične slike, potrdimo jo s slikovno diagnostiko – nativni rtg trebuha stoje in na levem boku prikaže zračno-tekočinske nivoje in razširjene črevesne vijuge. Uporaba kontrastnega sredstva lahko dodatno poslabša ileus. CT je smiseln v primeru morebitne kirurške intervencije, saj prikaže obseg bolezni (angl. *staging*) v trebuhu (20).

Priporočilo 12: Popolno zaporo črevesa lahko ločimo od delne glede na odvajanje plinov, ki pri popolni zapori ni prisotno.

Zdravljenje

Zapora je redko akuten dogodek. Zapora v črevesu se razvija počasi in lahko ostane nepopolna. Začetni simptomi (količne bolečine, slabost, bruhanje, napetost) so intermitentni. Občasno prehajajo plini in blato. Zapora črevesja je urgentno stanje, vendar pri bolnikih z rakom zapora nastaja počasi, zato je dovolj časa za razmislek o najprimernejšem načinu zdravljenja. Zdravljenje mora biti vedno individualno prilagojeno bolniku.

Obravnava zapore črevesja vključuje splošne podporne ukrepe, konzervativno in invazivno zdravljenje (19, 20).

Priporočilo 13: Zapora črevesja je urgentno stanje, vendar pri bolnikih z rakom zapora nastaja počasi, zato je dovolj časa za razmislek o najprimernejšem načinu zdravljenja. Zdravljenje mora biti vedno prilagojeno posameznemu bolniku.

Priporočilo 14: Obravnava zapore črevesa vključuje splošne podporne ukrepe, konzervativno in invazivno zdravljenje

Splošni podporni ukrepi

Karenca

Bolniku z nepopolno zaporo črevesa lahko svetujemo pitje tekočine po požirkih, najraje vodo, lahko pa tudi bistre juhe.

Bolniku s popolno zaporo svetujemo popolno karencu. Občutek suhih ust blažimo z vlažnimi mehкими penicami/gobicami na palčki, z ledenimi kockami in zmrznjenim sadjem.

Pri bolnikih z napredovalim rakom se zaradi slabše imunske sposobnosti pogosto razvijejo okužbe ustne sluznice. Le-te je potrebno z skrbno nego ustne votline preprečevati oz. ob nastanku zdraviti.

Totalna parenteralna prehrana

Dokazano imajo splošno dobrobit od totalne parenteralne prehrane bolniki, ki imajo počasi rastoče tumorje v gastrointestinalnem traktu, z ohranjeno funkcijo ostalih vitalnih organov. Uvedemo jo pri tistih bolnikih s pričakovanim daljšim preživetjem (več kot 3 mesece), kjer bi stradanje povzročilo poslabšanja stanja in pospešilo smrt. Cilji parenteralne prehrane na domu so vzdrževanje in obnova prehranskega statusa bolnika in izboljšanje kakovosti življenja, kar lahko podaljša preživetje. parenteralne prehrane na domu zahteva (dolgo) hospitalizacijo zaradi vstavitve venskega dostopa, določitve režima prehrane in samega učenja. Potrebno je aktivno sodelovanje bolnika in bližnjih (bolnik si je ne more dajati sam) ter podporne zdravstvene mreže. Parenteralna prehrana je povezana tudi z zapleti (sepsa, vnetje vbodnega mesta, globoka venska tromboza, hiperosmolarni sindrom, itd.)

Uvedbo parenteralne prehrane je potrebno skrbno pretehtati in jo uvesti le v sklopu paliativnega načrta za bolnika. Upoštevati je potrebno: osnovno bolezen in obsežnost le-te, prognozo bolezni, spremljajoča obolenja in želje bolnika ter njegovih bližnjih (17, 20).

Hidracija

Z umetno hidracijo vplivamo na simptome delirija in elektrolitskega neravnovesja, ki so posledica dehidracije. Pred uvedbo umetne hidracije je potrebno skrbno pretehtati prednosti in slabosti. Dokazano je slabost manj izrazita ob parenteralnem prejetju več kot 1000 ml tekočin/dan se pa obenem poveča izločanje želodčnih sokov, sokov iz dvanajstnika in žolča, kar lahko poslabša oba simptoma. Občutek suhih ust in žeje ni odvisen od vnosa tekočine (per os ali parenteralno). Umetno hidracijo lahko apliciramo preko centralnega venskega katetra, perifernega intravenskega kanala ali subkutano (hipodermokliza). Pri slednji moramo vedno uporabiti tekočino, ki vsebuje sol, hitrost infuzije je do 100 ml/uro, dnevna količina pa je do 1500 ml/dan (17, 20).

Nazogastrična sonda

Vstavitev je začasen ukrep pri inoperabilnih bolnikih s težko farmakološko obvladljivimi simptomi slabosti in bruhanja in za zmanjšanje količine izločkov v želodcu in črevesu pred pričetkom farmakološkega zdravljenja. Nazogastrična sonda je zelo neprijetna za bolnika. Možni so tudi zapleti (vnetje nosu in žrela, erozija nosnega hrustanca, zapora drenaže, odstranitev s strani bolnika). Trajna nazogastrična sonda je sprejemljiva rešitev pri bolnikih, kjer ne dosežemo

zadovoljivega učinka s farmakološko terapijo in jim ni moteča ter deloma pri bolnikih, ki niso kandidati za vstavev gastrostome (17, 18, 20).

Konzervativno zdravljenje

Cilj konzervativnega zdravljenja je zmanjšanje sekrecije želodčnih sokov in vnetja in tako lajšanje simptomov slabosti, bruhanja in bolečine.

Indikacija za konzervativno zdravljenje je slabo splošno stanje bolnika, kratko preživetje in inoperabilna zapora črevesa (17, 18, 20).

Farmakološko zdravljenje

Zdravila, ki jih uporabljamo so antiemetiki, antisekretorna zdravila in analgetiki. Mešanica zdravil je individualno pripravljena. Simptome se dnevno preverja. Bruhanje vrednotimo količinsko in po pogostosti. Preverjamo še simptome: slabosti, bolečine v trebuhu, količne bolečine, suhost ust, omotičnost, dispnejo, lakoto, žejo in napetost v trebuhu. Na simptom slabosti in bruhanja vplivamo z antiholinergiki in/ali somatostatinski analogi (zmanjšamo sekrecijo iz gastrointestinalnega trakta) in z antiemetiki. Najpogosteje uporabljamo antiholinergik butilskopolamin. Okreotid je sintetični analog somatostatina, ki inhibira sproščanje gastrointestinalnih hormonov. Je učinkovitejši in deluje hitreje kot butilskopolamin. Med antiemetiki se najpogosteje poslužujemo nevroleptika haloperidola, ki je dopaminski antagonist. Kortikosteroidi so učinkoviti antiemetiki, sicer pa delujejo tudi antiedematozno. Navadno se poslužujemo deksametazona. Bolečino zdravimo z močnimi opiodi.

Oralna aplikacija zdravil je zaradi bruhanja nezanesljiva/nepripravna. Določena zdravila lahko predpišemo po rektalni in sublingvalni poti. Transdermalna pot je uporabna za administracijo analgetikov. V koliko je ohranjena intravenska pot, se lahko za aplikacijo zdravil poslužimo le-te, sicer pa kontinuirana subkutana infuzija omogoča neprekinjeno aplikacijo zdravil z le minimalnim neugodjem (20).

Vstavitev kovinske opornice

Je smiselna pri bolnikih z razsejano boleznijo, velikim operativnim tveganjem in kot premostitveno stanje do časa elektivne operacije. Kontraindikacije so: stenoza na več mestih, karcinoza peritoneja in stenoza spodnje tretjine rektuma. V primeru akutne obstrukcije lahko z

vstavitvijo opornice pridobimo čas in operacijo speljemo elektivno/kurativno z resekcijo črevesa in re-anastomozo. Več avtorjev poroča o zvišanju zadovoljstva in olajšanju simptomov pri bolnikih po vstavitvi opornice zaradi gastro-duodenalne stenoze. Zaradi težke dostopnosti tankega črevesa tako z gastroskopom kakor s kolonoskopom zapore v tankem črevesu večinoma niso razrešljive z vstavitvijo opornice. V primeru stenoze kolona se svetuje vstavev samo-raztegljive opornice, slabost tovrstne opornice pred balonsko-raztegljivo opornico je slabša kontrola morebitne krvavitve iz tumorja. Možni zapleti ob vstavitvi opornice so: perforacija, krvavitev in migracija opornice (premajhna in prekratka opornica) (17, 18, 20).

Kirurško zdravljenje

Cilji operativnega zdravljenja so

- zagotavljanje boljše kvalitete življenja,
- razrešitev zapore črevesa,
- podaljšanje preživetja.

Gastrostoma

Gastrostoma je odprtina skozi trebušno steno v želodec, ki ima lahko:

- hranilno vlogo, v primerih motenj v požiranju ali
- razbremenilno vlogo, v primerih izrazitega simptoma bruhanja ob zapori črevesja.

(je lahko dobra alternativa trajni nazogastrični sondi, saj ventilni mehanizem omogoča bolniku ohranitev per os hranjenja (tekoče hrane v manjših obrokih) in s tem določeno svobodo).

Gastrostomo naredimo med krajšim operativnim posegom v splošni anesteziji ali z gastroskopijo (perkutana endoskopska gastrostoma, PEG) z lokalno anestezijo. Perkutana postavitve gastrostome ne predvideva absolutnih kontraindikacij, relativne so: masivna karcinoza, portalna hipertenzija, ascites, stanje po operaciji v trebuhu, ulkus in koagulopatija (17, 18, 20).

Operativno zdravljenje

Operacija ni rutinski poseg, saj imajo koristi od operacije le maloštevilni bolniki z mehanično obstrukcijo. Perioperativna umrljivost je visoka (9–40 %) in verjetnost zapletov velika (9–90 %). Operacija za razrešitev zapore je učinkovitejša pri kolorektalnemu raku kakor pri raku jajčnikov.

Pri indikaciji za operacijo velja upoštevati splošno dobrobit za bolnika in pa možnost izvedbe operativnega posega. Dobrobit operacije je ocenjena kot 60 dnevno preživetje po operaciji, vendar ta ocena ne predvideva bolnikovega blagostanja in kakovosti življenja, ki sta primarna cilja paliativne oskrbe. Pri odločitvi za operacijo moramo upoštevati: preživetje, čas hospitalizacije, morbiditeto in mortaliteto, verjetnost neuspeha operacije, itd. Bolniki z napredovalim rakom, čigar specifično onkološko zdravljenje je izčrpano, niso kandidati za operacijo, če imajo enega ali več znakov, ki so naštetih v Tabeli 7 (17, 18, 20).

Tabela 7. Kontraindikacije za operativno zdravljenje (17, 18, 20).

Absolutne	<ul style="list-style-type: none"> • z nedavno laparoskopijo dokazano nerazrešljivo anatomsko stanje, • z operacijo dokazana razsejana bolezen v trebušni votlini, • s slikovno diagnostiko s kontrastom dokazana karcinoza (mezenterij, peritonej), • difuzne tipne mase v trebuhu, in • ascites, ki potrebuje drenažo.
Relativne	<ul style="list-style-type: none"> • zasevki izven trebušne votline, ki povzročajo težko obvladljive simptome, • razsejana bolezen izven trebušne votline, ki ne povzroča simptomov, • slaba ocena telesne zmogljivosti, • starost in kaheksija, in • predhodno obsevanje trebuha in medenice.

Paliativna operacija se je izkazala kot uspešna pri bolnikih, ki so: predoperativno izgubili ≤ 9 kg, imeli ascites ≤ 3 l, bili brez tipnih mas v trebuhu in medenici in so imeli unifokalno stenozo.

V nerandomizirani študiji Woolfosna in sod. med bolniki, ki so bili operirani, in bolniki, ki so bili konzervativno zdravljeni, ni bilo razlik v času preživetja po odpustu iz bolnišnice (17, 18, 20).

Obravnava nepopolne zapore črevesa

Nepopolno zaporo črevesa zdravimo s splošnimi podpornimi ukrepi in konzervativno (farmakološko) terapijo. Z zdravili želimo vzpostaviti normalno prebavo – preprečiti fekalno impakcijo, zmanjšati edem in razrešiti zaporo ter omogočiti pasažo plinov in blata. S terapijo vplivamo še na simptome slabosti, bruhanja in bolečine. Terapija je individualno prilagojena. Preko kontinuirane infuzije oz. balonske črpalke bolniki prejemajo antiemetike, antisekretorna

zdravila in analgetike. S prokinetikom metokloporamidom, ki deluje propulzivno na prebavo, želimo sprožiti prehod vsebine črevesa in plinov. Bolniku svetujemo karenci oz. pitje po požirkih.

Obravnava popolne zapore

Popolno zaporo črevesa zdravimo s splošnimi podpornimi ukrepi, konzervativno ali invazivno. Konzervativno zdravimo bolnike v slabem splošnem stanju, s kratkim preživetjem in tiste z neresektabilno zaporo črevesa. Farmakološka mešanica vsebuje antiemetike, antisekretorna zdravila in analgetike. Za razliko od nepopolne zapore, kjer je glavni antiemetik prokinetik metoklopramid, se pri popolni zapori najpogosteje poslužujemo nevroleptika haloperidola, ki je antagonist dopamina. V primeru, da so bolniki v dobrem splošnem stanju, imajo daljše preživetje in operativno razrešljivo / resektabilno zaporo, bolnike zdravimo kirurško.

Priporočilo 15: Zdravljenje tako nepopolne kot popolne zapore zahteva multidisciplinarno obravnavo. Glede na oceno preživetja, splošno stanje bolnika in prognozo bolezni ter želja bolnika in bližnjih se individualno odločamo glede najprimernejšega načina zdravljenja.

Priporočilo 16: Delno zaporo črevesa zdravimo s splošnimi podpornimi ukrepi in konzervativno (farmakološko) terapijo.

Priporočilo 17: Popolno zaporo črevesa zdravimo s splošnimi podpornimi ukrepi. V primeru dobrega splošnega stanja, daljšega preživetja in operabilnega procesa, bolnika operiramo, sicer ga zdravimo s konzervativnimi ukrepi.

Zaključek

Zaprtje je eden od simptomov napredovale rakave bolezni, ki pomembno vpliva na kakovost življenja, in je pogost simptom pri bolniku z napredovalim rakom. Opioidni analgetiki, ki jih uporabljamo za zdravljenje bolečine pri napredovalem raku, so pogost vzrok zaprtja. Starostniki z napredovalim rakom so še posebej nagnjeni k zaprtju. Pri obravnavi zaprtja je predvsem

pomembna sprememba v normalnem odvajanju posameznika! Obravnava bolnika mora biti zato individualna in multidisciplinarna. Terapevtski pristopi so različni. Terapija prvega izbora za zaprtje je kombinacija oralnih odvajal. Bolnikom, ki prejemajo opioidne analgetike, je potrebno rutinsko predpisati odvajala. Pri bolnikih, kjer bi zaprtje lahko povzročilo hude težave in kjer odvajala v običajnem odmerku lahko povzročijo neželene učinke, lahko za zdravljenje bolečine uvedemo kombinacijo oksikodon/nalokson. Antagonisti periferno delujočih mu-opioidnih receptorjev so terapija drugega reda le za bolnike v paliativni oskrbi, ki imajo trdovratno zaprtje zaradi zdravljenja z opioidi kljub ustreznemu zdravljenju z odvajali.

Zaprtje je lahko tudi znak zapore črevesa. Popolno zaporo črevesja ločimo od delne glede na odvajanje plinov, ki pri popolni zapori ni prisotno. Zapora črevesja je urgentno stanje, vendar pri bolnikih z rakom nastaja počasi, zato je dovolj časa za odločitev o najprimernejšem načinu zdravljenja. Odločitev o najustreznejšem načinu zdravljenja je individualna. Obravnava zapore je odvisna od stanja zmogljivosti bolnika, prognoze bolezni in ocene preživetja, pa tudi od želja bolnika in njegovih bližnjih. Obravnava zapore črevesa vključuje splošne podporne ukrepe, konzervativno in invazivno zdravljenje. Zdravljenje tako nepopolne kot popolne zapore zahteva multidisciplinarno obravnavo. Glede na oceno preživetja, splošno stanje bolnika in prognozo bolezni ter želja bolnika in bližnjih se individualno odločamo glede najprimernejšega načina zdravljenja. Delno zaporo črevesa zdravimo s splošnimi podpornimi ukrepi in konzervativno (farmakološko) terapijo. Popolno zaporo črevesa zdravimo s splošnimi podpornimi ukrepi. V primeru dobrega splošnega stanja, daljšega preživetja in operabilnega procesa, bolnika operiramo, sicer ga zdravimo s konzervativnimi ukrepi.

REFERENCE:

1. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpia D, et al. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2018; 29 Suppl 4:iv111-iv125.
2. Davies A, Leach C, Caponero R, et al. MASCC recommendations on the management of constipation in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer*. 2020; 28(1): 23–33.
3. Gervais C, Ducrotté P, Piche T, et al. Constipation and cancer: Current strategies. *Bull Cancer*. 2016; 103(9): 794-804.
4. Markovič S. Zaprtje. In: Kocjančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera Picta d.o.o; 2005. p. 543–7.
5. Štabuc B. Bolezni debelega črevesa. In: Košnik M, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Buča d.o.o; 2018. p. 593–6.
6. Markovič S. Bolezni debelega črevesa. In: Kocjančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera Picta d.o.o; 2005. p. 530–1.
7. Škrbinc B. Zaprtje in driska. *Onkologija* 2009; 1: 47–50.
8. Cancer Care Ontario: Guidelines & advice: Constipation [internet]. Ontario: Ontario Health. 2020 [citirano 2020 Apr 8]. <https://www.cancercareontario.ca/en/symptom-management/3146>
9. Scottish palliative care guidelines: Symptom control [internet]. Scotland: NHS Scotland. 2020 [citirano 2020 Apr 9]. <https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/>
10. Leitlinienprogramm Onkologie: Leitlinie Palliativmedizin [internet]. Berlin: Office des Leitlinienprogrammes Onkologie. 2020 [citirano 2020 Apr 9]. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/LL_Palliativmedizin_2.1_Langversion.pdfhttps://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#supportive
11. National Comprehensive Cancer Network: Palliative Care [internet]. Philadelphia: National Comprehensive Cancer Network. 2020 [citirano 2020 Apr 9]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#supportive
12. Sykes N. Constipation. In: Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford University Press; 2011. p. 833–43.
13. Onkološki Inštitut Ljubljana: Publikacije: Prehrana in rak [internet]. Ljubljana: Onkološki Inštitut Ljubljana. 2020 [citirano 2020 July 7]. https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Prehrana_in_rak_a.pdf
14. Centralna baza zdravil: Moventig [internet]. Ljubljana: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. 2020 [citirano

<http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/FBF8FE1BB0D28D2DC1258119008316DC?openDocument>

15. Zavod za zdravstveno zavarovanje: Recept: Targinact [internet]. Ljubljana: Zavod za zdravstveno zavarovanje. 2020 [citirano 2020 July 7]. [https://www.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/0/feaf7d3377da0e13c1257a2c003406a3/\\$FILE/bilten%20Recept_%C5%A1t.%201_2012_9.%207.%202012.pdf](https://www.zzzs.si/ZZZS/info/egradiva.nsf/0/feaf7d3377da0e13c1257a2c003406a3/$FILE/bilten%20Recept_%C5%A1t.%201_2012_9.%207.%202012.pdf)
16. Markovič S. Bolečina v trebuhu. In: Kocjančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. Interna medicina. Ljubljana: Littera Picta d.o.o; 2005. p. 16–24.
17. Ripamonti C, Bruera E. Palliative management of malignant bowel obstruction. *Int J Gynecol Cancer*. 2002; 12(2):135–43.
18. Ripamonti C, Twycross R, Baines M, et al. Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. *Support Care Cancer*. 2001; 9(4): 223–33.
19. Krouse RS. Malignant bowel obstruction. *J Surg Oncol*. 2019; 120(1):74–77.
20. Ripamonti C, Mercadante S. Pathophysiology and management of malignant bowel obstruction. In: Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford University Press; 2011. p. 850–63.

OBRAVNAVA DRISKE V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM

Avtorji:

Nena Golob, Nežka Hribernik, Andrej Žist

IZVLEČEK

Driska je pogosto odvajanje slabo oblikovanega blata z nujnim pozivom in pogost simptom bolnikov z rakom, saj se pojavlja kot znak bolezni ali kot posledica specifičnega onkološkega zdravljenja – sistemskega zdravljenja z zdravili, zdravljenja z obsevanjem ali operativnega zdravljenja. Drisko v okviru sistemskega zdravljenja z zdravili povzročajo nekateri citostatiki, tarčna zdravila, imunoterapija, hormonska zdravila in tudi nekatera zdravila, ki jih uporabljamo v podpornem zdravljenju raka. Obsevanje raka v trebuhu in medenici je povezano z nastankom akutne driske. Velik odstotek bolnikov, ki so kdaj obsevali medenico, poroča o kronični driski. Driska je lahko posledica resekcije dela prebavnega trakta. Driska je pri bolniku s paliativno boleznijo manj pogost simptom kot zaprtje. Drisko ocenimo na podlagi anamneze in kliničnega pregleda, po presoji se odločamo še za laboratorijske in mikrobiološke izvide ter za slikovno diagnostiko. V koliko smo z anamnezo, kliničnim pregledom in opravljenimi preiskavami ugotovili vzrok driske, bolnika zdravimo specifično. Vselej bolnika podpremo še s podporno–simptomatsko terapijo. Če kljub specifični terapiji nismo učinkoviti ali vzroka driske ne ugotovimo bolnika zdravimo podporno–simptomatsko.

Ključne besede: driska, specifično onkološko zdravljenje, paliativna oskrba, podporno–simptomatsko zdravljenje, specifično zdravljenje.

ABSTRACT

Diarrhoea is the passage of frequent loose stools with urgency and a common symptom of cancer patients as it occurs as a sign of disease or because of specific oncological treatment – systemic drug treatment, radiation treatment or operative treatment. Cytostatics, targeted drugs, immunotherapy, hormonal drugs, as well as some of the drugs used in supportive care cause diarrhoea. Irradiation of the abdomen and pelvis is associated with the onset of acute diarrhoea. A large percentage of patients who had pelvic irradiation report chronic diarrhoea. Diarrhoea may result from resection of part of the digestive tract. In palliative care settings, diarrhoea is less common than constipation. We evaluate diarrhoea based on anamnesis and clinical examination, eventually on laboratory and microbiological findings and imaging. If we have determined the cause of diarrhoea, we treat the patient specifically and with supportive care. If specific therapy is not effective or the cause of the diarrhoea remains unidentified, patients are treated with supportive care.

Key words: diarrhoea, specific oncological treatment, palliative care, supportive care. specific treatment.

UVOD

Driska je pogosto odvajanje slabo oblikovanega blata z nujnim pozivom (1, 2). Sodi med najpogostejše simptome bolezni vseh starostnih skupin (2). Med bolniki s paliativno boleznijo je driska v primerjavi z zaprtjem manj pogosta težava. Driska je pogost simptom bolnikov z rakom, saj se pojavlja kot znak bolezni ali kot posledica specifičnega onkološkega zdravljenja (zdravljenja z zdravili, z obsevanjem ali operativnega zdravljenja) (3, 4). Za obravnavo diareje kot posledice specifičnega onkološkega zdravljenja so na voljo z dokazi podprte domače in mednarodne smernice, ki direktno naslavljajo zdravljenje z protitumorsko terapijo povzročene diareje (1, 5, 6, 7). Poudarek teh priporočil je opredeliti obravnavo diareje zaradi vzrokov, ki niso posledica specifičnega zdravljenja onkološke bolezni.

DEFINICIJA

Driska je pogosto (pogostejše – glede na posameznikove navade) odvajanje slabo oblikovanega blata z nujnim pozivom. Za lažje razumevanje, drisko pogosto opišemo kot 3 ali več odvajanj tekočega blata v 24 urah. Driska je akutna, ko traja manj kot 14 dni, perzistentna, če traja 2–3 tedne in kronična, ko traja 3 ali več tednov. Kronična driska je navadno posledica resnega organskega obolenja (1, 2).

VZROKI

Driska je pri bolniku s paliativno boleznijo manj pogost simptom kot zaprtje (20 %). Lahko je posledica rakastega obolenja (npr. nevroendokrini raki, kolorektalni rak, rak trebušne slinavke,...) ali onkološkega zdravljenja (sistemska terapija, obsevanje, operacije). Najpogosteje je driska posledica nepravilnega jemanja odvajal in drugih podpornih zdravil (antacidi, antibiotiki, nesteroidni antirevmatiki, inhibitorjev protonske črpalke, preparatov z železom, enteralna prehrana), fekalne impakcije in zapore črevesa (prelivna/paradokсна/»over-flow« driska), malabsorbcije (zaradi tumorja ali operacije), pridruženih bolezni (sladkorne bolezni, hipertiroidizma, sindroma razdražljivega črevesa, vnetne črevesne bolezni, okužbe prebavil) in diete (vlaknine, sadje, začimbe, alkohol). Driska je pogosto zaplet operacij in anatomskih stanj

zaradi napredovalega raka. Tudi prehranjevanje preko sonde (nazogastrične, gastrostome, jejunostome) v določenih pogojih povzroča drisko. Na nastanek driske vpliva formula (osmolalnost) enteralne prehrane, hitrost hranjenja in neustrezno rokovanje – higiena (3, 4). Driska s *Clostridioides difficile* nastane, ko se bakterije zaradi sprememb, ki nastanejo v normalni črevesni flori, prekomerno razrastejo in tvorijo toksin, ki povzroča vodeno drisko (2). Dejavniki, ki vplivajo na nastanek sprememb v črevesni so: pogoste klizme, dolgotrajna nazogastrična sonda, operacije na prebavilih, prejemanje antibiotikov (penicilini (ampicilin), klindamicin in cefalosporini) in kemoterapija (3, 4).

Tabela 1. Pogosti vzroki driske v paliativni oskrbi (3, 4).

<p>Zdravila</p> <ul style="list-style-type: none"> • Odvajala • Antibiotiki • Antacidi • Antiretrovirusna zdravila • Tiroksin • Metformin • Holinergiki • Nesteroidni antirevmatiki • Holinesterazni inhibitorji • Metoklopramid • Kemoterapija (citostatiki, tarčna terapija, imunoterapija) • Preparati železa <p>Obsevanje</p> <p>Zavrnitev presadka (GVHD)</p> <p>Obstrukcija</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maligna • Fekalna impaktacija 	<p>Obsevanje</p> <p>Malabsorpcija</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrektomija • Resekcij ileuma • Kolektomija <p>Tumorji</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kolorektalni rak • Rak trebušne slinavke • Nevroendokrini raki <p>Pridružena obolenja</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sladkorna bolezen • Hipertiroidizem • Kronična vnetna črevesna bolezen • Gastrointestinalne okužbe <p>Dieta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otrobi • Sadje • Začimbe • Alkohol
--	---

MEHANIZEM

Glede na mehanizem nastanka razvrščamo drisko v 4 skupine: osmozno, sekretorno, eksudativno in motilitetno drisko. Osmozna driska nastane takrat, ko zaradi hiperosmolarne črevesne vsebine tekočina pasivno prestopa skozi sluznico črevesa v njegovo svetlino in tako vzpostavi ponovno osmolarno ravnotežje s telesnimi tekočinami. Hiperosmolarno črevesno vsebino lahko povzročijo spojine, ki se nepopolno ali se sploh ne absorbirajo – sladkorji, sladkorni alkoholi in nekateri ioni. Posledici sta izguba velike količine vode in nastanek hipernatrične dehidracije. Značilna primera sta driska zaradi malabsorbcije sladkorjev in driska zaradi osmotskih odvajal. Sekretorna driska je posledica prekomerne sekrecije anionov, ki jim pasivno sledi natrij. Nabiranje NaCl v svetlini črevesa vzpostavi osmotski gradient, ki povzroči difuzijo vode iz telesnih tekočin. Posledica je izguba velike količine elektrolitov in vode v stolici in nastanek dehidracije in metabolične acidoze. Primer sekretorne driske je kolera. Eksudativna driska je posledica morfološko vidne sluznične okvare, ki povzroči izgubo vode in elektrolitov, sluzi, beljakovin, eritrocitov in levkocitov preko poškodovane sluznice. Eksudativna driska je posledica okužbe ali kroničnega vnetja. Motilitetna driska je posledica spremembe motilitete črevesa in hitrega tranzita hranil, ko ni dovolj časa za absorpcijo. Pri hipomotiliteti pride do bakterijske razrasti in malabsorbcije. Motilitetna driska nastane lahko zaradi bolezni (hipertroidizem, sladkorna bolezen, nevromišične bolezni) ali zdravil. V Tabeli 2 so prikazane vrste driske glede na mehanizem nastanka in najpogostejši vzroki driske pri bolniku s paliativno boleznijo (2).

Tabela 2. Driske glede na mehanizem nastanka in najpogostejše vzroke nastanka pri bolniku s paliativno boleznijo (2).

Motilitetna driska <ul style="list-style-type: none">• Hipertiroza• Diabetična avtonomna nevropatija• Vnetna črevesna bolezen• Driska zaradi vagotomije
Sekretorna driska <ul style="list-style-type: none">• Akutna:<ul style="list-style-type: none">○ Infekcijska (virusi, neinvazivne bakterije – <i>E. coli</i>, protozoji)• Kronična:<ul style="list-style-type: none">○ Infekcijska (HIV)○ Vnetna črevesna bolezen (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen, mikroskopski kolitis)

<ul style="list-style-type: none"> ○ Nevroendokrini tumorji (karcinoidni sindrom, VIP-om, gastrinom) ○ Stanje po odstranitvi žolčnika ○ Zdravila
<p>Eksudativna driska</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Akutna: <ul style="list-style-type: none"> ○ Infekcijska: invazivne bakterije (Šigele) ○ Toksini (<i>Clostridioides difficile</i> driska) ● Kronična: <ul style="list-style-type: none"> ○ Infekcijska ○ Vnetna črevesna bolezen (ulcerozni kolitis, Crohnova bolezen) ○ Kemoterapija ○ Obsevanje ○ Zavrinitvena reakcija proti presadku
<p>Osmotska driska:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Insuficienca nadledvične žleze ● Celiakija ● Laktozna intoleranca ● Razrast bakterij v tankem črevesu ● Nepopolno absorbirane snovi: sladkorji (laktuloza, manitol, sorbitol)

OBRAVNAVA

Drisko ocenimo na podlagi anamneze in kliničnega pregleda, po presoji se odločamo še za laboratorijske in mikrobiološke izvide ter za slikovno diagnostiko (1, 2, 6–11).

Z anamnezo povprašamo po sedANJI težavi in onkološki bolezni, po pridruženih boleznih, otroških boleznih, boleznih v družini, socialni anamnezi, zdravilih (kemoterapija, antibiotiki, odvajala), alternativnih sredstvih zdravljenja (prehranski dodatki), potovanjih in stikih, seksualni anamnezi (HIV) in alergijah.

Pri bolniku z drisko je ob jemanju sedanje anamneze potrebno pridobiti podatek o značilnostih driske (trajanje, pogostost odvajanja, prostornina, konsistenca, prisotnost primesi maščobe, vonj, nočno odvajanje, prisotnost sluzi ali krvi).

- Odvajanje velikih količin popolnoma utekočinjenega blata navadno izvira iz tankega črevesa, bolj formirano blato se navadno tvori v debelemu črevesu.
- Mastno, smrdeče in v vodi v školjki lebdeče blato je lahko znak malabsorbcije maščob.
- Osmozna driska se pojavi po uživanju hrane, med postom je ni.

- Nočno odvajanje je navadno posledica sekretorne driske.
- Primesi krvi so pogosto posledica vnetnega dogajanja v črevesu.
- Izmenjujoče zaprtje in driska lahko nakazujeta na fekalno impaktacijo ali zaporo črevesa.

Zelo pomembna je še poizvedba o spremljajočih znakih bolezni kot so slabost, bruhanje, vročina, mrzlica, bolečine/krči v trebuhu in splošna oslabeledost (1, 6, 7).

Opraviti je potrebno natančen klinični pregled. S kliničnim pregledom moramo izključiti življenje ogrožajoča stanja – dehidracijo, krvavitev, fekalno impaktacijo in zaporo črevesa. Pozorni smo predvsem na povišano telesno temperaturo in znake dehidracije. Pri palpaciji trebuha ugotavljamo tipne mase in bolečino v trebuhu. Z avskultacijo ocenjujemo peristaltiko. K pregledu sodita tudi perianalna inspekcija in digitorektalni pregled. Z digitorektalnim pregledom postavimo diagnozo impaktacije rektalne ampule in ugotavljamo prisotnost krvi (3, 4, 6, 7).

Nadaljnje diagnostične preiskave, ko ocenimo da gre za akutno drisko, večinoma niso potrebne. Zanje se odločimo, ko z anamnezo pridobimo podatek o nedavni hospitalizaciji in zdravljenju z antibiotiki in s kliničnim pregledom ugotovimo znake prizadetosti – povišano telesno temperaturo, dehidracijo, prisotnost krvi/sluzi na blatu, bolečino v trebuhu (2).

V laboratorijskih izvidih lahko pregledamo kompletno in diferencialno krvno sliko ter plinsko analiza krvi, vrednosti osnovnih elektrolitov, sečnine, kreatinina, koagulacijskih testov, C-reaktivnega proteina, prokalcitonina, TSH in ACTH.

- Povišane vrednosti bele krvne slike so lahko znak okužbe, eozinofilija pa lahko znak parazitarne okužbe.

Odvzamemo blato za mikrobiološki pregled blata, pregled blata na kri/maščobe.

- V primeru akutne driske, brez znakov prizadetosti, je kultura blata pogosto negativna, kar nakazuje da je okužba samo-omejujoča.
- V primeru, da je driska huda in je bolnik prizadet, uspemo izolirati bakterije v 87 %.
- Ob anamnezi uporabe antibiotikov (betalaktamski antibiotiki, kinoloni, cefalosporini) in klinični prizadetosti se odločimo za encimsko-imunski test/PCR za izključitev *Clostridioides difficile* driske.
- Steatoreja je lahko znak malabsorbcije maščob.

Ob febrilni nevtropeniji se odločimo še za odvzem hemokultur in drugih kultur (kateter) (1, 6, 7).

Z nadaljnjo diagnostiko ob klinični prizadetosti izključujemo stanja, ki zmanjšujejo kvaliteto življenja in/ali izrazito skrajšujejo predvideno preživetje. Z nativnim rtg trebuha ocenjujemo zračno-tekočinske nivoje in razširjene črevesne vijuge in izključujemo zaporo črevesa. Ultrazvok trebuha in računalniška tomografija služita poglobljenemu pregledu trebuha. Endoskopske preiskave opravljamo redko, navadno ob pogostih ponovitvah driske in sumu na pridruženo vnetno črevesno bolezen (1).

ZDRAVLJENJE

V koliko smo z anamnezo, kliničnim pregledom in opravljenimi preiskavami ugotovili vzrok driske, bolnika zdravimo usmerjeno. Če vzroka driske ne ugotovimo, zdravimo podporno-simptomatsko. Pri bolnikih na paliativnem zdravljenju so driske običajno blage do zmerne (<7 odvajanj blata dnevno kot običajno), hude ali prolongirane driske, ki lahko vodijo v ogrožujočo dehidracijo, srečamo le redko. Hude driske (≥ 7 odvajanj blata dnevno več kot običajno ali manj frekventna driska s pridruženim vsaj enim od naslednjih znakov ali simptomov: krči, slabost in bruhanje, slabše splošno stanje bolnika, febrilno stanje, nevtropenija, dehidracija, sepsa, krvavitev) obravnavamo v bolnišnico zaradi nadzora in primerne nadomeščanja tekočin in elektrolitov, uvedbe parenteralne antibiotične terapije in po potrebi dodatne diagnostike. S terapijo proti driski velja zato začeti čimprej, saj le tako bolniku ohranimo kvaliteto življenja in preprečimo hujše zaplete (1, 6, 7).

Splošni ukrepi

Pri akutno nastali driski naj bolnik pije razredčene sadne sokove in brezalkoholne pijače. Uživa naj govejo ali zelenjavne juhe. Uživanje oralnih rehidracijskih sredstev (ORS) pri blagi driski navadno ni potrebno. Pri starejših bolnikih, ki so bolj krhki, se tudi pri blagi driski svetuje ORS, sicer pa so ORS svetovani pri blagi–zmerni driski (<7 odvajanj blata dnevno kot običajno). ORS mora vsebovati 65–70 mEQ/l natrija in 75–90 mmol/l glukoze. ORS v obliki praška, ki se ga raztopi v tekoči osnovi, so prosto dostopni v lekarnah in prodajalnah z medicinsko-tehničnimi pripomočki. ORS je možno pripraviti tudi doma (1 l vode, 1 velika žlica sladkorja, 1 žlička soli,

sok polovice limone). Bolnik, ki ima blago–zmerno drisko, mora zaužiti med 2200 in 4000 ml tekočine dnevno, v odvisnosti od stopnje dehidracije in pridruženih bolezni (kronično srčno popuščanje, ledvična okvara). ORS služijo kot nadomestilo izgubljeni tekočini z drisko in za vzdrževanje volumskega statusa, po tem ko smo bolnika uspeli zadostno rehidrirati. Nadomeščanje tekočin mora biti večje kot so izgube. Izgube so seštevek izgubljenih tekočin z urinom in drisko in perspiracijo (30–50 ml/h) (1, 7).

V dieti je svetovana hrana z enostavnimi ogljikovimi hidrati. Uživajo naj hrano, kot so npr. krekerji, prepečenec, riž, jabolčna kaša, banane, izogibajo naj se mastni, začinjeni in ocvrti hrani, mleku in hrani bogati z vlakninami. Odsvetujemo začinjeno hrano, kavo in alkoholne pijače. Hrana bogata z beljakovinami in maščobami se uvaja postopno, ko se stanje izboljša (6, 7).

Bolnika s kronično drisko naj obravnava tim za prehransko svetovanje in po potrebi še tim za psiho-onkološko svetovanje. Zdravimo z nefarmakološkimi in farmakološkimi ukrepi. Svetujemo spremembe v življenjskem slogu (prenehanje kajenja), vaje za krepitev mišic medeničnega dna, prehranske dodatke (železo, folna kislina, vitamin B12, vitamin D, magnezij, kalcij, elemente v sledeh in v maščobah topne vitamine). V primerih dolgotrajne driske, predvsem ob ponavljajočih driskah, se občasno odločimo za empirično uvedbo široko-spektralnega antibiotika (1, 3–11).

Medikamentozna terapija

Medikamentozno terapijo izbora predstavlja sintetičen opioid brez analgetičnega delovanja loperamid (Seldiar®, Lopacut®), ki je močan antidiarotik in učinkuje na več različnih mehanizmov gastrointestinalne poti, med drugim tudi na opiatne receptorje mezenteričnega plexusa, v začetnem odmerku 4 mg ter nato 2 mg/4h oz. po vsakem tekočem odvajanju, maksimalni dnevni odmerek je 16 mg. Loperamid deluje na prostornino driske, število odvajanj, občutek urgence odvajanja in fekalno inkontinenco pri akutni in kronični driski. Zdravljenje z loperamidom v navedenem režimu lahko traja največ 48 ur, saj se lahko razvije iatrogeni paralitični ileus. Bolnika ter njegovo okolico poučimo o pomembnosti samonadzora z natančnim beleženjem nadaljnje dinamike odvajanja blata in kliničnih znakov dehidracije ter ukrepanja v primeru poslabšanja stanja. Pred uvedbo zdravila je potrebno izključiti morebitne infektivne vzroke diareje, ki jih terapija z loperamidom lahko poslabša (1, 5–7).

Ob neučinkovitosti loperamida terapijo z njim prekinemo in nadaljujemo z drugo linijo farmakološkega zdravljenja – z oktreetidom. Oktreetid je sintetični dolgo-delujoči analog somatostatina, ki zavre sproščanje inzulina, glukagona, vazoaktivnega peptida in želodčnih sokov, eksokrino funkcijo trebušne slinavke, absorpcijo vode, elektrolitov in hranilnih snovi. Priporočena začetna doza je 100 do 150 mcg sc., trikrat dnevno. Zaradi učinka doze je zdravilo potrebo titrirati do 500 mcg sc./iv. dvakrat dnevno oz. 25–50 mcg/h iv. Kot drugo linijo antidiaroidov uporabljamo tudi tinkturo opija (10 mg/ml morfina, 10–15 kapljic/3–4 ure), budezonid (3x3 mg/dan), v kliničnih raziskavah preučujejo tudi korist uživanja protivnetnih zdravil in probiotikov (1, 6, 7).

Dodatna zdravila lahko prihajajo v poštev pri kroničnih driskah iz specifičnih vzrokov. Holestiramin (Questran®, 4–8g, 1–2x/dan, maks. 24g/dan) je vezalec maščobnih kislin, ki je lahko učinkovit pri hologeni driski zaradi resekcije ileuma. Multiencimska zdravila (amilaza, lipaza, proteaza - Kreon®, 25,000–80,000E/obrok) so namenjena nadomeščanju pankreatičnih encimov v primeru eksokrine insuficience pankreasa. Učinkoviti odmerek je med posameznimi bolniki zelo različen. Želodčna kislina slabša učinkovitost encimov, zato sočasno svetujemo prejetanje agonistov H₂-receptorja. Pri driski zaradi enteralne prehrane svetujemo hranjenje z formulo, ki vsebuje hidroliziran guar gumi. Drisko zaradi bloka celikalnega pleteža lahko zdravimo z loperamidom, butilskopolaminom (Buscopan®, 10–20mg 3–5x/dan, maks. 120mg/dan) in okretidom (1).

ZAKLJUČEK

Driska sodi med najpogostejše simptome bolezni vseh starostnih skupin in je pogost simptom bolnikov z rakom, saj se pojavlja kot znak bolezni ali kot posledica specifičnega onkološkega zdravljenja – sistemskega zdravljenja z zdravili, zdravljenja z obsevanjem ali operativnega zdravljenja. Med bolniki s paliativno boleznijo je driska v primerjavi z zaprtjem manj pogosta težava. Drisko ocenimo na podlagi anamneze in kliničnega pregleda, po presoji se odločamo še za laboratorijske in mikrobiološke izvide ter za slikovno diagnostiko. V koliko smo z anamnezo, kliničnim pregledom in opravljenimi preiskavami ugotovili vzrok driske, bolnika zdravimo specifično. Vselej bolnika podpremo še s podporno–simptomatsko terapijo. Če kljub specifični

terapiji nismo učinkoviti ali vzroka driske ne ugotovimo bolnika zdravimo podporno–simptomatsko.

REFERENCE:

1. P. Bossi, A. Antonuzzo, N.I. Cherny, et al. Diarrhoea in Adult Cancer Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* 2018; 29 Suppl 4:iv111-iv125.
2. Štajer D. Diareja. In: Kocjančič A, Mrevlje F, Štajer D, eds. *Interna medicina*. Ljubljana: Littera Picta d.o.o; 2005. p. 28–33.
3. Sykes N. Constipation and diarrhoea. In: Hanks G, Cherny NI, Christakis NA, eds. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*. Oxford University Press; 2011. p. 833–43.
4. Thomas JR. Constipation and diarrhea. In: Bruera E, Higgins I, von Guten CHŠ, eds. *Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care*: CRC Press; 2015. p. 557–69.
5. Červek J, Simončič Godnič M, Benedik J, Ebert Moltara M, Gugić Kevo J, Lahajnar Čavlović S et al. *Zdravila za uporabo v paliativni medicini*. 3. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut; 2017.
6. Škrbinc B. Zaprtje in driska. *Onkologija* 2009; 1: 47–50.
7. Hribernik N, Reberšek M. Priporočila za obravnavo diareje ob sistemskem onkološkem zdravljenju. *Onkologija* 2014; 2: 102–4.
8. Cancer Care Ontario: Guidelines & advice: Diarrhea [internet]. Ontario: Ontario Health. 2020 [citirano 2020 Apr 16]. <https://www.cancercareontario.ca/en/symptom-management/3151>
9. Scottish palliative care guidelines: Symptom control: Diarrhea [internet]. Scotland: NHS Scotland. 2020 [citirano 2020 Apr 16]. <https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/guidelines/symptom-control/Diarrhoea.aspx>
10. Leitlinienprogramm Onkologie: Leitlinie Palliativmedizin [internet]. Berlin: Office des Leitlinienprogrammes Onkologie. 2020 [citirano 2020 Apr 17]. https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Palliativmedizin/Version_2/L_L_Palliativmedizin_2.1_Langversion.pdfhttps://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#supportive
11. National Comprehensive Cancer Network: Palliative Care [internet]. Philadelphia: National Comprehensive Cancer Network. 2020 [citirano 2020 Apr 9]. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#supportive

OBRAVNAVA SIMPTOMOV V OBDOBJU UMIRANJA PRI BOLNIKU Z NAPREDOVALIM RAKOM

Avtorji:

Maja Ebert Moltara, Suzana Crljenica, Marjana Bernot

IZVLEČEK

Obdobje umiranja predstavlja zadnje obdobje bolnikovega življenja, ki ga časovno opredelimo kot zadnje dneve/tedne življenja. Oskrba umirajočega oziroma obdobje umiranja ni sinonim za paliativno oskrbo.

Obvladovanje simptomov v temu obdobju paliativne oskrbe se lahko razlikuje od obvladovanja simptomov v zgodnejših obdobjih. To je tudi glavni razlog, zakaj je tako pomembno prepoznati začetek obdobja umiranja in temu prilagoditi ukrepe in aktivnosti. Simptomi in znaki v temu obdobju so pri bolniku z napredovalo boleznijo v večinoma značilni in predvidljivi: bolniki so vezani na posteljo, odvisni so od pomoči drugih, zaužijejo le manjše količine hrane in tekočin, v zadnjih urah/dnevih praviloma pride do ugaslega refleksa požiranja, spremenjenega dihanja, lahko hropenja in centralno povzročene povišane visoke telesne temperature. Prepoznavanje obdobja umiranja je lahko tudi težavno, zlasti če bolnika od prej ne poznamo. Zato se v zadnjem času vedno bolj poudarja pomen zgodnje paliativne oskrbe. Iz vidika zdravstvenih delavcev je to pomembno, ker je oskrba tako bolj strokovna in prilagojena trenutnim bolnikovim potrebam. Iz vidika bolnika in njegovih bližnjih pa, ker je tako obravnava bolj usmerjeno na individualne potrebe, želje in vrednote. Pomembno je ustrezno delovanje celotnega tima in neprestano prilagajanje ukrepanja. Glavni cilj oskrbe v temu obdobju je zagotavljanje bolnikovega udobja in dostojanstva. V tej luči je zato prav, da se v temu obdobju omejijo potencialno neprijetni postopki (odvzem krvi, merjenje krvnega tlaka,...), ki nimajo več vpliva izhod bolezni in tako tudi ne na ukrepanje. Vzdrževati in negovati je potrebno vse ukrepe in dejavnosti, ki zagotavljajo čim boljše kvaliteto življenja. Posebno skrb je potrebno nameniti bolnikovim bližnjim. Z ustrezno in pravočasno podporo vsem, vplivamo na proces žalovanja in posledično tudi na nadaljnje življenje bolnikovih bližnjih.

Ključne besede: umiranje, simptomi, paliativna oskrba

ABSTRACT

The dying phase represents the last of the periods in patient's life, which is defined as the last days / weeks of life. The care of the dying or the period of death is not synonymous with palliative care. The management of symptoms during this period of palliative care may differ from the management of symptoms in earlier phase. This is also the main reason why it is so important to recognize the beginning of the dying period and to adapt measures and activities to this. The symptoms and signs of the patient during dying phase are some more or less specific: the patients are mostly bed-bound, dependent on the help of others, ingesting only small amounts of food and fluids, in the last few days there is a extinguished reflex of swallowing, altered breathing, death rattle, centrally induced elevated high temperature. Identification of a dying phase can sometimes be difficult, especially if the patient is not known before. With the early inclusion of palliative care in the treatment of patients, from the perspective of healthcare professionals, the adoption of a patient' management in the last phase is more professional and tailored to the patient's needs and wishes. Proper functioning of the entire team and tailoring action are important. The main goal of care during dying phase is to provide the patient with comfort and dignity. During this period, it is appropriate to limit potentially unpleasant procedures (blood sampling, blood pressure measurement...), which no longer affect the action. However, all measures and activities necessary to maintain the highest quality and dignity must be maintained.

During dying phase special care should be taken for the relatives who need additional and specific support during this period. With proper and timely support for relatives, we influence the grieving process and, consequently, the subsequent lives of them.

Key words: dying, symptoms, palliative care

UVOD

Oskrba umirajočega predstavlja zadnje obdobje paliativne oskrbe in ga časovno opredelimo kot zadnje dneve/tedne življenja bolnika in predstavlja zadnje obdobje naravnega poteka neozdravljive bolezni. Oskrba umirajočega oziroma umiranje ni sinonim za paliativno oskrbo, temveč predstavlja le njen del.

V središču oskrbe je bolnik in njegovi najbližji. Obravnava se mora tudi v temu obdobju izvajati celostno in neprekinjeno. Vsebovati mora tako obvladovanje telesnih, psiholoških, socialnih kot duhovnih potreb vseh vključenih. V obdobju umiranja so pri posameznih odločitvah glede obravnave simptomov razlikujejo od obvladovanja simptomov v zgodnejših obdobjih. To je tudi glavni razlog, zakaj je tako pomembno prepoznati začetek obdobja umiranja in prilagoditi vse postopke. Glavni cilji oskrbe v temu obdobju so zagotavljanje čim boljše kvalitete življenja, skrb za bolnikovo udobje in dostojanstvo. Posebna skrb mora biti namenjena tudi bolnikovim bližnjim (1, 2).

TEMELJENI POJMI IN OPREDELITVE

Konec življenja (*End of Life*) – obdobje, ko se pričakuje smrt (3). Izraz "konec življenja" ni diagnoza. Proaktivno ga je mogoče prepoznati (4).

Oskrba ob koncu življenja je oskrba, ki pomaga vsem z napredujočo in neozdravljivo boleznijo, da čim bolje živijo, do konca življenja torej do smrti. Sem spadajo bolniki, katerih smrt je neizbežna (pričakuje se v nekaj urah ali dneh) in bolniki z (4):

- napredujočimi, progresivnimi, neozdravljivimi boleznimi,
- splošno oslabeledostjo in spremljajočimi bolezenskimi stanji,
- obstoječa zdravstvena stanja, če jim grozi smrt zaradi nenadne akutne krize v njihovem stanju
- življenjsko nevarne akutne razmere, ki jih povzročijo nenadni katastrofalni dogodki.

Umiranje je proces neustavljivega in nepopravljivega rušenja notranjega ravnotežja v telesu, ki privede do stanja, ko življenjski procesi niso več možni. Delovanje vitalnih organov se zmanjšuje, nato povsem odpove.

Smrt je nepopravljiv in dokončen konec vseh življenjskih procesov. Organizem preneha živeti, telo umre.

Tabela 1: Sopomenke temeljnih izrazov

<i>sopomenka</i>	
UMIRAJOČI	<ul style="list-style-type: none"> – bolnik v zadnjih dneh življenja – aktivno umirajoči bolnik – bolnik, ki se poslavlja – prenehanje življenja – dejstvo, da nekdo umre
OSKRBA UMIRAJOČEGA BOLNIKA	<ul style="list-style-type: none"> – oskrba v zadnjih dneh življenja – oskrba ob koncu življenja – oskrba v času umiranja – oskrba umirajočega – hospic oskrba
SMRT	<ul style="list-style-type: none"> – umreti – preminuti

Izrazi, ki se pogosto nepravilno uporabljajo:

Oskrba umirajočega se v praksi velikokrat nepravilno uporablja in razume kot sinonim za paliativno oskrbo.

Terminalna oskrba je zastarel izraz, ki se v naših krajih razume zelo različno. Nekateri ga razumejo kot obdobje oskrbe umirajočega (zadnji dnevi življenja), drugi kot zadnjih šest mesecev življenja. Ker se ukrepi v paliativni oskrbi razlikujejo v zadnjih dneh življenja od predhodnih ukrepov, lahko pri nepravilnem razumevanju tega izraza prihaja do napačnih odločitev. Zato v skladu s priporočili Evropskega združenja za paliativno oskrbo (EAPC) uporabo izraz »terminalna« na splošno odsvetujemo. Za označevanje zadnjega obdobja življenja svetujemo uporabo izraza oskrba umirajočega.

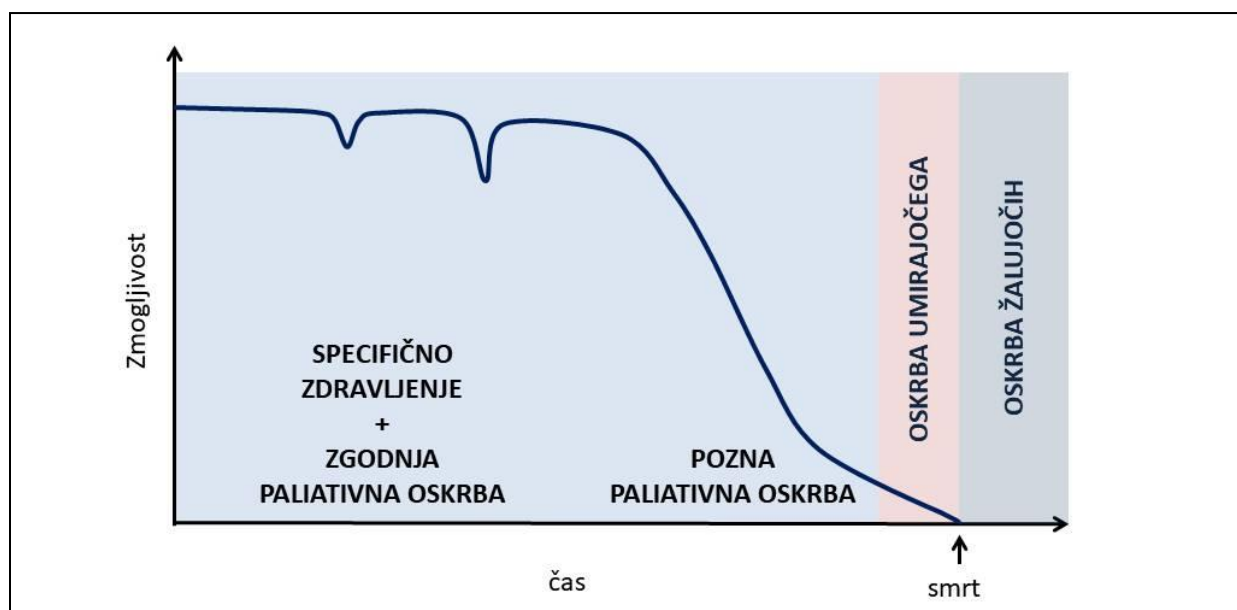
Pogovorno se v slovenski kulturi uporablja še mnogo drugih izrazov za posameznika, ki umre, uporaba teh izrazov pa je vezana na posamezne skupine ljudi in regijska področja.

Tabela 2: Sopomenke temeljnih izrazov

<i>pogovorno, ljudsko</i>	
UMRETI	<ul style="list-style-type: none">– Zaspal je– Poslovil se je– Bog ga je vzel k sebi– Bog ga je poklical– Zapustil nas je– Odšel je v krtovo deželo– Odšel je na drug svet– Odšel je od nas– Odšel je med zvezde– Odšel je po gobe– Izdahnil je– Matilda ga je vzela

ČASOVNA UMESTITEV OBDOBJA OSKRBE UMIRAJOČEGA

Obdobje oskrbe umirajočega je del paliativne oskrbe, ko je smrt blizu. Časovno jo opredelimo kot nekaj dni do dveh tednov (5, 6). Značilnost tega obdobja je, da v telesu potekajo fiziološki procesi umiranja (odpovedovanja funkcij ključnih organov), ki so ireverzibilne narave in vodijo v smrt. Zato nekateri, sicer običajni postopki zdravljenja, v paliativni oskrbi (primer: antibiotiki, izpraznile punkcije, intenzivna uporaba odvajal,...) v temu obdobju za bolnika predstavljajo večjo breme kot dobrobit.



Slika 1: Časovna opredelitev obdobja oskrbe umirajočega.

POMEN PREPOZNAVANJA OBDOBJA OSKRBE UMIRAJOČEGA

Prepoznavanje obdobja oskrbe umirajočega je pomembno tako za bolnika, njegove najbližje kot tudi za zdravstveno osebje zaradi ustreznega prilagajanja oskrbe (Tabela 1).

Tabela 3: Spremembe v oskrbi umirajočega

	Prilagoditve obravnave
BOLNIK	izogibanje nepotrebnim, neprijetnim in invazivnim postopkom, ustrezno obvladovanje simptomov z primerno prilagojenimi zdravili, ohranjanje kvalitete, udobja in dostojanstva življenja, dostojna smrt;
SVOJCI	dodatna individualno prilagojena podpora, razlaga in seznanjenost s stanjem, pričakovanim potekom, simptomi in ukrepanjem, priložnost za slovo;
ZDRAVSTVENI TIM	izogibanje nepotrebnim invazivnim diagnostičnim in terapevtskim postopkom, ustrezno prepoznavanje in obvladovanje simptomov umirajočega, telesna, psihološka, socialna, duhovna podpora, prilagoditev zdravil in negovalnih postopkov.

Bolnikove potrebe lahko v času paliativne oskrbe delimo med »nujne« in »pomembe«). »Nujne« potrebe običajno predstavljajo močno izražene simptome, ki jih je potrebno reševati takoj. »Pomembe« potrebe pa so tiste, ki jih pogosto zdravstveni delavci prezremo in jih ne obravnavamo, saj v trenutni situaciji ne vplivajo na kvaliteto, so pa pomembni dolgoročno in predvsem za zadnje obdobje življenja. »Pomembne« potrebe so zelo individualne in izhajajo iz življenjskih vrednot in izkušnje. Od tu izvirajo tudi želje, ki bolnikov v temu obdobju dajejo smisel.

PREPOZNAVANJE OBDOBJA OSKRBE UMIRAJOČEGA

Pri prepoznavanju obdobja oskrbe umirajočega se lahko opiramo na izkušnje zdravstvenih delavcev, ki bolnika dlje časa oskrbujejo ali pa si pomagamo z različnimi indeksi in lestvicami (mGPS, PPI, PPS...), s stanjem zmogljivosti, kliničnimi znaki in laboratorijskimi parametre **(Error! Bookmark not defined.)**.

Obdobje umiranja najlažje prepoznamo ob rednem spremljanju bolnikovega stanja. Zato se v strokovnih krogih vedno bolj izpostavlja pomen zgodnje, koordinirane in neprekinjene paliativne oskrbe. Zdravstveni delavec, ki bolnika ne pozna in ga vidi prvič, lahko obdobje umiranja spregleda zaradi znanih akutnih zapletov, ki se pri bolniku lahko kažejo z zelo podobnimi znaki. Zato je pred odločitvijo o najbolj ustreznem načinu zdravljenja simptoma pomembno pridobiti čim več informacij o poteku bolnikove bolezni.

*Pri prepoznavanju obdobja oskrbe umirajočega je ključnega pomena prepoznavanje potencialno **reverzibilnih stanj**, ki se lahko sicer kažejo tudi s simptomi in znaki umiranja. Med reverzibilne vzroke, ki jih je potrebno prepoznati in kadar je to smiselno v celotni sliki bolezni smiselno, tudi vzročno zdraviti, so: dehidracija, okužba, toksičnost zdravil (npr. opiatov), akutna ledvična insuficienca, odtegnitev kortikosteroidov, delirij, hiperkalcemija, hipo ali hiperglikemija.*

V laboratorijskih izvidih bolnikov v zadnjem obdobju življenja pogosto opazimo levkocitoza in limfopenija, povišan CRP, nizki serumski albumini, visok serumski feritin, lahko tudi hiperkalcemija, hiponatremija in anemija.

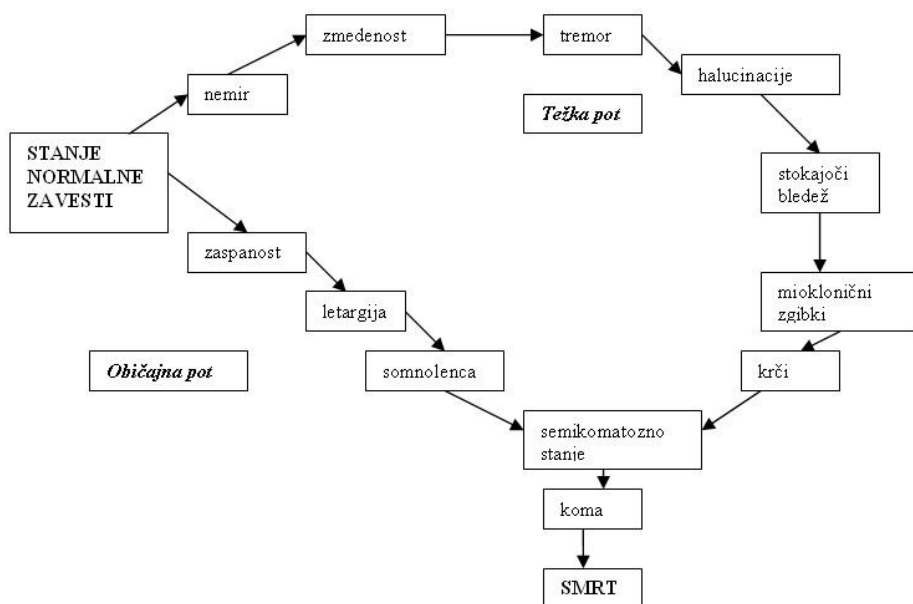
Iz klinične prakse obstajajo ocene o povprečnih preživetjih ob določenih kliničnih slikah: napredovala anoreksija-kaheksija (3 meseci), metastaze v centralnem živčnem sistemu (3 meseci), maligni izlivi (8 tednov), izrazito poslabševanje dispneje, obsmrtni delirij (nekaj ur, do nekaj dni). Vendar so to vedno le grobe ocene, ki se od posameznika do posameznika lahko bistveno razlikujejo.

POTEK PROCESA UMIRANJA

Umiranje lahko poteka po dveh poteh, po mirni ali težki pot.

Mirna pot: stanje normalne zavesti se prevesi v zaspanost, bolnik čedalje težje opravlja opravila (letargija), težko se osredotoča na dogajanje, ne zanima se za okolico, postopno se razvijejo somnolenca, stupor, koma in smrt.

Težka pot: stanje normalne zavesti se prevesi v nemir, zmedenost, pojavljajo se vedno novi znaki motenega, čezmernega delovanja živčevja, npr. tremor, halucinacije, stokajoči bledež, mioklonični zglobki, delirij, epileptični napadi, stupor, koma, smrt.



Slika 3: Pot umiranja

Težka pot umiranja je neprijetna za bolnika, njegove bližnje pa tudi zdravstveno osebje in vse vključene v oskrbo umirajočega. Če se pojavijo znaki, ki kažejo, da bo šel bolnik po težki poti umiranja, je ključno pravočasno ukrepanje. Pojav delirija je pogosto napoved težke poti umiranja.

Simptomi in znaki obdobje oskrbe umirajočega

Pri bolnikih v obdobju oskrbe umirajočega so prisotni znaki in simptomi (Tabela 4) kot so: večja utrujenost, nemoč, nesamostojnost, nepokretnost, izguba želje po hrani in pijači, zmanjšane kognitivne sposobnosti, zmanjšanje interakcij z okolico, spremembe v dihanju, občutek »konca« (Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined., 7, Error! Bookmark not defined.).

Tabela 4: Znaki in simptomi bolnika v obdobju oskrbe umirajočega.

Bolnik
je vse bolj oslabel, spi večji del dneva,
je vezan na posteljo,
ima urinsko inkontinenco ali retenco zaradi oslabelosti,
je oliguričen,
odklanja hrano in pijačo,
je dezorientiran v času,
vse krajši čas drži koncentracijo,
govori o nerealnih stvareh, npr. da gre domov ali podobno,
ima halucinacije, v katere so lahko vpletene že pokojne osebe,
ima nevrološko disfunkcijo (delirij, nemir, agitacija, koma),
vedno težje požira, zadnje dni ne more več požirati,
ne zmore zapreti oči,
ima nižji krvni pritisk in oslabel pulz,
ima lisasto in mrzlo kožo zaradi slabe cirkulacije krvi, predvsem na zgornjih okončinah,
ima spremenjen ritem dihanja (Cheyne-Stokes dihanje, apneje),
glasno diha, hrope,

ima visoko vročino.

OSNOVNI UKREPI V OBDOBJU OSKRBE UMIRAJOČEGA

Kadar ugotovimo pričetek obdobja oskrbe umirajočega je potrebno izdelati individualni načrt oskrbe umirajočega in podporo njegovih bližnjih. Ustrezen načrt se najlažje pripravi pri bolnikih, ki jih spremljamo in poznamo dalj časa, vendar je potrebno načrt pripraviti čim bolj optimalno tudi v vseh drugih primerih.

V ta namen je potrebno zato izvesti odkrit pogovor z bolnikom (vedno kadar je to možno) in bolnikovimi bližnjimi (pogovor o obdobju umiranja), jasno dogovoriti cilje oskrbe umirajočega (želje bolnika, kraj smrti, vloga bližnjih, vloga medicinskega osebja,...), v medicinsko dokumentacijo zapisati želje bolnika (in/ali bližnjih) in skupne odločitve (»ne oživljati«, postopki ob smrti »ne obdukcije«,...), bolnikovim potrebam prilagojeno pripraviti seznam vnaprej predpisanih zdravil, predvsem pa zagotavljati podporo bolniku in bližnjim neprekinjeno in sočutno (9).

ZDRAVSTVENA OBAVNAVA UMIRAJOČEGA

Cilj oskrbe v temu obdobju je zagotavljanje mirne in dostojanstvene smrti. Spremembe pri bolnikih je potrebno redno spremljati, ključna opažanja redno beležiti in ustrezno ukrepati (10). Pri bolniku, ki ni sposoben več sam komunicirati z okoljem, oskrbo izvajamo s prepoznavanjem bolnikovih potreb preko obrazne mimike, grimisiranja, načinom dihanja, mišičnim tonusom, bolnikovih reakcij in tonov.

Tabela 5: Pomembna področja oskrbe v zagotavljanju mirne in dostojanstvene smrti

Področje oskrbe	Navodilo
Hrana in tekočina	bolnik naj uživa hrano ter pijačo dokler in kolikor želi oziroma zmore, da mu to ne povzroča dodatnih težav.
Udobje	poskrbimo za najbolj udobno namestitev in pozicije bolnika, prilagojeno nego kože, oči, ust, skrb za odvajanje blata in urina.

Zdravila	<ul style="list-style-type: none"> • prilagodimo seznam zdravil ciljem oskrbe, • dopolnimo seznam z vnaprej predpisanimi zdravili po potrebi za pogoste simptome v obdobju oskrbe umirajočega, • premislimo o najbolj optimalnih poteh vnosa zdravil.
Preiskave	omejimo intervencije in preiskave, ki v temu obdobju ne služijo uresničevanju ciljem oskrbe.
Dodatna hidracija/prehrana	preudarno razmislimo o dobrobiti in možnih zapletih intervencij kot so parenterala prehrana in hidracija, ki v temu obdobju lahko preobremenijo telo s tekočino, povzročajo več edemov in več hropenja.
Psihološka, duhovna, pravna podpora	omogočimo dodatno podporo vsem bližnjim, prilagojeno glede na njihove potrebe; ne pozabimo na otroke in osebe s posebnimi potrebami.
Žalovanje	identificirajmo osebe s povečanim tveganjem za kompleksno žalovanje in jim nudimo dodatno podporo.

Vsebina pogovorov v obdobju oskrbe umirajočega

Ključni element pri dobri obravnavi umirajočega je komunikacija, tako z bolnikom (če je še sposoben interakcij z okolico), s svojci kot tudi znotraj zdravstvenega tima. Pogovori morajo potekati mirno, sočutno in prilagojeno bolnikovem razumevanju oziroma razumevanju svojcev. Pri podajanju informacij moramo biti pozorni tako na verbalno kot neverbalno komunikacijo. Poleg pogovora predstavljajo za svojce dobrobit tudi pisne informacije, ki razlagajo vzroke in ukrepe v obdobju umiranja.

Bolnika in tudi njegove bližnje je potrebno celotno obdobje obravnavati celostno in naslavljati tako telesne, psihološke, socialne in duhovne potrebe.

Vsebina pogovorov naj vsebuje:

- opis predvidenega poteka obdobja umiranja (ugasli požiralni refleks, obsmrtno hropenje, centralno povišana telesna temperatura, spremembe kože, dihanje,...) in predvideni ukrepi (npr. ob ugaslemu refleksu požiranja bo spremenjen vnos zdravil ipd);

- seznanitev z prilagoditvijo zdravil, ki jih bolnik v temu obdobju potrebuje (redna in po potrebi) in tista, ki so ključnega pomena za zagotavljanje mirne in dostojanstvene smrti. Specifična onkološka terapija je v obdobju umiranja kontraindicirana. Prav tako v temu obdobju zdravila kot so antibiotiki, antidepresivi, transfuzija, diuretiki, antihipertenzivi, insulin, kortikosteroidi, odvajala bolniku praviloma ne pripomorejo k boljši kvaliteti življenja, mirni in dostojni smrti;
- razlago o invazivnih postopkih (reanimacija, ventilacija, dializa, obravnava v intenzivnih enotah, ukrepi za preprečevanje preležanin) v obdobju umiranja in zakaj le ti niso primerni;
- pojasnilo glede meritev in beleženj krvnega tlaka, frekvence dihanja, nivoja krvnega sladkorja, saturacija s kisikom, ki jih običajno ne v temu obdobju ne izvajamo redno (lahko pa po potrebi), saj predstavljajo dodatno obremenitev za bolnika, ne vplivajo pa na našo obravnavo;
- v primeru predvidene potrebe po paliativni sedaciji se o temu pravočasno in odkrito pogovorimo.

O stanju bolnika je pomembno obvestiti vse dežurne službe, ki so vključene v zagotavljanja neprekinjene paliativne oskrbe (dežurno službo, urgenco).

OSKRBA SIMPTOMOV V OBDOBJU OSKRBE UMIRAJOČEGA

Glavni cilj oskrbe umirajočega bolnika je zagotoviti dostojno kakovost umiranja, zato je potrebno najti ravnotežje med potrebnimi in nepotrebnimi zdravili. Opustimo vsa nepotrebna zdravila, če z ukinitvijo ne povzročijo novih simptomov (antilipemiki, vitamini, antidepresivi, antikoagulanti, zdravila proti osteoporozi). Individualno presodimo o ostalih zdravilih (steroidi, antihipertenzivi, hipoglikemiki, diuretiki, antiaritmiki in antikonvulziv), glede na indikacijo uživanja in prisotne simptome. Spremembe je potrebno pojasniti tako bolniku kot tudi njegovim bližnjim, kar je včasih naporna komunikacija.

Bolj se osredotočimo na zdravila, ki so ključna za obvladovanje simptomov, ki jih ima umirajoči in ta so iz skupin:

- analgetiki (zdravljenje bolečine, težkega dihanja),
- antiemetiki (zdravljenje slabosti, bruhanja),
- anksiolitiki in sedativi (zdravljenje delirija, zaskrbljenosti),
- antipiretiki (zdravljenje zvišane telesne temperature).

(glej tudi: *Zdravila za podporno in paliativno zdravljenje, 3. izdaja*)

POGOSTO PREDPISANA ZDRAVILA V PALIATIVNI OSKRBI					
	morfin	haloperidol	lorazepam	midazolam	butilskopolamin
pot vnosa	po / sc	po / sc	sl / po	po / sc	po / sc
čas do učinka	15'-20' (sc) 15'-60' (po)	10'-15' (sc) 60' (po)	5' (sl) 10'-15' (po)	5'-10' (sc) 10'-20' (po)	10' (sc) 60'-120' (po)
trajanje učinka	3-6h	18-24h	6-72h	4h	4h
maks. odmerek	Titriraj!	30-50mg/24 ^h	6-8mg/24 ^h	20-100mg/24 ^h	40-120mg/24 ^h
neželjeni učinki	zaprtje, sedacija, slabost, retenca urina	sedacija, motnje motorike, antiholinergični sindrom	sedacija, utrujenost, zmanjšana koordinacija	sedacija, utrujenost, zmanjšana koordinacija	antiholinergični sindrom midriaza meglen vid

sc = subkutano (podkožno), po = per os (oralno), sl = sublingvalno (podjezično)

Slika 4: Pogosto predpisana zdravila za umirajočega bolnika

Pomembno je tudi na kakšen način dajem zdravila. Najprimernejši način je oralna aplikacija, dokler je ta pot vnosa ohranjena. Primerna je tudi absorpcije preko bukalne sluznice pri čemer moramo pozornost posvetiti vlažni ustni sluznici. Če bolnik ni sposoben požirati, prevedemo zdravila v podkožno obliko aplikacije, ki je lahko v obliki enkratnega vnosa zdravila ali kot kontinuirana infuzija preko elastomerske črpalke. Intramuskularna aplikacija se ne poslužujemo. Intravenozno dajemo zdravila le, kadar je to nujno potrebno in imamo omogočen venozni dostop.

Vnaprej predpisana zdravila

Namen vnaprej predpisanih zdravil je, da so na voljo takoj, ko se pri umirajočem pojavi moteč simptom oziroma se pojavi nezmožnost peroralnega zauživanja zdravil. Pri večini umirajočih pride v zadnjih dneh/urah življenja do ugaslega refleksa požiranja in zato je potrebno predvideti alternativno pot vnosa zdravil za obvladovanje simptomov.

Tabela 6: Najpogostejša zdravila

Zdravilo	Indikacija	Vnos	
Morfin	bolečina, težko dihanje	s.c. p.o.	Odmerek je odvisen od predhodnih potreb. <u>Bolnik že na opiatih:</u> dolgo delujoč morfin + po potrebi kratko delujoč morfin (1/6 24-urnega odmerka) <u>Bolnik opiatno naiven s.c.:</u> 2,5 mg <u>Bolnik opiatno naiven p.o.:</u> 5 mg Odmerek po potrebi p.o. ponavljamo na 1 uro, s.c. na 30 min. Če ni učinka po dveh ponovitvah ponovno razmislite o vzroku in se posvetujte.
midazolam,	nemir, strah, epileptični napadi	s.c.	Začetni odmerek: 2,5 mg s.c. Odmerek po potrebi s.c. ponovimo po 20 min. če bolnik potrebuje več kot 3 odmerke v 4 urah ali več kot 6 odmerkov v 24 urah ponovno razmislite o vzrokih in se posvetujte.
lorazepam	nemir, strah, epileptični napadi	s.l. s.c.	Začetni odmerki: s.l.: 0,5–5 mg do 3x dnevno s.c.: 0,5–5 mg, V akutnih razmerah ponovimo odmerek čez 30 min. Če ni učinka po dveh ponovitvah ponovno razmislite o vzroku in se posvetujte.
haloperidol	Obsmrtni nemir, halucinacije	s.c. p.o.	Začetni odmerki: s.c.: 1,5–3 mg do 3x dnevno p.o.: 1–1,5 mg do 3x dnevno (1 mg = 10 kaplj. razt. s konc. 2 mg/ml), odmerek po potrebi p.o. ponavljamo na 2 uri, s.c. na 1 uro. Če ni učinka po dveh ponovitvah ponovno razmislite o vzroku in se posvetujte.
butilskopolamin	Obsmrtno hropenje	s.c.	Začetni odmerek: s.c.: 20 mg, Odmerek po potrebi subkutano ponavljamo na 1 uro. Maks: 120 mg dnevno
paracetamol	Povišana telesna temperatura	p.o. rektalno	Začetni odmerek: p.o. 500 mg Odmerek lahko ponovimo na 4 ure. Maks: 4 g dnevno
metamizol	Povišana telesna temperatura	s.c. p.o.	Začetni odmerek: p.o.: 500 mg Ponovimo na 6 ur. Maks. 4000 mg s.c.: 1,25 g Ponovimo na 6 ur. Maks. 10 ml (5 g) dnevno

OBRAVNAVA POGOSTIH SIMPTOMOV V OSKRBI UMIRAJOČEGA BOLNIKA

(za več informacij o obvladovanju posameznega simptoma pogledaj dodatna poglavja)

Obravnavanje simptomov v obdobju umiranja ima nekatere posebne značilnosti (11, 12, 13, 14, 15).

Bolečina:

- NSAID so lahko dobrobit pri bolnikih s kostnimi bolečinami, bolečinami v sklepkih, bolečinami ob vnetih in preležaninah.
- bolniku, ki že imajo fentanilski obliž, ga v obdobju oskrbe umirajočega ne odstranjujemo, ga pa umirajočemu tudi ne uvajamo na novo (slaba prekrvavitev kože umirajočih, nesigurna resorpcija, več ur do učinka, ki je izredno individualen, umirajoči bolnik pa ni več sposoben podajati informacij o učinkovitosti),
- bodite pazljivi pri bolnikih s ledvično in jetrno odpovedjo (kopičenje morfinov v telesu),
- fizično bolečino lahko krepijo ali zmanjšajo psihosocialni dejavniki, ki so malo raziskani.

Težko dihanje:

- merjenje saturacije je nepotrebno, saj je dispneja subjektivni simptom,
- poleg morfinov se svetujejo anksiolitiki, ki zmanjšujejo stresno komponento občutka težkega dihanja,
- zdravljenje izbora je morfij - veliko študij je potrdilo, da uporaba opioidov zmanjša občutek težkega dihanja in na nivoju kemoreceptorjev zniža potrebo po kisiku,
- v praksi se tudi med zdravstvenimi delavci še vedno najdejo posamezniki, ki verjamejo v mite glede uporabe opijatov - pri ustrezni titraciji opioidov se depresija dihanja ne pojavi,
- pretehtajte o primernosti dodajanje kisika - aplikacija kisika naj bo vedno prek nosnega katetra, ker lahko uporaba maske dispnejo še poslabša,
- terapevtski poskus s kisikom naredimo tako, da ponudimo bolniku nosni kateter s pretokom kisika 5 litrov na minuto, če se občutek dispneje ne popravi, dodajanje kisika ni primerno,
- priporočljiva je uporaba nefarmakoloških ukrepov, odpiranje oken in uporaba obraznega fena ali ventilatorja.

Anksioznost, strah, obsmrtni nemir in delirij:

- so pogosti simptom pri umirajočem in jih je potrebno redno zaznavati, beležiti in zdraviti,
- zaznamo jih lahko ob pogovoru z bolnikom, ali pa tudi s kliničnimi znaki kot so nemir, potenje, obrazna mimika,
- potrebno je prepoznati reverzibilne vzroke kot so bolečina, zaprtje, zastoj urina, občutek težkega dihanja, anksioznost,
- ukrepi ob nemirnem bolniku so farmakološki in nefarmakološki (npr. zagotavljanje mirnega, znanega okolja),
- pomembno je razločevati med dvema stanjema: kratkotrajnim prehodnim stresom in dolgotrajnim stresom in delirijem,
- pri kratkotrajnem prehodnem stresu so lahko anksiolitiki (midazolam, lorazepam) uporabljeni po potrebi popolnoma zadovoljivi.
- pri dolgotrajnem nemiru in deliriju pa je potrebno odmerek titrirati in ga aplicirati kontinuirano (npr. običajni odmerki preko podkožne črpalke 10-20 mg),
- če anksiolitik ne umiri bolnikovega nemira, ponovno razmisli o vzrokih in se posvetuj,
- kadar gre za nemir ob deliriju, je potrebno zdraviti delirij (haloperidol).

Slabost in bruhanje:

- v obdobju oskrbe umirajočega, kadar gre za vztrajno slabost in bruhanje, se najpogosteje svetuje uporaba haloperidola,
- zaradi bruhanja je običajno peroralni vnos neustrezen in bolnik potrebuje s.c. vnos (kot subkutan injekcija ali kot 24 urna podkožna črpalka, oziroma kombinacija).
- v kolikor gre za močno izraženo bruhanje ob zapori črevesa, včasih medikamentozna terapija ne zadošča za umiritev simptoma. V takih primerih simptom lahko olajša nasogastrična sonda, ki pa je za bolnika lahko neprijetna in stresna. Pred morebitno vstavitvijo nazogastrične sonde se je zato potrebno z bolnikom (in svojci) temeljito in odkrito pogovoriti. Včasih je na mestu le prehodna vstavitev nazogastrične sonde za trenutno razbremenitev.

Obsmrtni delirij:

- nakazuje na težko pot umiranja,
- je velikokrat neprepoznan in povezan s krajšim preživetjem,
- delirij je potrebno prepoznati čim prej in iskati reverzibilne vzroke, kot so npr:
 - zastoj urina,
 - bolečina,
 - razvade (nikotin, alkohol,...).
- bolnik potrebuje zdravila redno in ne samo po potrebi,
- v kolikor hiperaktivni delirij ni obvladljiv, je potrebna paliativna sedacija.
- bolniku je potrebno zagotoviti mirno, prijetno in varno okolje.

Obsmrtno hropenje:

- je v procesu umiranja normalen fiziološki pojav,
- pojavi se pri polovici umirajočih bolnikov,
- nastaja zaradi fiziološkega izločanja tekočine v dihalih in sočasnega vedno slabše delujočega ciliranega aparata dihal pri umirajočem,
- vzrok za razvoj hropenje je praviloma v perifernih delih dihalnih poti, zato aspiracija ne pomaga in se odsvetuje (dodatno razdraži bolnika),
- bolnik, ki je prekomerno hidriran ima večjo verjetnost za razvoj hropenja v zadnjih dnevih življenja, zato se prekomerna hidracija v zadnjih tednih/dnevih življenja odsvetuje,
- umirajočemu bolniku, ki ima dodatno hidracijo in prične hropeti, je potrebno dodatno hidracijo takoj ukiniti,
- hropenje lahko omilimo
 - s spremembo položaja bolnika,
 - z zdravili kot je butilskopolamin za zmanjševanje izločanja tekočine v dihalih (le ta imajo kratko razpolovno dobo - 4 ure in jih umirajočemu v Sloveniji trenutno lahko apliciramo le s.c.),
- na že nastale hropce zdravila bistveno ne vplivajo, zmanjšajo le nastanek novih,

- stranski učinek butilskopolamina so suha usta, zato je potrebna še dodatna skrb za vlaženje ust in ustrezna osna nega,
- o možnostih pojava obsmrtnega hropenja je potrebno pravočasno spregovoriti s svojci in obrazložiti vzrok nastanka, vpliv na bolnika (da to za bolnika ne predstavlja trpljenja) in predvidene ukrepe.

Suha usta:

- so eden najpogostejših simptomov pri umirajočem,
- vzrok za nastanek so lahko zdravila, ali tudi fiziološki pojav odprtih ust v obdobju umiranja,
- nega ust in vlaženje ustne sluznice se mora zato redno izvajati pri vsakemu umirajočemu.

Akutni dogodki, ki vodijo v smrt:

- med take dogodke štejemo:
 - akutna krvavitev iz prebavil, dihal ali navzven iz tumorja,
 - akutna bolečina zaradi krvavitve v tumorju, zlom, ruptura organa,
 - akutna dihalna stiska ob pljučni emboliji, zastoju tekočin,
- kadar se tak dogodek pričakuje je prav, da se o temu odkrito pogovorimo tako z bolnikom kot svojci in se dogovori za postopke ob takem dogodku,
- za tak akuten stresen dogodek se svetuje sedacija z uporabo midazolama 5mg s.c. ter nato glede na potrebo 2,5 mg do umiritve,
- kadar gre za sočasno bolečino ali težko dihanje naj bolnik prejme sočasno tudi ustrezen odmerek morfina za prebijajočo bolečino.

PALIATIVNA SEDACIJA

(glej posebno poglavje)

Kadar z vzročnim in simptomatskim zdravljenjem, farmakološkimi in nefarmakološkimi ukrepi, ne dosežemo zadovoljive umiritve težko obvladljivih simptomov, se kot zadnja možnost lahko uporabi paliativna sedacija.

Paliativna sedacija je potencialno reverzibilen postopek, kjer z natančno nadzorovano uporabo zdravil, bolnika sediramo. Najpogostejši vzroki so: huda agitacija, močno izraženo težko dihanje, huda bolečina, epileptični krči, močne nenadne krvavitve, dušenje zaradi pritiska tumorja,... (16, 17, 18, 19).

Namen paliativne sedacije je obvladovanje težkega simptoma in trpljenja ob tem. Namen paliativne sedacije ni predčasna smrt (**Error! Bookmark not defined.**).

Pomembno:

za sedacijo se nikoli ne uporablja opiatov, lahko pa predstavljajo nujni sestavni del pri bolniku z bolečino.

POGOSTE TEME V OBDOBJU OSKRBE UMIRAJOČEGA

DODATNA HIDRACIJA IN PREHRANA

V obdobju oskrbe umirajočega (to je obdobje zadnjih tednov, dni življenja) uvajanje parenteralne prehrane in hidracije ni indicirano (20, 21, 22). Parenteralna hidracija dokazano ne učinkuje na suhost ust (23).

Bolnikom ki prejemajo parenteralno prehrano na domu že od prej, jo je potrebno v temu obdobju prilagoditi, v soglasju s specialističnim timom, ki vodi izvajanje parenteralne prehrane na domu. Pogovor z bolnikom in s svojci glede prehrane in hidracije je lahko zelo težaven in naporen. Zavedati se moramo, da hranjenje bolnika v naši družbi pomeni skrb zanj in izkazovanje medsebojne povezanosti. Torej je to lastnost družine, ki jo je potrebno spoštovati, razumeti in tudi podpreti. A hkrati se moramo zavedati tudi negativnih vplivov neustreznega hranjenja v obdobju oskrbe umirajočega (npr. periferni edemi, ascites, pljučni edem, več hropenja,...). V pogovoru je potrebno preusmeriti skrb iz »hrane« na skrb na ostale potrebe, ki jih bolnik ima in mu lahko svojci pomagajo (ustna nega, suha usta, bližina svojcev,...) (25, 26).

OSKRBA UMRLEGA

(glej Standard oskrba umrlega)

ŽALOVANJE (za več informacij glej posebno poglavje)

Bolnikovi bližnji

Potrebno se je zavedati, da se proces žalovanja lahko pri bolnikovih bližnjih razvije že dosti predno bolnik umre. Ko nastopi smrti morajo biti bližnji obveščeni na spoštljiv in dostojanstven način. Imeti morajo tudi možnost, da se od umrlega poslovijo v okviru kulturnih in verskih običajev družine. Prepoznati je potrebno posameznike, pri katerih se lahko razvije težko žalovanje, jim nuditi dodatno podporo in obravnavo (27, 28, 29).

Zdravstveno osebje

Zdravstveno osebje, ki je vključeno v oskrbo umrlih mora biti o bolnikovi smrti obveščeno. Timsko delo je lahko najmočnejši element pri delu z umirajočimi, zato ga je potrebno gojiti in

negovati. Tudi rituali s katerimi se zdravstveni delavci poslovijo od umrlih so dokazano učinkoviti. Morajo pa biti dogovorjeni in usklajeni v timu.

Za zagotavljanje oziroma izboljšane zdravja zdravstvenih delavcev, ki oskrbujejo umirajoče, so svetovani tematski pogovori na temo umiranja, supervizija, timski dnevi, »tihe sobe« za refleksijo,... (29).

ZAKLJUČEK

Obdobje umiranja je pomembno obdobje paliativne oskrbe, tako za bolnika, svojce kot tudi zdravstveno osebje. Za dobro celostno paliativno oskrbo bolnika in svojcev v tem obdobju je nujno poznati bolnikove želje in vrednote ter dinamiko njegove družine. Ključna je oskrba simptomov, vendar enako pomembna tudi obravnava vseh preostalih potreb umirajočega. To je obdobje, ko veliko podpore potrebujejo bolnikovi bližnji.

REFERENCE:

1. Hui D, Nooruddin Z, Didwaniya N, Dev R, De La Cruz M, Kim SH, et al. Concepts and definitions for "actively dying," "end of life," "terminally ill," "terminal care," and "transition of care": a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2014;47(1):77-89.
2. Hui D, Bruera E. Integrating palliative care into the trajectory of cancer care. *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13:159–171.
3. White Paper on Standards and norms for hospice and palliative care in Europe: part1: part1 Recommendation from the European Association from Palliative Care. [cited 2020 Sep 11]. Available from: <https://www.eapcnet.eu/Portals/0/adam/Content/LmgAajW9M0Os7VYZs0ZXCQ/Text/White%20Paper%20on%20standards%20and%20norms%20for%20hospice%20and%20palliative%20care%20in%20Europe.pdf>
4. The Hilingdom Hospitals. NHS Foundation Trust. End of Life Care Strategy 2017-2020. [cited 2020 Sep 11]. Available from: https://www.thh.nhs.uk/documents/_Publications/strategydocs/End_of_life_care_strategy_2017-2020.pdf
5. Domeisen Benedetti, F., et al., International palliative care experts' view on phenomena indicating the last hours and days of life. *Support Care Cancer*, 2012.
6. Eychmüller, S., et al., “Diagnosing dying” in cancer patients - a systematic literature review. *European Journal of Palliative Care*, 2013. 20(6): p. 292-296.
7. Nauck, F., E. Klaschik, and C. Ostgathe, Symptom control during the last three days of life. *Eur J Pall Care*, 2000. 7(3): p. 81-84.
8. Kennedy, C., et al., Diagnosing dying: an integrative literature review. *BMJ Support Palliat Care*, 2014. 4(3): p. 263-270.
9. Lindqvist O, Tishelman C, Hagelin CL, Clark JB, Daud ML, Dickman A et al. Complexity in non-pharmacological caregiving activities at the end of life: an international qualitative study. *PLoS Med*. 2012 Feb;9(2):e1001173.
10. Hui D, dos Santos R, Chisholm G, Bansal S, Silva TB, Kilgore K et al. Clinical signs of impending death in cancer patients. *Oncologist*. 2014 Jun;19(6):681-7.
11. Likar, R., et al., Efficacy of glycopyrronium bromide and scopolamine hydrobromide in patients with death rattle: a randomized controlled study. *Wien Klin Wochenschr*, 2008. 120(21-22): p. 679-83.
12. Pastrana, T., H. Reineke-Bracke, and F. Elsner, Empfehlung bei Rasselatmung. *Der Schmerz*, 2012. 26(5): p. 600-608.

13. Wee, B. and R. Hillier, Interventions for noisy breathing in patients near to death. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008(1): p. CD005177.
14. Wildiers H, Dhaenekint C, Demeulenaere P, Clement PM, Desmet M, Van Nuffelen R et al. Atropine, hyoscine butylbromide, or scopolamine are equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. *J Pain Symptom Manage*. 2009 Jul;38(1):124-33.
15. Lokker ME, van Zuylen L, van der Rijt CC, van der Heide A. Prevalence, impact, and treatment of death rattle: a systematic review. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Jan;47(1):105-22.
16. Cherny, N.I. and L. Radbruch, European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med*, 2009. 23(7): p. 581-93.
17. Alt-Epping, B., et al., Sedation in palliative medicine: Guidelines for the use of sedation in palliative care : European Association for Palliative Care (EAPC). *Schmerz*, 2010. 24(4): p. 342-54.
18. Papavasiliou, E.E., S. Payne, and S. Brearley, Current debates on end-of-life sedation: an international expert elicitation study. *Support Care Cancer*, 2014.
19. Abarshi E¹, Rietjens J^{2,3}, Robijn L³, Caraceni A^{4,5}, Payne S¹, Deliens L^{3,6}, International variations in clinical practice guidelines for palliative sedation: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care*. 2017 Sep;7(3):223-229.
20. Bruera, E., et al., Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Oncol*, 2013. 31(1): p. 111-8.
21. Nakajima, N., Y. Hata, and K. Kusumoto, A clinical study on the influence of hydration volume on the signs of terminally ill cancer patients with abdominal malignancies. *J Palliat Med*, 2013. 16(2): p. 185-9.
22. Raijmakers, N.J.H., et al., Artificial nutrition and hydration in the last week of life in cancer patients. A systematic literature review of practices and effects. *Annals of Oncology*, 2011. 22(7): p. 1478-86.
23. Bundesärztekammer, Empfehlungen der Bundesärztekammer und der Zentralen Ethikkommission bei der Bundesärztekammer zum Umgang mit Vorsorgevollmacht und Patientenverfügung in der ärztlichen Praxis. *Deutsches Ärzteblatt*, 2010. 18(107): p. A877-A882.
24. Cohen, M.Z., et al., The meaning of parenteral hydration to family caregivers and patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage*, 2012. 43(5): p. 855-65.

25. Del Rio, M.I., et al., Hydration and nutrition at the end of life: a systematic review of emotional impact, perceptions, and decision-making among patients, family, and health care staff. *Psychooncology*, 2012. 21(9): p. 913-21.
26. Guldin MB¹, Vedsted P, Zachariae R, Olesen F, Jensen AB. Complicated grief and need for professional support in family caregivers of cancer patients in palliative care: a longitudinal cohort study. *Support Care Cancer*. 2012 Aug;20(8):1679-85. doi: 10.1007/s00520-011-1260-3. Epub 2011 Sep 4
27. Kacel E, Gao X, Prigerson HG. Understanding bereavement: what every oncology practitioner should know. *J Support Oncol*. 2011 Sep-Oct;9(5):172-80.
28. Thomas K, Hudson P, Trauer T, Remedios C, Clarke D. Risk factors for developing prolonged grief during bereavement in family carers of cancer patients in palliative care: a longitudinal study. *J Pain Symptom Manage*. 2014 Mar;47(3):531-41.
29. Müller M, Pfister D. *Wie viel Tod verträgt das Team?* Wandenhoek & Ruprecht. 2012.

OBRAVNAVA URGENTNIH STANJ V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM

Avtorji:

Nena Golob, Maja Ivanetič Pantar, Andrej Žist

IZVLEČEK

Urgentna stanja v paliativni medicini so stanja, ki bolniku z neozdravljivo, napredovalo boleznijo zmanjšujejo kvaliteto življenja in/ali izrazito skrajšujejo predvideno preživetje. Zdravljenje urgentnih stanj v paliativni medicini je iz etičnega vidika pogosto zahtevno. Glavni cilj zdravljenja urgentnih stanj v paliativni medicini je izboljšanje kakovosti življenja in šele nato podaljševanje preživetja. Na odločitev o ukrepih in načinu zdravljenja vplivajo številni dejavniki. V sledečem prispevku je predstavljena klinična slika in zdravljenje nekaterih najpogostejših urgentnih stanj (po vrsti glede na pogostost pojavljanja: delirij, hiperkalcemija, epileptični krči, kompresija hrbtenjače, sindrom zgornje vene kave in akutne krvavitve), sicer pa med urgentna stanja v paliativni medicini bolnikov z rakom štejemo vsa stanja in zaplete, ki nastanejo zaradi neozdravljive, napredovale bolezni in/ali njihovega zdravljenja.

Ključne besede: paliativna medicina, urgentna stanja, ukrepanje.

ABSTRACT

Emergency conditions in palliative medicine are conditions that reduce the quality of life of the patient with an incurable, advanced disease, and/or significantly reduce the estimated survival time. Treatment of emergency conditions in palliative medicine is often challenging from an ethical point of view. The main goal of treating emergency conditions in palliative medicine is to improve the quality of life, and only then increase in survival. A number of factors affect the decision about the measures to take and the method of treatment. The following article presents the clinical picture and treatment of some of the most common urgent conditions (in terms of frequency of occurrence: delirium, hypercalcaemia, seizures, spinal cord compression, superior vena cava syndrome and acute bleeding), otherwise, urgent conditions in palliative cancer patients include all conditions and complications that result from an incurable, progressive disease and/or its treatment.

Key words: palliative medicine, urgencies, interventions.

UVOD

Urgentna stanja v paliativni medicini so stanja, ki bolniku z neozdravljivo, napredovalo boleznijo zmanjšujejo kakovost življenja in/ali izrazito skrajšujejo predvideno preživetje. Na odločitev o ukrepih in načinu zdravljenja vplivajo številni dejavniki: splošno stanje bolnika, prognoza osnovne bolezni, spremljajoča obolenja, trenutni simptomi, učinkovitost/toksičnost zdravljenja/ukrepov in želje bolnika (bližnjih).

Zdravljenje urgentnih stanj v paliativni medicini je iz etičnega vidika pogosto zahtevno. Glavni cilj zdravljenja urgentnih stanj v paliativni medicini je izboljšanje kakovosti življenja in šele nato podaljševanje preživetja. Dobro sodelovanje z bolniki in bližnjimi je predpogoj za primerno zdravljenje.

V sledečem prispevku so opisana nekatera pogostejša urgentna stanja (delirij, hiperkalcemija, epileptični krči, kompresija hrbtenjače, obstrukcija zgornje vene kave in akutna krvavitev), sicer pa med urgentna stanja v paliativni medicini bolnikov z rakom štejemo vsa stanja in zaplete, ki nastanejo zaradi neozdravljive, napredovale bolezni ali njihovega zdravljenja.

DELIRIJ

(glej tudi poglavje Obravnava delirija v paliativni oskrbi bolnika z rakom)

Definicija: Je nespecifična globalna disfunkcija centralnega živčnega sistema povezana z zmanjšano stopnjo zavesti, pozornosti, zmožnosti razmišljanja, zaznavanja, čustvovanja, motenega spomina in ciklusa dan/noč. Delirij delimo na hiper-, hipoaktivni in mešani delirij.

Ocena:

- Pregled laboratorijskih izvidov krvi (hemogram, biokemija, C-reaktivni protein, prokalcitonin, toksikološke preiskave).
- Preverite bolnikovo dosedanje terapijo in ukinite nepotrebna zdravila.
- Preverite bolnikovo telesno prizadetost (sluh, vid, zaprtje, retenca urina, bolečina, itd.).
- Izključite druge možne diferencialne diagnoze (demenca, depresija, toksičnost opioidov, itd.).

Mehanizem: Najpogostejši vzroki so:

- osnovna (napredovala) bolezen,
- zdravila (opioidi, antiholinergiki, kortikostereoidi, benzodiazepini, antidepresivi, itd.),
- odtegnitveni sindrom (kajenje, alkohol, mamila, zdravila),
- presnovne in elektrolitske motnje: hipo-/hipernatremija, hipo-/hiperkalcemija, hipoglikemija, hepatopatija/uremija,
- okužbe,
- nenadzorovana bolečina (zaprtje, retenca urina),
- možganski zasevki ali primarni možganski tumor, in
- motnje zaznavanja pri slabovidnih ali gluhih ob spremembi okolja – hospitalizacija.

Zdravljenje: zdravite osnovni vzrok!

Pomembni nefarmakološki ukrepi so:

- pogovor z bolnikom in bližnjimi: obrazložitev narave in zdravljenja delirija,

- izvajanje aktivnosti in pripomočki za boljšo orientacijo v času in prostoru, in
- stabilen ritem življenja: bivalno okolje, redno gibanje in ritem spanja.

Med farmakološkimi ukrepi je na prvem mestu uporaba haloperidola: 0,5–3 mg po/sc, po potrebi se odmerek lahko ponovi čez 1 h. V koliko je potrebno redno jemanje se svetuje haloperidol 0,5–3 mg/8–12 h. V primeru potrebe po hitri umiritvi posegamo po haloperidolu 2,5–5 mg/30 min sc/iv do umiritve. Kot vzdrževalni odmerek uporabimo 50 % odmerka potrebnega za umiritev v prvih 24 urah. Četudi imajo novejši atipični nevroleptiki (olanzepin 2,5–7,5 mg po/sc 1–2x/dan; risperidon 0,5–1 mg po 1–2x/dan; kventiapin 25–200 mg 1–2x/dan) manj stranskih učinkov in so podobno učinkoviti kot haloperidol, haloperidol zaradi dolgoletnih izkušenj, načina delovanja in številnih uporabnih načinov aplikacije (po, sc, im, iv) ostaja zdravilo prve izbire.

Benzodiazepine uporabljamo pri odtegnitvi od alkohola ali sedativov in v kombinaciji z antipsihotiki pri agitiranosti (lorazepam 0,5–2 mg/4–8h + pp/1h sc/iv/po/sl ali midazolam 2–5 mg/30 min sc), sicer pa lahko poslabšajo zmedenost in delujejo sedativno. Šibke in starejše bolnike zdravimo z nižjimi odmerki zdravil.

Hipoaktivni delirij zdravimo z antipsihotiki le ob psihotični simptomatiki. Prednost imajo atipični antipsihotiki.

V primeru potrebe po sedaciji posegamo po midazolamu 10–30 mg na 24 h ali lorazepamu preko podkožne elastomerske črpalke.

HIPERKALCEMIJA

Definicija: O hiperkalcemiji govorimo, kadar je koncentracija serumskega kalcija večja od 2,6 mmol/l. Hiperkalcemija je znak resne sistemske bolezni in pogost presnovni zaplet bolnikov s solidnimi in hematološkimi raki. Najpogosteje se pojavlja pri bolnikih s tumorji dojke, mielomom, drobnoceličnim karcinomom pljuč in rakom ledvičnih celic. V 80 odstotkih je vzrok za nastanek hiperkalcemije pri bolnikih z rakom paraneoplastično sproščanje peptida podobnega parathormonu, v 20 odstotkih pa je vzrok bodisi neposredna destrukcija kosti z metastazami bodisi povečano izločanje kalcitriola.

Mehanizem: V plazmi se kalcij nahaja v treh oblikah, fiziološko dejaven je samo ionizirani kalcij. Ker so metode določanja ioniziranega kalcija zamudne in manj dostopne, običajno laboratorijsko določamo plazemsko koncentracijo celotnega (vezanega in ioniziranega) kalcija, četudi vemo da celokupna serumska koncentracija kalcija v bolnikih z nizkimi ali visokimi vrednostmi albumina pogosto ne odraža zanesljive vrednosti. Za hitro orientacijo lahko računsko »korigiramo« vrednost celokupnega kalcija glede na koncentracijo albumina in govorimo o »korigiranem kalciju«.

Laboratorijske preiskave krvi: vrednost korigiranega kalcija v krvi (korigirani kalcij = kalcij v serumu + 0,222 x (40 – albumin v serumu (v g/l))

V klinični praksi se orientiramo glede na serumsko vrednost kalcija, čeprav bi bilo pravilneje spremljati ionizirani kalcij ali vsaj korigirano vrednost!

Klinična slika: je odvisna od hitrosti porasta kalcija v krvi kakor od vrednosti. Serumska hiperkalcemija nad 3,7 mmol/l ogroža življenje.

- *Pogostejši klinični znaki in simptomi:* utrujenost, mišična oslabeledost, neješčnost, žeja, slabost, zaprtje, poliurija.
- *Težja klinična slika:* bruhanje, ileus, zmedenost, nevrološke motnje, srčne aritmije.

Zdravljenje:

- Cilj zdravljenja je zdraviti simptomatične bolnike z vrednostmi serumskega kalcija nad 3,0 mmol/l in asimptomatske bolnike, ko je vrednost serumskega kalcija višja od 3,5 mmol/l.
- Pretehtati smiselnost zdravljenja umirajočega bolnika.
- Osnovni ukrep predstavlja dobra hidracija z 0,9 % NaCl (vsaj 2000 ml).
- Bolnikom s srčnim popuščanjem ali z okrnjeno ledvično funkcijo, ki niso izsušeni oz. po rehidraciji, če je treba, dodamo intravensko ali oralno furosemid (10–20 mg).
- Pomembno je, da po dobri hidraciji zdravljenje nadaljujemo tako da zavremo resorpcijo kosti z bisfosfonati (za bolnike z rakom s kalcijem > 3,0 mmol/l in eGFR > 30 ml/min je zdravilo izbora *zolendronska kislina 4 mg v 100 ml 0,9 % NaCl v 15–30 min*).
 - Odgovor na zdravljenje pričakujemo v 2 do 4 dneh, normokalcemija traja več tednov, zato je zdravljenje z bisfosfonati potrebno ponavljati. Ob prejemanju zolendronske kisline je potrebno biti pozorni na ledvično funkcijo in nastanek osteonekroze čeljustnice in slušnega kanala ter atipičnih zlomov kosti.
 - Bolniki naj opravljajo redne preglede pri zobozdravniku. Odsvetuje se invazivne posege na zobeh v času zdravljenja z zolendronske kislino.
 - Pri bolnikih s hiperkalcemijo zaradi tumorja in slabo/slabšajočo se ledvično funkcijo je potrebno zaradi stranskih učinkov zolendronske kisline dobro pretehtati smiselnost zdravljenja z zolendronske kislino.
- »Off-label indikacija« (zdravilo v Sloveniji ni registrirano za to indikacijo): Ob hiperkalcemiji, ki je odporna na zdravljenje z bifosfonati ali ledvični funkciji z eGFR < 30 ml/min, zdravimo z monoklinalnim protitelesom denosumabom 120 mg sc na dan 1, 8, 15 in 29 ter nato vsake 4 tedne.
- kalcitonin zniža resorbcijo kalcija s kosti in spodbuja kalciurezo, žal pa je hipokalcemični učinek le prehodni. Uporabimo ga pri izrazitih hiperkalcemijah, ob diagnozi kot premostitev do časa pričetka delovanja bifosfonatov, ker v primerjavi z bifosfonati izraziteje in predvsem hitreje zniža serumski kalcij. Svetovan odmerek 5–10 IE/kg TT na 24 ur (maksimalno 400 IE na 6 ur).
- Pri najhujših oblikah hiperkalcemije, ki je ne moremo obvladati z zdravili, in ob akutni ledvični okvari, napravimo hemodializo ali peritonealno dializo z dializno raztopino brez kalcija. Kortikosteroidi inhibirajo delovanje osteoklastov in zmanjšajo prevzem kalcija iz prebavil. Prav tako so učinkoviti pri hiperkalcemiji zaradi limfoma, mieloma ali

plazmocitoma. Pred uvedbo terapije s kortikosteroidi je smiselna konzultacija z internističnim onkologom, saj kortokosteroidi lahko otežijo diagnostiko morebitnega limfoma.

- Pri akutni življenje ogrožajoči hiperkalcemiji damo glukokortikoide v visokih odmerkih (hidrokortizon 100–300 mg/dan) intravensko, sicer pa odmerek metilprednizolona prilagodimo glede na vrsto raka. Pri kroničnih hiperkalciemijah dajemo glukokortikoide v manjših odmerkih (metilprednizolon 40 mg/dan) in v obliki tablet vsaj 10 dni.

EPILEPTIČNI NAPADI

Definicija: Epileptični napad je nenadna, nezavedna električna motnja v možganih, ki lahko privede do sprememb v vedenju, gibanju, čutenju in zavedanju. Kljub temu, da se epileptični napadi pojavijo pri 10–15 odstotkih paliativnih bolnikov in pri 70 odstotkih bolnikov z možganskimi zasevki, se profilaktična terapija proti epileptičnim napadom ne priporoča.

Mehanizem: Vzroki za epileptične krče so ob možganskih zasevkih še karcinoma mening, primarni tumorji centralnega živčnega sistema, metabolne motnje (hiponatremija, hiperkalcemija, uremija), toksičnost zdravil, akutna krvavitev v centralni živčni sistem, itd.

Ocena:

- Izločite druge vzroke sinkope in krčev: refleksna sinkopa: vazovagalna in situacijska sinkopa, ortostatska hipotenzija, kardialna sinkopa, hipoglikemija, ekstrapiramidalni učinki zdravil, itd.
- Preverite, ali je bolnik že kdaj prej imel epileptične krče in stopnjo ogroženosti zanje.

Zdravljenje:

- Ob nastopu epileptičnih krčev sledite splošnim smernicam za antiepileptično terapijo.
 - Glede antiepileptične terapije svetujemo posvet s specialistom nevrologom.
- Na terenu bolnika položite v položaj nezavestnega in ga zavarujte.
 - Preverite potrebo in možnost aplikacije kisika.
 - Pridobite anamnezo in zdravite v skladu z njo:
 - razmišljajte o potencialnih reverzibilnih vzrokih,
 - odvzamite kri za laboratorijske izvide (KS, DKS, biokemija, sečnina, toksikološke preiskave in krvni sladkor), in
 - razmislite glede potrebe po CT preiskavi glave.
- V primeru, da napad hitro spontano mine, bolnika opazujte in znova premislite o potencialnih reverzibilnih vzrokih. Če lahko, prilagodite bolnikovo redno terapijo. Preverite že obstoječo protiepileptično terapijo ali v skladu s smernicami/konzultacijo

protiepileptično terapijo uvedite (levetiracetam 500 mg 2-krat dnevno). Bolnikom z intrakranialnimi tumorji terapijo uvedite ob prvem epileptičnem napadu!

- Epileptični napad, ki spontano ne mine po 5 minutah, zdravimo z benzodiazepini (diazepam 5–10 mg iv/im/rekt, midazolam 5 mg iv/im/sc, lorazepam 2 mg iv/im). Odmerek lahko ponovimo po 10 minutah. Napadi so načeloma kratki. Občasno je potrebno uvesti vzdrževalno terapijo z midazolamom 20–30 mg v 24 h po subkutani elastomerski črpalki. V primeru razvoja epileptičnega statusa tak bolnik sodi v bolnišnično oskrbo. Ko napad mine, preverite že obstoječo protiepileptično terapijo ali v skladu s smernicami/konzultacijo protiepileptično terapijo uvedite (levetiracetam 500 mg 2-krat dnevno – levetiracetam ne vpliva na citokromsko pot in starejši bolniki levetiracetam dobro prenašajo, potrebno pa je upoštevati ledvično funkcijo bolnika in odmerek zdravila po potrebi prilagoditi).
- Pri bolniku v fazi aktivnega umiranja uporabljamo midazolam 5 mg sc/buk ali diazepam 10 mg rekt. Midazolam in levetiracetam lahko apliciramo tudi kontinuirano preko subkutane elastomerske črpalke.
- Razmislite glede potrebe po kortikostereoidih.
- Bližnje, ki skrbijo za bolnika, je potrebno pomiriti in poučiti.

KOMPRESIJA HRBTENJAČE

Definicija: Kompresija hrbtenjače nastane, ko je dura s svojo vsebino stisnjena zaradi neposrednega pritiska, sesutja vretenca ali nestabilnosti hrbtenjače bodisi zaradi razsoja rakave bolezni bodisi zaradi neposrednega pritiska primarne formacije. Največkrat je hrbtenjača vtisnjena v višini torakalne hrbtenice.

Mehanizem: V 20 odstotkih je kompresija hrbtenjače prva manifestacija rakave bolezni. Najpogosteje se razvije pri bolnikih z rakom pljuč, dojke, prostate, ščitnice, ledvice in pri bolnikih s plazmocitomom, sicer pa lahko prizadene vsakega bolnika z razsejano rakavo boleznijo v kosteh.

Klinična slika: bolečina (v poznem poteku lahko radikularne narave – pekoča, zbadajoča), ki se lahko širi po sprednji ali zadnji strani stegna (in spominja na lumboishialgijo) ali pa bolniki poročajo o občutku zategnjenja v predelu prsnega koša ali trebuha, senzorični/motorični nevrološki izpadi (oslabelost okončin, parastezije, paraplegija, inkontinenca za vodo/blato).

Ocena:

Bistveno je zgodnje prepoznavanje simptomov in znakov ter hitro ukrepanje, saj se s časom večja verjetnost trajnih nevroloških okvar. Če traja nevrološka okvara več kot 48 h, je verjetnost za povrnitev nevroloških funkcij majhna. Bolnik, pri katerem se je nevrološka simptomatika pojavila v zadnjih 24 urah (48 urah), je kandidat za vse ukrepe s ciljem ohranjanja nevroloških funkcij. Na odločitev glede načina ukrepanja vpliva poleg časa nastopa simptomov in znakov tudi bolnikov predhodni nevrološki status in seveda osnovna bolezen, ki je povzročila kompresijo hrbtenjače. Ukrepanje lahko farmakološko – z glukokortikoidi, z radioterapijo, kemoterapijo in kirurško. Bolnik potrebuje nevrološki pregled za določitev višine okvare, MRI prizadetega predela hrbtenice in nato mnenje nevrokirurga ali travmatologa o izvedljivosti kirurške dekompresije ter mnenje radioterapevta glede obsevanja.

Zdravljenje: Splošni ukrepi, ki veljajo za vse bolnike s kompresijo hrbtenjače:

- bolnik mora strogo ležati;
- bolniku vstavimo urinski kateter;

- uvedemo osnovna zdravila: analgetike, antitrombotično kemoprofilakso, zaviralec protonske črpalke;
- glukokortikoidi – konsenzusa glede višine odmerka še nimamo, načeloma bolnike, ki so paraparetični ali paraplegični, zdravimo z visokimi odmerki: ob prezentaciji – deksametazon 10 mg iv, naslednje 3 dni 6–10 mg/6–8 h iv, odmerek nato naslednjih 10 dni postopoma znižujemo. V klinični praksi ne glede na stopnjo okvare uporabljamo nižje odmerke deksametazona: ob prezentaciji bolus deksametazona 8 mg iv, nato 8 mg 2–3-krat dnevno, zadnji odmerek po možnosti apliciramo do 16. ure (zaradi vpliva na nespečnost);
 - a. poskrbimo za multidisciplinarno evalvacijo in odločitev glede nadaljnjega ukrepanja: za operativno dekompresijo hrbtenjače, ob obsevanju, se načeloma odločimo pri bolnikih z radiorezistentnimi primarnimi tumorji, z MR dokazano spremenjeno lege hrbtenice (v primeru nestabilnosti prizadete hrbtenice ali utesnitve hrbtenjače zaradi kostnih fragmentov), s kompresijo hrbtenjače na eni sami višini, z motorično izgubo, ki traja največ 48 ur in časom preživetja tri ali več mesecev. Potrebno je upoštevati obseg bolezni in bolnikov splošni status. V kolikor je bolnik kandidat za kirurško zdravljenje, ima kirurško zdravljenje prednost pred radioterapijo, saj študije kažejo, da imajo bolniki večjo verjetnost za povrnitev in ohranitev motoričnih funkcij, če so zdravljeni s kombinacijo kirurške dekompresije in pooperativne radioterapije v primerjavi z radioterapijo brez kirurškega zdravljenja. Za radioterapijo brez kirurškega zdravljenja pa se odločimo zlasti v primeru slabšega telesnega statusa bolnika, pri ocenjenem kratkem preživetju, če bolnik ni kandidat za kirurško zdravljenje in pri radiosenzitivnih tumorjih (limfomi, plazmocitomi, germinalni tumorji). Kemoterapija ima obstranski pomen, saj je učinek kemoterapije nepredvidljiv in zakasnel (lahko pri kemosenzitivnih tumorjih brez nevrološke simptomatike).

SINDROM ZGORNJE VENE KAVE

Definicija: Sindrom zgornje vene kave je skupek simptomov in znakov, ki so lahko posledica pritiska iz okolice ali znotrajžilnega vraščanja tumorja v zgornjo veno kavo ali pridruženo žilje.

Večina primerov nastane sekundarno ob rakavi bolezni (pljučni rak, limfomi) in se manifestira (sub)akutno.

Klinična slika:

- *simptomi:* dispneja, oteklina vratu in obraza, kašelj, glavobol, izkrivljeni vid, hripavost in stridor, zamašeni nos, oteklina jezika in slabost, omotica;
- *znaki:* napetost jungularne vene in podkožne venske kolaterale, oteklina zgornje okončine, pletora obraza in zgornje okončine, kemoza, periorbitalni edem in edem papile, sprememba zavesti (letargija, sopor, koma), sinkopa in cianoza.

Ocena: Slika RTG pc je pogosto spremenjena. CT in MR sta zlati standard za postavitve diagnoze in vzrok patologije – lokalizacije in dimenzije pritiskajoče mase.

Zdravljenje: Način zdravljenja določa osnovni patološki proces. Ob subakutni prezentaciji in sumu na rakavo bolezen je potrebna histološka verifikacija odvzetega vzorca, po možnosti pred uvedbo terapije. Pri bolniku z rakom pa vrsto (kombinacijo) zdravljenja opredeli vrsta primarnega tumorja.

Učinkoviti nefarmakološki ukrepi predvidevajo pokončen položaj glave in podpora trupa z vzglavniki ter sprostitev tesnih oblačil.

Zdravimo lahko medikamentozno s kortikosteroidi (deksametazon 16 mg ob prezentaciji iv ali po, deksametazon postopoma znižujemo do najnižjega vzdrževalnega odmerka, v primeru da ne učinkuje deksametazon opustimo (pozor na zavrtje nadledvičnice!) in diuretiki ter po potrebi še z anksiolitiki (benzodiazepini: lorazepam 2,5 mg sl) in protibolečinskimi sredstvi (morfinske kapljice 5 mg/4 h po pp). Po kemoterapiji posežemo pri bolnikih z kemosensitivnimi raki. Kemoterapijo lahko kombiniramo z obsevanjem. Obsevanje je lahko pri določenih raki prvi ukrep ali pa adjuvantno zdravljenje po vstavitvi opornice. Ob obsevanju lahko pride do poslabšanja

klinične slike, v skrajnem primeru se lahko zaplete tudi z obstruktivno fibrozo, sicer pa olajšanje pričakujemo v treh dneh do enega tedna. Perkutana postavitev opornice v zgornjo veno kavo hitro razreši simptome in znake ter je posebno primerna za bolnike z akutno simptomatiko – hemodinamsko simptomatiko, oteklino žrela in možganskim edemom. Poseben pomislek pri postavitvi opornice je potreben pri bolnikih, kjer so ukrepi zelo omejeni in pri bolnikih s kemosenzitivnimi tumorji, ki dobro odreagirajo na kemoterapijo. Dobrobit antikoagulacijskega zdravljenja je nejasna. Večinoma antikoagulacijsko terapijo uvedemo po trombolizi (ob intraluminalni trombozi), da zmanjšamo možnost ponovitve in znižamo verjetnost nastanka pljučne embolije. Acetilsalicilna kislina je priporočena po postavitvi opornice in ob odsotnosti tromba. Kirurška resekcija ali kirurški obvod sta smiselna pri bolnikih z rakom ščitnice in timusa.

AKUTNE KRVAVITVE

Definicija: akutna krvavitev je nenadna in nepričakovana izven žilna izguba krvi. Prikrita ali odkrita krvavitev doleti 10 odstotkov bolnikov z rakom.

Ocena:

- kliničnega stanja in osnovne ter pridruženih bolezni bolnika,
- jakosti krvavitve in vzrok/izvor (lokalni ali sistemski),
- laboratorijske izvide (KKS, parametri koagulacije, biokemija),
- potrebo in dostop do krvnih preparatov in derivatov,
- možnost/smiselnost izvajanja posegov glede na izvor in vzrok krvavitve, in
- bolnikovo doseganje terapijo (nizko molekularni heparin, acetilsalicilna kislina, varfarin, deksametazon, NOAK, NSAID).

Ukrepi: so odvisni od kliničnega stanja in pričakovanega preživetja bolnika pa tudi od anamneze, kliničnega pregleda in laboratorijskih izvidov. Klasično zdravljenje akutnih krvavitev temelji na hemodinamski stabilizaciji bolnika (s transfuzijami krvnih preparatov in/ali derivatov in nadomeščanje izgubljenega volumna) ter pripravi bolnika na invazivne posege z namenom dokončne zaustavitve krvavitve. Kadar intenzivno zdravljenje akutne krvavitve ni smiselno so lahko potrebni tudi izredni paliativni ukrepi. V osnovi ukrepamo etiološko (ukinemo zdravila, ki vplivajo na hemostazo) in podporno (nadomeščamo krvne preparate/derivate in vzdržujemo znotraj žilni volumen). Bolnika podpremo hemodinamsko v skladu s prejetimi izvidi: ob pomanjkanju/disfunkciji trombocitov nadomeščamo trombocite, ob pomankanju faktorjev pa zdravimo glede osnovno motnjo. Ob tem seveda na krvavitev vplivamo še lokalno/mehanično (s tamponado, posegi).

Predhodni ukrepi: z bolnikom, ki je visoko ogrožen za krvavitev in njegovimi bližnjimi se moramo ustrezno pogovoriti o možnosti nastanka krvavitve in ukrepih ob tem.

Ob obilni krvavitvi: nefarmakološki ukrepi:

- Ostanite mirni in delujte pomirjajoče na bolnika in bližnje, predvsem ko gre za masivno krvavitev pri umirajočem bolniku.
- Bolnika postavite v položaj nezavestnega oz. primeren položaj in poskusite v koliko vidite izvor krvavitve na to mesto izvajati pritisk; v primeru, da je bolnik kandidat za invazivne ukrepe se ravnajte po protokolu za krvavitev.

Ob obilni krvavitvi: farmakološki ukrepi: hitro delujoči benzodiazepini: midazolam 10 mg iv/im (v veliko mišico)/buk/sl ali diazepam 10 mg iv

- V koliko bolnik že prejema benzodiazepine je potrebno odmerek prilagoditi!

Po dogodku si vzemite čas, da z sodelavci in svojci ločeno pokomentirate pretekle dogodke

Ob manjši krvavitvi: kjer je mogoče nastavite lokalno tamponado (npr. nos)!

- iz sluznic in kože:
 - traneksaminska kislina v različnih farmakoloških oblikah (najraje v raztopini za iniciranje 500 mg/5 ml) ali adrenalin aplicirana lokalno preko gaze
 - iz tablet traneksaminske kisline je možno pripraviti tudi 5 % raztopino (traneksaminska kislina 500 mg tbl razdrobimo v 10 ml fiziološke raztopine) ali pasto (4 x 500 mg tbl razdrobimo v 60 g parafina), ki jo apliciramo preko gaze 2-krat dnevno; gazo lahko dalj časa pustimo na mestu krvavitve
- iz prebavil:
 - iz ustne votline: 10 ml 4–5 % ustne raztopine traneksaminske kisline, s čimer izpiramo usta 4-krat na dan
 - iz želodca ali dvanajstnika (peptična razjeda):
 - inhibitor protonske črpalke ali H₂ agonist iv (pantoprazol 40 mg iv)

- premisli glede uporabe fitomenadiona (vitamina K)
- če izključimo diseminirano intravaskularno koagulacijo lahko uvedemo terapijo s sistemskim *antifibrinolitikom*: tranksaminska kislina 1,5 g po 1.dan, nato 3 x 1 g na dan; če ne zadostuje po 3 dneh povišamo na 3 x 1,5 g na dan; terapijo ukinemo 7 dni po prenehanju krvavitve in po potrebi ob ponovni krvavitvi znova uvedemo.
- iz dihal:
 - nadzorujte dihalno pot: bolnika bolj kot krvavitev ogroža zadušitev;
 - bolnika postavite bočno na stran, kjer krvavi;
 - glede na stanje: dodajte kisik, zdravite osnovno/pridruženo bolezen, ki je privedla do krvavitve (npr. okužba, pljučna embolija), blažite kašelj; in
 - zdravite krvavitev iz sluznic (glej *Krvavitev iz sluznic in kože*) ;
- iz sečil:
 - izključite in zdravite okužbo;
 - zdravite krvavitev iz sluznic (glej *Krvavitev iz sluznic in kože*) – pozor na nastanek strdkov!;
 - izpiranje mehurja brez/z 0,9 % fiziološko raztopino ali traneksamično kislino (5 g v 50 ml fiziološke raztopine) do 2-krat dnevno, ko peroralna terapija ne učinkuje.

Glede na klinično stanje bolnika in prognozo je smiselna konzultacija gastroenterologa za morebitno endoskopsko zaustavitev krvavitve.

Pri krvavečih tumorjih je smiselno razmisliti tudi o paliativnem hemostiptičnem obsevanju.

REFERENCE:

1. Cherny NI. ESMO Clinical practice guidelines for the management of refractory symptom at the end of life and the use of palliative sedation. *Ann Oncol.* 2014. 25 (suppl 3): 43–52.
2. Bush SH, Lawlor PG, Ryan K, Centero C, Lucchesi S et al. Delirium in adult cancer patients: ESMO Clinical practice guidelines. *Ann Oncol.* 2018. 29 (suppl 4): 43–165.
3. Lawson BJ, Burge FI, Mcintyre P, Field S, Maxwell D. Palliative Care Patients in the Emergency Department. *J Palliat Care.* 2008; 24(4): 247–55.
4. ESMO clinical practice guidelines: Supportive and palliative care [internet]. Lugano: European society for medical oncology. 2019 [citirano 2019 Apr 10]. Dosegljivo na: <https://www.esmo.org/Guidelines/Supportive-and-Palliative-Care>
5. Scottish palliative care guidelines: Palliative emergencies [internet]. Scotland: NHS Scotland. 2019 [citirano 2019 Apr 10]. Dosegljivo na: <https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/guidelines/palliative-emergencies.aspx>
6. Červek J, Simonič Godič M, Benedik J, Ebert Moltara M, Gukić Kevo J et al. Zdravila za podporno in paliativno zdravljenje. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana; 2017.
7. UpToDate [internet]. Alphen aan den Rijn. Wolters Kluwer. 2019 [citirano 2019 Apr 10]. Dosegljivo na: <https://www.uptodate.com/home/product>
8. Foy V, Kurup R. Superior vena cava syndrome. In: Pulla MP ed. *ESMO Handbook of oncological emergencies.* Herfordshire: S S Media; 2016. P. 30–8.
9. Köksoy EB. Spinal cord compression. In: Pulla MP ed. *ESMO Handbook of oncological emergencies.* Herfordshire: S S Media; 2016. P. 71–6.
10. Strijbos M, Punie K. Hypercalcaemia. In: Pulla MP ed. *ESMO Handbook of oncological emergencies.* Herfordshire: S S Media; 2016. P. 95–102.
11. Martinelli E, Sforza V, Cardone C. Bleeding disorders. In: Pulla MP ed. *ESMO Handbook of oncological emergencies.* Herfordshire: S S Media; 2016. P. 233–42.
12. De Mattos-Arruda L, Preusser M. Complications of brain metastases. In: Pulla MP ed. *ESMO Handbook of oncological emergencies.* Herfordshire: S S Media; 2016. P. 77–82.
13. Košnik M, Štajer D. *Interna medicina.* Ljubljana: Buča d.o.o; 2018.
14. Schrijvers D. Emergencies in palliative care. *Eur J Cancer.* 2011 Sep;47 Suppl 3: S359–61. Review.
15. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, Young B. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. *Lancet.* 2005; 366 (9486): 643–48.

16. Skeoch GD, Tobin MK, Khan S, Linninger AA, Mehta AI. Corticosteroid Treatment for Metastatic Spinal Cord Compression: A Review. *Global Spine J.* 2017; 7 (3): 272–9.

**PREHRANSKA PODPORA V PALIATIVNI
OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM**

Avtorji:

Karla Berlec, Nada Kozjek Rotovnik, Jernej Benedik

IZVLEČEK

S prehransko podporo onkoloških bolnikov preprečujemo podhranjenost bolnikov, ki močno pospeši procese kaheksije. Cilj prehranske podpore bolnika je čim dlje ohranjati funkcionalno maso ter s tem bolnikovo zmogljivost in kvaliteto življenja, vendar pa se prioritete prehranske podpore spreminjajo glede na stanje bolezni.

Pri paliativnih bolnikih v zgodnji fazi paliativne oskrbe veljajo enaka priporočila kot pri ostalih kroničnih bolnikih. Pri teh bolnikih moramo s prehransko podporo vzdrževati oziroma izboljšati prehranski status ter s tem tudi zvišati možnost odziva na specifično onkološko zdravljenje.

V obdobju pozne paliativne oskrbe je izčrpano sistemsko zdravljenje in za ohranjanje kakovosti življenja še naprej uporabljamo ostale ukrepe. V tem obdobju je dopustno nezadostno pokrivanje prehranskih potreb in ima prednost hrana, ki jo bolnik lahko prenaša in predstavlja minimalno breme.

Pri oskrbi umirajočega hranila niso koristna. Večina bolnikov ne potrebuje hrane in tekočine. Nudimo jo tistim, ki si je želijo. Pri vseh odločitvah, še posebno pri parenteralni prehranski podpori ter hidraciji, je v izogib stiskam, nesoglasjem in dodatnim kliničnim zapletom, potrebna dobra, strokovno podprta in odkrita komunikacija med bolnikom, svojci in lečečimi zdravniki.

Namen tega prispevka predstaviti nekaj priporočil glede prehranske podpore paliativnega bolnika.

Ključne besede: prehranska podpora, paliativna oskrba, kvaliteta življenja

ABSTRACT

With nutritional support of cancer patients, we try to prevent the development of malnutrition, which greatly speeds up the processes of cachexia. The goal of patient nutritional support is to maintain their functional mass for as long as possible and with that also their performance and quality of life. The priorities of nutritional support of cancer patients vary according to the state of their disease.

In palliative patients in early stage of palliative care, the same recommendations apply as for other chronic patients. In these patients, with the dietary support we try to maintain or improve their nutritional status, thus increasing the chance of responding to specific oncological treatment.

In the period of late palliative care, systemic treatment is exhausted and other measures continue to be used to maintain quality of life. During this period, insufficient coverage of nutritional requirements is acceptable, priority is given to food that the patient can tolerate and represents a minimal burden.

In the dying phase the nutrients are not helpful. Most patients do not need food or fluids. We offer it to those who want it. All decisions, especially parenteral nutritional support and hydration, require good, professionally supported and honest communication between patients, their family and physicians to avoid distress, disagreement and additional clinical complications.

Here are some recommendations for nutritional support of palliative oncological patients.

Key words: nutrition, palliative care, quality of life

UVOD

Izguba apetita je ena najpogostejših težav, ki se pojavijo pri raku in njegovem zdravljenju. Vodi lahko v nezmožnost uživanja zadostne količine hrane, kar vodi v izgubo telesne teže ter podhranjenost.

Pri onkološkem bolniku zato vedno vzporedno z diagnozo rakaste bolezni opredelimo tudi njegovo prehransko stanje. Prehransko stanje bolnika odraža stanje njegove presnove, ki lahko negativno vpliva na bolnikovo sposobnost za zdravljenje in spopadanje z neželenimi učinki le tega. Slabo prehransko stanje je povezano s slabšo kvaliteto življenja, slabšim funkcionalnim stanjem bolnika, večjim številom stranskih učinkov zdravljenja, slabšim odzivom tumorja na zdravljenje in krajšim preživetjem (2, 8, 9, 15, 17, 23, 24).

DEFINICIJE

Anoreksija je izguba apetita ali želje do hrane. Lahko je povezana z zgodnjo sitostjo.

Rakasta kaheksija je multifaktorski sindrom, za katerega je značilna napredujoča izguba mišične mase z ali brez izgube maščevja. Vodi v progresivno izgubo telesne funkcije in ni reverzibilna s konvencionalno prehransko podporo. Pogosto jo spremlja anoreksija, oslabeledost, utrudljivost. Patofiziološko je prisotna negativna proteinska in energetska bilanca, kot posledica zmanjšane prehranskega vnosa in nenormalnega metabolizma. Vidna je izguba telesne teže. Izguba teže povezana z rakasto kaheksijo je večja, kot bi jo lahko razložili s samo anoreksijo, vendar anoreksija tudi močno pospeši potek kaheksije.

Sekundarna kaheksija je povezana s potencialno popravljivimi vzroki in z njihovo obravnavo občutno vplivamo na bolnikovo kvaliteto življenja in celokupno prognozo.

O primarni kaheksiji govorimo kadar izključimo in zdravimo vse sekundarne vzroke.

Stadiji primarne kaheksije:

1. *Prekaheksija*:

- Prisotnost kronične bolezni (razsejana rakava bolezen).
- Nehotena izgube telesne teže <5% v zadnjih 6 mesecih.
- Prisotnost kroničnega ali ponavljajočega se sistemskega vnetnega odziva (CRP...).
- Prisotnost anoreksije oz. z anoreksijo povezanih simptomov.

2. *Kaheksija:*

- Prisotnost izgube telesne teže >kot 5% v zadnjih 6 mescih ali ITM <20 IN izguba telesne teže >2%.
- Zmanjšan vnos hrane per os.
- Izguba skeletne mišične mase.
- Prisotnost sistemskega vnetnega odziva (CRP).

3. *Napredovala kaheksija* je posledica neobvladljive rakave bolezni, kjer so močno izraženi prokatabolni procesi. Je ireverzibilna, saj po doslej znanih podatkih, pridobljenih s kliničnimi raziskavami, ne moremo zaustaviti iztirjenih presnovnih procesov, ki vodijo v napredovalo telesno propadanje in smrt.

Za izbiro ustreznih metod zdravljenja je ključna je določitev stadija primarne kaheksije. Preventivna in proaktivna prehranska podpora bolniku prinašata dobrobit, kar potrjujejo številni podatki iz strokovne literature (5,6,8,9,10).

DIAGNOSTIKA

Najpomembnejša intervencija pri obravnavi izgube apetita je identifikacija vzroka/vzrokov zanj ter ustrezno zdravljenje (Tabela 1).

Tabela 1. Anamneza izgube apetita (25, 26)

Pojav	Kdaj ste opazili izgubo apetita? Je prisotna ves čas?
Sprožitelj	Obstaja del dneva, ko je vaš apetit boljši/slabši? Kaj povzroča vaše zmanjšanje apetita? Nedavna operacija? Nedavno zdravljenje? Jemljete kakšna zdravila?
Kvaliteta/kvantiteta	Ali jeste enako količino hrane kot običajno? Več/manj? Ali pijete dovolj?
Pridruženi simptomi	Ali so prisotni drugi simptomi, ki vplivajo na vaš vnos hrane? (slabost, bruhanje, zaprtje, driska, suha usta, sprememba okusa, vonja, težave požiranja, zgodnja sitost, bolečina, depresija)
Resnost	Kako zmanjšan apetit vpliva na vaše vsakodnevno življenje in aktivnosti?
Zdravljenje	Kako si pomagata pri izgubi apetita (fizična aktivnost, zdravila, prehrana)? Ali so ukrepi učinkoviti?
Razumevanje vpliva	Kako zmanjšan apetit vpliva na vas in vašo družino? Ali ste v stresu zaradi vaše nezmožnosti hranjenja? Ali ste občutili občutke stiske, krivde, stresa v povezavi z vašim vnosom hrane in izgube telesne teže?
Vrednote	Ali imate kakšna dodatna čustva, občutke glede tega simptoma? Vaša družina?
Telesna teža	Ali ste v zadnjem času nehote izgubili telesno težo? Koliko? V kolikšnem času? Ali ste slabo jedli zaradi zmanjšane apetita?

Izguba apetita je lahko povezana z neželenimi učinki zdravljenja z namenom vpliva na rakavo bolezen (specifično zdravljenje; kemoterapija, radioterapija, operativno zdravljenje), z uživanjem določenih zdravil, povezana je lahko tudi z različnimi psihosocialnimi dejavniki. Če ugotovimo, da ti niso vzrok za zmanjšanje apetita, je ta najverjetneje posledica tumorskih dejavnikov (tabela 2).

Tabela 2 : vzroki za anoreksijo in sekundarno kaheksijo (25,26).

Vzroki	Anoreksija	Sek. kaheksija
Povezani s tumorjem		
Tumorski citokini (TNF, IL6...)	+	/
Metabolne in hormonske nepravilnosti (spremembe v metabolizmu beljakovin, OH in maščob)	+	/
Spremembe čuta okusa in vonja		+
Disfagija	+	+
Dispneja	/	+
Oslabelost, utrujenost, mišična bolečina	/	+
Prizadetost črevesja (intraluminalna maligna obstrukcija, delna obstrukcija, zmanjšana peristaltika, zaprtje)	+	+
Malabsorpcijski sindrom (OH/maščobe, ni metabolizma, absorpcije)	/	+
Bolečina		
Okužba	+	+

	Zgodnja sitost	+	+
		+	+
Povezane s specifičnim zdravljenjem (kirurško, RT, KT...)	Zaprte Driska (citotoksični učinki na sluznico prebavil, obsevalni enteritis, sindrom kratkega črevesja) Disfagija Oslabelost Slabost/bruhanje Bolečina Spremembe v okusu in vonju Xerostomija (mukozitis, okužba, slaba ustna higiena, dehidracija, zdravila) Paliativna gastrektomija	+ + / + + + + + +	+ + + + + + + +
Pogosto uporabljena zdravila	Opioidi Sistemska antineoplastična zdravila (KT, tarčna terapija, imunoterapija, interferon) Protimikrobna zdravila Antidepresivi	+ + + +	/ / / /
Psihosocialni faktorji	Anksioznost Depresija Delirij Strah pred hranjenjem zaradi možnosti poslabšanja simptomov (bolečine, inkontinence, driske, zaprtja) ali zaradi prepričanja da bo hranjenje poslabšalo onkološko bolezen, simptome, zdravje. Pomanjkanje čustvene podpore Pomanjkanje samostojnosti/neodvisnosti. Pomanjkanje finančnih virov/podpore.	+ + / + + + +	+ + + / + + +

Pri sumu na rakasto kaheksijo je zato potrebna natančna ocena prehranskega stanja (8,9,10).

PREHRANSKO PRESEJANJE IN OCENA PREHRANSKEGA STANJA

Pri vsakem bolniku z rakom je v začetni medicinski obravnavi potrebno presejanje za prehransko ogroženost. Presejanje je preprost in hiter postopek, kjer s pomočjo vprašalnika (npr. NRS 2002 ali MUST) prepoznamo bolnike, ki so podhranjeni ali prehransko ogroženi(1, 2, 21).

Pri bolnikih, ki so prehransko ogroženi ali je prisoten sum na rakasto kaheksijo, izvedemo oceno prehranskega stanja. Ta zajema natančnejši pregled presnovnih, prehranskih in funkcionalnih spremenljivk, ki ga izvede ustrezno izobražen zdravnik, medicinska sestra ali klinični dietetik. Je veliko obsežnejši od presejanja in predstavlja del medicinske obravnave posameznika. Sestavlja ga natančna anamneza, pregled, meritev sestave telesa in, kadar je potrebno, še laboratorijske preiskave. Vse to vodi v načrtovanje usmerjene prehranske oskrbe, pri kateri izhajamo iz strokovnih priporočil za prehransko podporo in jo individualno prilagodimo vsakemu bolniku glede na indikacije, možne neželene učinke in poti vnosa prehranske podpore (oralno, enteralno, parenteralno) (2, 4 10, 21).

PRIORITETE PREHRANSKE PODPORE GLEDE NA OBDOBJE PALIATIVNE OSKRBE

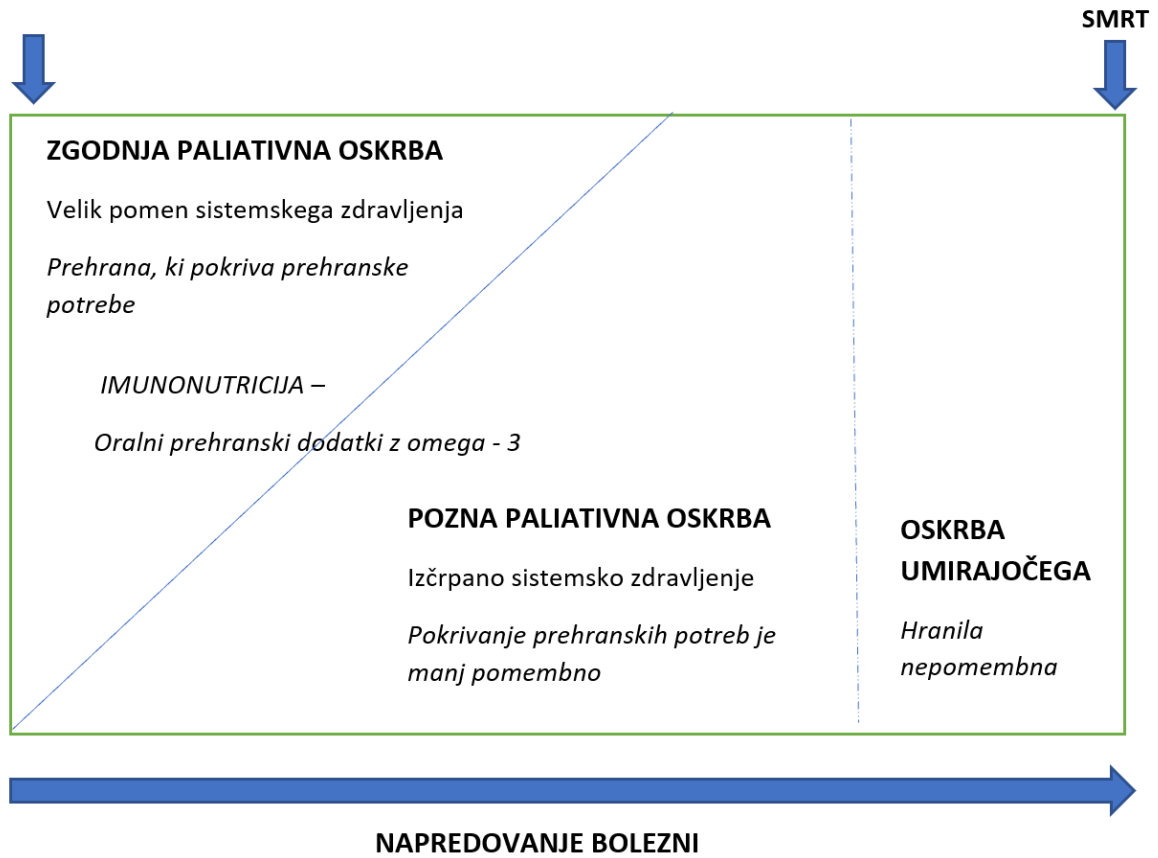
V obdobju zgodnje paliativne oskrbe je pomemben del paliativne oskrbe specifično zdravljenje z namenom vplivanja na bolezen, zmanjšanja njenih simptomov in podaljševanja življenja. S prehransko podporo preprečujemo podhranjenost bolnikov in kaheksijo ter poskušamo čim dlje ohranjati funkcionalno maso in s tem bolnikovo telesno zmogljivost in kvaliteto življenja. Prehranska podpora je sestavljena iz prehranskih ukrepov, ki pokrivajo vse prehranske potrebe. Prehranska podpora je izjemno pomembna, saj izboljšuje sposobnosti bolnika za sistemsko zdravljenje. Pri kahektičnem bolniku je prisotno veliko tveganje za neželene učinke in zaplete, ki mu lahko skrajšajo življenje (14, 17, 18). Razen prehranske podpore bolnikov naj bodo v zdravljenje bolnika z rakom vključeni tudi drugi načini modulacije z vnetjem povzročeni presnovnih sprememb.

V obdobju pozne paliativne oskrbe je sistemsko zdravljenje izčrpano. Kakovost življenja ohranjamo z ostalimi ukrepi. Pokrivanje vseh prehranskih potreb je manj pomembno. Sprejemljiv je nezadosten prehranski vnos. Pomembna je hrana, ki jo bolnik lažje prenaša in mu predstavlja minimalno breme. V tem obdobju zaradi zmanjšane vnosa hranil pogosto pride do trenj med svojci, bolnikom in zdravnikom. Pomembna je vzpostavitev odprte komunikacije in zadajanje skupnih, dosegljivih ciljev.

Do obdobja oskrbe umirajočega uporabljamo splošna načela prehranske podpore bolnikov z rakom.

V obdobju oskrbe umirajočega bolnik običajno ne čuti lakote in žeje. Hrano nudimo tistim, ki si jo želijo (12, 13, 15, 16, 20).

Spekter paliativne prehranske podpore:



PREHRANSKA PODPORA PALIATIVNEGA BOLNIKA

Čimbolj zgodaj v poteku bolezni je potrebno bolnike izobraziti o samopomoči s področja prehrane, z namenom izboljšanja ali vzdrževanja prehranskega in funkcionalnega stanja s običajno hrano.

Literatura za bolnike:

- ✓ https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Prehrana_in_rak_a.pdf
- ✓ https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Publikacije/prehrana_in_rak-koncna_verzija.pdf
- ✓ https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Publikacije/tezave_s_poziranjem_koncna_ver.pdf
- ✓ https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Publikacije/odstranitev_zelodca_koncna.pdf
- ✓ https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Publikacije/kolostoma_koncna_verzija.pdf
- ✓ https://www.onko-i.si/fileadmin/onko/datoteke/dokumenti/Publikacije/ileostoma_koncna_verzija.pdf

Osnovna načela prehrane paliativnega onkološkega bolnika

1. obroki morajo biti individualno prilagojeni, zelo pomembno je, da se hranila nahajajo v hrani, ki jo bolnik rad je.
2. Zaradi spremenjene presnove je priporočljivo, da bolnik zaužije hrano v več (6-8) majhnih obrokih čez dan. Uživanje hrane naj bo spontano, brez prisile okolice, v drugem prostoru, kot je bila hrana pripravljena, obroki naj bodo lepo aranžirani.
3. Bolnik naj ima pri roki priljubljene prigrizke za primer, če začuti lakoto.
4. Hrana naj bo pripravljena po principih naravne hrane, mešana in polnovredna ter čim manj industrijsko predelana. Pri tem je potrebno upoštevati zmogljivost prebavil.
5. Če bolnik ne zmore zaužiti večjih količin hrane naj bo hrana energetsko gosta (dodatek masla, smetane, sira, oreščkov).

6. Ker je podhranjenost, ki se razvije pri kaheksiji, patofiziološko proteinsko – energetska podhranjenost, je zelo pomembno da hrana vsebuje zadosti beljakovin (okoli 1,5 g/kg telesne teže). Kvalitetni viri beljakovin so: pusto meso, ribe, mleko in mlečni izdelki. V prehrano, če je možno, vključimo čim več hrane, ki vsebuje hranila z zdravilnimi učinki: sadje, zelenjavo, ribe ali ribje olje, laneno in olivno olje.
7. Hranila, ki jih telesu zagotovimo z naravnimi viri (v obliki hrane) imajo bistveno boljši učinek v telesu, kot v izolirani obliki prehranski dodatkov.
8. V primeru spremenjenega čuta okusa – kovinski okus v ustih, naj bolniki jedo s plastičnim jedilnim priborom, palčkami; hrano naj kuhajo/pečejo v keramičnih posodah in ne v kovinskih.
9. Skrbijo naj za ustno higieno – redno ščetkanje in izpiranje ust lahko pomaga pri boljšem okušanju hrane.
10. Tekočino naj uživajo med obroki namesto med samim hranjenjem – pitje med hranjenjem povzroča občutek sitosti.
11. Če imajo bolniki spremenjen čut voaha in jih moti vonj po hrani, naj jedo hladne obroke in hrano, ki ne potrebuje kuhanja, obroke naj zaužijejo v drugem prostoru kot je bila hrana pripravljena.
12. Kadar z normalno prehrano ne zmoremo zagotoviti ustreznega vnosa hranil, uporabimo prehranske nadomestke. Danes so pri nas na tržišču že številni prehranski nadomestki, ki kvalitetno nadomestijo normalno hrano. Dostopni so v obliki napitkov ali prahov. Še posebno primerni so oralni prehranski dodatki z omega 3 maščobnimi kislinami.
13. Individualizirano prehransko svetovanje s strani kliničnega dietetika v prehranski ambulanti, zmanjša pojav anoreksije, izboljša prehranski vnos, telesno težo in izboljša kvaliteto življenja (2, 24, 25, 26, 27).

MEDICINSKA PREHRANSKA PODPORA

Medicinska prehranska terapija obsega oralne prehranske dodatke, enteralno prehrano za hranjenje po sondah in stomah ter parenteralno prehrano. Pri uvedbi takšne podpore se moramo zavedati, da gre za medicinsko intervencijo, da mora za to obstajati strokovna indikacija in bolnikovo soglasje (1,16).

Tabela 3: odločitev o medicinski prehranski terapiji na osnovi prognoze bolezni (24).

Prehransko stanje	Pričakovana življenjska doba: meseci ali dalj časa (možnost specifičnega zdravljenja, pre-kaheksija/kaheksija)	Pričakovana življenjska doba: dnevi do tedni (napredovala oblika rakaste bolezni, brez specifičnega zdravljenja, rakasta kaheksija)
<i>Zmanjšan vnos per os, normalna absorbcija hranil</i>	Prehransko svetovanje. Nadaljevanje s hrano per os, pomisliti na uvedbo oralnih prehranskih dodatkov.	Prehransko svetovanje. Nadaljevanje s hrano per os, pomisliti na oralne prehranske dodatke.
<i>Pomembno omejen vnos hrane per os (disfagija, mukozitis), normalna absorbcija hranil</i>	Enteralna hrana	Konzervativni ukrepi. Parenteralna hidracija? Parenteralna prehrana ni priporočljiva
<i>Pomembno omejena absorbcija hranil (zapora črevesja...), nezmožnost enteralnega hranjenja</i>	Parenteralna hrana	Konzervativni ukrepi. Parenteralna hidracija? Parenteralna prehrana ni priporočena.

Najpogosteje onkološki bolnik potrebuje prehransko podporo z medicinsko prehrano, ko zaradi neželenih učinkov specifičnega zdravljenja rakaste bolezni pride do težav z zadostnim vnosom hrane.

Principi prehranskega podpornega zdravljenja bolnikov z rakom:

1. V kolikor ugotovimo, da je bolnik podhranjen in ko predvidevamo, da ne bo sposoben zaužiti hrane več kot 7 dni, uvedemo prehransko podporo.
2. Če bolnik ni sposoben zaužiti > 60% potrebne hrane v naslednjih 10 dneh, je potrebna vključitev oralnih prehranskih dodatkov ali enteralne prehrane.
3. Pri bolnikih, ki izgubljajo telesno težo zaradi nezadostne prehrane, je potrebna dodatna enteralna prehrana s katero izboljšamo ali vzdržujemo prehransko stanje bolnika ter prispevamo k boljši kvaliteti njegovega življenja
4. V kolikor se pri bolniku pojavi okvara prebavnega trakta zaradi specifičnega zdravljenja (obsevalni enteritis, s kemoterapijo ali obsevanjem povzročena driska), je smiselno kratkoročno dajanje parenteralne prehrane. Bolniki jo v tem primeru bolje in lažje prenašajo, sočasno pa je bolj učinkovita od enteralne prehrane pri obnavljanju funkcije prebavil. S takšno podporo se prepreči poslabšanje prehranskega stanja.

5. V določenih primerih zaradi bolezenske prizadetosti prebavil (peritonealna karcinomatosa ali intraabdominalna ponovitev bolezni) sondne enteralne prehrane ne moremo dati v zadostni količini za pokritje prehranskih potreb. Podobno je pri bolnikih z mukozitisi višjega gradusa ali pri bolnikih z obstruktivnimi rakastimi masami glave/vratu ali požiralnika. Kadar enteralna sondna hrana ni zadostna, je potrebna uvedba parenteralne prehranske podpore.
6. Slabost, bruhanje, obstrukcija prebavnega trakta so najpogostejše indikacije za parenteralno prehransko podporo paliativnih bolnikov (23,24).

Dokazi jasno kažejo, da sta v nasprotju s podaljšano hospitalizacijo, tako parenteralna kot enteralna prehrana stroškovno učinkoviti dopolnilni terapiji, ki pomagata zvišati učinkovitost protirakave terapije.

Tako smernice ameriškega združenja za parenteralno in enteralno prehrano - ASPEN kot smernice evropskega združenja za parenteralno in enteralno prehrano – ESPEN, priporočajo zadostno prehransko podporo neozdravljivih onkoloških bolnikov, ki so še v aktivnem zdravljenju, z namenom zvečanja compliance za protitumorsko zdravljenje in boljšega obvladovanja neželenih učinkov takšnega zdravljenja (14,17,18,23).

Po ESPEN smernicah ukinitvev specifičnega zdravljenja ni kontraindikacija za parenteralno prehransko podporo na domu. To velja zlasti za bolnike z napredujočim rakom prebavnega trakta ali ginekološkimi raki, kjer je pričakovano preživetje zaradi rakave bolezni daljše kot preživetje zaradi odtegnitve hrane.

Pri paliativnih bolnikih z rakom je parenteralna prehranska intervencija smiselna, če pričakovana dobrobit preseže potencialne nevarnosti in se bolnik strinja s takšnim zdravljenjem. Glavni izziv je pravilna ocena pričakovanega preživetja bolnika, ki mora biti več kot 3 mesece. Ključna je odprta komunikacija z bolniki in svojci glede prioritete parenteralne prehranske podpore v različnih obdobjih paliativne oskrbe (17, 23).

Uporaba parenteralne prehrane naj bo zelo premišljena odločitev.

ASPEN ter ESPEN smernice priporočajo uporabo parenteralne prehrane pri paliativnih bolnikih :

- kadar bolnik čustveno in fizično lahko sodeluje pri tej terapiji,
- je pričakovana življenjska doba bolnika 40-60 dni,
- ima bolnik doma socialno in materialno podporo, ki izvajanje te terapije omogoča,
- obstaja strokovno usposobljen dobavitelj te terapije,
- ni možna druga, manj invazivna prehranska podpora (5, 6, 11, 12, 13, 15, 16).

Tabela 3: Kriteriji, kdaj se NE uvede parenteralna prehrana pri bolnikih z rakom (23)

Kratka pričakovana življenjska doba (manj kot 2-3 mesece)

Stanje zmogljivosti po Karnofskem <50 (ECOG 3-4)

Resne motnje v delovanju organov

Težko obvladljivi simptomi

Volja bolnika

Pri uvedbi parenteralne prehrane upoštevamo osnovne principe medicinske etike: koristnost in ne škodovanje, upoštevanje bolnikove avtonomije in načelo pravičnosti.

Odrekanje parenteralne prehrane pri bolniku, ki zaradi različnih težav ni zmožen zaužiti hrane in stradanje zanj ni sprejemljivo NI etično tudi, če je njegova pričakovana življenjska doba manj kot 40 dni (3, 16). Prav tako NI etično hraniti bolnika, če si sam tega ne želi.

Pri paliativnem bolniku poleg njegovega stanja in potreb upoštevamo tudi izraženost ostalih simptomov bolezni (bolečina, utrujenost, slabost,...), njegovo motivacijo in željo za vzdrževanje boljše telesne zmogljivosti kljub napredovanju bolezni.

Pri odločitvi za parenteralno prehransko podporo bolnika je potrebno pričakovanja svojcev uskladiti z dejanskimi in objektivnimi možnostmi ter strokovnimi indikacijami.

Zato je še posebej pomembno, da potrebo po parenteralni prehranski podpori redno ocenjujemo in vedno znova pretehtamo odločitev zanj skupaj z bolnikom in njegovimi svojci. Samo z rednim spremljanjem učinka parenteralne prehranske podpore lahko ugotovimo kdaj nastopi trenutek, ko z njo bolniku ne moremo več izboljšati njegovega stanja ali mu z njo lahko celo škodujemo.

Tabela 4: Kriteriji za ukinitvev parenteralne prehrane pri bolnikih z rakom (23):

Kratka pričakovana življenjska doba (dnevi)
Nekontrolirani ali refraktarni sindromi:
Bolečina
Bruhanje
Dispneja
Delirij
Napredovanje odpovedi notranjih organov:
Patološki jetrni testi
Zvišana vrednost kreatinina
Potreba po dodanem kisiku
Refraktarna hipotenzija
Padec po lestvici zmogljivosti
Volja bolnika

V preteklosti je imela večina bolnikov, ki so bili napoteni v prehranski tim za prehransko obravnavo, evidentno kaheksijo. Možnost zaustavitve oziroma upočasnitve kaheksije je pri pričakovanem preživetju več kot 3 mesece(5,6,8,9,10). Za refraktarno kaheksijo je značilno slabo stanje zmogljivosti in kratka pričakovana življenjska doba (manj kot 3 mesce). V tej fazi ni pričakovati odziva ne na specifično ne na prehransko terapijo, zato so terapevtske intervencije usmerjene v lajšanje posledic in zapletov kaheksije ter obravnavo simptomov - stimulacija apetita, obravnava slabosti ali zmanjševanje psihološkega stresa tako bolnika kot njegovih svojcev povezanih s hrano (23,24).

Pomen umetne hidracije in hranjenja v zadnjih dnevih življenja

V obdobju oskrbe umirajočega prehransko podporo prilagodimo željam in sposobnostim bolnika glede količine in vrste hrane. Večina bolnikov ne čuti žeje in lakote. Tudi pri tistih, kjer sta prisotni, z napredovanjem procesa umiranja izzvenita. Sčasoma se pojavi nezmožnost uživanja hrane in pijače, kar je en od znakov pričetka aktivnega umiranja. Ponovno je potreben pogovor s svojci, da se jim razloži vzroke za stanje bolnika in pričakovan potek. Umetno hranjenje bolnika brez njegove

posebne zahteve ni etično. Pri umirajočem bolniku predpišemo ključna zdravila za lajšanje najpogostejših simptomov (bolečina, slabost, nemir, hropenje, povišana telesna temperatura). Zelo pomembna je skrbna ustna nega (vlaženje ust).

Principi prehranske podpore pri oskrbi umirajočega

1. Potrebni so odkriti pogovori z bolnikom in njegovo družino glede prognoze in ciljev. Ključna je vzpostavitev odprte komunikacije znotraj družine, da hrana ni več način izražanja medsebojnih čustev.
2. V zadnjih dneh življenja se sposobnost bolnika za uživanje hrane zmanjšuje. Bolniki tudi ne čutijo lakote in žeje. Neprimerno je siljenje bolnikov k hranjenju. Ključno je, da bolniku (in svojcem) razložimo, da gre za del normalnega procesa priprave telesa na smrt. Bolnika in svojce spremljamo, da jim lahko pravočasno nudimo dodatne informacije, če se pojavijo še kakšna vprašanja.
3. Uživanje hrane in pijače naj bo podrejeno bolnikovemu udobju. Lahko poizkusijo z uživanjem hrane in pijače v manjših količinah, potrebna je previdnost, da ne pride do zapletov (npr aspiracija). Majhna randomizirana raziskava je pokazala, da določeni bolniki lahko uživajo oralne prehranske dodatke tudi v zadnjih dneh življenja.
4. V kolikor je pri bolniku prisotna želja po hranjenju moramo še posebno skrb nameniti obravnavi simptomov, ki lahko poslabšajo zmožnost uživanja hrane (slabost, bolečina, skrbna ustna nega...).
5. Kadar je konec življenja zelo blizu, večina bolnikov potrebuje le minimalne količine hrane in nekaj vode za zmanjšanje lakote in žeje. Majhne količine tekočine lahko pomagajo pri zmanjšanju zmedenosti zaradi dehidracije.
6. Simptom suhih ust je zelo pogost vendar ne korelira z občutkom žeje. Prav tako ga ne moremo odpraviti z večjim vnosom tekočin. Potrebno je redno vlaženje ust, ponudimo mu sladoled (ali majhne kocke ledu, da ne pride do poškodbe sluznice zaradi mraza), ohlajene koščke ananasa...
7. Pogosto je potrebna dodatna pomoč družini in negovalcem pri razumevanju in sprejemanju glavnega cilja paliativne oskrbe v tem obdobju (zagotavljanja bolnikovega udobja) in omejitve intervencij na le tiste s katerimi lahko zasledujemo ta cilj. Zato

- ukinemo enteralno ali parenteralno prehrano, opustimo nepotrebne krvne in druge preiskave.
8. Svojem razložimo, da se ob ukinitvi umetnega hranjenja pojavi ketoza, ki vpliva na povečano sproščanje endorfinov). Podobno je z umetno hidracijo. Izkušnje pri dializnih bolnikih kažejo, da odtegnitev umetne hidracije na bolnike vpliva blagodejno. Tudi uremija vpliva na zvečano sproščanje endorfinov. Podatki iz raziskav ravno tako niso pokazali nobene razlike v preživetju, če je bila hidracija ukinjena.
 9. Za umetno hidracijo se običajno odločimo na željo bolnika. Prednost ima uporaba subkutane poti aplikacije umetne hidracije, ki jo bolnik lahko prejema tudi doma. Uporabimo raztopine, ki vsebujejo sol. Raziskave kažejo da ni pomembne dobrobiti pri uporabi intravenozne hidracije pri umirajočih bolnikih. (2,21,23, 24, 25).

Farmakološko zdravljenje izgube apetita (22, 25):

1. Stimulatorji apetita se lahko uporabijo za zmanjševanje simptomov izgube apetita, lahko izboljšajo kvaliteto življenja. Vplivajo na povečan vnos hrane, ne pripomorejo pa k izboljšanju puste telesne mase (povečanje telesne teže je lahko posledica zadrževanja vode ali maščevja), preživetju in kvaliteti življenja pri bolnikih z rakom.
2. Lahko se uporabljajo skupaj s prehransko podporo ali po odpovedi oralne prehranske podpore.
3. Uporabna so pri bolnikih z neozdravljivo boleznijo. Lahko se uvedejo pri vseh bolnikih ne glede na vrsto tumorja.
4. Optimalni režim administracije teh zdravil je neznan.
5. Zadnje klinične raziskave (Romana 1, Romana 2) nakazujejo učinkovito in varno uporabo anamorelina, agonista grelinskih receptorjev, pri zdravljenju anoreksije in tudi kaheksije pri bolnikih z napredovalim rakom. Anamorelin zaenkrat še ni oddoben za klinično uporabo(22).

Tabela 4: skupina zdravil za zdravljenje izgube apetita (25).

Skupina zdravil	Indikacija	Doziranje	Stranski učinki
Kortikosteroidi	Lahko povečajo apetit, moč, občutek boljšega počutja; učinki trajajo 2-4 tedne.	Začetna doza: Deksametazon 4mg/dan ali prednizolon 30 mg/dan Predpis za 1 teden, če ni učinkov, ukinitev. Če pomaga, povečati ali zmanjšati na najbolj učinkovit odmerek, redna ocena učinkovitosti, ukinitev ob odsotnosti učinkov. Ocenitev potrebe po PPI (pantoprazol,...)	<ul style="list-style-type: none"> - periferni edemi - kandidiaza - draženje želodčne sluznice - hiperglikemija - nespečnost - katabolni učinek z zmanjševanjem mišične mase in funkcije - Zavora nadledvičnice
Prokinetiki	Uporabni so pri kronični slabosti v povezavi s kaheksijo (odpoved avtonomnega živčevja prebavil z gastroparezo).	metoklopramid 10mg /3x dnevno (višje doze lahko povzročijo ekstrapiramidne učinke) domperidon 10mg (2x do 4x dan) (povečano tveganje za srčne aritmije ali srčni zastoj pri bolnikih, ki jemljejo več kot 30 mg/dan ali pri starejših od 60 let)	<ul style="list-style-type: none"> -nemir -omotica -ekstrapiramidni sy -driska -oslabelost
Sintetični progestageni	Uporabni so pri zdravljenju anoreksije, za izboljšanje apetita in za povečevanje telesne teže.	Megestrol acetat: minimalna učinkovita doza =160 mg/dan, titracija do učinka. Maksimalna učinkovita doza je 800 mg/dan. Medroksiprogesteron acetat (MPA): 200mg/dan	<ul style="list-style-type: none"> - edemi - venski trombembolični dogodki - hipertenzija

Tudi dronabidol (sintetski THC) izboljša apetit, vendar ga zaenkrat, zaradi omejenih in neskladnih dokazov iz znanstvenih raziskav, ESPEN smernice za onkologijo ne priporočajo za klinično uporabo za izboljšanje apetita pri bolnikih z rakom (22). Potrebni so dodatni podatki iz kliničnih raziskav.

ZAKLJUČEK

Prehranska podpora je integralni del paliativne oskrbe. Temelji na strokovnih priporočilih klinične prehrane bolnikov z rakom in na presnovni diagnozi bolnika. Izvajamo jo vzporedno s terapijo rakaste bolezni in je del multimodalnega pristopa pri paliativnih bolnikih. Z napredovanjem rakave bolezni se spreminjajo bolnikove prioritete, hkrati pa tudi prioritete prehranske podpore. V izogib nesoglasjem med bolnikom, njegovimi svojci in zdravniki sta ključna pravočasna uvedba paliativne oskrbe in ustrezna komunikacija (20).

REFERENCE:

1. Cederholm T, et al, ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition, Clinical Nutrition (2016), dostopno na <http://www.testespen.org/files/ESPEN-guidelines-on-definitions-and-terminology-of-clinical-nutrition.pdf>
2. Priporočila za prehransko obravnavo v bolnišnicah in domovih za starejše občane. Dostopno na http://www.mz.gov.si/fileadmin/mz.gov.si/pageuploads/javno_zdravje_09/Priporocila_z_a_prehransko_obravnavo_bolnikov.pdf
3. Jacobs et al . Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients ASPEN Board of directors and the clinical guidelines task force. JPEN 2002; 26 (1):82SA-83SA.
4. Ottery FD. Definition of standardised nutritional assesement and interventional pathways in oncology. Review. Nutrition 1996;12:15-19.
5. Watanabe S, Bruera E. Anorexia and cachexia, asthenia and lethargy. In: Cherny NI, Foley KM, eds. Hematology/Oncology Clinics of North America, Pain and Palliative Care. Philadelphia:WB Saunders Company, 1996:189-206.
6. MacDonald N. Anorexia-cachexia syndrome. In:Plenary lectures for palliative care. 9th Congress of the European Assoc. (EAPC), Achen, 8.-10.4. 2005: 8-14.
7. Wigmore SJ, Fearon KHC, Maingay JP, Ross JA. Down regulation of acute phase response in patients with pancreatic cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. Clinical science 1997;92:215-21.
8. Rotovnik Kozjek et al. Kaheksija pri bolnikih z rakom. Zdravniški vestnik 2013.
9. Bozzeti F. Nutritional support in patients with cancer. In:Gibney MJ, Elia M, Ljungquist O, Dowsett J. Clinical Nutrition.Nutrition Society 2005:345-575.
10. Mattox T. Cancer Cachexia: Cause, Diagnosis, and Treatment. Nutrition in Clinical Practice 2017;32 (5); 599-606.
11. Bear AJ, Bukpwy EA, Patel JJ. Artificial Hydration at the end of Life. Nutrition in Clinical Practice 2017;32 (5); 628-632.
12. Bozzeti F. Letter to the editor : The definition of »palliative nutrition« is misleading. Clinical nutrition 36 (2017);1451.
13. Beijer S et al. Alternative terminology fot the confusing term »palliative nutrition«. Clinical nutrition 36 (2017); 1723-1724.
14. Caillet P et al. Association between cachexia, chemotherapy and outcomes in older cancer patients: A systematic review. Clinical nutrition 36 (2017); 1473-1482.

15. Arends J; Bachmann P; et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical nutrition* 36 (2017); 11-48.
16. Drumi C; Ballimer PE; Drumi W; Oehmichen F; Shenkin A; et al. ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration. *Clin Nutr* 2016 Jun; 35 (3), 545-56
17. Bozzeti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann oncol*; 2017 Sep1; 28(9) 2107-2118.
18. Jarvinen T; Ilonen I; Kauppi J; Salo J; Rasanen J. Loss of skeletal muscle mass during neoadjuvant treatments correlates with worse prognosis in esophageal cancer: a retrospective cohort study. *World J Surg Oncol*. 2018 Feb 12; 16(1):27.
19. Laviano A; Di Lazzaro L; Koverech A. Nutrition support and clinical outcome in advanced cancer patients. *Proc.Nutr Soc*. 2018 Jul 13:1-6.
20. Benedik J. Prehrana v paliativni medicini. *Onkologija* 2009; 13 (2); 117-119.
21. Kondrup J, Alison SP, Ellia M, Vellas B, Plautth M. ESPEN guidelines for nutritional screening. *Clin Nutr* 2003, 22(4) dostopno na <http://espen.info/documents/screening.pdf>
22. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, et al. Anamorelin in patients with non-small-cell lung cancer and cachexia (ROMANA 1 and ROMANA 2): results from two randomised, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2016;17:519-31.
23. Cotogni P. Enteral versus parenteral nutrition in cancer patients: evidences and controversies. *Ann Palliat Med* 2016;5(1):42-49. doi: 10.3978/j.issn.2224-5820.2016.01.05
24. Hui D. The Last Days of life: Symptom Burden and Impact on Nutrition and Hydration in Cancer patients. *Curr Opin Support Palliat care*. 2015 Dec; 9(4): 346-354.
25. CCOs Symptom Manegment Guides to practice) dostopno na: <https://www.cancercareontario.ca/en/symptom-management>
26. CCOs Symptom Manegment Pocket Guide dostopno na [:http://www.virtualhospice.ca/Assets/Loss%20of%20Appetite%20\(Pocket%20Guide\)-1_20130107130111.pdf](http://www.virtualhospice.ca/Assets/Loss%20of%20Appetite%20(Pocket%20Guide)-1_20130107130111.pdf)
27. Projekt Metulj. Dosegljivo na: <http://www.paliativnaoskrba.si/telesna-pomoc.html>

**PRIPOROČILA ZA IZVAJANJE PALIATIVNE
SEDACIJE V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z
RAKOM**

Avtorji:

Jernej Benedik, Branka Stražišar

IZVLEČEK

Paliativna oskrba (PO) je celostna oskrba človeka, ki ima neozdravljivo, napredujočo bolezen, ki bo povzročila njegovo smrt in oskrba njegovih svojcev. Cilj PO je tako največje možno zmanjševanje trpljenja in doseganje najvišje možne kakovosti življenja glede na bolnikove želje. Z napredovanjem rakave bolezni postajajo simptomi bolezni čedalje težje obvladljivi. Simptom, ki ga z vsemi možnimi načini zdravljenja ne moremo obvladati v primernem času in povzroča bolniku neznosno trpljenje, je refraktarni simptom. Dokončno oceno o refraktarnosti simptoma mora podati specialistični paliativni multi-disciplinarni tim. Pri bolnikih v sklepni fazi življenja za olajšanje takšnih simptomov lahko uporabimo paliativno sedacijo. Paliativna sedacija je medicinski postopek s katerim, z izpolnjevanjem vseh etičnih in strokovnih norm, namenoma zmanjšamo stopnjo bolnikove zavesti do te mere, da je bolnikovo neznosno trpljenje zadostno olajšano. Paliativna sedacija se izvaja le pri hospitaliziranih bolnikih na ustreznih bolniških oddelkih pod nadzorom specialistični paliativni multi-disciplinarni tim.

Ključne besede: paliativna oskrba, paliativna sedacija, refraktarni simptom.

ABSTRACT

Palliative care is holistic approach to person with incurable, progressive disease which will hasten his death and to his family. Goals of PC are achieving highest possible reduction of patients' suffering and enabling best quality of life in accordance with his or hers wishes. With the progression of malignant disease symptom management becomes more difficult. Symptom, which cannot be resolved with all available treatment options in acceptable time frame and causes insufferable suffering to patient, is deemed refractory. Only specialized palliative multi-disciplinary team can properly evaluate if the symptom is indeed refractory. In patients at the end of life palliative sedation is one of the options to relive patients' intolerable suffering. Palliative sedation is a medical procedure with which, in accordance with highest ethical and scientific standards, the patients' consciousness is deliberately reduced to level where patients' suffering is relived. Indication for palliative sedation is approved by specialized palliative multi-disciplinary team. PS should be carried out in appropriate hospital wards under supervision of specialized palliative multi-disciplinary team.

Key words: palliative care, palliative sedation, refractory symptom.

UVOD

Tako kot življenje je tudi smrt sestavni del človekove eksistence. Koncept smrti je po navadi povezan s strahom pred lastno minljivostjo in nemočjo v luči človekove nezmožnosti dajanja življenja. Iz tega sledi, da lahko človek življenje le (do neke mere) podaljšuje in skrajšuje. Odvzem življenja je bil že od nekdaj en od najhujših zločinov, pogosto kaznovan z enakim (oko za oko, zob za zob). Z razvojem družbe in družbenih norm se je spreminjal tudi pogled na življenje (in smrt), pogosto tudi v ekstremih (Hitlerjeva Nemčija). Za moderno družbo velja, da je življenje vrednota, hkrati pa ima vsak človek pravico do dostojanstvene, spokojne (lepe) smrti brez trpljenja (1, 2). Paliativna oskrba je celostna oskrba človeka, ki ima neozdravljivo, napredujočo bolezen, ki bo povzročila smrt in oskrba njegovih svojcev. Njen cilj je največje možno zmanjševanje trpljenja in doseganje najvišje možne kakovosti življenja glede na bolnikove želje (3).

Pri paliativni oskrbi ločimo več obdobij paliativne oskrbe (zgodnja paliativna oskrba (vključuje tudi specifično zdravljenje z namenom vplivanja na samo bolezen), pozna paliativna oskrba (na samo bolezen ne moremo več vplivati), oskrba umirajočega in obdobje oskrbe žalujočih. Če pa gledamo še nekoliko širše in skozi funkcionalno stanje bolnika pa lahko naravni potek bolezni z rakom razdelimo na pet obdobij: (4)

- diagnostična faza (ambulantno ali v bolnici),
- specifično onkološko zdravljenje (ambulantno ali v bolnici),,
- paliativna oskrba – pokreten bolnik,
- paliativna oskrba – nepokreten kontaktabilen bolnik,
- paliativna – nepokreten nekontaktabilen bolnik.

Pri bolnikih v pozni paliativni oskrbi se postopno zvišuje breme bolezni, število in izraženost simptomov. Ko se približuje obdobje umiranja lahko postajajo simptomi tudi čedalje težje obvladljivi. Tudi komunikacija z bolnikom in družino postaja čedalje težavnejša (4). V temu obdobju se pogosto srečujemo z medicinsko neučinkovitostjo (medical futility) (5). To pomeni, da se namesto načinov zdravljenja, ki lahko izboljšajo bolnikovo kakovost življenja, izbirajo tudi postopki (običajno agresivni), s katerimi tega ni moč doseči. Ne redko je to posledica neustrezne komunikacije onkolog – bolnik – družina.

NEOBVLADLJIVI (REFRAKTARNI) SIMPTOMI

Obstaja več definicij refraktarnega simptoma. Smernice Evropskega združenja za internistično onkologijo (ESMO) refraktarni simptom opredeljujejo tisti, kjer ne dosežemo zadostne ublažitve kljub invazivnim ali ne invazivnim postopkom (brez vplivanja na stopnjo bolnikove zavesti) ali če povzroča nesprejemljive akutne ali kronične težave ali ni mogoče doseči njegovega olajšanja v primernem časovnem intervalu (4). Simptom je neobvladljiv tudi, če ga bolnik zaznava kot neznosno trpljenje. Trpljenje je neznosno, če ga kot takega zaznava bolnik oziroma, če to ni možno, družina in negovalci to predvidevajo glede na bolnikove vrednote (6). Neobvladljiv je tudi tisti simptom, kjer način njegovega obvladovanja povzroča za bolnika nesprejemljive neželene učinke.

Najpogostejši refraktarni simptomi so delirij, dispneja, bolečina, prestrašenost. Pogostost pojava refraktarnih simptomov se spreminja med različnimi viri. V povprečju se pojavijo pri 10 – 50% (mediana 20 – 30%). (4) Pri obravnavi težko obvladljivih simptomov je zelo pomembna vključitev multi-disciplinarnega tima z dodatnimi specialnimi znanji iz paliativne oskrbe (4, 6, 7, 10). Ključnega pomena je ustrezna dokumentacija. Zanimivi so podatki iz raziskave v Ottawi (7), kjer pri slabi 1/3 bolnikov v dokumentaciji refraktarni simptom sploh ni bil zabeležen (tabela 1).

Tabela 1: Ugotovljeni refraktarni simptomi pri bolnikih, ki so prejeli paliativno sedacijo (7)

Refraktarni simptom	N	%
Delirij	24	25,8
Bolečina	17	18,3
Dispneja	14	15,1
Prestrašenost	2	2,2
Delirij in dispneja	3	3,2
Delirij in bolečina	3	3,2
Ostalo	2	2,2
Brez	28	30,1

Psihosocialno trpljenje je občutek brezupa, socialne izolacije in bremena svojcem. Duševne težave (depresija, prestrašenost) lahko negativno vplivajo na ostale simptome in bolnikovo sposobnost, da jih prenaša. V teh primerih je smiselna dodatna obravnava s strani psihologa, psihiatra za izključitev stanj, kjer možna intervencija. Kot že omenjeno mora biti pričakovan učinek takšne intervencije znotraj definiranega časovnega okvirja. Nevzdržno psihosocialno trpljenje je indikacija za paliativno sedacijo, če gre v resnici za refraktaren simptom (4, 6, 10).

PRIPOROČILO 1:

Dokončno oceno, da je simptom refraktaren mora podati multi-disciplinarni tim z dodatnimi specialnimi znanji iz paliativne oskrbe. To mora biti ustrezno zabeleženo v bolnikovi dokumentaciji.

PALIATIVNA SEDACIJA

Obstaja več definicij paliativne sedacije. EAPC (Evropska zveza za paliativno oskrbo) definira paliativno sedacijo v sklopu paliativne oskrbe kot nadzorovano uporabo zdravil za doseganje zmanjšane zavesti ali nezavesti z namenom olajšanja sicer neznosnega trpljenja na način, ki je etično sprejemljiv za bolnika, družino in zdravstvene delavce (8).

Krajše je paliativna sedacija definirana kot namerno znižanje stopnje bolnikove zavesti do tistega nivoja, kjer je refraktarni simptom obvladan (9). Meta-analiza raziskav iz področja paliativne sedacije je pokazala, da je z njo zdravljeno v povprečju 34,4% bolnikov in v povprečju traja 0,8 – 12,6 dneva (10).

PRIPOROČILO 2:

Paliativna sedacija se izvaja le za lajšanje refraktarnega simptoma. Je zadnje sredstvo izbora za lajšanje refraktarnega simptoma.

POMEMBNO: Paliativna sedacija se kot terapevtski postopek za lajšanje refraktarnih simptomov uporablja pri bolnikih v zadnjem obdobju življenja (≤ 14 dni) (4, 9). Ocena preživetja je vedno

klinična. Upoštevamo bolnikovo stanje in razširjenost bolezni. Lahko si pomagamo z različnimi prognostičnimi pomagali (paliativna prognostična ocena PaP, paliativni prognostični indeks PPI), znaki odpovedovanja notranjih organov in prisotnostjo določenih stanj maligne bolezni, ki so povezani s kratkim preživetjem (maligni izlivi, možganske metastaze, napredovala kaheksija, delirij).

PRIPOROČILO 3:

Paliativna sedacija se uporablja le pri bolnikih s kratkim pričakovanim preživetjem (≤ 14 dni).

POMEMBNO: Pri urgentnih stanjih v paliativni oskrbi (npr. krvavitev) ali drugih stanjih kjer je sedacija bolnika del ustrezne strokovne obravnave, takšna sedacija NI paliativna sedacija.

POMEMBNO: Uporaba paliativne sedacije je lahko zelo stresna za svojce. Nima sicer neposrednega slabšalnega učinka na doživljanje umiranja in smrti bolnika s strani svojcev, vendar lahko številna kompleksna in etična vprašanja vodijo v prestrašenost, depresijo, post travmatski stres, če svojci niso ustrezno in zadostno informirani (9).

POMEMBNO: Paliativne sedacije **ne smemo** izvesti brez privolitve bolnika ali svojcev (najbolje obeh). V bolnikovi dokumentaciji je smiselno zapisati da: (4)

- Bolnik/ca je imel možnost pridobiti vse informacije o svoji bolezni in možnostih zdravljenja.
- Bolnik/ca je bil seznanjen/a o svoji bolezni, možnostih zdravljenja in dobrobiti/zapletih takšnega zdravljenja v obsegu, ki ga je želel/a.
- Bolnik/ca se je odločil/a, da prepusti odločanje o informiranem pristanku osebi, ki je bila v celoti seznanjena z možno dobrobitjo, zapleti, škodljivi učinki in možnimi drugimi načini zdravljenja bolnika/ce. Ta oseba se je/bo odločila o informiranem pristanku bolnika/ce ali mu/ji predlagala soglasje za drug način zdravljenja.

PRIPOROČILO 4:

Bolnik in svojci morajo biti ustrezno in zadostno informirani o paliativni sedaciji in o tem mora obstajati podpisano informirano soglasje ali vsaj informirana privolitev.

Vrste paliativne sedacije

Glede na sam način izvedbe ločimo začasno paliativno sedacijo in kontinuirano paliativno sedacijo. Razlika je v samem trajanju in globini nezavesti. Pri začasni paliativni sedaciji je bolnik uspavan do te mere, da je zelo zaspan, še vedno pa je možen kontakt z njim. Uporablja se za težko obvladljive simptome, ali pa pri določenih stanjih (npr. sindrom hiperalgezije) kjer potrebna prilagoditev odmerka zdravil. Običajno traja nekaj dni in se ukine, ko dosežemo ublažitev trpljenja. Ukinjanje začasne paliativne sedacije poteka postopno v izogib pojava simptomov odtegnitve. V strokovni literaturi se izraz paliativna sedacija uporablja za obe vrsti paliativne sedacije, kar lahko povzroči določeno zmedo pri razumevanju. Osnovni principi so enaki za obe vrsti paliativna sedacija, kadar pa je potreba distinkcija, se uporabljata oba pojma posebej.

POMEMBNO: Čeprav začasna sedacija traja določen krajši čas, se včasih po njeni prekinitvi bolnik ne ovede. Bolnika in svojce je potrebno o tem ustrezno informirati.

Pri kontinuirani paliativni sedaciji se vzdržuje stanje nezavesti brez načrtovanja prekinitve. Izogibamo se frazi, da paliativna sedacija traja do smrti zaradi možnih neustreznih interpretacij ter morebitno dodatno obremenitev zdravstvenega osebja, ki jo izvaja.

PRIPOROČILO 5:

Indikacijo za paliativno sedacijo poda multidisciplinaren tim, ki tudi določi kakšna vrsta paliativne sedacije je potrebna pri bolniku.

Mesto izvajanja paliativne sedacije

V raziskavah so paliativno sedacijo izvajali v bolnici, na domu in v hospicu (9, 10). V bolnici so jo izvajali na oddelkih za paliativno oskrbo. Izven njih je paliativno sedacijo izvajal specializiran paliativni mobilni tim. V Sloveniji glede na trenutne možnosti zagotavljanja ustreznega strokovnega nadzora med izvajanjem paliativne sedacije je izvajanje le te primerno le v bolnišnicah z multidisciplinarnim specializiranim timom paliativne oskrbe, ne pa doma, v DSO ali hospicu. Samo tam so na voljo ustrezna znanja in izkušnje za strokovno in etično pravilno izvedbo (4, 9, 14).

PRIPOROČILO 6:

Paliativna sedacija se izvaja smo v bolnišnicah na ustreznih oddelkih. Izvaja jo specialistični multi-disciplinarni tim za paliativno oskrbo.

Etične dileme paliativne sedacije

Načelo sorazmernosti

Načelo sorazmernosti pomeni, da za doseg cilja lajšanja določenega simptoma izberemo tisto možnost, ki je najmanj škodljiva. S paliativna sedacija lajšamo refraktarne simptome, ki pri bolnikih, ki so že močno prizadeti zaradi bremena bolezni in imajo kratko preživetje, povzročajo nevzdržno trpljenje. Paliativna sedacija je sredstvo zadnjega izbora za lajšanje refraktarnih simptomov.

Vpliv na dolžino preživetja

Številne raziskave so potrdile, da paliativna sedacija ne skrajšuje preživetja. (4, 6, 8, 9, 10,11,12,15) Cilj paliativna sedacija **ni** smrt bolnika ampak **ublažitev** refraktarnega simptoma.

Bolnikova avtonomija

Paliativna sedacija povzroči zmanjšanje bolnikove zavesti in s tem onemogoča njegovo avtonomijo. Zato je kritičnega pomena ustrezna priprava nanjo in dokumentacija. Bolnik mora biti ustrezno informiran, da lahko podpiše informiran pristanek na poseg (4, 6, 7, 8, 9, 10). Potrebno je razrešiti vse etične dileme. V obravnavo naj bodo vključeni tudi svojci. Če bolnik odklanja svoje, je smiselno raziskati razloge za to in mu svetovati, da o tem premisli še enkrat. Potrebno mu je razložiti, da to lahko poveča stres na obeh straneh.

Če se bolnik strinja s paliativna sedacija, je smiselno, da se tudi svojci podpišejo na bolnikov informiran pristanek. S tem omogočimo boljšo vključitev svojcev in zmanjšamo možnost nastanka težjih oblik žalovanja svojcev. Kadar se svojci ne strinjajo z bolnikovo odločitvijo, je lahko v pomoč vnaprej izražena bolnikova volja. Če bolnik ni več priseben in nima vnaprej izražene volje, lahko po pogovoru z multidisciplinarnim timom in skupni oceni, da trpljenje ni v skladu z bolnikovimi vrednotami, pristanek na poseg podpišejo svojci. Paliativna sedacija se **NIKOLI** na izvaja na zahtevo svojcev.

V redkih primerih, ko bolnik nima nikogar, indikacijo za paliativno sedacijo poda paliativni multi-disciplinarni tim, pred samo izvedbo pa priporočamo posvet s pravno službo.

Prostovoljna zmanjšana avtonomija

Nekateri bolniki ne želijo biti v celoti seznanjeni s svojim stanjem zaradi strahu pred diagnozo, prognozo ali sprejemanjem težkih odločitev. V tem primeru mora bolnik določiti osebo, ki bo namesto njega izražala njegovo voljo. V dokumentaciji mora biti jasno navedeno, da je bolnik imel možnost prejeti vse relevantne informacije. Da je bil bolnik informiran v obsegu, ki ga je želel. Da je bolnik prepustil odločanje določeni osebi, ki je bila ustrezno informirana in je podala ustrezni pristanek (4).

Obrazec za pristanek

Običajno imajo vse ustanove obrazec za informirano soglasje bolnika. Če tega ni, se obrazec informiranega soglasja prenese iz pravnega informacijskega sistema RS, kjer ta obrazec že obstaja (Pravilnik o obrazcih o pisnih izjavah volje pacienta (Uradni list RS, št. 82/08 in 84/08 – popr.)

<http://www.pisrs.si/Pis.web/pregledPredpisa?id=PRAV9074>

PRIPOROČILO 7:

Za izvajanje paliativna sedacija je potrebno pridobiti ustrezno soglasje. paliativna sedacija se nikoli ne izvaja na zahtevo svojcev.

Odtegnitev umetnega hranjenja in hidracije.

Koristnost umetnega hranjenja in hidracije je potrebno pretehtati individualno od primera do primera. Korist umetne hrane za bolnika je odvisna od pričakovanega preživetja (13). Ponekod velja prepričanje, da odtegnitev hidracije lahko skrajša preživetje, čeprav zato ni jasnih dokazov (14). Številne raziskave niso potrdile nobene dobiti umetne hrane in hidracije pri bolnikih v sklepnem obdobju življenja, zato številni zdravniki menimo, da le podaljšujeta bolnikovo trpljenje. (9).

PRIPOROČILO 8:

Med postopkom pridobivanja ustreznega soglasja je potrebno doreči (ne)koristnost umetnega hranjenja in umetne hidracije pri bolniku v sklepnih fazah življenja in njuno ukinitve.

Nepremišljena uporaba paliativne sedacije

namen paliativna sedacija je olajšanje refraktarnega simptoma! Do nepremišljene uporabe paliativna sedacija pride v primerih, ko je dana z namenom lajšanja simptoma v zato neprimernih kliničnih okoliščinah (8):

- Zaradi neustrezne ocene bolnika ostanejo spregledani reverzibilni vzroki.
- Paliativna sedacija se prične brez posveta z MDT, ki lahko predlaga dodatne možnosti obravnave simptoma (težko obvladljiv simptom).
- Pri preobremenitvah, izgorelosti zdravnikov, ki skrbijo za bolnike s težkimi, kompleksnimi simptomi.

- Zahtevo za paliativna sedacija podajo svojci in ne bolnik.

Obratno lahko v določenih primerih bolniki niso deležni paliativne sedacije, čeprav bi jo potrebovali: (8)

- Zdravniki se ne odločijo za paliativna sedacija zaradi osebnih predsodkov ali strahu pred težkimi pogovori in bremenom odločitev.
- Bolniki niso ustrezno nadzorovani.
- Uporabi se napačno zdravilo (opioidi).

PRIPOROČILO 9:

Podpora zdravstvenim delavcem, ki izvajajo paliativna sedacija (in svojcem) je ključni del pravilnega izvajanja paliativna sedacija.

ZAPLETI PALIATIVNE SEDACIJE

Kot vsi medicinski postopki ima lahko tudi paliativna sedacija zaplete. Lahko se pojavi paradokсна agitiranost in nevarnost pospešitve nastanka smrti (8, 12). Slednja je le v redkih primerih posledica zavore dihanja, aspiracije ali hemodinamske nestabilnosti pri bolnikih na **začasni** paliativni sedaciji.

IZVEDBA PALIATIVNE SEDACIJE

Priprava na PALIATIVNA SEDACIJA

Sprejeta nacionalna priporočila za paliativno sedacijo so glavni temelj za dobro klinično prakso pri njenem izvajanju (7, 8, 9, 15). Indikacija za paliativna sedacija je refraktarni simptom, ki bolniku povzroča neznosno trpljenje. Dokončno oceno, da gre res za refraktarni simptom mora podati multidisciplinaren tim z dodatnimi znanji iz področja paliativne oskrbe. Lahko gre le za težko obvladljiv simptom, ki se lahko razreši z začasno paliativno sedacijo. Z indikacijo mora soglašati vsi člani tima. Če obstaja kakšen dvom o refraktarnosti simptoma, je potreben posvet z ustreznim specialistom. (6) Algoritem postavitve indikacije za paliativna sedacija je prikazan v sliki 1.

Izbira zdravila

Za izvajanje paliativne sedacije je na voljo več zdravil (tabela 2). (4,7,9,10) Najpogosteje je uporabljen midazolam. (4,5,7,8,10,11,12,15).

Tabela 2: Zdravila za paliativno sedacijo

Zdravilo*	Lastnosti
Benzodiazepini	Zmanjšujejo prestrašenost, slabost. Lahko se kombinirajo z antipsihotiki, opioidi, zmanjšajo možnost epileptičnih krčev. Antagonist je flumazenil.
Midazolam (Dormicum)	Hiter nastanek učinka, kratkodelujoč (običajno se ga daje v obliki infuzije). Lahko se razvije toleranca, lahko pride do paradoksnе agitacije (2%). Lahko se aplicira iv. ali sc. Začetni odmerek je 0,5 – 1 mg/uro, bolus 1 – 5 mg. Običajno učinkovit odmerek je 1 – 20 mg/uro.
Lorazepam (Tamesta)	Srednje dolgodelujoč, hiter nastanek učinka, max. učinek ½ ure po iv. aplikaciji. Se težje titrira kot midazolam zaradi daljše razpolovne dobe. Lahko se aplicira iv. ali sc. Začetni odmerek je 0,05 mg/kg vsaki 2 – 4 ure.
Antipsihotiki	Zelo uporabni pri deliriju.
Levomepromazin (Nozinan)	Fenotiazinski antipsihotik posebej uporaben pri bolnikih z delirijem in/ali slabostjo. Učinek nastopi hitro, ima blag analgetični učinek. Lahko zniža prag za epilepsijo, lahko povzroča ortostatsko hipotenzijo, ekstrapiramidno simptomatiko, paradoksnо agitacijo in antiholinergične učinke. Lahko se aplicira iv., sc., ali im. Začetni odmerek je 12,5 – 25 mg ali kontinuirana infuzija 50 – 75 mg/dan. Običajno učinkovit odmerek je 12,5 – 25 mg/8 ur + pp. na 1 uro ali kontinuirana infuzija do 300 mg/dan.
Klorpromazin (Chlorazin)	Antipsihotični učinek uporaben pri bolnikih z delirijem. Lahko povzroča ortostatsko hipotenzijo, ekstrapiramidno simptomatiko, paradoksnо agitacijo in antiholinergične učinke. Lahko se aplicira iv. ali im.** Začetni odmerek je 12,5 mg/4 – 12 ur ali 3 – 5 mg/uro iv. Običajno učinkovit odmerek je 37,5 – 150 mg/dan.
Barbiturati	Zanesljivo in hitro povzročijo nezavest. Ker delujejo p drugačnem mehanizmu, so primerni pri rezistenci na opioide in benzodiazepine.
Fenobarbital	Hitro učinkuje in ima antiepileptični učinek. Zaradi razlik v farmakokinetiki je potrebno individualno odmerjanje. Lahko povzroča paradoksnо ekscitacijo pri starejših, slabost bruhanje, angio-edem, Steven-Johnsonov sindrom, agranulocitozo, trombocitopenijo. Daje se iv. ali sc. Začetni odmerek je 1 – 3 mg/kg bolus, nato v infuziji 0,5 mg/kg na uro. Običajno učinkovit odmerek je 50 – 100 mg/uro.
Anestetiki	Dajejo se iv. pod nadzorom anesteziста.
Propofol	Kratkodelujoč anestetik s hitrim nastopom in koncem učinka zato ga lahko hitro titriramo. Deluje tudi antiemetično, antiprurično, je bronho dilatator. Povzroča bolečo infuzijo, če se ga aplicira preko majhnih žil, zavoro dihanja in hipotenzijo. Začetni odmerek je 0,5 mg/kg na uro, običajni odmerek je 1 – 4 mg/kg na uro ali naložitveni odmerek 20 mg, nato 50 – 70 mg/uro.

* Zaradi izgube po. poti se uporabljajo se le parenteralo. Izjemoma lahko klorpromazin apliciramo preko rektuma 25 – 100 mg/4 – 12 ur

Za izvajanje paliativne sedacije so bila uporabljena tudi druga zdravila (haloperidol, klorpromazin, morfij, metotrimeprazin, propofol, fenobarbital, deksmedetomidin). Zdravila za izvajanje paliativne sedacije moramo aplicirati parenteralno.

Propofol učinkuje zelo hitro in povzroča hipotenzijo. Večinoma so ga uporabljali v intenzivnih enotah, oziroma pod nadzorom anesteziologa. (9) Deksmetomidin so prav tako uporabljali v intenzivnih enotah pod nadzorom anesteziologa. Izboljša analgezijo in zmanjšuje delirij, slabost, pogosta je bradikardija. Prednosti midazolama so primerno hiter nastop učinka, možnost dajanja iv. ali sc., možnost kombiniranja z morfijem in haloperidolom, antagonist je flumazenil. Neželeni učinki vključujejo paradokšno agitacijo, zavoro dihanja, simptome odtegnitve, če se ga prehitro prekine in razvoj tolerance.

PRIPOROČILO 10:

Zdravila za izvajanje paliativne sedacije so aplicirana parenteralno. Zdravilo izbora je midazolam. Paliativna sedacija s propofolom izvajajo zdravniki, ki so usposobljeni za ravnanje z anestetiki (specialisti anestezije).

Za izvajanje paliativne sedacije z midazolamom je več različnih shem. Načeloma pri prehodni sedaciji začnemo z nižjimi odmerki in postopno titrirano do učinka – želimo ohraniti čim višjo stopnjo zavesti. (6) EAPC priporočila svetujejo začetni odmerek 0,5 – 1 mg/uro, z bolusi 1–5 mg p.p. Običajni učinkovit odmerek je 1 – 20 mg/uro. (8)

ESMO priporočila povzemajo EAPC priporočila. Podatki iz raziskav pa močno variirajo:

- Začasna paliativna sedacija 0,5 – 1 mg/uro z ali brez 0,5 – 1 mg bolusa, kontinuirana 3 – 5 mg/uro z ali brez bolusa 0,5 – 1 mg (6);
- Srednji dnevni odmerek $21,4 \pm 24,6$ mg (7);
- Srednji začetni odmerek 0,75 mg/h in končni odmerek 1,5 mg/h (11);
- Od 1 – 12 mg/uro, povprečno 3 mg/uro (14);
- 30 – 45 mg/d, 22 – 70 mg/dan, max. 240 mg/dan (16);

Velike razlike v dnevni odmerki so posledica dejstva, da je bil v večini raziskav uporabljena začasna paliativna sedacija in da se višina dnevnega odmerka spreminja glede na mesto izvajanja

(10, 16). Na Onkološkem inštitutu Ljubljana na oddelku za akutno paliativno obravnavo uporabljamo sledečo shemo za kontinuirano sedacijo z midazolamom:

- Začetni bolus 1 – 2 mg iv.
- Začetna hitrost infuzije 3 – 5 mg/uro iv.
- Ocenjevanje globine sedacije vsakih 20 minut po RASS.
- Če RASS ni -5, dodamo bolus 2,5 mg midazolama sc. in zvišamo hitrosti infuzije za 1 mg/uro.
- Ustrezno globino sedacije potrdi zdravnik. Nato se ocenjuje 3x/dan. Če je potrebno, se dodatno prilagodi hitrost infuzije.

Ocena globine sedacije

Enotnega pripomočka za ocenjevanje globine sedacije ni. Na splošno je potrebna titracija do ustrezne globine sedacije. V nekaterih raziskavah so uporabljali arbitrarne pojme (blaga, srednja, globoka). Večkrat je navedena lestvica RASS (tabela 3), vendar pa ni enotne vrednosti, pri kateri je globina sedacije ustrezna. (6,8,9) Pri prehodni sedaciji praviloma zadostujejo višje vrednosti RASS (je še možen kontakt), pri kontinuirani sedaciji pa nižje (-4 do -5).

Tabela 3: Lestvica RASS

Lestvica RASS (Richmond Agitation–Sedation Scale)		
BOLNIKOVO STANJE	+4	NASILEN (nevaren za okolico)
	+3	MOČNO VZNEMIRJEN (si izpuli kateter,..)
	+2	VZNEMIRJEN (nenamenski gibi)
	+1	NEMIREN
	0	MIREN IN BUDEN
	-1	ZASPAN (sposoben >10 s budnosti)
	-2	BLAGO SEDIRAN (se predrami na klic za kratek čas)
	-3	ZMRNO SEDIRAN (gib telesa ob klicu)
	-4	GLOBOKO SEDIRAN (gib telesa ob fizičnem dražljaju)
	-5	BREZ ODGOVORA NA GLASOVNI/FIZIČNI DRAŽLJAJ

Glede na lastne izkušnje, je za kontinuirano paliativna sedacija primerna vrednost RASS -5. Pogostost ocenjevanja globine sedacije močno variira od raziskave do raziskave. Dokler ni dosežena ustrezna globina sedacije, je smiselno pogostejše ocenjevanje. Smiselno se mi zdi interval na 20 minut, ki je naveden tudi v referenci. (9)

PRIPOROČILO 11:

Za oceno ustreznosti globine sedacije uporabljamo lestvico RASS. Pri prehodni sedaciji so primerne višje vrednosti (-1 do -3), pri kontinuirani paliativni sedaciji pa nižje (-4 do -5).

Podporni ukrepi pri paliativni sedaciji

Zdravila, ki jih je bolnik potreboval za lajšanje simptomov pred pričetkom paliativne sedacije, ostanejo še naprej. (11) Če je kakšno od teh zdravila prejemal po., ga je potrebno prevesti na parenteralni vnos. Temu primerno je potrebno prilagoditi tudi odmerek. Še naprej je potrebno skrbeti za bolnikovo udobje, skrb za sluznice, vlaženje ust, redno dajanje zdravil,.. (klinična pot oskrbe umirajočega). (17) Redno je potrebno ocenjevati morebitno prisotnost novih motečih simptomov (obsmrtno hropenje,..).

V izvajanje podpornih ukrepov je smiselno vključiti tudi svojce. Paliativna sedacija je stresna za svojce in ena od raziskav je pokazala, da po dveh letih po bolnikovi smrti 70% družin smatra, da je bolnik trpel in da so trpeli in bili pod stresom tudi sami. Oboje se je zmanjšalo po začetku paliativne sedacije. 78% družin je bilo zadovoljnih s potekom paliativne sedacije. (16)

PRIPOROČILO 12:

Med paliativno sedacijo je potrebno izvajati podporne ukrepe za zagotavljanje udobja bolnika in pravočasno obravnavo morebitnih novih motečih simptomov ter nuditi podporo svojcem.

Ugotovitev smrti

Smrt ugotovi zdravnik. V protokol se zabeleži datum in uro smrti. Zabeleži se trajanje paliativne sedacije. Ostale postopke ob smrti bolnika izvajamo po klinični poti oskrbe umirajočega bolnika.

Zaključek

Paliativna oskrba je multidisciplinarna veda, ki skuša na smrt bolnemu človeku čimbolj zmanjšati trpljenje in izboljšati kakovost življenja. Pri bolnikih z rakom je **pravočasen** začetek PO povezan z izboljšanjem kvalitete življenja in podaljšanjem preživetja.

Kljub vedno novim načinom obravnave simptomov bolezni se pri nekaterih bolnikih še vedno pojavijo v takšni obliki, da jih ne moremo ustrezno obvladati. Takšne simptome imenujemo refraktarni simptomi. Simptom je neobvladljiv tudi, če povzroča neznosno trpljenje bolnika ali njegovo obvladovanje povzroča za bolnika nespremenljive neželene učinke.

Paliativna sedacija je **skrajni ukrep** lajšanja neobvladljivega simptoma pri bolnikih v končni fazi življenja. Cilj paliativne sedacije je doseči takšno zmanjšanje bolnikove zavesti, da ne trpi več in ne smrt bolnika.

Postopek uvedbe in izvajanje paliativne sedacije mora potekati skladno z etičnimi in strokovnimi normami. Potrebna zadostna in ustrezna informiranost bolnika in svojcev. Potrebna je skrb za svojce in za zdravstvene delavce, ki izvajajo postopek. Več časa je potrebna tudi skrb za bolnikovo udobje.

Paliativno sedacijo indicira in izvaja paliativni multidisciplinaren tim v bolnišnici. Le na tak način se lahko izognemo nepremišljenemu izvajanju ali odtegnitvi paliativne sedacije.

REFERENCE

1. Steinhauser K E, Christakis N A, Clipp E C, McNeilly M, McIntyre L, Tulsky J A. Factors Considered Important at the End of Life by Patients, Family, Physicians, and Other Care Providers. *JAMA*. 2000 Nov 15;284(19):2476-82.
2. Steinhauser KE, Clipp EC, McNeilly M, Christakis NA, McIntyre LM, Tulsky JA. In search of a good death: observations of patients, families, and providers. *Ann Intern Med*. 2000 May 16;132(10):825-32.
3. Curlin FA. Palliative sedation: clinical context and ethical questions. *Theor Med Bioeth*. 2018 Jun;39(3):197-209.
4. Cherny N I, ESMO Guidelines Working Group. ESMO Clinical Practice Guidelines for the Management of Refractory Symptoms at the End of Life and the Use of Palliative Sedation. *Ann Oncol*. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii143-52.
5. Winter SM. Terminal Nutrition: Framing the Debate for the Withdrawal of Nutritional Support in Terminally Ill Patients. *Am J Med*. 2000 Dec 15; 109 (9): 723–6.
6. Imai K, Morita T, Akechi T, Baba M, Yamaguchi T, Sumi H, Tashiro S, Aita K, Shimizu T, Hamano, G Sekimoto, I Maeda, T Shinjo, J Nagayama, E Hayashi, Yukie Hisayama, K Inaba, H Abo J, Suga A, Ikenaga M. The Principles of Revised Clinical Guidelines About Palliative Sedation Therapy of the Japanese Society for Palliative Medicine. *Palliat Med*. 2020 Apr 13. epub ahead of print
7. McKinnon M, Azevedo C, Bush SH, Lawlor P, Pereira J. Practice and documentation of palliative sedation: a quality improvement initiative. *Curr Oncol*, Vol. 21, No. 2: 100-103.
8. Cherny NI, Radbruch L; Board of the European Association for Palliative Care. European Association for Palliative Care (EAPC) recommended framework for the use of sedation in palliative care. *Palliat Med*. 2009 Oct;23(7):581-93.
9. Patel C, Kleinig P, Bakker M, Tait P. Palliative Sedation: A Safety Net for the Relief of Refractory and Intolerable Symptoms at the End of Life. *Aust J Gen Pract*. 2019 Dec;48(12):838-845.
10. Maltoni M, Scarpi E, Rosati M, Derni S, Fabbri L, Martini F, Amadori D, Nanni O. Palliative sedation in end-of-life care and survival: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2012 Apr 20;30(12):1378-83.
11. Prado B L, Gomes D B D, Usón Jr P L S, Taranto P, França M S, Eiger D, Mariano R C, Hui D, Del Giglio A. Continuous Palliative Sedation for Patients With Advanced Cancer at a Tertiary Care Cancer Center. *BMC Palliat Care*. 2018 Jan 4;17(1):13.

12. Beller EM, van Driel ML, McGregor L, Truong S, Mitchell G. Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 2;1
13. J Benedik. Prehrana v paliativni medicini. Ko sita vrana lačni ne verjame. *ONKOLOGIJA* leto XIII / št. 2 / december 2009.
14. Plonk WM Jr, et al. Terminal care: the last weeks of life. *J Palliat Med.* 2005.
15. Elsayem A, Curry III E, Boohene J, Munsell M F, Calderon B, Hung F, Bruera E. Use of palliative sedation for intractable symptoms in the palliative care unit of a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer* (2009) 17:53–59
16. Mercadante S, Intravaia G, Villari P, Ferrera P, David F, Casuccio A. Controlled Sedation for Refractory Symptoms in Dying Patients. *J Pain Symptom Manage.* 2009 May;37(5):771-9.
17. https://www.onko-i.si/fileadmin/_migrated/content_uploads/Klinicna_pot_za_bolnika_v_zadnjih_dneh_zivljenja_-_Liverpoolska_pot.pdf

PRIPOROČILA ZA UPORABO KANABINOIDOV V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM

Avtorja:

Jernej Benedik, Slavica Lahajnar Čavlovič

Recenzenta:

Samo Rožman, Maja Ebert Moltara

Predgovor

S temi priporočili želimo jasno opredeliti pravilne indikacije in način za uporabe kanabinoidov pri obravnavi bolnika z rakom. Z njimi želimo tudi preprečiti morebitno zavajanje bolnikov z rakom v laični javnosti.

Velika zahvala gre prim. mag. Slavici Lahajnar Čavlovič, dr. med., ki je pripravila celosten pregled uporabe kanabinoidov pri obravnavi bolečine pri bolniku z rakom. Zaradi sestave priporočil, je njeno besedilo vključeno na več mestih.

Velika zahvala gre tudi JAZMP in obema recenzentoma asist. dr. Maja Ebert Moltara, dr. med. in asist. dr. Samo Rožman, mag. farm., ki so skupaj z izjemnim trudom dosegli, da priporočila temeljijo na trenutno znanih strokovnih dejstvih.

Jernej Benedik, dr. med.

Seznam izrazov

IZRAZ	Razlaga
KONOPLJA	Do šest metrov visoka rastlina z več podvrstami; največ se uporabljata navadna (<i>Cannabis sativa</i> L. ali <i>Cannabis sativa</i> L. ssp. <i>sativa</i>) in indijska konoplja (<i>Cannabis indica</i> ali <i>Cannabis sativa</i> L. ssp. <i>indica</i>).
ENDOKANABINOIDNI SISTEM	Fiziološki sistem v telesu, ki vključuje endogene kanabinoide in njihove receptorje.
KANABINOIDI	Naravne ali sintezne kemične snovi, ki se vežejo na kanabinoidne receptorje v telesu.
ENDOGENI KANABINOIDI (ENDOKANABINOIDI)	Snovi, ki nastajajo v tkivih vretenčarjev in nekaterih sesalcev (tudi pri človeku) in aktivirajo kanabinoidne receptorje.
FITOKANABINOIDI	Kanabinoidi, ki izvirajo iz rastlin (konoplja, ameriški slamnik,...) in so po kemijski strukturi tako podobni endokanabinoidom, da v našem telesu aktivirajo iste receptorje.
SINTEZNI KANABINOIDI	Kanabinoidi, pridobljeni na sintezen način, navadno v laboratoriju.
DELTA-9-TETRAHIDROKANABINOL (Δ^9 -THC); krajše THC	Eden izmed kanabinoidov, odgovoren za psihotropne učinke konoplje; njegova uporaba je uravnavana in nadzorovana z zakonodajo o prepovedanih drogah.
DRONABINOL	Mednarodno nelastniško ime za (-)-trans-delta-9-THC.
KANABIDIOL (CBD)	Eden izmed kanabinoidov, ki nima psihotropnih učinkov, zato se v čisti obliki ne uvršča med prepovedane droge.
INDUSTRIJSKA KONOPLJA	Konoplja, ki vsebuje največ 0,2 % tetrahidrokanabinola (THC) v suhi snovi rastline in jo uporabljamo pri izdelavi vrvi, tkanin, živil in kozmetičnih izdelkov (kot je na primer konopljino olje, pridobljeno iz semen). Gojiti je dovoljeno le sorte konoplje, ki so našteje v Skupnem katalogu sort poljščin (evropska sortna lista), objavljenem vsako leto v Uradnem listu Evropske unije in na spletni strani Uprave za varno hrano, veterinarstvo in varstvo rastlin in na podlagi dovoljenja Ministrstva za kmetijstvo, gozdarstvo in prehrano.
PSIHOAKTIVNA KONOPLJA	Konoplja, uvrščena v skupino II seznama skupin prepovedanih drog, ki je priloga Uredbe o razvrstitvi prepovedanih drog (Uradni list RS, št. 45/14, 22/16, 14/17 in 4/19), ki vsebuje več kot 0,2 %

	tetrahidrokanabinola (THC) v suhi snovi rastline in se v Sloveniji ne sme gojiti.
MARIHUANA (GANDŽA, TRAVA, KANABIS)	Ulično ime za psihoaktivno konopljo v obliki posušenih cvetov, listov in manjših delov stebel, ki jo najdemo na črnem trgu.
HAŠIŠ	Smola iz listnih in cvetnih žlez psihoaktivne konoplje, iz katere dobimo s stiskanjem in ekstrakcijo hašiševo olje.
KONOPLJA ZA MEDICINSKE NAMENE (MEDICINSKA KONOPLJA)	Standardizirani cvetni ali plodni vršički rastline konoplje, iz katerih smola ni bila iztisnjena, za uporabo v medicini. Ustrezati mora farmakopejski monografiji za cvet konoplje. Predpisuje se lahko kot magistralno zdravilo, katerega sestavo predpiše zdravnik na posebni recept v dvojniku na svojo osebno odgovornost.
CANNABIS USE DISORDER (MOTNJE V UPORABI KANABINOIDOV)	Vedenjski, kognitivni in fiziološki simptomi, ki nastanejo po ponavljajoči se uporabi psihoaktivne konoplje in pripravkov iz nje. Kažejo se kot izguba nadzora nad uporabo, toleranca, nevarna uporaba, socialne/medosebne motnje, uporaba večjih odmerkov ali daljše obdobje, kot je potrebno, ponavljajoči se poskusi prenehanja jemanja in hrepenenje po ponovnem jemanju.
REKREATIVNA UPORABA KONOPLJE	Izraz, ki se uporablja namesto izraza zloraba marihuane.
ODVISNOST OD KANABINOIDOV	Del širšega koncepta cannabis use disorder.

UVOD

Konoplja je rastlina, ki jo človeštvo uporablja že veliko let, v industrijske in zdravstvene namene. Uporabni so vsi deli rastline; vsebujejo preko 100 različnih kanabinoidov in drugih aktivnih substanc (1).

Prvi znanstveni podatki o njeni uporabnosti so bili objavljeni v prvi polovici prejšnjega stoletja. V šestdesetih in sedemdesetih letih prejšnjega stoletja so odkrivali vedno nove klinične učinke kanabinoidov. V osemdesetih letih prejšnjega stoletja je bil odkrit človeški endokanabinoidni sistem (2).

Pri zdravljenju onkoloških bolnikov kanabinoide uporabljamo v sklopu paliativnega podpornega zdravljenja, z namenom blaženja simptomov napredovale bolezni. Učinkovitost zdravljenja s kanabinoidi je odvisna od številnih faktorjev. Navadno kanabinoidi ne predstavljajo prvega izbora zdravljenja za noben simptom pri napredovali bolezni, se pa lahko zelo dobro vključujejo, kadar standardna zdravila niso dovolj učinkovita. S pravilno titracijo se lahko izognemo veliko neželenim učinkom, zato je ta ključnega pomena. Za pravilno titracijo mora biti sodelovanje med zdravnikom in bolnikom dobro. Namen in cilji zdravljenja s kanabinoidi morajo biti jasni.

Čeprav je bil in-vitro na celicah nekaterih rakov ugotovljen vpliv na rast malignih celic, njihova klinična učinkovitost za zdravljenja raka ni dokazana (3). Uporaba kanabinoidov z namenom zdravljenja raka se zato odsvetuje (4).

ZGODOVINA KONOPLJE

Cannabis sativa L. izvira s planot osrednje Azije severno od Himalaje, kjer se je zaradi svojih lastnosti vlaken, semen in olja uporabljala že več kot 5000 let pr. n. št. Prvi dokazi o uporabi konoplje kot medicinskega pripravka izvirajo iz obdobja kitajskega cesarja Fu Hsi 2900 let pr.n.št. Prve zapise o njeni uporabi pa najdemo v prvi kitajski farmakopeji leta 100 n.št. Na Kitajskem se jo še danes uporablja kot enega izmed pripravkov tradicionalne kitajske medicine, predvsem za zdravljenje bolečine in razpoloženja (5, 6). Zaradi svojih psihoaktivnih substanc se je začela uporabljati v Indiji, kjer je prvič omenjena okoli leta 2000 pr.n.št. (**Error! Bookmark not defined.**). V Perziji in Asiriji jo zasledimo okoli leta 800 pr.n.št., kjer je bila znana kot kanabas ali quanabu. V starem Egiptu je niso poznali. Grki in Rimljani so konopljo uporabljali zaradi vlaken za izdelavo vrvi in jader. V srednjem veku se je znova povečala uporaba konoplje zaradi njenih psihoaktivnih učinkov na Bližnjem vzhodu. Islam namreč izrecno prepoveduje uporabo vina, ne pa konoplje (6, 7). V Brazilijo so kajenje konoplje prinesli sužnji, ki so jih pripeljali iz Afrike portugalski trgovci v 17. stoletju. Portugalski naseljenci in staroselci niso prevzeli te navade zaradi uporabe drugih, bolj potentnih substanc (**Error! Bookmark not defined.**).

V severni Ameriki so jo začeli uporabljati kot industrijsko rastlino že v dvajsetih letih 18. stoletja kot zdravilna učinkovina pa je bila zapisana v ameriško farmakopejo leta 1850. V začetku 19. stoletja je prišlo do prepovedi uporabe in uvoza, zaradi česar je bila nato konoplja uvrščena na seznam prepovedanih substanc. Prva ameriška država, ki je ponovno dovolila njeno uporabo v medicinske namene, je bila Kalifornija leta 1996. To se je v zadnji letih močno razširilo tudi na druge ameriške države. Danes se v nekaterih državah dopušča tudi rekreativna raba (8, 9).

V Evropi se je konoplja v medicinske namene uporabljala že v 19. stoletju, vendar so jo pozneje opuščali zaradi učinkovitejših substanc (10). Danes je uporaba kanabinoidov v medicinske namene urejena v večini držav Evrope, le nekatere pa imajo urejeno tudi uporabo medicinske konoplje (vršičkov) (11).

ENDOKANABINOIDNI SISTEM

Endokanabinoidni sistem je bil odkrit v osemdesetih letih prejšnjega stoletja (**Error! Bookmark not defined.**). Razumevanje njegovega delovanja in njegov pomen kot nevromodulatorni sistem se iz leta v leto povečujeta. Endokanabinoidni sistem pri človeku sestavljajo endokanabinoidni receptorji, ligandi in encimi za njihovo sintezo in razgradnjo (12, 13) .

Endokanabinoidni receptorji

Glavna kanabinoidna receptorja v človeškem telesu sta dva: kanabinoidni receptor 1 (CB 1) in kanabinoidni receptor 2 (CB 2).

Receptorji CB 1 se nahajajo pretežno v osrednjem živčnem sistemu (CŽS) (možganska skorja, bazalni gangliji, mali možgani, hipokampus in jedra možganskega debla), deloma pa tudi na periferiji (vaginalni živec, zrele adipozne celice, reproduktivni organi) (**Error! Bookmark not defined.**).

Receptori CB 2 se nahajajo predvsem na periferiji, v imunskih in krvnih celicah, kjer delujejo imunomodulatorno. Prisotni so tudi v keratinocitih ter celicah mikroglije in žilju. Receptorji CB 2 so zelo inducibilni, saj se njihovo število po poškodbi tkiva ali ob vnetju lahko zviša tudi za 100-krat (**Error! Bookmark not defined.**).

Oba receptorja spadata v skupino z G-proteinom vezanih receptorjev. Aktivacija kanabinoidnih receptorjev običajno zavira adanilatno ciklazo in stimulira z mitogenom aktivirane proteinske kinaze (MAPK) ter vpliva na kalcijeve in kalijeve kanalčke. Učinki aktivacije receptorjev CB 1 in CB 2 se tako lahko odražajo v številnih fizioloških procesih celice (sinaptični prenosi, transkripcija genov, celična gibljivost itn.).

V endokanabinoidni sistem štejemo tudi nekaj drugih receptorjev, kot sta npr. TRP (angl.: transient receptor potential channel) in PPAR (angl.: peroxisome proliferator activated receptors) (13).

Na receptorje endokanabinoidnega sistema se vežejo endogeni in eksogeni kanabinoidi.

Endogeni kanabinoidi

Endogeni kanabinoidi so lipidni živčni prenašalci, ki se vežejo in aktivirajo endokanabinoidne receptorje. Najbolj raziskana sta anandamid (arahidonoiletanolamid) in 2-arahidonoil glicerol (2-AG). Oba imata prekurzorja, ki sta vezana v celični membrani. V nasprotju z neurotransmitorji, ki

so že prej sintetizirani in shranjeni v celici, se ob aktivaciji celice (običajno preko enega izmed G-receptorjev ali ob depolarizaciji celice) endokanabinoida hitro sintetizirata in sprostita v medceličnino. S prisotnostjo drugih, manj raziskanih endokanabinoidov (virodamin in 2-arahidonoilgliceroleter) se lahko poveča razpon njihovih učinkov, vendar te interakcije še niso dobro raziskane. V prisotnosti močnejših agonistov za kanabinoidne receptorje delujejo endogeni kanabinoidi kot antagonisti (**Error! Bookmark not defined.**).

KONOPLJA IN KANABINOIDI

Konoplja se deli na tri glavne vrste in sicer navadna oz. industrijska konoplja (*Cannabis sativa* L., *ssp. sativa*), indijska konoplja (*Cannabis sativa* L. *ssp. indica*) in konoplja, avtohtona v Rusiji (*Cannabis sativa* L. *ssp. ruderalis*). Z navzkrižnim križanjem so razvili pet kemotipov *C. sativa*. Kemotip I je tip rastline z visoko vsebnostjo THC, kemotip V ne vsebuje psihoaktivnih kanabinoidov, kemotipi II, III ter IV pa so vmesne različice s padajočo vsebnostjo psihoaktivnih kanabinoidov (14).

Splošne značilnosti kanabinoidov in drugih aktivnih substanc konoplje

Konoplja vsebuje več kot 100 različnih kanabinoidov in drugih aktivnih substanc (flavonoidi, terpeni). Najpomembnejša in najbolj raziskana kanabinoida sta THC in CBD. Terpeni dajejo rastlini značilni vonj, vplivajo na propustnost hematoencefalne bariere in modulirajo afiniteto CB 1 za THC (15). Tako vplivajo na analgetične in psihotropne učinke kanabinoidov. Flavonoidi imajo protivnetni in nevroprotektivni učinek, inhibirajo P450 v jetrih in tako vplivajo na farmakokinetiko THC (**Error! Bookmark not defined.**).

THC

THC se veže na receptor CB 1 in CB 2 ter s tem vpliva na zaznavanje bolečine, spastičnost, slabost, nespečnost in izgubo teka. Večino svojih psihoaktivnih učinkov povzroča vezava na receptorje CB 1, vezava na receptorje CB 2 pa sproža predvsem imunomodulatorne učinke.

Neželeni učinki

Najpogostejša neželena učinka THC sta omotičnost in utrujenost. Pogosti so tudi: palpitacije, tahikardija, vazodilatacija, abdominalna bolečina, euforia, zaspanost in motnje spanja, slabost, bruhanje, driska, suha usta, glavobol, motnje koncentracije, paranoidne reakcije, euforia, halucinacije. Pojavijo pa se lahko tudi mrzlica, hipotenzija, bolečine v mišicah, kašelj, potenje (16, 17, 18).

Neželene učinke lahko razvrstimo tudi med akutne in kronične.

Med akutne štejemo tiste, ki se pojavijo hitro po zaužitju (npr. napadi anksioznosti, euforia, občutek vznemerenosti, sedacija, paranoidne reakcije, disforna, dezorientacija, zmedenost, motnje

zbranosti, omotica, vrtoglavica in miselna disociacija). Pojavi se lahko tudi tahikardija, ortostatska hipotenzija kar zviša tveganje za akutni koronarni sindrom in hemoragično kap (15, 19, 20).

Ob kronični uporabi, zlasti ob rekreativni rabi, se pri približno eni petini uživalcev kanabinoidov razvije odvisnost. Bolj ogroženi so moški, tisti, ki pogosto uporabljajo kanabinoide in tisti, ki začnejo z uporabo v mladosti. Med kronične zaplete štejemo tudi sindrom kanabinoidne hiperemeze, amotivacijski sindrom in depersonalizacijo zaradi dolgotrajne uporabe (21, 22, 23). Pogosti uživalci imajo tudi večjo verjetnost, da bodo zboleli za rakom testisov (24).

CBD

CBD je šibek agonist kanabinoidnih receptorjev. Ob prisotnosti THC deluje celo kot antagonist receptorjev CB 1. Njegova glavna aktivnost ni posledica vezave na receptorje CB 1 in CB 2, ampak modulacija THC učinka. Tako zmanjšuje neželene učinke THC, deluje protivnetno, antioksidantno, nevroprotektivno, anksiolitično in protikonvulzivno (**Error! Bookmark not defined.**).

Pri CBD so ugotavljali tudi antiproliferativno in proapoptotično delovanje. Dokazan je *in-vitro* učinek na tumorske celice nekaterih rakov (rak dojke, debelega črevesja, možganskih tumorjev, rak prostate in drugih) (**Error! Bookmark not defined.**). CBD vpliva na apoptozo prek zviševanja oksidativnega stresa v celici in tvorbo prostih radikalov. Prek receptorjev TRPV 1/2 (na kationski kanalček vezan receptor poddružine 1 in 2), CB 2 in GPR 55 (z G-proteinom povezan receptor 55) zavira ERK-signalno pot, vpliva na remodelacijo citoskeleta in zavira migracijo celice (**Error! Bookmark not defined.**). Vendar do zdaj ni objavljena nobena randomizirana klinična raziskava, ki bi dokazala klinično pomemben učinek na rakavo bolezen (**Error! Bookmark not defined.**).

Neželeni učinki

Neželeni učinki CBD so: suha usta, zaspanost, utrujenost, hipotenzija in omotičnost. Pri visokih odmerkih (več kot 20 mg/kg) lahko nastopijo še: slabost, bruhanje, driska, povišana telesna temperatura, somnolenca in patološki jetrni testi (15, 25, 26).

FARMAKOLOŠKE ZNAČILNOSTI KANABINOIDOV

Farmakokinetika in farmakodinamika kanabinoidov sta odvisni od več dejavnikov, npr. od poti vnosa, odmerka, od načina uporabe itn. (12, 27, 28).

Poti vnosa

Poti vnosa kanabinoidov so številne: peroralno, s kajenjem, vaporizacijo, oralno (aplikacija v ustno votlino), intranazalno, rektalno, dermalno in transdermalno. Vsak način vnosa ima svoje značilnosti, prednosti in slabosti (**Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined.**).

Absorpcija

Kadar se THC uporablja peroralno, se psihoaktivne učinke zazna po 30–90 minutah, maksimalni učinek delovanja pa je dosežen 2–3 ure po zaužitju. Učinek traja 4–8 ur. V primerjavi z vaporizacijskimi oblikami je pri peroralni uporabi začetek delovanja poznejši, serumske koncentracije v krvi so nižje, trajanje pa daljše. Absorpcija peroralnega odmerka je boljša, kadar se THC/CBD zaužije z mastnim obrokom (29).

Distribucija

Po absorpciji se kanabinoidi distribuirajo po celotnem telesu. Zaradi metabolizma prvega prehoda v jetrih le 10–20 % odmerka pride v sistemski krvni obtok (28, 30, 31). Največ THC se nalaga v maščobnem tkivu in organih z dobro prekrvavitvijo (možgani, srce, pljuča, jetra), močno pa so vezani tudi na plazemske proteine (**Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined.**).

Metabolizem

Večinoma presnova poteka v jetrih, vrsta in količina posameznih metabolitov pa sta odvisni od poti vnosa. V metabolizem THC je vključen citohrom P450 (CYP2C9, CYP3A4).

Izločanje

Najpomembnejši organ za izločanje kanabinoidov so jetra. Najpomembnejši metabolit zaradi svojih psihoaktivnih lastnosti je 11-hydroxy Δ^9 -THC. Njegov razpolovni čas je 25–36 ur.

Metaboliti THC se lahko odkrijejo v urinu še več tednov po zadnji uporabi (**Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined.**).

UPORABA KANABINOIDOV PRI BOLNIKI Z RAKOM

Osnovna načela zdravljenja s kanabinoidi

Kanabinoide v onkologiji uporabljamo v sklopu paliativnega podpornega zdravljenja. Glavni namen je blaženje simptomov napredovale bolezni. Kanabinoidi ne predstavljajo prve linije zdravljenja za noben simptom, lahko pa se jih vključuje, kadar standardna zdravila niso dovolj učinkovita.

Vedno najprej opravimo pregled bolnika, preučimo njegovo zdravstveno dokumentacijo, osebno in družinsko anamnezo, ocenimo koristi za bolnika in morebitno škodo ter se o tem z njim odkrito pogovorimo. Šele nato sledi priprava načrta zdravljenja. Kadar so na voljo druge možnosti zdravljenja motečega simptoma ali je velika verjetnost nastanka odvisnosti od kanabinoidov, se posvetujemo.

Pred začetkom zdravljenja z bolnikom sklenemo terapevtski dogovor, ki vsebuje tudi nadzor nad jemanjem kanabinoidov in seznanitev o varnem shranjevanju zdravila, da se prepreči uporaba drugim. V dogovoru navedemo tudi, da kanabinoidi vplivajo na delovne in vozne sposobnosti. Odločitev za zdravljenje s kanabinoidi, predpisani odmerek in potek zdravljenja skrbno zapisujemo v zdravstveno dokumentacijo bolnika (tabela 1) (**Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined.**).

Zdravljenje s kanabinoidi naj poteka po pravilu »začni nizko, zvišuj počasi in ostani nizko« (32). Za klinično pomemben učinek so lahko zadovoljivi že nizki odmerki kanabinoidov (**Error! Bookmark not defined.**).

Tabela 1: Osnovna načela vodenja bolnika na zdravljenju s kanabinoidi.

<p><i>Pred uvedbo zdravljenja s kanabinoidi je potreben odkrit pogovor z bolnikom (in s svojci) glede ciljev takšnega zdravljenja, pomena jemanja že predpisanih zdravil in o pričakovanih učinkih.</i></p>

<i>Bodite pozorni na morebitne kontraindikacije (tabela 2).</i>
<i>Vedno začnite titracijo z nizkimi odmerki, ki se jih postopno dviguje. Uporabljajte najnižje delujoče odmerke.</i>
<i>Pri načrtovanju zdravljenja se zavedajte, da se učinki zdravljenja s kanabinoidi lahko pokažejo šele po nekaj tednih.</i>
<i>Načrtujte redno spremljanje bolnikov na zdravljenju s kanabinoidi (učinek, neželeni sopojavi).</i>
<i>Opozorite bolnika na prepoved vožnje motornih vozil in upravljanja s stroji.</i>

Tabela 2: Kontraindikacije.

KONTRAINDIKACIJE
Starost <18 let
Nosečnost, dojenje
Shizofrenija
Psihoze ob rekreativni uporabi
Resnejše srčno obolenje, aritmije
Akutna obolenja jeter in ledvic
Anamneza odvisnosti (alkohol, droge ...)

Pazljivost pri uporabi kanabinoidov je potrebna tudi ob sočasnem zdravljenju s sedativi ali hipnotiki, hipotenziji, močnem kajenju zaradi povečanja tveganja za razvoj arteritisa in uporabi močnih inhibitorjev in induktorjev CYP3A4.

Zaradi nepredvidenega vpliva kanabinoidov na delovanje človeka sta vožnja motornih vozil in upravljanje s stroji osebam pod vplivom THC prepovedani.

ZDRAVILA NA OSNOVI KANABINOIDOV

Dostopnost zdravil s kanabinoidi v Sloveniji

V Sloveniji je dostop do zdravil s kanabinoidi omogočen z magistralnimi zdravili, katerih sestavo predpiše zdravnik na posebni recept v dvojniku na svojo osebno odgovornost, kadar želenega terapevtskega učinka pri posameznem bolniku ne more doseči z zdravili z dovoljenjem za promet (dovoljenju za promet z zdravilom pogovorno rečemo registracija ali avtorizacija).

Dovoljenje za promet z zdravilom pomeni, da so neodvisni pristojni organi za zdravila ugotovili ustrezno, ponovljivo kakovost zdravila in koristnost njegove uporabe ob sprejemljivem tveganju.

V posebnih primerih je možen tudi uvoz oziroma vnos zdravil s kanabinoidi, ki v Sloveniji nimajo dovoljenja za promet z zdravilom, imajo pa ga v drugih državah. Skladno z določili Zakona o zdravilih (Uradni list RS, št. 17/14), na podlagi zahteve zdravnika in mnenja odgovorne osebe klinike ali inštituta, kadar se oceni, da pri določenih resnih zdravstvenih stanjih z zdravili z dovoljenjem za promet v Sloveniji ni mogoče doseči ustreznih terapevtskih učinkov, lahko Javna agencija RS za zdravila in medicinske pripomočke (JAZMP) izda dovoljenje za uvoz oziroma vnos zdravila v Slovenijo za potrebe enega ali več posameznih bolnikov.

Zdravilo na osnovi kanabinoidov z dovoljenjem za promet v EU, ki je trenutno na voljo, se imenuje:

- Sativex oralno pršilo, ki vsebuje dva prečiščena ekstrakta konoplje (standardiziran delta-9-tetrahidrokanabinol in kanabidiol – kombinacija ima splošno ime nabixsimols) (18, 33).

Zdravila z dovoljenjem za promet v ZDA pa so:

- Marinol®, Syndros®, ki vsebujeta sintezni delta-9-THC (dronabinol) (**Error! Bookmark not defined.**),
- Cesamet, ki vsebuje nabilon (**Error! Bookmark not defined.**),
- Sativex oralno pršilo (**Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined.**),
- Epidiolex, ki vsebuje kanabidiol (**Error! Bookmark not defined.**).

Za vsa navedena zdravila je mogoč vnos/uvoz, kot je opisano zgoraj.

Tabela 3: Seznam zdravil na osnovi kanabinoidov.

	ime zdravila	farmacevtska oblika	pot vnosa	začetek delovanja	trajanje učinka
SINTEZNI KANABINOIDI					
Kapljice s kanabinoidi (THC : CBD)	Magistralno zdravilo	Peroralne kapljice	Peroralno	30–60 min	4–6 ur
Nabilon	Cesamet ®	Kapsule	Peroralno	60–90 min	8–12 ur
Dronabinol	Marinol ®	Kapsule	Peroralno	30–60 min	4–6 ur
Fitokanabinoidi					
Kanabidiol	Epidiolex ®	Peroralna raztopina	Peroralno		
Standardizirana ekstrakt s THC : CBD (nabiximols)	Sativex ®	Oralno pršilo	Oralno	15–40 min	4–6 ur
Cvetni in plodni vršički medicinske konoplje	Magistralno zdravilo	Posušena rastlinska snov	Vaporizacija	5 min	2–4 ure

PERORALNA ZDRAVILA S KANABINOIDI

Magistralna zdravila

Kapljice s kanabinoidi

Od leta 2014 je v Sloveniji dovoljeno predpisovati izolirane ali sintezno pridobljene kanabinoide. Kot magistralno zdravilo najpogosteje predpisujemo kapljice s kanabinoidi, ki vsebujejo kombinacijo THC in CBD (1, 38).

Indikacije za predpis kapljic s kanabinoidi so simptomi ob napredovalem raku (poglavje 8).

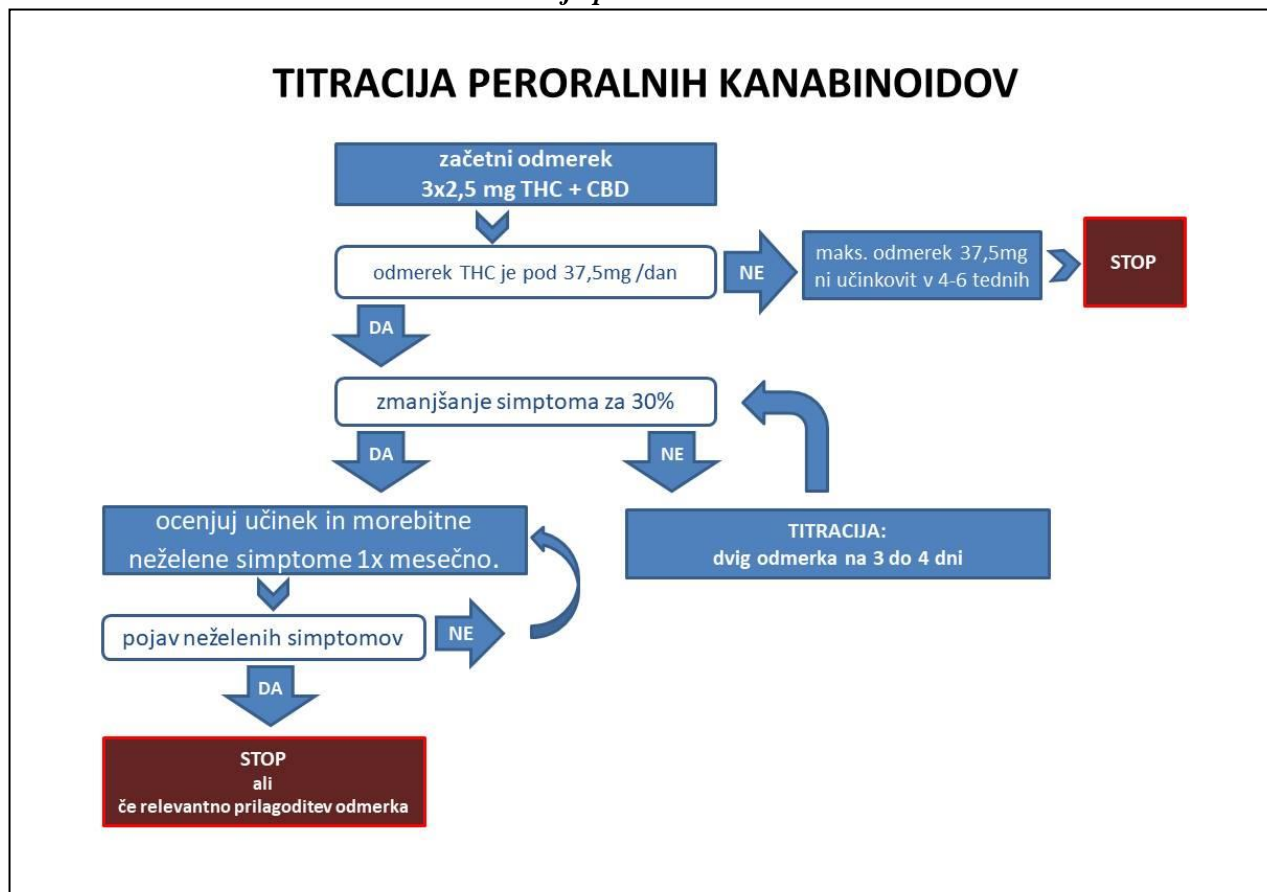
Optimalno razmerje med THC in CBD še ni povsem znano, zato to vprašanje ostaja predmet prihodnjih raziskav. Za lajšanje bolečine se običajno svetuje uporaba razmerja 1 : 1. V pozni fazi paliativnega podpornega zdravljenja, ko je izraženo kronično vnetje in z njim sočasno povezani številni simptomi (npr. inapetenca, hujšanje, nespečnost, bolečine, slabost), pa se svetuje uporaba razmerja 1 : 2 (**Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined.**).

Tabela 4: Receptura za predpisovanje kapljic s kanabinoidi.

Receptura THC : CBD = 1 : 1	Receptura THC : CBD = 1 : 2
Dronabinol 0,25g Kanabidiol 0,25 g Miglyol ad 27,78 g M.F.Sol. S: 3 krat dnevno 10 kapljic (2,5 mg THC)	Dronabinol 0,25g Kanabidiol 0,50 g Miglyol ad 27,78 g M.F.Sol. S: 3 krat dnevno 10 kapljic (2,5 mg THC)

Zdravljenje začnemo z najmanjšimi odmerki in titriramo navzgor. V klinični praksi se je izkazal kot učinkovit začetni odmerek 3-krat dnevno 10 kapljic (1 kapljica vsebuje 0,25 mg THC), kar je 7,5 mg THC dnevno. Po potrebi titriramo do 3-krat dnevno 50 kapljic, kar je 37,5 mg THC dnevno, kar je maksimalni odmerek (slika 1).

Slika 1: Titracija peroralnih kanabinoidov.



Sledi štiri tedensko obdobje poskusnega zdravljenja. Če je bolnik s takim zdravljenjem zadovoljen, nadaljujemo zdravljenje s kanabinoidi. Po potrebi lahko odmerek zmanjšujemo ali povečujemo.

Zdravljenje ukinemo, če se pojavijo moteči neželeni učinki ali če ne dosežemo znižanja simptoma za vsaj 30 % pri uporabi najvišjega dnevnega odmerka v 4–6 tednih. Zdravljenje s kanabinoidi naj bi se prekinilo tudi ob znakih akutne psihotične reakcije. Kažejo se v spremenjenem mišljenju in obnašanju bolnika, to je z izgubo stika z realnostjo, izgubo spomina, nezmožnostjo zbranosti, s halucinacijami ali samomorilnimi mislimi.

Če se pri bolniku razvijejo znaki motnje v uporabi kanabinoidov (angl. »cannabis use disorder«), se posvetujemo s specialistom za zdravljenje odvisnosti.

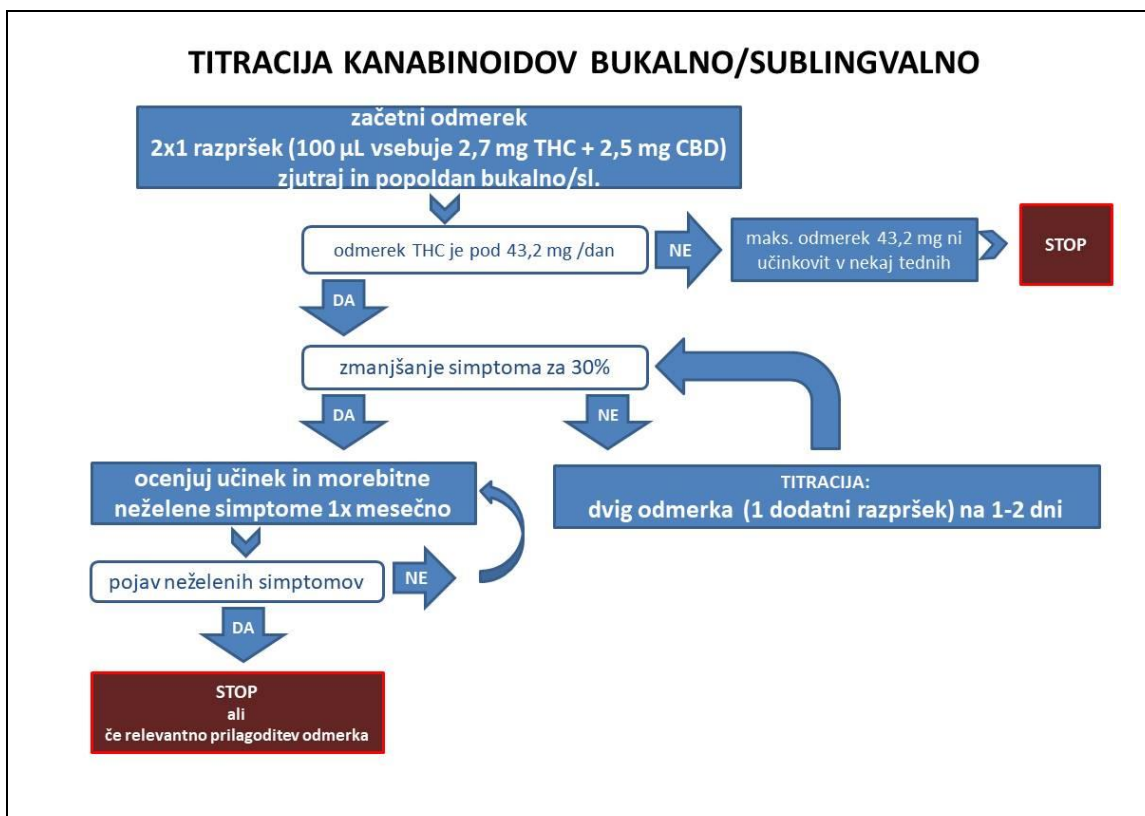
Kanabinoidi v obliki kapsul

V nekaterih državah sta na voljo tudi sintezna kanabinoidna zdravila v obliki kapsul (dronabinol – Marinol ® in nabilon – Cesamet ®) (tabela 3). V Sloveniji Marinol ® in Cesamet ® nimata dovoljenja za promet z zdravilom. Po zaužitju je začetek delovanja v 30–60 minutah in traja 4–6 ur pri dronabinolu ter 8–12 ur pri nabilonu (**Error! Bookmark not defined.**). Uporaba in titracija potekata, kot je prikazano na sliki 1.

Kanabinoidi v obliki oralnega pršila

Zdravilo z naravnima prečiščenima ekstraktoma konoplje (nabiximols) v obliki oralnega pršila ima dovoljenje za promet z zdravilom le v nekaterih državah Evrope, ne pa tudi v Sloveniji. Kljub temu je za posamično zdravljenje možen uvoz oziroma vnos zdravila.

Ob uporabi pršila se THC in CBD absorbirata prek ustne sluznice. Začetek delovanja je že v 15–40 minutah in traja 2–4 ure. Ta pot vnosa je zelo primerna za hitro titracijo odmerka THC (**Error! Bookmark not defined.**).



Slika 2: Titracija kanabinoidov v obliki pršila.

Oralno pršilo Nabiximols uporabljajo bolniki v velikem razponu dnevnih odmerkov, od 1 odmerka (1 razpršek je 100 µL in vsebuje 2,7 mg THC + 2,5 mg CBD) do 16 odmerkov dnevno (43,2 mg THC + 40 mg CBD). Titracijo odmerka THC z nabiximolsom izvajamo počasi kot kaže slika 2. Prvi dan naj bolnik začne zdravljenje z enim odmerkom zjutraj in popoldne, bukalno ali pod jezik. Če ni učinka po nekaj dneh, se doda po en dodatni odmerek dnevno do ustreznega učinka oziroma pojavov neželenih učinkov. Maksimalni dnevni odmerek je 16 razprškov (43,2 mg THC/dan). Največ bolnikov potrebuje med 8–12 razprškov. Odmerki naj bodo razporejeni preko dneva z najmanj 15-minutnimi presledki. Ob neželenih učinkih (omotica, drugi simptomi CŽS,...) odmerkov ne povečujemo več.

Kanabinoidi, ki se uporabljajo z uparjanjem (vaporizacijo)

V tujini je za tako uporabo na voljo več vrst medicinske konoplje – cvetnih in plodnih vršičkov rastline konoplje z različnimi vsebnostmi THC (od 1 do 22 odstotkov) in CBD (od 0,05 do 9 odstotkov). Za medicinsko uporabo je primerna le konoplja, ki ustreza standardom farmacevtske kakovosti in v primerih uparjevanja le z ustreznim, certificiranim uparjalnikom (35).

V Sloveniji je medicinsko konopljo dovoljeno predpisovati na poseben recept v dvojniku kot magistralno zdravilo, vendar taka uporaba še ni vpeljana v rutinsko uporabo.

Prednost take uporabe je hiter učinek, saj prvi učinki nastopijo že po 5 minutah in trajajo 3–4 ure. Biološka uporabnost pri taki uporabi je večja od peroralne in podobna kot pri kajenju. Glavna razlika med uparjanjem in kajenjem je, da se pri vaporizaciji izloča manj toksičnih produktov. Kajenje konoplje prinaša tudi druge zaplete, znane pri kajenju tobaka, zato se kajenje konoplje močno odsvetuje (36).

Titracija je zahtevna in jo izvajamo zelo postopoma. Enkratna količina konoplje, ki jo bolnik vstavi v uparjalnik, je odvisna od vsebnosti THC v konoplji in vrste pripomočka. Giblje se od 50 do 500 mg konoplje, ki lahko vsebuje do 22 % THC (**Error! Bookmark not defined.**). Pri taki uporabi je zato zelo pomembno dodatno znanje o titraciji medicinske konoplje z uparjanjem. S spreminjanjem količine konoplje, vsebnosti THC, temperature v uparjalniku ter globine vdiha in hitrosti izdiha titriramo odmerek, ki ima želeni učinek in nima učinka na kognitivne funkcije bolnika.

INDIKACIJE ZA UPORABO KANABINOIDOV V ONKOLOGIJI

Kanabinoidi se pri bolnikih z rakom uporabljajo v sklopu paliativnega podpornega zdravljenja (37). Pred uvedbo zdravljenja je potreben odkrit pogovor z bolnikom (in s svojci) glede ciljev takšnega zdravljenja, pomena jemanja že predpisanih zdravil in o pričakovanih učinkih kot je razvidno iz tabele 1 (15, 38).

Uporaba kanabinoidov pri lajšanju simptomov raka

Kanabinoidi niso nikoli zdravila prvega izbora. Uporabljamo jih le pri refraktarnih simptomih, torej kot tretjo ali četrto izbiro (**Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined.**). Ker je malo dobro zastavljenih raziskav, je večina podatkov iz metaanaliz, vendar tudi ti ne nudijo vedno trdnih zaključkov, zato še vedno obstaja klinična negotovost o pravilni uporabi kanabinoidov in pravih indikacijah. V nadaljevanju so naštetih posamezni simptomi in podatki iz različnih virov glede učinkovitosti zdravljenja s kanabinoidi (15, 31, 39, 40, 41, 42, 43).

BOLEČINA

Raziskav s področja uporabe kanabinoidov pri bolnikih z bolečino je veliko. Največkrat sta bila za lajšanje bolečine uporabljena oralno pršilo nabixsimols ali kajenje marihuane. Večinoma so bolniki jemali kanabinoide sočasno z drugimi zdravili za zdravljenje bolečine. Bolečina se je zmanjšala, vendar ne statistično pomembno glede na placebo. Kanabinoidi niso izboljšali bolnikove ocene kakovosti življenja. Veliko bolnikov je prenehalo tako zdravljenje, zaradi nezadostnega analgetičnega učinka in/ali neželenih učinkov kot so: slabost, oslabelost, spremenjeno vedenje, halucinacije in vazovagalna reakcija (39, 44).

Kanabinoidi in opiodi delujejo sinergistično na nocicepcijo, kar so dokazali že v pred kliničnih raziskavah. Leta 2015 pa je metaanaliza do takrat opravljenih raziskav pokazala, da so kanabinoidi lahko koristni za zdravljenje bolnikov s kronično bolečino zaradi raka, predvsem pri bolnikih z nevropatsko bolečino in bolečino zaradi spazmov pri multipli sklerozi (**Error! Bookmark not defined.**). Dodatek kanabinoidov pri zdravljenju bolečine bi lahko tako vsaj teoretično zmanjšal potrebo po opiodih in s tem njihove neželene učinke. Nekatere klinične raziskave namreč tega

učinka niso uspele potrditi (**Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined.**).
Uvajanje kanabinoidov pri bolnikih s kronično bolečino naj poteka v več korakih, kot je prikazano na slikah 1–2 (**Error! Bookmark not defined.**).

PRIPOROČILO

Bolečino pri bolnikih z napredovalim rakom lahko zdravimo z dodatkom kanabinoidov, vendar le, če s standardnimi zdravili in s postopki ne dosežemo zadovoljivega olajšanja bolečine. Presoja o tem mora opraviti specialist ustrezne stroke. Prvi izbor v zdravljenju bolečine še vedno predstavljajo zdravila, ki imajo jasno potrjeno indikacijo lajšanja bolečine, kanabinoidi pa prihajajo v poštev v poznejših linijah (45).

APETIT IN IZGUBA TEŽE

Izguba apetita in upad telesne teže sta pogosta simptoma napredovalega raka (46). Čeprav iz rekreativne uporabe kajenja konoplje poznamo vpliv na povečan apetit, takega učinka pri bolnikih z rakom niso dokazali.

Izvedenih je bilo sicer nekaj raziskav s peroralnimi kanabinoidi, ki kažejo nasprotujoče si rezultate. Nekaj manjših raziskav je ugotovilo izboljššan apetit in v nekaterih primerih tudi zvišanje telesne teže (47, 48). Randomizirana dvojno slepa raziskava, v kateri so primerjali uporabo izvlečka konoplje s THC in placebo, pa ni pokazala izboljšanja apetita in povečanja telesne teže (49). Tudi v primerjavi z megestrol acetatom ni bilo ugotovljenega pomembnega izboljšanja apetita (50). Zato je zaključek vseh do zdaj izpeljanih raziskav, da kanabinoidi pri bolniku z rakom ne pripomorejo pomembno k pridobivanju apetita in telesne teže (15, 19, 24, 40, 41, 51), čeprav lahko pri posameznikih izboljšajo čut okusa in voha ter pripomorejo k večjemu užitku pri hranjenju (**Error! Bookmark not defined.**).

Sistematični pregledi in metaanalize do zdaj izvedenih raziskav ocenjujejo kakovost dokazov kot zelo nizko (**Error! Bookmark not defined.**).

PRIPOROČILO

Raven dokazov o učinkovitosti kanabinoidov za namen izboljšanja apetita in povečanje telesne teže je nizka. Kanabinoidov zato v ta namen ne uporabljamo kot zdravilo prvega izbora.

SLABOST IN BRUHANJE

S kemoterapijo povzročena slabost in bruhanje (CINV = chemotherapy induced nausea and vomiting) sta simptoma, ki se ju bolniki zelo bojijo (52). Poznamo akutno, pozno in anticipatorno slabost in bruhanje. Večina slabosti je dobro uravnava s standardnimi kombinacijami antiemetikov (5-HT₃ antagonisti, NK1 antagonisti, kortikosteroidi), obstaja pa podskupina bolnikov, pri katerih bi svoje mesto lahko imeli tudi kanabinoidi.

Raziskav na temu področju je sorazmerno veliko, vendar jih je večina z nizko stopnjo dokazov (15, 19, 24, 41, 53). Meta-analiza raziskav iz leta 2008 je pokazala, da so kanabinoidi učinkovitejši kot placebo in nevroleptiki, vendar analiza ne vključuje novejših študij (54). V novejši metaanalizi so opozorili na veliko verjetnost pristranskosti v starejših študijah in raven dokazov o učinkovitosti kanabinoidov pri CINC ocenili kot nizko (**Error! Bookmark not defined.**). Danes vemo, da so kanabinoidi enako učinkoviti pri preprečevanju pozne slabosti kot ondansetron in da z ondansetronom nimajo sinergističnega delovanja (55). Izkušnje pa nakazujejo učinkovitost tudi pri anticipatorni slabosti (56).

Na področju lajšanja slabosti in bruhanja so potrebne dodatne raziskave v kombinaciji z novejšimi antiemetiki (**Error! Bookmark not defined.**).

PRIPOROČILO

Kanabinoide lahko uporabljamo za preprečevanje pozne slabosti in bruhanja, kadar standardna terapija ne učinkuje. Kanabinoidi so lahko učinkoviti za anticipatorno slabost, vendar se uporaba priporoča šele kot drugi izbor (po benzodiazepinih).

NESPEČNOST

Glede na znane podatke kanabinoidi nimajo učinka na spanje pri bolnikih z rakom. So pa raziskave pokazale ugoden učinek na spanje pri bolnikih s kronično bolečino in z multiplo sklerozo (**Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined.**).

PRIPOROČILO

Raven dokazov o učinkovitosti kanabinoidov za zdravljenje nespečnosti je nizka, zato se njihova uporaba v ta namen ne svetuje.

ANKSIOZNOST IN DEPRESIJA

Uporabo kanabinoidov za to indikacijo pri bolnikih z rakom ne podpira nobena raziskava. V nekaterih raziskavah se kaže celo trend k poslabšanju teh simptomov. Trend pozitivnega vpliva na prestrašenost so opazili pri nekaterih raziskavah pri bolnikih s kronično bolečino in socialno anksiozno motnjo (**Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined.**).

PRIPOROČILO

Dokazov o učinkovitosti kanabinoidov za zdravljenje anksioznosti in depresije ni, zato se njihova uporaba v ta namen ne svetuje.

VPLIV NA KAKOVOST ŽIVLJENJA

Zagotavljanje čim boljše kakovosti življenja je eden glavnih ciljev paliativne oskrbe. Kljub temu so le redke raziskave ocenjevale vpliv uporabe kanabinoidov na kakovost življenja. Večina raziskave ni dokazala vpliva na izboljšanje kakovosti življenja pri bolnikih z rakom (**Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined.**). Izboljšano kakovost življenja je ugotovila le ena raziskava na neizbrani populaciji bolnikov z rakom (**Error! Bookmark not defined.**).

PRIPOROČILO

Raven dokazov o učinkovitosti kanabinoidov na kakovost življenja je nizka, zato se njihova uporaba v ta namen ne svetuje.

Uporaba kanabinoidov pri zdravljenju raka

Na podlagi raziskav, ki so ugotovljale močno izražene kanabinoidne receptorje v nekaterih rakasto spremenjenih celicah, so se začela vprašanja glede vpliva kanabinoidov na rast rakave celice. Večina do zdaj izvedenih raziskav je bila izvedena na celičnih linijah ali na laboratorijskih živalih, kliničnih raziskav na človeku pa skoraj ni bilo. Raziskave, ki so bile izvedene na človeku, so bile slabše zasnovane in izvedene na majhnem številu bolnikov. Dokazov za protitumorsko uporabo kanabinoidov in tako klinično uporabo kanabinoidov z namenom zdravljenja raka zato ni (**Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined.**).

PRIPOROČILO

Dokazov o klinični učinkovitosti kanabinoidov za zdravljenje raka ni, zato se njihova uporaba v ta namen ne svetuje.

NEŽELENI UČINKI

Zdravljenje s kanabinoidi je ob pravilni uporabi sorazmerno varno in ne povzroča veliko neželenih učinkov. Pri dobri tretjini bolnikov se pojavijo resni neželeni učinki, slaba petina bolnikov pa zaradi neželenih učinkov zdravljenje opusti (**Error! Bookmark not defined.**). Največ neželenih učinkov je posledica delovanja THC. Vloga CBD je modulacija delovanja THC. Neželeni učinki THC so odvisni od odmerka in ustrezne titracije. S titracijo »začni nizko, dviguj postopno, ostani nizko« lahko uspešno izkoristimo sposobnost hitre adaptacije in tolerance telesa na psihoaktivne učinke, medtem ko sočasne tolerance na sam učinek ni. Učinkovitost THC ostaja pri zdravljenju simptomov dolgo časa (57).

Tabela 5: Profil neželenih učinkov – Sativex® (*Error! Bookmark not defined.*)

Neželeni učinek	ZELO POGOSTO ≥ 1/10	POGOSTO ≥ 1/100 do < 1/10	REDKO ≥ 1/1000 do < 1/100
Utrujenost/Zaspanost	X		
Vrtoglavica	X		
Suha usta		X	
Prebavne motnje (zaprtje, driska)		X	
Anksioznost		X	
Depresija		X	
Slabost		X	
Vpliv na kognitivne dejavnosti		X	
Evforija		X	
Meglen vid		X	

Glavobol		X	
Vpliv na apetit (+/-)		X	
Hipotenzija/Hipertenzija			X
Psihoza/Paranoja			X
Tahikardija (po fazi titracije)			X
Palpitacije			X
Ataksija/Izguba koordinacije			X
Hiperemeza			X
Driska			X

INTERAKCIJE KANABINOIDOV Z ZDRAVILI

Interakcija med zdravili je definirana kot sprememba farmakološkega ali kliničnega odgovora na zdravilo, zaradi sočasnega jemanja drugega zdravila (58). Poznamo farmakokinetične interakcije, ki se merijo s spremembami farmakokinetičnih parametrov, in farmakodinamične interakcije, pri katerih sočasno uporabimo zdravila z enakim ali nasprotno učinkom. Interakcija lahko zveča ali zmanjša učinek zdravila, lahko pa pripelje do nepričakovanih neželenih učinkov (15, 59).

THC in CBD se presnavljata prek CYP-encimov, torej sta substrata CYP-encimov. THC predvsem prek CYP3A4 in CYP2C9, CBD pa preko CYP3A4 in CYP2C19. Inhibitorji ali induktorji encimov CYP3A4, CYP2C9 in CYP2C19 bodo spremenili sistemsko izpostavljenost THC-ju in CBD-ju.

THC in CBD sta hkrati tudi inhibitorja encimov CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19. Zato ob njihovi uporabi lahko pričakujemo višje serumske koncentracije zdravil, ki se presnavljajo preko teh encimov (**Error! Bookmark not defined.**).

Med pomembnejšimi farmakodinamskimi interakcijami kanabioidov je pomembno izpostaviti kombinacije z zaviralci osrednjega živčevja (hipnotiki, anksiolitiki, sedativi, opioidi, tricikličnimi antidepresivi, alkohol), ki povečajo neželene učinke na CŽS, kot so: zaspanost, zmedenost, sedacija. Opisane so tudi mogoče interakcije z varfarinom (60).

Pred kratkim pa je bila objavljena je tudi retrospektivna opazovalna študija, v kateri se nakazuje, da konoplja mogoče zmanjšuje učinkovitost imunoterapije (61).

DODATNA OPOZORILA

Konoplja in njeni pripravki so v današnjem času ena izmed najpogosteje zlorabljenih substanc. Tako tudi številni bolniki z rakom posegajo po kanabinoidnih pripravkih, ki so pogosto pripravljene v nenadzorovanih pogojih. Ob tem se je treba zavedati nevarnosti take uporabe, saj taki pripravki ne morejo zagotavljati ne učinkovitosti in ne varnosti.

Akutna toksičnost

Letalni odmerek (LD50) THC je trenutno ocenjen na 30 mg/kg. Dolgo ni bilo poročil o smrtih zaradi prevelikega odmerka, leta 2014 pa sta bila v kratkem času objavljeni dve taki smrti (62). Ob uporabi vedno bolj koncentriranih pripravkov s THC, ki se pojavljajo na nezakonitemu trgu, je to lahko razlog za zaskrbljenost. Odmerki, ki se predpisujejo v okviru zdravljenja simptomov napredovalega raka so daleč od letalnih odmerkov.

Pozna toksičnost

Nobena raziskava ni spremljala učinkovitosti in neželenih učinkov pri dolgotrajni medicinski uporabi pri bolnikih z rakom, to je več mesecev ali let. Potrebne so nadaljnje raziskave, izvedene v skladu s predpisanimi farmacevtsko-medicinskimi znanstvenimi standardi, v katerih bodo spremljali večje število bolnikov daljše obdobje (**Error! Bookmark not defined.**).

REFERENCE:

1. Červek JA. Uporaba kanabinoidov onkologiji. *Farm vestn.* 2016; 67: 80–86.
2. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, et al. Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science.* 1992; 258(5090):1946–9.
3. Grošelj B, Oražem M, Kovač V. Učinkovitost kanabinoidov pri zdravljenju raka – mit ali resnica? *Onkologija.* 2018; 1(22): 8–11.
4. Ramer R, Hinz B. Cannabinoids as Anticancer Drugs. *Adv Pharmacol.* 2017; 80: 397–436.
5. Kočevar Glavač N. Zgodovina uporabe konoplje in kanabinoidov. *Farm vestn.* 2016; 67: 63–68.
6. Zias J, Stark H, Sellgman J, Levy R, Werker E, Breuer A, et al. Early medical use of cannabis. *Nature* 1993; 363: 215.
7. Brand EJ, Zhao Z. Cannabis in Chinese Medicine: Are Some Traditional Indications Referenced in Ancient Literature Related to Cannabinoids? *Front Pharmacol.* 2017; 8: 108.
8. Bridgeman MB, Abazia DT. Medicinal Cannabis: History, Pharmacology, And Implications for the Acute Care Setting. *P T.* 2017; 42(3): 180–188.
9. Papaseit E, Pérez-Mañá C, Pérez-Acevedo AP, Hladun O, Torres-Moreno MC, Muga R, et al. Cannabinoids: from pot to lab. *Int J Med Sci.* 2018; 15(12): 1286–1295.
10. Nahas GG, *Sutin* KM, *Harvey* DJ, *Agurell* S, ur. *Marihuana and Medicine.* Humana Press Inc. NJ; 1999.
11. Ran A, Shbiro L, Landschaft Y. Medical use of cannabis and cannabinoids containing products – Regulations in Europe and North America. *Eur J Intern Med.* 2018; 49: 2–6.
12. Ferjan I, Kržan M, Lipnik-Štangelj M, Žiberna L, Stanovnik L, Černe K. Farmakologija kanabinoidov. *Zdrav Vestn.* 2015; 84, 456–471.
13. Lu HC, Mackie K. An introduction to the endogenous cannabinoid system, *Biol Psychiatry.* 2016; 79(7): 516–525.
14. Pellati F, Borgonetti V, Brighenti V, Biagi M, Benvenuti S, Corsi L. Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *Biomed Res Int.* 2018.

15. Cyr C, Arboleda MF, Aggarwal SK, Balneaves LG, Daeninck P, Néron A, et al. Cannabis in palliative care: current challenges and practical recommendations. *Ann Palliat Med*. 2018; 7(4): 463–477.
16. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Marinol. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/018651s0291bl.pdf.
17. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Cesamet. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2006/018677s0111bl.pdf.
18. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Sativex. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: www.medicines.org.uk/emc/product/602/smhc
19. Allan GM, Ramji J, Perry D, Ton J, Beahm NP, Crisp N, et al. Simplified guideline for prescribing medical cannabinoids in primary care. *Can Fam Physician*. 2018; 64(2): 111–120.
20. Drevenšek G. In: Toksični učinki kanabinoidov v srčno-žilnem sistemu. Zbornik 4. kongresa slovenskega toksikološkega društva. 2019. Available from: <http://tox.si/wp-content/uploads/2019/01/Zbornik4kongslotox2019-e-zbornik.pdf>.
21. Karila L, Roux P, Rolland B, Benyamina A, Reynaud M, Aubin HJ, et al. Acute and long-term effects of cannabis use: a review. *Curr Pharm Des*. 2014; 20(25): 4112–8.
22. Sorensen CJ, DeSanto K, Borgelt L, Phillips KT, Monte AA. Cannabinoid Hyperemesis Syndrome: Diagnosis, Pathophysiology, and Treatment-a Systematic Review. *J Med Toxicol*. 2017; 13(1): 71–87.
23. Lac A, Luk JW. Testing the Amotivational Syndrome: Marijuana Use Longitudinally Predicts Lower Self-Efficacy Even After Controlling for Demographics, Personality, and Alcohol and Cigarette Use. *Prev Sci*. 2018; 19(2): 117–126.
24. Turgeman I, Bar-Sela G. Cannabis for cancer - illusion or the tip of an iceberg: a review of the evidence for the use of Cannabis and synthetic cannabinoids in oncology. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019; 28(3): 285–296.
25. Povzetek temeljnih značilnosti zdravila Epidolex. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/2103651bl.pdf
26. Perucca E. Cannabinoids in the Treatment of Epilepsy: Hard Evidence at Last? *J Epilepsy Res*. 2017; 7(2): 61–76.
27. Savage S, Sandoval AR, Schatman M, Wallace M, Fanciullo G, McCarberg B, et al. Cannabis in pain treatment: clinical and research considerations. *J Pain*. 2016; 17(6): 654–68.
28. Huestis MA. Human cannabinoid pharmacokinetics. *Chem Biodivers*. 2007; 4(8): 1770–804.

29. Zgair A, Wong JC, Lee JB, Mistry J, Sivak O, Wasan KM, et al. Dietary fats and pharmaceutical lipid excipients increase systemic exposure to orally administered cannabis and cannabis-based medicine. *Am J Transl Res* 2016; 8(8): 3448–59.
30. Newmeyer MN, Swortwood MJ, Barnes AJ, Abulseoud OA, Scheidweiler KB, Huestis MA. Free and glucuronide whole blood cannabinoids' pharmacokinetics after controlled smoked, vaporized, and oral cannabis administration in frequent and occasional cannabis users: Identification of recent cannabis intake. *Clinical Chemistry*. 2016; 62(12): 1579–92.
31. Abramovici H, Lamour SA, Mammen G. Health Canada. Information for Health Care Professionals. Cannabis (marihuana, marijuana) and the cannabinoids. 2018.
32. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*. 2018; 49: 12–19.
33. Sativex oromucosal spray. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: www.medicines.org.uk/emc/product/602/pil
34. Čufar A. Regulatorni vidik predpisovanja kanabinoidov. *Farm vestn* 2016; 67; 91–96.
35. JAZPM. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: www.formularium.si/brezplacne-vsebine/cvet-konoplje/
36. Madras, BK, (2015). Update of cannabis and its medical use. Report to the WHO expert committee on drug dependence.
37. Martin Mücke et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2018; 9: 220–234.
38. Maida V, Daeninck PJ. A user's guide to cannabinoid therapies in oncology. *Curr Oncol*. 2016; 23(6): 398–406.
39. Whiting PF, Wolff RF, Deshpande S, Di Nisio M, Duffy S, Hernandez AV et al. Cannabinoids for Medical Use A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015; 313(24): 2456–2473.
40. Mücke M, Carter C, Cuhls H, Prüß M, Radbruch L, **Häuser W**. Cannabinoide in der palliativen Versorgung. *Schmerz*. 2016; 30: 25–36.
41. Mücke M, Weier M, Carter C, Copeland J, Degenhardt L, Cuhls H et al. Systematic review and meta-analysis of cannabinoids in palliative medicine. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; 9(2): 220–234.
42. Häuser W, Fitzcharles MA, Radbruch L, Petzke F. Cannabinoids in pain management and palliative medicine. *Dtsch Arztebl Int*. 2017; 114(38): 627–634.
43. MacCallum CA, Russo EB. Practical considerations in medical cannabis administration and dosing. *Eur J Intern Med*. 2018; 49: 12–19.

44. Health products regulatory authority. Cannabis for medical use. A scientific review. Pridobljeno 10.10.2019 s spletne strani: www.gov.ie/en/collection/fb8912-cannabis-for-medical-use/?referrer=/wp-content/uploads/2017/02/hpra-report-final.pdf/
45. Hill KP. Medical Marijuana for Treatment of Chronic Pain and Other Medical and Psychiatric Problems: A Clinical Review. *JAMA*. 2015; 313(24): 2474–83.
46. Tchekmedyian NS, Zahyna D, Halpert C, Heber D. Clinical aspects of nutrition in advanced cancer. *Oncology* 1992; 49, Suppl 2: 3–7.
47. Nelson K, Walsh D, Deeter P, Sheehan F. A phase II study of delta-9-tetrahydrocannabinol for appetite stimulation in cancer-associated anorexia. *J Palliat Care* 1994; 10: 14–8.
48. Plasse TF, Gorter RW, Krasnow SH, Lane M, Shepard KV, Wadleigh RG. Recent clinical experience with dronabinol. *Pharmacol Biochem Behav* 1991; 40: 695–700.
49. Strasser F, Luftner D, Possinger K, Ernst G, Ruhstaller T, Meissner W, et al. Comparison of orally administered cannabis extract and delta-9-tetrahydrocannabinol in treating patients with cancer-related anorexiacachexia syndrome: A multicenter, phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial from the cannabisin-cachexia-study-group. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3394–400.
50. Jatoi A, Windschitl HE, Loprinzi CL, Sloan JA, Dakhil SR, Mailliard JA, et al. Dronabinol versus megestrol acetate versus combination therapy for cancer-associated anorexia: A north central cancer treatment group study. *J Clin Oncol* 2002;20:567–73.
51. Reuter SE, Martin JH. Pharmacokinetics of cannabis in cancer cachexia-anorexia syndrome. *Clin Pharmacokinet* 2016; 55(7): 807–812.
52. Navari RM. Pharmacological management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Focus on recent developments. *Drugs* 2009; 69: 515–33.
53. Abrams ID. The therapeutic effects of Cannabis and cannabinoids: An update from the National Academies of Sciences, Engineering and Medicine report. *Eur J Intern Med*. 2018; 49: 7–11.
54. Machado Rocha FC, Stefano SC, De Cassia Haiek R, Rosa Oliveira LM, Da Silveira DX. Therapeutic use of Cannabis sativa on chemotherapy-induced nausea and vomiting among cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care*. 2008; 17 (5): 431–443.
55. Meiri E, Jhangiani H, Vredenburg JJ, Barbato LM, Carter FJ, Yang HM, et al. Efficacy of dronabinol alone and in combination with ondansetron versus ondansetron alone for delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Curr Med Res Opin*. 2007; 23(3): 533–43.

56. Parker LA, Kwiatkowska M, Mechoulam R. Delta-9-tetrahydrocannabinol and cannabidiol, but not ondansetron, interfere with conditioned retching reactions elicited by a lithium-paired context in *Suncus murinus*: an animal model of anticipatory nausea and vomiting. *Physiol Behav.* 2006; 87(1): 66–71.
57. Ware MA, Wang T, Shapiro S, Collet JP; COMPASS study team. Cannabis for the Management of Pain: Assessment of Safety Study (COMPASS). *J Pain.* 2015; 16(12): 1233–1242.
58. Thanacoody HKR. Drug interactions. V: Walker R, Whittlesea C. *Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 5th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012; 50–62.
59. Alsherbiny MA, Li CG. Medicinal Cannabis-Potential Drug Interactions. *Medicines (Basel).* 2019 Mar; 6(1): 3.
60. Damkier P, Lassen D, Christensen MMH, Madsen KG, Hellfritsch M, Pottegård A. Interaction between warfarin and cannabis. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2019; 124(1): 28–31.
61. Taha T, Meiri D, Talhamy S, Wollner M, Peer A, Bar-Sela G. Cannabis Impacts Tumor Response Rate to Nivolumab in Patients with Advanced Malignancies. *Oncologist.* 2019; 24(4): 549–554.
62. Hartung B, Kauferstein S, Ritz-Timme S, Daldrup T. Sudden unexpected death under acute influence of cannabis. *Forensic Sci Int.* 2014; 237: e11–3.

OBRAVNAVA DUŠEVNE STISKE V PALIATIVNI OSKRBI BOLNIKA Z RAKOM

Avtorji:

Andreja C. Škufca Smrdel, Tamara Josimovič, Tina Rus, Brigita Novak

Šarotar

IZVLEČEK

Bolniki z rakom, ki se soočajo z izčrpanim specifičnim zdravljenjem in koncem življenja, pogosto doživljajo duševno stisko - neprijetno čustveno, psihološko, socialno ali duhovno izkušnjo. Pri doživljanju duševne stiske gre lahko za normalen in pričakovan odziv na potek bolezni in umiranje, lahko pa se to doživljanje stopnjuje, je globoko izraženo, traja dalj časa in močno vpliva na funkcioniranje posameznika ter doseže kriterije duševne motnje. Najpogostejše so anksiozne motnje ter depresija. Pri oceni izraženosti duševne stiske so v pomoč različni presejalni vprašalniki, ključna pa sta pogovor z bolnikom ter eksploracija simptomatike. Duševna stiska je pogosto neprepoznana, kar deloma pripisujemo »pričakovanosti« takega doživljanja v težki življenjski situaciji, deloma pa prepletanju s telesnimi posledicami bolezni in zdravljenja. Prepoznavanje in ustrezna obravnava duševne stiske pri bolnikih v paliativni oskrbi je nujna, saj pomembno znižuje kvaliteto življenja bolnikov ter znižuje zmožnost funkcioniranja ter sodelovanja pri zdravljenju. Med nefarmakološkimi metodami v okviru klinično psihološke obravnave so najpogostejše suportivne psihoterapije ter kognitivno vedenjska terapija. Poleg obvladovanja psihičnih simptomov in sindromov je ključno spodbujanje bolnikovih virov moči in učinkovitih mehanizmov spoprijemanja s težko situacijo. Pomemben del je tudi obravnava bolnikovih najbližjih. Psihoterapevtsko obravnavo se lahko kombinira z zdravljenjem z zdravili. Psihofarmakološko zdravljenje lahko uvede lečeči zdravnik onkolog, ki po potrebi sodeluje s specialistom psihiatrom. Depresija se zdravi tudi pri bolnikih z napredovalo boleznijo, ki imajo krajše pričakovano preživetje. V obdobju umiranja se zdravljenje z antidepresivi prekine.

Ključne besede: duševna stiska, depresija, farmakološka in nefarmakološka obravnava

ABSTRACT

Cancer patients, encountering treatment exhaustion and the ending of life are often experiencing distress – unpleasant emotional, social or spiritual experience. Experiencing distress can be a normal and expected reaction on the course of the disease and dying, but can as well deepen, is excessively expressed, prolonged and can have a grave impact on ones' functioning thus reaching the criteria for mental disorder. The commonest are anxiety disorders and depression. Helping the evaluation of distress are different questionnaires, but the keys are interview with the patient and symptoms exploration. Distress remains often unrecognized, partly due to being ascribed to "expectation" of such a reaction in the difficult situation patient encounters, and partly due to interweavement with the physical manifestations of the disease and treatment. Recognition and treatment of distress in patients receiving palliative care is mandatory, as distress has a significant negative impact on the patient's quality of life and is lowering the capacity for functioning and participation in treatment. Among non pharmacological methods in psychological treatment are supportive psychotherapy and cognitive behavioral therapy. Besides controlling psychical symptoms and syndromes, important is to stimulate the patient's power resources and effective mechanisms for coping with the difficult situation. The important part of the process is also treatment of patient's relatives. Psychotherapeutic treatment can be combined with the pharmacological treatment. Pharmacological treatment can be initiated by treating oncologist in conjunction with the psychiatrist should the need arise. Depression should also be treated in the patients with the shorter expected survival but antidepressants should be discontinued in the dying phase.

Kez words: distress, depression, nonpharmacological and pharmacological treatment

UVOD

Soočanje z izčrpanostjo specifičnega zdravljenja ter koncem življenja pomeni za posameznika in njegove bližnje situacijo, ki je povezana s številnimi obremenjujočimi mislimi in čustvi. V ospredju so doživljanja žalosti, strahu in brezupa, lahko jeza in krivda, občutek pomanjkanja kontrole nad situacijo. Številne misli se nanašajo na preteklost (“kaj bi, če bi...”) ali prihodnost (“kaj / kako bo”) ali na spraševanja glede vere in smisla življenja. Ob soočanju s končnostjo se intenzivirajo strahovi pred bolečinami, odvisnostjo od drugih, osamljenostjo, smrtjo, pa tudi skrb za bližnje. Bolniki so v paliativni oskrbi soočeni z velikim bremenom telesnih simptomov. Bolezen ob zmanjšani zmožnosti funkcioniranja pomeni izgubo običajnih in utečenih socialnih vlog. Nezanemarljiva je finančna stiska. Vsa ta obremenjujoča doživljanja zaobsežemo v izrazu “duševna stiska”.

OPREDELITEV DUŠEVNE STISKE

Duševno stisko opredeljujemo kot “neprijetno čustveno, psihološko, socialno ali duhovno izkušnjo, ki bolnike ovira pri spoprijemanju z boleznijo in zdravljenjem. Zajema vse od običajnih občutij ranljivosti, žalosti, strahu, pa do ovirajočih problemov, kot so globoka depresija, anksioznost, panika, občutek izoliranosti, eksistenčna in duhovna kriza”(1).

Duševna stiska je pri posamezniku, ki se sooča s koncem življenja, zelo pogosta in intenzivna; je normalen in pričakovan odziv, lahko pa se stopnjuje do tega, da zadošča kriterijem duševne motnje. Pogosto je podcenjena, neprepoznana in posledično ne / slabo obravnavana. Diferenciranje normalnega in pričakovanega odziva na umiranje od duševne motnje zato predstavlja velik izziv.

DEPRESIJA PRI BOLNIKI V PALIATIVNI OSKRBI

V paliativni oskrbi smo pri oceni depresivnosti pozorni na naslednje simptome(2):

- disforično, pobito razpoloženje,
- poudarjena občutja krivde, brezvrednosti, brezupa (čeprav mnogi bolniki ne navajajo upanja glede izhoda bolezni, ohranjajo upanje glede kontrole simptomov),
- socialni umik in izguba zadovoljstva v dnevnih aktivnostih,
- želja po hitri smrti ali suicidalne ideacije.

Pri postavitvi diagnoze depresije je potrebno upoštevati, da so številni telesni simptomi, ki so sicer pogosti pri depresivnosti, pogosti spremljevalci telesne bolezni ali zdravljenja; ti simptomi so sprememba apetita, nespečnost, pomanjkanje energije, utrudljivost, psihomotorna upočasnenost, izguba libida.

Dejavniki tveganja za depresijo v paliativni oskrbi so osebna ali družinska anamneza depresije, prisotnost več različnih življenjskih stresov, številne izgube, neizpolnjene življenjske aspiracije, odsotnost socialne podpore ter anamneza zlorabe / odvisnost od psihoaktivnih snovi.

Pri postavljanju diagnoze so pogoste naslednje dodatne ovire(2):

- pričakovanja bolnikov in / ali družinskih članov, da je za čim boljši izhod zdravljenja in podporo zdravstvenega osebja potreben borbeni duh,
- težave pri presoji, ali je depresivnost primarni problem ali le odraz neoptimalnega zdravljenja simptomov rakave bolezni,
- skrbi v zvezi s polifarmacijo in interakcijami med zdravili,
- druga psihološka / telesna stanja, kot so hipoaktivni delirij, hipotiroizem, demenca, neželeni učinki zdravil,
- ob kompleksni oskrbi je vključenih mnogo zdravstvenih delavcev, kar lahko vodi v pomanjkljivo kontinuiteto obravnave.

Depresivnost je močno povezana s slabo kakovostjo življenja. Dodatno zmanjšuje zmožnost funkcioniranja posameznika, tako fizičnega in socialnega, kot tudi zmožnost sodelovanja pri

zdravljenju. Pogosto je povezana s simptomi, ki jih je težko kontrolirati (npr. bolečina). Pomembno pa vpliva ne le na funkcioniranje posameznika, pač pa cele njegove družine.

Pri bolnikih z napredovalim rakom je večkrat težko razlikovati depresivnost od normalnega odziva žalovanja. Tudi bolniki, ki so žalostni in zaskrbljeni ter ne zadostijo diagnozi depresije, imajo lahko dobrobit od podpore ali nefarmakoloških pristopov (3):

Depresivnost	Žalovanje
Občutek biti sam, biti zapuščen	Občutek povezanosti z drugimi
Občutek, da ne bo nikoli drugače	Občutek, da bo sčasoma minilo
Brezup, ruminacije	Zmožnost lepega spominjanja
Močan občutek brezvrednosti	Ohranjen občutek lastne vrednosti
Konstantno	Prihaja v valovih
Brezup, brez interesov za prihodnost	Zmožnost pogleda naprej
Le malo užitka v aktivnostih	Ohranjena zmožnost uživanja v stvareh
Samomorilne namere	Želja živeti

ANKSIOZNOST PRI BOLNIKI V PALIATIVNI OSKRBI

Bolniki z napredujočo boleznijo največkrat navajajo občutja tesnobe, nemira, avtonomno hiperaktivnost, nespečnost, razdražljivost, težave z dihanjem, skrbi, ruminacije. Pri bolnikih z napredujočo boleznijo se anksioznost pojavlja v 15 – 28 % večkrat kot mešana anksiozno depresivna slika.

Simptomi anksioznosti lahko izvirajo iz telesne bolezni in zdravljenja, kot so hipoksija, sepsa, slabo kontrolirana bolečina, neželeni učinki zdravil kot so akatizija, odtegnitveni simptomi ipd. Pri umirajočem bolniku je anksioznost lahko znakovna ali dihalnega zastoja, pljučne embolije, sepse, dehidracije, elektrolitskega neravnovesja ipd. (4).

Pomembno pa je, da ob možnih telesnih vzrokih upoštevamo tudi psihološke komponente. Strah pred nadaljnjim procesom bolezni, finančnimi posledicami, strah pred umiranjem in bolečinami, strah pred smrtjo, strah pred ostati sam, zapuščen, strah za družinske člane so pogosta doživljanja bolnikov, kot tudi njihovih svojcev.

DRUGI IZVORI DUŠEVNE STISKE PRI BOLNIKIH Z RAKOM V PALIATIVNI OSKRBI

Povečano doživljanje duševne stiske je pri bolnikih z rakom v paliativni oskrbi lahko posledica različnih dejavnikov. Poleg same diagnoze, načina zdravljenja in poteka paliativne oskrbe na doživljanje v veliki meri vplivajo spremembe v načinu življenja in v dojemanju samega sebe. Bolniki se počutijo fizično spremenjene, svoje telo zaznavajo kot ranljivo in izven nadzora, kar povzroča znižano telesno samopodobo. Pomemben vir stiske predstavljata slabša kvaliteta življenja ter znižana zmožnost funkcioniranja. Bolniki ne zmorejo več sodelovati v vsakodnevnih aktivnostih, postanejo manj samostojni kot nekoč. Če so odvisni od pomoči drugih, imajo večkrat občutek, da so drugim v breme. Spremenijo se socialne vloge – tako družbene kot družinske. Težje se povezujejo s svojimi bližnjimi, otežena je komunikacija. Stiska, ki jo doživlja bolnik, korelira s stisko, ki jo doživljajo svojci. Bolnikova bolezen v veliki meri vpliva na doživljanje svojcev, ki se z bolnikovo prognozo soočajo na različne načine. Za bolnika je lahko še posebej obremenjujoče, kadar zaznava, da svojci bolezen dojemajo drugače in se z njo spoprijemajo na drugačen način kot on sam. Duševno stisko lahko povzročajo tudi eksistenčne skrbi. Bolniki se pogosto soočajo z občutki strahu in brezupa, ne vidijo več smisla v življenju, izgubljajo upanje. Lahko se čutijo nepomembne, menijo, da so izgubili dostojanstvo. Mnogi se sprašujejo tudi o duhovnih vsebinah in posmrtnem življenju (5).

OCENEVANJE DUŠEVNE STISKE

Za oceno duševne stiske je na voljo več presejalnih lestvic. Ena najpogostejših v psihoonkologiji je termometer duševne stiske, 10 stopenjska lestvica, na kateri posameznik ocenjuje duševno stisko v preteklem tednu.

V paliativi je eden izmed najpogostejših presejalnih vprašalnikov Edmontonov sistem za ocenjevanje simptomov (ESAS). Pri oceni anksioznosti in depresivnosti sta v ospredju PHQ-9 ter GAD 7.

Pri oceni izraženosti duševne stiske pa je predvsem pomembna nadaljnja eksploracija(5).

OBRAVNAVA DUŠEVNE STISKE V PALIATIVNI OSKRBI

Pomemben del psihoonkološke obravnave zajema obvladovanje psihičnih simptomov in sindromov, kot so depresija, suicidalnost, anksioznost, delirij, utrudljivost in bolečine (2).

Enako pomembno kot obvladovanje simptomatike pa je identificirati in podpreti močne strani bolnika in njegove kapacitete za spoprijemanje s težko življenjsko situacijo. Pomembni cilji obravnave so zmanjšanje bremena občutka izolacije, pomoč pri ohranjanju samopodobe in doživljanje lastne vrednosti. Pogosto je pomembna pomoč pri integraciji izkušnje bolezni v življenje.

Pomemben del psihoonkološke obravnave je tudi obravnava bolnikovih najbližjih. Specialist s področja duševnega zdravja lahko pomembno podpre komunikacijo in odnos z ostalim zdravstvenim timom, preko podpore družini in skrbnikom, podpore pri komunikaciji o zaključevanju življenja in smrti, pri sprejemanju odločitev in pri procesu vnaprejšnjega žalovanja. Posebna pozornost je potrebna, kadar so v družini mlajši / nepreskrbljeni otroci ali drugi ranljivi družinski člani (4).

Vsi bolniki	Spremljanje in preseganje za prisotnost simptomatike depresivnosti / anksioznosti. Psihoedukacija in ustrezno informiranje s strani zdravstvenega osebja kot pomembna podpora k razumevanju ter spoprijemanju z življenjsko situacijo. Dobra kontrola simptomov, predvsem bolečine , pomembno vpliva napsihološko simptomatiko. Po potrebi napotitev na nadaljnjo diagnostiko in obravnavo.
Subklinična in lažja depresivna / anksiozna simptomatika	Psihološka podpora je enako učinkovita kot medikacija. Napotitev v kliničnopsihološko obravnavo. Uvedba medikamentozne terapije kadar simptomatika vztraja ali pomembno vpliva na zmožnost sodelovanja pri zdravljenju.
Zmerna do težja depresivna /	Uvedba psihofarmakoterapije ; glej tabelo spodaj. Napotitev v kliničnopsihološko obravnavo.

anksiozna simptomatika	Konzultacija s psihiatrom ali napotitev v psihiatrično obravnavo.
Težja depresivnost, suicidalnost, psihoza	Nujna napotitev k psihiatru. Kombinirana obravnavo.

Nefarmakološka obravnavo

Med psihoterapevtskimi modalitetami je v paliativni oskrbi terapija izbire suportivna psihoterapija ter kognitivno vedenjska terapija.

Ob soočanju s krizami ter eksistenčnimi vsebinami so najpogostejše krizne intervencije ter kratka suportivna terapija. Če bolniki zmorejo, je smiselna suportivno ekspresivna skupinska terapevtska obravnavo.

V kognitivno vedenjski terapiji imajo pomembno mesto vedenjske tehnike, ki vzpodbujajo doživljanje kontrole.

Pomembno je vključevanje družinskih članov v psihoterapevtske intervencije, skupaj z bolnikom ali zgolj člani družine, ki so ob spoprijemanju z boleznijo v družini najranljivejši. Pomembno mesto ima obravnavo otrok bolnikov z rakom.

Nefarmakološka obravnavo se pri obravnavi anksiozne in depresivne simptomatike kombinira s psihofarmakoterapijo.

Farmakološka obravnavo depresije

Medikamentozno terapijo lahko uvede lečeči zdravnik onkolog, po potrebi po konzultaciji s specialistom psihiatrom. Pomembno je, da se specialist psihiater vključi v obravnavo paliativnega bolnika v primerih (3):

- negotovosti glede diagnoze in načrta zdravljenja depresije,
- kompleksne psihiatrične anamneze oz. simptomatike,
- depresivne simptomatike s psihotičnimi simptomi ali depresivnim stuporjem,
- akutne samomorilnosti,
- ogrožanja drugih,

- brez odziva na antidepresivno terapijo.

Depresija se zdravi tudi pri bolnikih z napredovalo boleznijo, ki imajo krajše pričakovano preživetje. V obdobju umiranja se zdravljenje z antidepresivi prekine (3).

Klinična učinkovitost posameznih antidepresivov je v paliativni oskrbi primerljiva. Pri izbiri antidepresiva smo pozorni na naslednje:

- stranski učinki in prenašanje terapije,
- komorbidne bolezni,
- nevarnost predoziranja,
- interakcije med zdravili,
- bolnikova lastna izbira,
- uporabimo antidepresiv, ki je bil v preteklosti že učinkovit, razen v primeru kontraindikacij,
- antidepresive predpišemo še 4-9 mesecev po doseženi remisiji; opuščanje je postopno,
- psihostimulansov načeloma ne uporabljamo,
- pri ženskah z rakom dojke je priporočljivo izogibanje sočasnemu predpisovanju tamoksifena in močnih zaviralcev encima CYP2D6, saj le to lahko zmanjša učinkovitost tamoksifena; ob prvi epizodi anksiozne oz. depresivne motnje ženskam zdravljenim s tamoksifenom ne uvajamo močnih zaviralcev CYP2D6: paroksetina, fluoksetina, bupropiona in duloksetina; priporočena je izbira venlafaksina, escitaloprama ali mirtazapina, varna pa sta verjetno tudi citalopram in sertralin (10).

Zančilnosti posameznih antidepresivov so prikazane v Tabeli 1.

V klinični praksi se za blaženje anksioznosti in nespečnosti pogosto predpisujejo tudi anksiolitiki in hipnotiki. Predpisovanje omenjenih skupin zdravil je primerno za krajše časovno obdobje, predvsem v času uvajanja antidepresiva do pričakovane učinkovitosti le-tega oziroma v terminalni fazi bolezni, ko antidepresiv že ukinemo.

Antidepresivi	Začetni odmerek	Vzdrževalni odmerek	Max odmerek	Značilnosti	POZOR!
Citalopram (Cipramil, Citalon, CitalopramVitalans) / escitalopram (Cipralext, Ecytara, Citafort, Egores, EscitalopramTeva,)	Citalopram 10-20mg Escitalopram 5-10mg	20-40 mg 10-20 mg	Citalopram 40 mg Escitalopram 20mg	Učinkujeta pri agitirani depresiji / anksioznosti. Dobra prenosljivost. Možnost pojava konvulzij je nizka.	Možnost podaljšanja QT dobe!!
Sertralin (Asentra, Mapron, SertralinActavis, Sertralin Krka, SertralinAccord, Zolof)	25-50mg	50-100mg	200mg	Pozitivni profil za srčne bolnike.	Zmerni zaviralec na CYP 2D6
Fluoksetin (Fodiss, FluoksetinVitalans)	10-20mg	20-60mg	60mg	Zaradi dolge razpolovne dobe je majhna nevarnost ukinitvenega sindroma.	Veliko interakcij z drugimi zdravili, predvsem na CYP 2D6, kar zmanjšuje učinek opioidnih analgetikov in tamoksifena.
Mirtazapin (Mirzaten, MirtazapinMylan)	15mg	15-45mg	45mg	Povečuje apetit in ima sedativni učinek, tudi v nizkih odmerkih. Priporoča se pri bolnikih z anoreksijo/kaheksijo. Dobro se tolerira pri starejših in pri bolnikih s srčnimi boleznimi.	

Venlafaksin (Alventa, Efectin ER , VenlafaksinActavis)	ks37,5-75	75-225mg	375mg	Koristen pri bolnikih s kroničnimi bolečinami, utrujenostjo, anergijo. Ima zelo malo interakcij na CYP P450.	Potrebna pozornost pri bolnikih s srčno-žilnimi in možgansko – žilnimi boleznimi, saj lahko poviša vrednosti krvnega tlaka, potrebne so pogoste meritve RR..
Paroksetin (Paroxat, Parogen, Seroxat)	10-20mg	20-40mg	40mg	Ima sedirajoč učinek, pozitiven vpliv na nespečnost. Lahko povišaapetit.	Velika nevarnost interakcij (CYP 2D6) in velika nevarnost ukinitvenega sindroma zaradi kratke razpolovne dobe.
Trazodon (Trittico)	50 mg	50-300 mg	300mg	Uporablja se zaradianksiolitičnega in hipnotičnegaučinka. Nima antiholinergičnega učinka.	Glavna neželena učinka sta sedacija in ortostatskahipotenzija.
Agomelatin (AgomelatinTeva, Valdoxan)	25 mg	25 mg	50 mg	Ima primerljiv učinek s sertralinom in venlafaksinom. Raziskave v zvezi z njegovo uporabo v paliativni oskrbi ne obstajajo.	Dokazano je hepatotoksičen, kontraindiciran pri bolnikih z jetrno okvaro. Potrebno je redno spremljanje vrednosti jetrnih encimov.
Bupropion (Wellbutrin XR)	150 mg	150-300mg	300 mg	Uporabljamo ga pri bolnikih z utrujenostjo, anergijo. Raziskave v zvezi z njegovo uporabo v paliativni oskrbi ne obstajajo.	
Tianeptin (Coaxil)	12,5	2-3 x 12,5	3 x 12,5	Lahko ga uporabimo pri bolnikih s težko jetrno okvaro, saj se ne metabolizira preko encimov CYP. Pogosto se uporablja pri starostnikih.	Uporaba v paliativi je vprašljiva, saj deluje kot opioidni agonist in skupaj z opioidnimi analgetiki lahko povzroča depresijo dihanja.

Amitriptilin (Amyzol)	25-50mg	75-150mg	300mg	Lahko je učinkovit pri bolnikih s kroničnimi nevrološkimi bolečinami. V tuji literaturi ga uporabljajo le redko.	Ima veliko neželenih učinkov, obstaja večja nevarnost predoziranja, večja nevarnost konvulzij, slabo prenašanje.
-------------------------------------	---------	----------	-------	---	--

REFERENCE:

1. NCCN. Distress Management. NCCN Clin Pract Guidel Oncol. 3dNCCN Guid. 2014;1–66.
2. NHSScotland. Scottish Palliative Care Guidelines [11.3.2020]. Available from: <https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/>.
3. GGPO. Evidence-based Guideline: Palliative care of patients with incurable cancer. Short Version 1.1. [11.3.2020]. Available from : www.leitlinienprogramm-onkologie.de.
4. Breitbart W, Chochinov HM, Alici Y. End-of-life Care. In: Grassi L, Riba M (eds.). *Clinical Psycho-Oncology; an International Perspective*. Wiley-Blackwell; 2012. p. 247–271.
5. Kelly B, McClemt S, Chochinov HM. Measurement of psychological distress in palliative care. *Palliative Medicine* 2006;20:779–789.
6. Rhondali W, Reich M, Filbet M. A brief review on the use of antidepressants in palliative care. *Eur J Hosp Pharm*. 2012;19(1):41–4.
7. Rayner L, Price A, Evans A, Valsraj K, Hotopf M, Higginson IJ. Antidepressants for the treatment of depression in palliative care: Systematic review and meta-analysis. *Palliat Med*. 2011;25(1):36–51.
8. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R, et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2009;373(9665):746–58. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60046-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60046-5)
9. Rayner L, Price A, Hotopf M, Higginson IJ. The development of evidence-based European guidelines on the management of depression in palliative cancer care. *Eur J Cancer* [Internet]. 2011;47(5):702–12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2010.11.027>
10. Šeruga B, Novak Šarotar B, Knez L, Borštnar S, Janša R, Kocmur M, Čufer T. Sočasno zdravljenje s tamoksifenom in z zaviralci CYP2D6 : klinični pomen interakcij zdravil. *Zdravniški vestnik*. 2012;81:526–32.

**PREPOZNAVANJE IN RAZUMEVANJE PROCESA
ŽALOVANJA NA PODROČJU OSRKBE
BOLNIKOV Z RAKOM**

Avtorji:

Marjana Bernot, Polona Ozbič, Maja Ebert Moltara, Nikki Archer

UVODNIK - Metka Klevišar

Vsak od nas se na ta ali oni način srečuje z žalujočimi. Nekateri pa se s tem srečujejo tudi poklicno. Vedno je težko, človek bi žalujočemu rad pomagal, pa mu takrat zmanjka besed in ne ve, kaj bi rekel. Tako se pogosto dogaja, da se ljudje žalujočemu raje izognejo, samo da ne bi naredili kaj narobe. Vsi pa se mu seveda ne morejo izogniti in jim tako ne preostane nič drugega, kot da se z njim soočijo.

V svojem življenju sem se veliko srečavala z žalujočimi in se še srečujem. Nikoli ne vem, ali je bilo moje srečanje žalujočemu v pomoč ali ne. Vedno se počutim tudi nebogljeno, ko je pred menoj nekdo, ki zelo žaluje. Vem, da ga v tem trenutku lahko spremljam samo od daleč, prav nič pa ne vem, kako se bo v njem ob vsem, kar mu rečem, kar naredim, oblikoval njegov odnos do pokojnega.

Vsak človek žaluje na svoj način in je težko kar vnaprej reči, kaj je pravilno žalovanje in kaj ne. Važno je samo, da žalujoči naposled spozna, da se je pokojni sicer od njega poslovil, na nek način pa še naprej živi z njim.

Kako se srečevati z žalujočimi, se ne moreš nikoli naučiti iz knjig, ampak samo ob konkretnem srečevanju z njimi. Pa vendar velja ob tem misliti na nekaj stvari, ki gotovo vedno veljajo. Kot prvo, ne bežati stran, ampak zbrati pogum in biti ob žalujočem. Z vso nebogljenostjo, ki jo pri tem čutiš v sebi. Prav nič ni treba razmišljati, kaj boš žalujočemu rekel. Včasih je najbolje molčati. Treba je samo zelo, zelo dobro poslušati in iz tega začutiti, kaj je treba narediti. Žalujočemu je treba tudi dovoliti, da žaluje in ga pri tem ne ovirati. Zelo dragoceno je, da o tem lahko veliko govori in nič hudega, če se, predvsem v začetku, tudi veliko ponavlja. To v tem trenutku potrebuje, potrebuje pa tudi dobrega poslušalca.

Vse to velja za normalno žalovanje, ki se počasi spreminja in izgublja v svoji intenziteti. Pokojnika žalujoči navadno nikoli ne pozabi, postaja pa na drugačen način prisoten v njegovem življenju. Lahko pa gre tudi za patološko žalovanje, v katerem prihajajo na dan še druge stvari in se ne umiri ter začne najedati zdravje žalujočega. V tem primeru je treba seveda poiskati strokovno pomoč.

Ena najpomembnejši stvari v stiku z žalujočim se mi zdi, da ga spodbujamo k hvaležnosti. Naj bo hvaležen za čas, ki ga je s pokojnim preživel, za vse, kar sta skupaj doživela, za vse prijetno, pa tudi neprijetno. Oboje ju je povežalo in ta povezanost ostane tudi še po smrti. Kdor zna biti hvaležen, laže žaluje.

IZVLEČEK

Žalost je normalen čustven odgovor na izgubo. Temu smo izpostavljeni vsi, bolnik njegovi bližnji, zdravstveni delavci in vsi, ki sodelujejo pri oskrbi neozdravljivo bolnega. Žalovanje je močno povezano z družbenim in kulturnim okoljem. Večina žalujočih običajno najde podporo v svoji družini, pri prijateljih, znancih in ne potrebuje dodatnih intervencij stroke. Ob oskrbi bolnika z neozdravljivo rakavo boleznijo se običajno proces žalovanja razvije že pred bolnikovo smrtjo, saj posameznik občuti take in drugačne izgube, ki jih prinese napredujoča neozdravljiva bolezen. Zdravstveni delavci vključeni v oskrbo bolnikov z rakom, morajo znati prepoznati dejavnike tveganja, ki vodijo v zapleteno žalovanje. Model podpore žalujočim, prilagojen na naš družbeno kulturni prostor in obravnavo bolnikov z rakovo boleznijo, omogoča prepoznavo in boljše razumevanje različnih skupin žalujočih glede na njihove potrebe. Vsi žalujoči potrebujejo osnovne informacije kako se soočati z izgubo in kakšne so možnosti podpore, če bi jo potrebovali. Za večino ljudi (60 %) bo informiranje zadostna podpora v procesu žalovanja, ostala podpora pa mora biti prilagojena glede na zaznane potrebe. Model podpore žalujočim omogoča boljše razumevanje tudi ostale tretjine posameznikov, da se jih lahko bolje razume in usmeri na ustrezno pomoč, ko je ta potrebna. Podpora žalujočim je pomemben element celostnega paliativnega pristopa.

Ključne besede: proces žalovanja, žalost, soočanje z izgubo, ocena potreb, podpora žalujočim

ABSTRACT

Grief is the normal, emotional response associated with loss. We are all exposed to this, the patient and the family, healthcare professionals and everyone who is involved in the care of the terminally ill patient. Mourning is strongly associated with the social and cultural environment. The majority of people who have been bereaved get their support from family and friends and do not need bereavement support services. When caring for a patient with incurable cancer, the grieving process usually develops even before the patient's death. The individual could experience losses during the progressive incurable disease. Healthcare professionals involved in the care of incurable cancer patients, need to be able to identify the risk factors that lead to complicated bereavement process. A model of recognizing and understanding the process of bereavement support, adapted to our socio-cultural space and the treatment and care of cancer patients, enables the identification and better understanding of different groups of bereaved people according to their needs. All bereaved need basic information on how to deal with the loss and where could they get support if they need it. For most people (60%), the information will be sufficient support in the grieving process, and other support must be tailored to perceived needs. The model of support for the bereaved also enables a better understanding of the other third of individuals, so that they can be better understood and directed to appropriate help when it is needed. Support for the bereaved is an important element of an integrated palliative approach.

Key words: grieving process bereavement. grief, coping with loss, needs assessment, bereavement support

ZAKAJ SO PRIPOROČILA O ŽALOVANJU ZDRAVSTVENIM DELAVCEM POTREBNA?

Napredujoča rakava bolezen, obdobje umiranja in posledično smrt bolnika je stres, ki ima učinek na čustvenem, fizičnem, vedenjskem, kognitivnem, socialnem, duhovnem in končno tudi finančnem področju. Umrljivost zaradi raka je bila v letu 2016 v Sloveniji okoli 5.890. Samo na Onkološkem inštitutu Ljubljana umre v povprečju 600 bolnikov na leto (v povprečju 2 bolnika na dan). Za slovenski prostor žal nimamo veliko raziskav, ki bi nam povedale o naši kulturi umiranja, še manj o posledicah, ki jih soočanje z izgubo povzroči. Tuji raziskovalci (1) so ugotovili, da 1 umrli posledično dotakne v povprečju 3 – 5 žalujoče, nekateri menijo celo 4 do 10 žalujoče (2). V tem kontekstu razmišljanja, se vsaj enkrat v življenju z žalovanjem sreča vsak, pa vendar iz nedavnih raziskav vemo, da podpora žalujočim, še vedno ni integriran del paliativne oskrbe (3).

Mnogi vključeni v izvajanje in razvoj paliativne oskrbe gledamo na svoje delo kot privilegij, saj si prizadevamo pomagati neozdravljivo bolnim in njihovim bližnjim živeti z napredujočo boleznijo in pomagati oblikovati pozitivna razumevanja, zadnjega obdobja, človeka vrednega življenja. Pri delu nas vodijo občutki sočutne empatije, ob katerih ne skušamo le razumeti posameznikove osebnosti in težav ampak se spontano premaknemo v smer reševanja in nudenja pomoči. Pričakovanja so lahko s tega naslova zelo velika, še posebej, v luči zagotavljanja in razumevanja celostnega pristopa zadovoljevanja in prepoznavanja fizičnih, duševnih, socialnih, psiholoških trpljenj bolnikov. Že Holtslander in sod. (4) navajajo, da so pričakovanja, da bomo vsak dan soočeni s trpljenjem in izgubami in se nas to ne bo dotaknilo, nerealna. Avtorji primerjajo kot da bi hodili po vodi in se pri tem ne bi zmočili. Omenjena filozofija kaže, da vključeni v oskrbo neozdravljivo bolnih, ne izgorevajo, ker jim ni vseeno, ampak ker se pojavijo občutki nemoči in izgub, za katere nimajo sami časa odžalovati. Postavlja se torej vprašanje kaj lahko storimo za bolnika, kaj za njegove svoje in končno za nas same. Zadrege so prisotne. Med zdravstvenimi delavci vključenimi v oskrbo neozdravljivo bolnih, je zaznati distanco, pomanjkanje znanja in informacij, do omenjenega spregledanega področja nudenja oskrbe.

Obstaja malo raziskav, ki bi bila osnova priporočil, ki bi jih zdravstveni delavci uporabili za pomoč ob žalovanju (5). V poplavi delovnih obveznosti se tudi sprašujemo, če sodi podpora žalujočim v naš delokrog nalog. Pa vendar se temu težko izognemo, saj smo kot omenjeno, hitro v tem tudi sami. Trdnost kulturne tradicije profesionalnega lika zdravstvenega delavca,

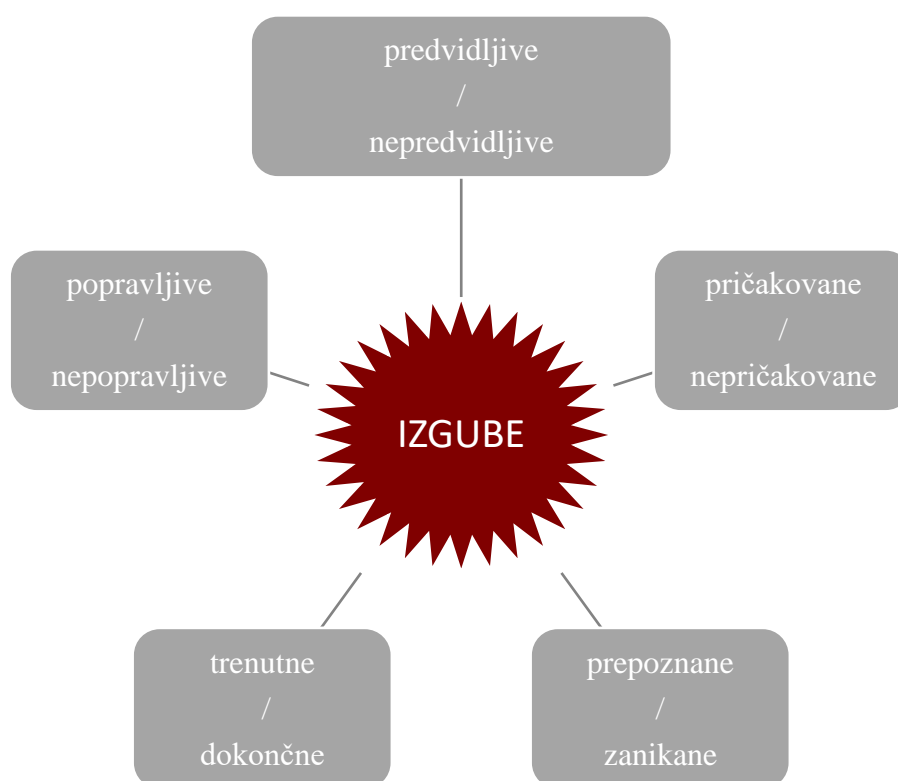
ki na občutljivih področjih vodi do otopelosti, je povezana s tem, da nam primanjkuje znanja kako nuditi oporo. In končno, nas je v delovnih okoljih, dejansko tudi žalovati sram. Profesionalni lik se z izkazovanjem negativnih čustev poruši. Ker sami zase ne vemo, kako bi bilo prav, tudi ne znamo izkazati prave podpore žalujočemu.

Priporočila namenjena zdravstvenim delavcem (zdravnikom, medicinskim sestram), socialnim delavcem, prostovoljcem in vsem vključenim v oskrbo bolnikov z neozdravljivo rakavo boleznijo, so nam prav gotovo lahko v pomoč, za zaznavo in razumevanje potreb žalujočih ter k ustrezni napotitvi pri nujenju pomoči skozi proces žalovanja.

OPREDELITEV OSNOVNIH POJMOV

Žalost je čustvo, naravni odziv na izgubo. Posameznik občuti žalost, ko subjektivno oceni, da je dokončno izgubil nekaj, na kar je čustveno navezan ali mu veliko pomeni. Občutek je lahko vezan na preteklost, sedanjost ali prihodnost. Gre za edinstveno izkušnjo, ki se lahko zelo razlikuje kako jo doživimo in kako jo izrazimo. Pokaže nam, da nam je bilo nekaj v življenju pomembno in nas vodi k spremembam, ki se jim postopoma prilagodimo ter sprejmemo (6). Obstaja veliko razlik v doživljanju žalosti, ki so vezane na spol, starost, kulturo, vrednote, navade ipd.

Izguba je del življenja posameznika (Slika 1). Vse kar imamo lahko v življenju tudi izgubimo. Izgube nam ne predstavljajo le smrti naših najbližjih, ki so zagotovo najtežje izmed vseh izgub, temveč so prisotne tudi pri npr. invalidnosti, soočanju s telesno boleznijo ... Na izgube nam pomembnih oseb se zmeraj odzovemo zelo individualno in običajno različno (7).



Slika 1: Izgube

Izguba zaradi smrti je ena najbolj bolečih izkušenj, ki jih posameznik doživi v življenju. Smrt loči osebi in spremeni njuno razmerje s prenehanjem odnosa kot je potekal doslej.

Žalujoči so posamezniki, ki se soočajo z izgubo. Ob postavitvi neozdravljive bolezni, njenimi posledicami, je to v prvi vrsti soočanja bolnik sam. Tu so tudi njegovi bližnji, prijatelji, sodelavci, znanci. Ne smemo pozabiti na vse vključene v bolnikovo oskrbo - negovalce, zdravstvene delavce, duhovnike, socialne delavce in vse, ki jih bolnikova izguba prizadene.

Žalovanje je obdobje, dolgotrajen, boleč in naporen proces, v katerem žalujoči predeluje svojo izgubo in se nanjo prilagaja. Čeprav je žalovanje kulturno pogojeno, je hkrati izrazito individualna in osebna izkušnja posameznika.

Proces žalovanja je zmeraj reakcija na izgubo in žalovanje za bližnjimi osebami, ki so nam veliko pomenile (8, 9).

Anticipirajoče žalovanje čustven občutek izgube pred pričakovano smrtjo (10).

PROCES ŽALOVANJA

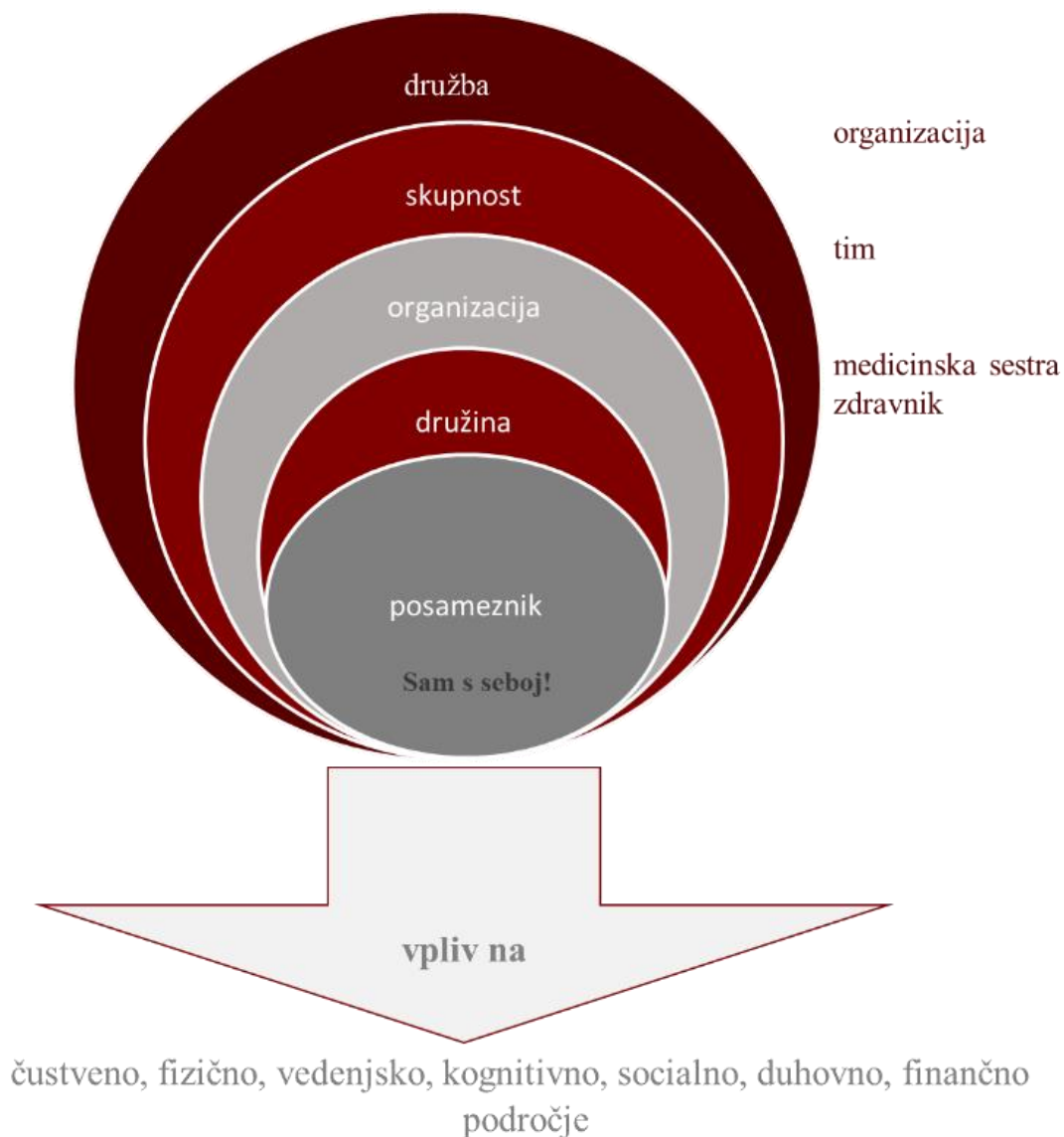
Proces žalovanja ima svoj začetek, svojo pot in tudi svoj konec. Začetek in konec nista istočasna pri vseh žalujočih. Je *unikaten* in *nepredvidljiv* odgovor na izgubo nečesa ali nekoga (11). V večini primerov je proces žalovanja dolg *eno do dve leti*. Žalovanje je zelo individualen proces, saj je povezan s številnimi dejavniki žalovanja. Čeprav je žalost ob utrpeli izgubi normalna, naravna, zdrava reakcija, je tudi boleča, za ljudi vseh starosti in kultur. V tem procesu poskuša žalujoči najti smisel v tem kar se mu je zgodilo, si razjasniti kaj mu pomeni in kako se ob tem počuti.

Žalost, ki se izrazi v procesu žalovanja ima več oblik in vpliva na različne vidike življenja. V paliativni oskrbi so žalujoči bližnji pogosto v vlogi negovalcev in oskrbovalcev bolnika, kar je lahko pozitivna ali tudi negativna izkušnja (12). Ob čustvenem stresu so izpostavljeni dodatni fizični in psihični obremenitvi, pogosto tudi finančni prikrajšanosti in socialni izoliranosti (13). Vpliv žalosti pa ne ostane le na individualnem nivoju ampak se z določenim vplivom, širi v družinsko, delovno, družbeno okolje (Slika 2).

Dejavniki, ki vplivajo na način izraženega žalovanja (na njegovo dolžino in intenzivnost, so pogosto povezani z (**Error! Bookmark not defined.**, 14):

- odnosom z bolnikom ali umrlim,
- okoliščinam bolnikove smrti,
- preteklimi osebnimi izkušnjami.

Tu je potrebno prišteti še razlike v spolu, kulturi in veri ter vse kar se nam dogaja v življenju. Kot pravi Ozbič (15) se dejavniki medsebojno prepletajo in kako bomo žalovali je vedno odvisno od več dejavnikov hkrati. Avtorica iz svoje raziskave ugotavlja, da je odnos z zdravstvenim osebjem pomemben dejavnik, ki je povezan s tem, kako osebe žalujejo.



Slika 2: Vpliv žalosti in žalovanja

Začetek žalovanja se lahko začne v treh različnih časovnih obdobjih glede na smrt bližnjega (16):

- ob smrti bližnjega: če je žalujoči ob smrti prisoten ali pa ko je obveščen, da je njegov bližnji umrl,
- pred smrtjo bližnjega: pogosto, kadar je bila izguba pričakovana, npr. v primeru dolgotrajne bolezni (npr. rakasto obolenje),
- ali pa šele dalj časa po izgubi: pogosto v primeru različnih zapletov v žalovanju, ki žalujočemu otežujejo ustrezen proces žalovanja.

Omeniti velja, da so okoliščine soočanja ponavadi za svojece težje, v primerih nepričakovane smrti, tudi izgub (nenadna smrtna diagnoza iz čistega »zdravja), ko se nimajo časa ne soočiti s situacijo niti posloviti od bližnjega. Razlogi za nastalo situacijo v primerih rakave bolezni so lahko različni, ni pa redko, da bolniki svojih bližnjih ne želijo obremenjevati s svojo boleznijo in se o njej v družini ne pogovarjajo.

Žalujoči gre skozi sam *proces žalovanja* skozi več faz oziroma obdobj (17):

Faza šoka in zanikanje - traja navadno od nekaj dni do enega tedna od smrti

Funkcioniranje žalujočega se omeji le na bistvene procese, pomembne za preživetje posameznika. Žalujoči se počutijo zbegane, nemočne in izgubljene – kot da bi bili za nekaj časa izklopljeni iz realnosti. Obrambni mehanizem zanikanja, pomaga žalujočim preživeti šok in omili bolečo situacijo. Navadno je kratkotrajen, da traja od nekaj ur do nekaj dni in deluje kot varovalni dejavnik pred preveliko stisko. S šokom se povezuje občutek nerealnosti in neresničnosti izgube. Žalujočim omogoča funkcionirati »kot robot« v času, ko morajo urediti mnogo tehničnih podrobnosti: sprejeti odločitve glede obreda pokopa, obvestiti svojece o smrti ...

Ob smrti zaradi rakave bolezni je lahko pogosta pričakovana reakcija olajšanje. S smrtjo se je končalo trpljenje bližnjega in posledično tudi stiska bližnjega, ki je zanj skrbel, ga negoval, mu bil v oporo in ga spremljal na različne načine v obdobju bolezni. Nekateri izgubo sprejmejo mirno (npr. predvsem razumsko) ali pa z intenzivno čustveno stisko (npr. panika). V procesu žalovanja se doživljanju in izražanju čustvene stiske ne moremo izogniti. Pomembno je, da žalujoči prepozna vsebino svojih čustev in da jih zna izraziti.

Faza dezorganizacije – traja prvo leto žalovanja

Prepletajo se faze jeze in krivde, pogajanja, žalosti in nemoči. Za to obdobje je **značilno aktivno žalovanje**. Značilno je intenzivno čustvovanje, miselna osredotočenost na umrlega, različni telesni simptomi, spremembe apetita in spanja. Intenzivni občutki žalosti žalujoče pogosto tako izčrpajo, da nimajo energije za ostale, sicer običajne dnevne aktivnosti: delo, gospodinjstvo, sprostitve.

Faza reorganizacije - značilna za drugo leto žalovanja

Proces žalovanja pri večini zaključí. Žalujoči običajno dokončno sprejmejo dejstvo, da umrlega ni več. Fazo pogosto označuje posameznikova zavestna odločitev, da je treba aktivno živeti naprej. Sčasoma postanejo žalujoči bolj družabni, sprejmejo nove obveznosti, dvigne se njihov energetska nivo. Razvijejo se novi interesi in odnosi, razmišljanje o umrlem je redkejšo in stiska je manj intenzivna.

ODZIV NA IZGUBO

Odziv na izgubo je stresna situacija. Pomembno je upoštevati celostno perspektivo vplivov na v kontekstu dejavnikov reakcije na izgubo. Nemogoče je, da se na izgubo ne bi odzvali, v takšnih primerih je prav neodziv odziv (**Error! Bookmark not defined.**). Žalujoči se torej na izgubo odzovejo različno, vsak na svoj neponovljiv način, kar prikazuje Tabela 1 (18):

- čustveno,
- kognitivno,
- telesno,
- vedenjsko,
- duhovno in/ali odnosno.

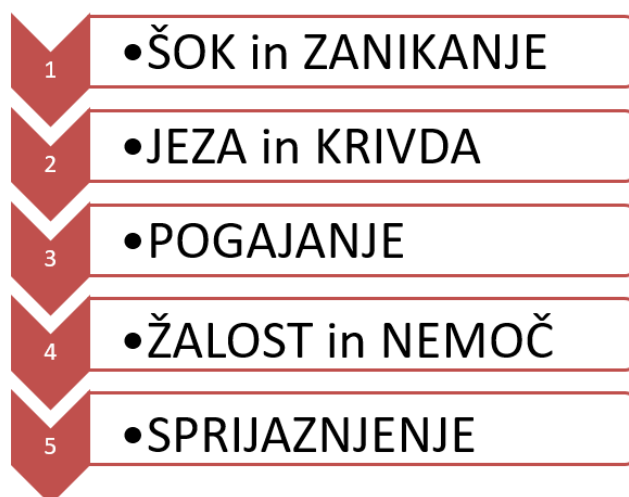
Na vzorcu 60 žalujočih je za naš kulturni prostor pristoja, do podobnih rezultatov prišla tudi Ozbič (**Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined.**).

Tabela 1 : Odziv na izgubo

Odziv na izgubo	
čustveni odzivi	prvi odziv na izgubo (npr. šok, zanikanje, olajšanje, mirno sprejetje izgube) žalost jeza strah krivda sram obupavanje, obup in brezup prijetna čustva pogrešanje umrlega nemoč dalj časa trajajoče slabše počutje
kognitivni odzivi	spominjanje umrlega iskanje smisla v izgubi preokupiranost z umrlim razmišljanje o svojem samomoru negotovost o družbeni ustreznosti žalovanja kognitivna (ne)učinkovitost
telesni odzivi	utrujenost telesna bolečina občutljivost na hrup
vedenjski odzivi	jokanje izguba apetita motnje spanja sanjanje o umrlem obiskovanje ali neobiskovanje umrlega na grobu

KONCEPTI PROCESA ŽALOVANJA

S procesom žalovanja so se predvsem v zadnjem stoletju ukvarjali različni avtorji. Pionirka tega področja je bila Elisabeth Kübler-Ross, ki je postavila prvotni teoretični koncept, in sicer fazne oz. stopenjske teorije procesa žalovanja. Avtorica ga je določila na osnovi svojih izkušenj tako z umirajočimi kot z žalujočimi. Določila je pet faz kot zaporedje procesa žalovanja, Slika 3 (19, 20).



Slika 3: Faze procesa žalovanja po Kübler-Ross

Te stopnje žalovanja so predvidljive vnaprej, v nasprotju z njo pa so nekateri avtorji menili, da žalujoči ne gredo vedno skozi proces žalovanja po vnaprej predvidljivih stopnjah (21). K posamezni fazi se žalujoči lahko vrne, ne sledijo si nujno v enakem zaporedju, intenzivnost doživljanja stiske pa s časoma običajno pojenja.

Sodobnejši avtorji dajejo večji poudarek aktivni vlogi žalujočega v prilagajanju na izgubo, žalujočega pa proučujejo v različnih socialnih kontekstih, predvsem v družinskem. Poudarjajo, da:

- žalovanja ni mogoče opisati le stopenjsko oz. fazno,
- je žalovanje tudi interpersonalno, in ne samo intrapsihično,
- za žalovanje so značilna različna čustva, in ne le žalost,
- vrnitev na normalno funkcioniranje ne pomeni živeti nujno tako, kot je bilo za žalujočega značilno pred smrtjo bližnjega,
- zanikanje je pomemben element žalovanja.

Wordenov model (**Error! Bookmark not defined.**) nalog ali aktivnosti, s katerimi se naj žalujoči spoprime, da bo lahko s procesom žalovanja ustrezno zaključil, izpostavlja naslednja štiri področja, ki v žalovanju potekajo hkrati:

- *Sprejetje izgube*: žalujoči mora sprejeti dejstvo, da je njegov bližnji umrl, tako na kognitivni kot čustveni ravni. Izgubo žalujoči sprejema znova in znova, in sicer jo kognitivno navadno sprejme hitreje kot čustveno. V procesu žalovanja se mora žalujoči na polno soočiti z dejstvom, da je bližnji umrl in da njegova vrnitev ni več možna,
- *Doživljanje in izražanje stiske*: vsi žalujoči ne doživijo izgube enako intenzivno in na isti način, je pa skoraj nemogoče, da se na izgubo bližnjega, ki nam je nekaj pomenil, ne bi odzvali vsaj z minimalno stisko.
- *Prilagoditev žalujočega na življenje brez umrlega*: za žalujoče prilagoditev pri vsakodnevnem funkcioniranju pomeni različno, kar je povezano tudi s tem, kakšne vloge je umrli imel. Žalujoči se navadno vseh vlog umrlega zaveda šele ob izgubi ali pa po njej, nekatere izmed njih prevzame tudi žalujoči sam in pri tem pogosto razvije nove veščine.
- *Sprememba odnosa z umrlim v enosmerno navezanost nanj*: navezanost na umrlega po njegovi smrti se pri žalujočem v večini primerov nadaljuje, zato je treba najti ustrezen prostor, kjer se bo imel žalujoči možnost spominjati se umrlega in bo lahko še naprej ostajal navezan nanj. Umrlega je treba čustveno ponotranjiti. Hkrati je pa za žalujočega tudi pomembno, da nadaljuje s svojim življenjem.

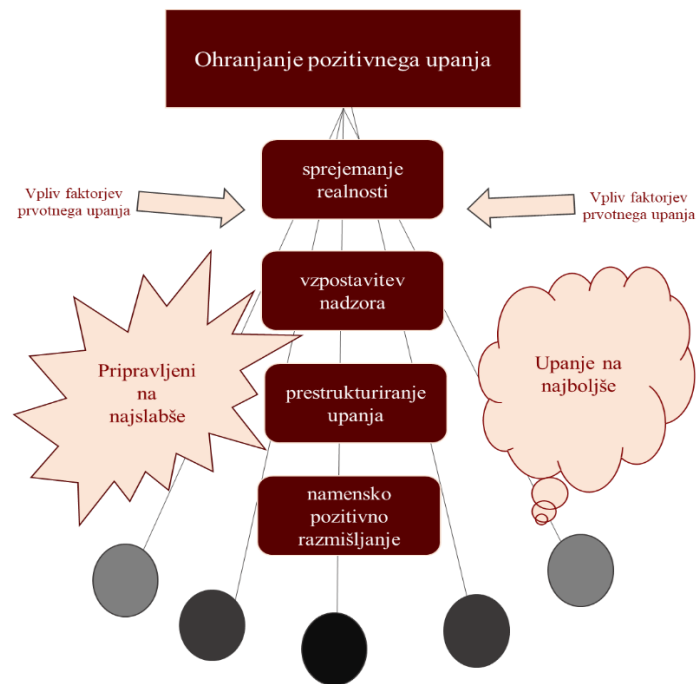
ŽALOVANJE V ČASU NEOZDRAVLJIVE BOLEZNI

– PRIČAKOVANO ALI ANTICIPIRAJOČE ŽALOVANJE

Anticipirajoče žalovanje opredelimo kot pričakovano žalovanje. Že v času bolezni se bolnik in njegovi bližnji soočajo z nešteti izgubami in spremembami, kar postaja ob napredujoči rakavi bolezni vedno bolj zaznano (22, 23). Čeprav govorimo, da se bolnik sooča z boleznijo, jo sprejema ali tudi ne, se lahko tudi pri njem razvije žalovanje zaradi spremenjenega doživljanja sebe in negotovi prihodnosti. Njegova vloga se v družini začne spreminjati, prav tako vloge in naloge njegovih bližnjih. Postajajo vedno bolj obremenjeni z oskrbo bolnika in pogosto jim zmanjka čas zase saj so obremenitve lahko nepričakovane, ob hkrati dodatnih odgovornostih, ki se jih ne da vedno prekiniti. Prilagajati se je potrebno novim stanjem. Za vse se lahko razvija proces žalovanja saj posameznik občuti, da so izgube neizogibne (izgube zdravja, energije, samooskrbe ...).

Breme skrbi na bolnikove bližnje v času spremljanja in nudenja oskrbe, ko bolezen postane neozdravljivo napredujoča, je veliko. Ob fizičnih obremenitvah in sprejemanju slabega, so izpostavljeni seriji čustvenih, kognitivnih in telesnih procesov, ki so povezani s pričakovanjem smrti svojega bližnjega. V čustveno nabitem stanju so dojetanja vseh dimenzij življenja lahko zelo spremenjena – vključno z dojetanjem časa, ki povzroča dodatno konfuznost. Slednjega se moramo zavedati predvsem zdravstveni delavci in se iz previdnosti povzročanja dodatnih stisk, strogo izogibati časovnim opredelitvam v številkah in prerokbah.

Pri nudenju opore bolniku in njegovim bližnjim, je za v ospredju ohranjanje upanja in pozitivne naravnosti, ki lahko v veliki meri zmanjša poglobljanje stiske in trpljenja. V veliko pomoč nam je pri tem lahko model ohranjanja realnega upanja (24, 25), ko bolnika in njegove bližnje pripravljamo na najhujše, a hkrati z njimi tudi upamo na najboljše.



Slika 4: Ohranjanje realnega upanja kot orodje zmanjševanja dodatnega stresa

SLOVO

Slovo je pozdrav, ki ga izrečemo ob slovesu. V primeru smrti gre za zadnje slovo med umirajočim bolnikom in njegovim žalujočim svojcem. S slovesom žalujoči zaključijo odnos s svojim bližnjim. Slovo je zelo pomembno, saj se lahko pomirijo različne napetosti in razrešijo nesporazumi med družinskimi člani, od umirajočega se zvedo pomembne informacije, ki služijo žalujočim, ki ostajajo, kot vodilo za naprej: kako bo potekal pogreb, kako se bo poskrbelo za otroke, kako bodo razrešili dedovanje ... To vse žalujočemu lajša stisko ob izgubi. Na sliki 5 so predstavljena tri obdobja, ko se žalujoči od svojega bližnjega poslavlja oz. poslovi.



Slika 5: Kdaj se izvede slovo od umirajočega?

Lažje je žalovati tistim, ki so se uspeli posloviti od bližnjega, ko je ta še živel. Takrat je slovo lahko obojestransko, poslovi se namreč tudi bolni, ki odhaja. Nekateri umirajoči pa še niso pripravljani umreti; v primeru onkološke bolezni, ko ta preseneti in prekriža mnoge življenjske načrte, se je težko posloviti od življenja in bližnjih, sploh če je čas od postavitve diagnoze pa do smrti zelo kratek. V takšnih primerih se imajo žalujoči še zmeraj možnost posloviti kasneje. Vsebine pri slovesu so zelo različne, vse pa spremlja tudi nebesedna komunikacija (obrazna mimika, telesna bližina, dotik ...) in globoko čustveno doživljanje. Včasih slovo poteka brez besed. Dovolj je le fizična prisotnost. Ta včasih pove več kot besede.

Besede, ki se največkrat izrekajo pri slovesu, so:

- **Žal mi je**, ki se nanaša na obžalovanje, če je žalujoči prizadel svojega bližnjega.

- **Oprosti** je prošnja, s katero žalujoči želi, da mu umirajoči oprostí, kar je negativnega storil in s tem prizadel bližnjega. Za žalujočega je pomembno, da si je sposoben oprostí tudi sam.
- **Rad te imam** se nanaša na izkazovanje naklonjenosti do bližnjega. Izrekanje in izkazovanje ljubezni je možno, kadar so razrešeni morebitni težji spori, hude zamere, ki šele omogočajo začutiti ljubezen. Nekateri se razidejo tudi sprti, kar proces žalovanja oteži. Kadar konflikti niso razrešeni, jih bodo žalujoči zagotovo razreševali v procesu žalovanja in ljubezen do bližnjega občutiti šele, ko bodo konflikte razumeli in razrešili.
- **Hvala** se nanaša na različne skupne trenutke, za katere je žalujoči svojemu bližnjemu hvaležen, da sta jih skupaj preživela, za njun odnos, ki sta ga skupaj soustvarjala in je oba bogatil.
- **Dovoljenje, da umirajoči odide.** Žalujoči se je vsaj delno sprijaznil in pomiril z dejstvom, da se smrt bliža in s tem tudi konec njunega odnosa. Konec nekega pomembnega življenjskega obdobja. Nekateri žalujoči tega ne zmorejo, kar nakazuje, da se bodo težje prilagajali na življenje brez umrlega.

Zdravstveni delavci smo lahko v veliko pomoč bolnikovim bližnjim, da se poslovijo. Okoliščine, o katerih je smiselno premisliti, da žalujočemu olajšamo zadnje slovo od njegovega bližnjega so prikazane v Tabeli 2.

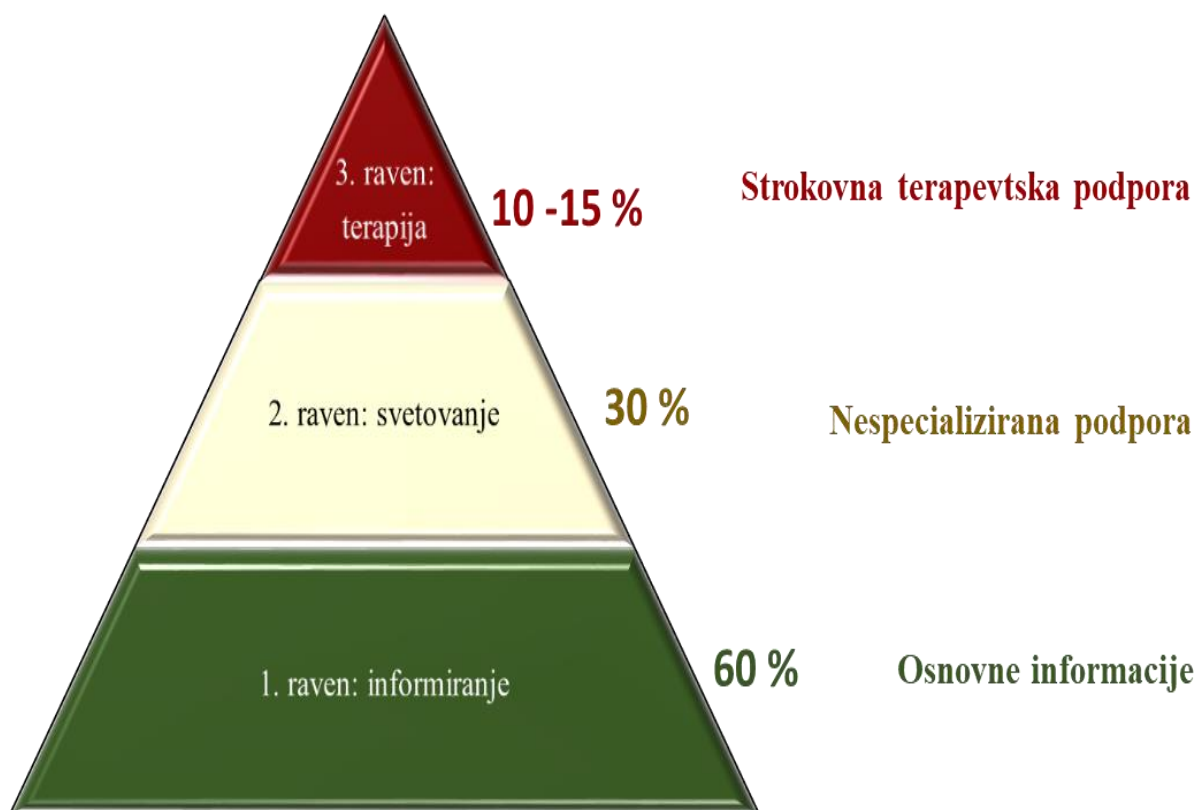
Tabela 2: Vloga zdravstvenih delavcev ob slovesu

VLOGA ZDRAVSTVENIH DELAVCEV OB SLOVESU
Zagotoviti miren prostor.
Žalujočemu omogočiti, da ima dovolj časa za slovo.
Empatična komunikacija z žalujočim.
Razumevanje, da se lahko žalujoči poslovi tudi večkrat.
Nekateri žalujoči ne vedo kako naj se poslovijo, a so prisotni ob umrlem.
Razjasniti si lasten odnos do slovesa in smrti na oddelku.

OCENA POTREB ŽALUJOČIH

Večina žalujočih (60 %) ne potrebuje podpore oziroma strokovne pomoči, saj so se z izgubo sposobni soočiti sami. Čeprav je žalost normalen odziv, je lahko za nekatere posameznike bolj zahtevna (30 %) (**Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined.**). Posamezniki, ki doživljajo večje travme, potrebujejo pomoč vendar je potrebno počakati, da izrazijo potrebo po pomoči (26). Običajno se to zgodi, ko je njihova stiska, ki se začne povezovati z anksioznostjo in depresijo, dovolj velika. V teh primerih je pomembno, da se v naprej predvidi, pri katerih žalujočih obstaja velika verjetnost, da se bodo slabše prilagodili na izgubo oziroma, da obstaja večja potreba po podpori in se jim pomoč ponudi v obliki zgodnjih intervencij 10 -20 % (**Error! Bookmark not defined., 27**).

V Angliji je Nacional Institute for Clinical Excellence (**Error! Bookmark not defined.**) oblikoval 3-stopenjski model podpore v žalovanju glede na potrebe po opori za področje onkologije, Slika 6.



Slika 6: Tri-stopenjski model podpore v žalovanju (NICE)

Kako ločiti žalujoče, ki potrebujejo strokovno pomoč od tistih žalujočih, ki je ne potrebujejo oziroma kako pristopiti do žalujočih, ki strokovno pomoč potrebujejo, in da pri tem ne obremenjujemo tistih (večine žalujočih), ki strokovne pomoči ne potrebuje?

Veliko študij je dokazalo, da večina svojcev najbolj ceni podporo, ki jo dobijo s strani družine in prijateljev. Intervencije zdravstvenih delavcev v teh primerih ne koristijo in so lahko celo škodljive (**Error! Bookmark not defined.**). V primeru izrazitejše stiske, ko se težje spoprimejo z izgubo, pa se raje obrnejo na strokovno osebje, saj ne želijo obremenjevati družinskih članov (28). Drugo pravilo je, da če začnemo s kompleksno intervencijo (terapevtske intervencije) takoj po smrti, to lahko vpliva na naraven proces žalovanja. Vedno je bolje, da posamezniki sami poiščejo podporo, ko menijo, da jo potrebujejo, kot da mi sami nanjo napotimo posameznika neposredno po smrti. In tretje pravilo; intervencije so najbolj učinkovite takrat, ko gre za izkazane kompleksnejše potrebe, povezane z žalovanjem (29).

Univerzalnega orodja za oceno potreb žalujočih, ne obstaja (30, 31). V slovenskem prostoru ne izvajamo ocenjevanja tveganja za pojav zapletenega žalovanja, s pomočjo validiranih presejalnih orodij, ampak se pogosto ocena oblikuje na podlagi subjektivnih mnenj zdravstvenih delavcev. Posledično so intervencije v nudenju opore žalujočim pogosto neučinkovite in neekonomične.

ZAPLETENO ŽALOVANJE

V posameznih primerih lahko postane žalovanje zapleteno (v literaturi tudi kompleksno žalovanje, complicated grief). Zapleteno žalovanje je opredeljeno kot odstopanje od normalnega procesa žalovanja (tako v kulturnem kot družbenem smislu), ki žalujočega obremeni bodisi glede na podaljšano časovno obdobje (Prolonged grief disorder; motnja podaljšanega žalovanja) (več kot leto po izgubi) ali na intenzivnost doživljanja posameznih simptomov žalovanja ali celo obojega (32). Prisotno je žalovanje z intenzivno čustveno izkušnjo, lahko tudi odsotna reakcija ali odloženo žalovanje, ki žalovanje zavleče (**Error! Bookmark not defined.**).

V splošni populaciji je približno 6,4 % žalujočih z visokim tveganjem za pojav zapletenega žalovanja (**Error! Bookmark not defined.**, **Error! Bookmark not defined.**, 33), Slika 7. Vzorec žalovanja se pri teh žalujočih razlikuje od običajnih vzorcev, intenzivnost čustvene stiske s časom običajno ne popusti, pri žalujočem so lahko zaznane tudi neprilagodljivosti in psihiatrične težave.



Slika 7: Tveganje za zaleteno žalovanje

Samo žalovanje se pri večini (58,4 %) s časom zmanjšuje in umika. Občutki žalosti posameznika preplavijo le še ob spominih. Žalost, ki ne zbledi po akutnem žalovanju (po 4-6 mesecih po smrti) se lahko razvije v zapleteno žalovanje, ki se s časom lahko kaže kot depresija. Največja ločnica med omenjenim je v samem času trajanja stanja globoke žalosti, jeze, razdražljivosti, težave s sprejetjem izgube, pretiranim fokusom na žalovanje ali celo poskusu samomora. Depresija se izrazi z občutki krivde in manjvrednosti, samomorilne misli in dolgotrajnimi težavami pri izvajanju vsakodnevnih aktivnosti.

Dejavniki, ki so povezani z zapletenim žalovanjem so naštet v Tabeli 3 (**Error! Bookmark not defined.**, 34, 35).

Tabela 3: Dejavniki povezani z zapletenim žalovanjem

Dejavniki povezani z zapletenim žalovanjem	
Demografski in okolijski dejavniki	Tesna povezanost z umirajočim Ženski spol (posebno matere) Manjšinski etični status Velika partnerska/družinska odvisnost/navezanost. Omejena socialna mreža
Okoliščine smrti in dejavniki povezani z zdravljenjem	Težaven potek bolezni ali težavna smrt Agresivnost zdravljenja – pr. intenzivna nega, ventilacija, oživljanje Družinska nesoglasja v zvezi z zdravljenjem Finančne stiske nastale z zdravljenjem Breme na bližnjih – pregorelost Več smrti v družini v kratkem času Težko sprejemanje smrti Nasilna smrt (samomor, nesreča, umor) Smrt v bolnišnici, če je bila želja doma. Slaba izkušnja z neprimernim obveščanjem o smrti.
Zdravstveno stanje žalujočega	Predhodna obremenjenost z duševnimi boleznimi Nesigurnost vase.
Način soočanja z izgubami v življenju in osebne lastnosti	Naučen način soočanja s strahom in nemočjo

	<p>Življenjski negativizem – pesimizem pomena dogodkom (pol prazen kozarec)</p> <p>Religijska in duhovna prepričanja – za nekatere olajšanje, drugim pa lahko tudi težja izkušnja soočanja z žalostjo</p>
--	---

Pri obravnavi žalujočih je zelo pomembna ocena potreb in posledično plan nudenja pomoči, upoštevajoč stisko, ki jo žalujoči izraža. Zdravstveni delavci naj bi izvajali, v okviru celostne oskrbe bolnika in njegovih bližnjih tudi pomoč ob žalovanju. Poleg osnovne oblike strokovne pomoči, informiranja, naj bi se, zlasti na področjih specialistične paliativne oskrbe, izobrazili tudi za osnovno svetovanje. Po Wordenu (**Error! Bookmark not defined.**) je svetovanje namenjeno žalujočim, ki se še niso na ustrezen in zdrav način v primernem časovnem obdobju prilagodili na izgubo. Znati pa bi morali prepoznati tudi posameznike, ki se tekom žalovanja soočajo z zapleti in bi potrebovali psihoterapijo.

Svetovanje zdravstvenih delavcev naj bi obsegalo (**Error! Bookmark not defined.**):

- pomoč pri sprejemanju izgube,
- pomoč pri identifikaciji čustev in njihovem doživljanju ter izražanju
- prilagoditev na življenje brez umrlega
- pomoč pri iskanju smisla v izgubi
- pomoč pri premostitvi čustev od umrlega na druga področja
- zagotavljanje časa za žalovanje
- ovrednotenje ustreznega vedenja
- dovoljenje za individualne razlike v žalovanju,
- spoprijemanje z obrambnimi mehanizmi in posluževanje strategij spoprijemanja,
- identifikacijo potencialnih zapletov v procesu žalovanja,
- usmeritev žalujočega na psihoterapijo.

Zdravstveni delavec v vlogi svetovalca mora imeti razvite veščine poslušanja, to naj bi bila odprta oseba, ki se zna prilagoditi situaciji, zna razviti topel in prijazen odnos, hkrati pa žalujočega zna »prizemljiti« na realno situacijo in pričakovanja ter ga vodi k normalnemu življenju, ki ga je poznal pred izgubo. V tabeli 4 in 5 je prikazan model podpore žalujočim NICE glede na oceno po pomoči in s tem povezano aktivnost (**Error! Bookmark not defined., Error! Bookmark not defined., 36**).

Tabela 4: Model troravenski model podpore žalovanju, izboljšanja podporne in paliativne oskrbe za odrasle bolnike z rakom NICE

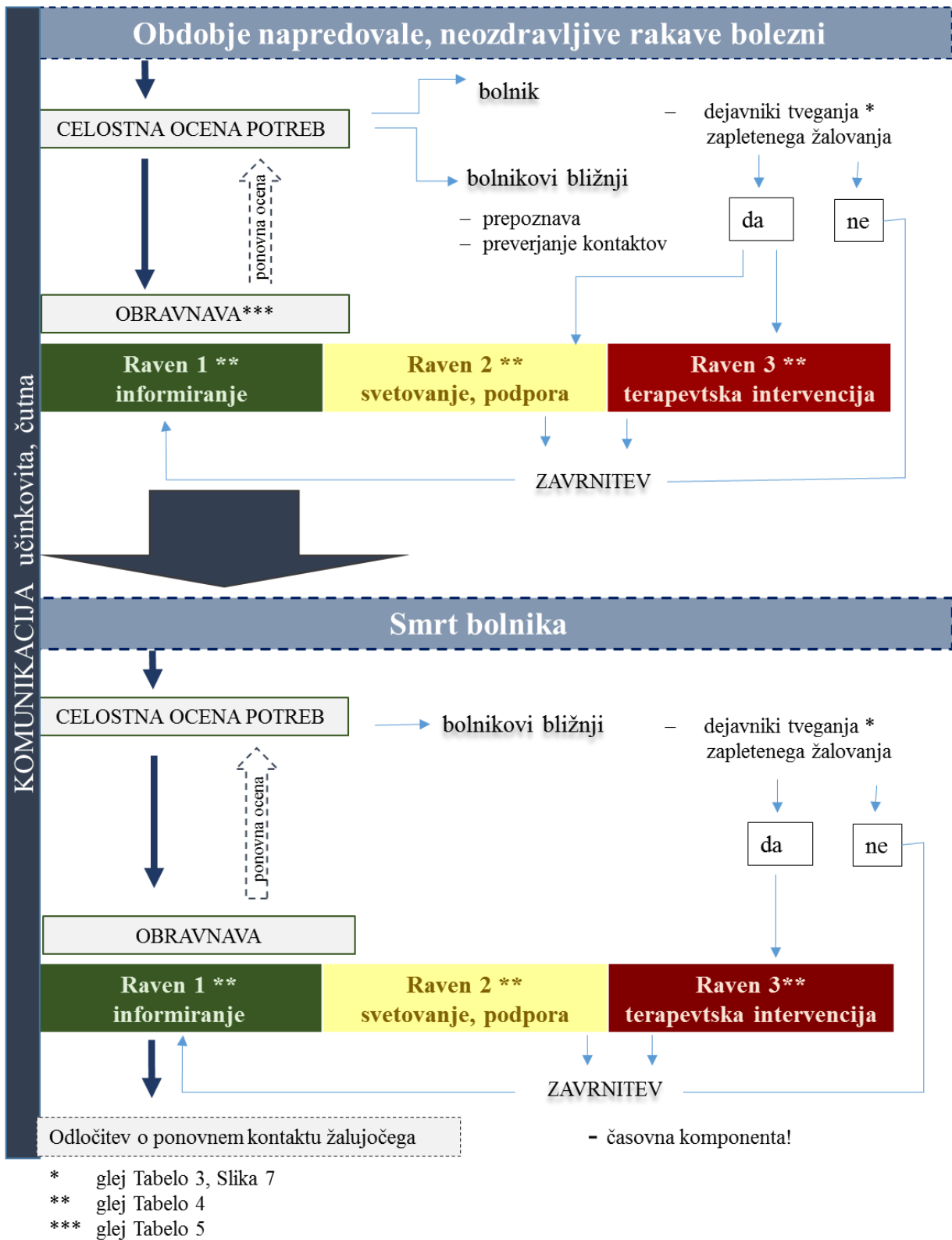
raven	opis	primer aktivnosti
1. univerzalna	<p>Žalost je normalno čustvo, ki se pojavi ob izgubi in žalovanju. Večina ljudi zmore preboleti izgubo brez strokovne pomoči.</p> <p>Večina ljudi slabo razume žalost ob žalovanju in značilnosti procesa soočanja z izgubo.</p> <p>Vsi žalujoči naj bi prejeli osnovne informacije o izkušnji žalovanja in možnih oblikah podpore.</p> <p>Svojci in prijatelji so glavni vir podpore žalujočemu. Potrebne pa so informacije, ki jih dobijo s strani zdravstvenih delavcev in ostalih vključenih v oskrbo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Informacije o žalovanju – Zloženske – Literatura – žalovanje odraslih, žalovanje otrok – Spletni viri – Telefonska podpora s strani koordinatorja paliativne oskrbe oz. zdravstvenega delavca – Izobraževanje / informiranje o žalovanju
2. selektivna	<p>Določeni posamezniki lahko potrebujejo več priložnosti za refleksijo svoje izgube in imajo večjo potrebo po pogovoru o svoji izkušnji.</p> <p>To niti nujno ne zahteva vključenosti strokovnjaka.</p> <p>Podpora se lahko zagotovi s strani prostovoljcev, skupin za samopomoč, društev za podporo žalujočim, duhovnih in verskih skupnosti.</p> <p>Vključeni v podporo, morajo biti pozorni na pojav kompleksnejših, zahtevnejših potreb in v kolikor je potrebno, žalujočega napotiti na nadaljnjo strokovno pomoč (Raven 3).</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Telefonska podpora – Individualna podpora – Obisk na domu – Napotitev na podporne skupine – Podpora s prostovoljcem – Podpora društev za pomoč žalujočim – Telefonski linije v duševni stiski
3. indicirana	<p>Manjšina žalujočih potrebuje specialistične intervencije.</p> <p>Izvajalci terapevtske podpore so strokovnjaki s področja skrbi za duševno zdravje: psihologi, psihiatri. Tu so tudi specialisti, ki pokrivajo področje žalujočih otrok in mladostnikov.</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Svetovanje, psihoterapije, druge kompleksne psihološke intervencije v obliki individualnih pogovorov, ki jih vodijo strokovnjaki s specialnimi znanji nujenja podpore v žalovanju, – Klinični psihologi – Psihiatri – Centri za duševno zdravje

Tabela 5: Povzetek modela podpore žalovanju

raven	vrsta podpore	izvajalec	Žalujoči	potrebe
1. univerzalna	Informacije o procesu žalovanja Socialna podpora	Bližnji, sorodniki, sodelavci in prijatelji. Zdravstveni delavci posredujejo informacije.	Vsi žalujoči	Nizko izražene
2. selektivna	Ne - specializirana podpora	Usposobljeni zdravstveni delavci, prostovoljci. Skupine za samopomoč Paliativni timi in podporne skupnosti	Rizična skupina za razvoj kompleksnih potreb.	Srednje izražene
3. indicirana	Strokovna specializirana podpora	Psiholog Psihiater Specializirane skupine za pomoč žalujočim	Posamezniki s kompleksnimi potrebami.	Visoko izražene

Aktivnosti povezane s podporo žalujočim, četudi so zelo neformalne, naj bodo izvedene le na osnovi temeljite ocene potreb, ob tem se čim bolj prilagodimo posamezniku. Enak pristop za vse žalujoče ne deluje.

Na sliki 8 je prikazan algoritem uporabe smernic za podporo žalujočemu ob obravnavi onkoloških bolnikov.



Slika 8: Algoritma uporabe smernic za podporo žalujočemu prilagojen na slovenski prostor in obravnavo onkoloških bolnikov

Možnosti, ki so na voljo na Onkološkem inštitutu Ljubljana

- Informacije o žalovanju – zloženske

Spletna stran Projekt Metulj: <http://www.paliativnaoskrba.si/zalovanje.html>

Zloženske na OAPO:



- Sožalno pismo – dosegljivo na OAPO:



- Koordinator paliativne oskrbe 01 5879 379
- Bolnišnični duhovnik 041 613 378

- Prostovoljci OI

- Slovensko društvo hospic – odbori:

Ljubljana: oskrba.lj@hospic.si, 01/42 05 260

Maribor: maribor@hospic.si, 02/25 25 570

Celje: celje@hospic.si, 03/54 86 011

Velenje: velenje@hospic.si, 051/ 418 445

Gorenjska: gorenjska@hospic.si, 04/53 25 140

Murska Sobota: murskasobota@hospic.si, 02/53 02 090

Koroška: koroska@hospic.si, 059/152 203

Dolenjska, Posavje in Bela krajina: dolenjska@hospic.si, 051/454 845

Slovenska Istra: obala@hospic.si, 051/415 449

Primorsko-notranjska: primorskonotranjska@hospic.si, 051/415 449

Severno-primorska: s.primorska@hospic.si, 031/606 309

- Telefonske linije Klic v duševni stiski:

Univerzitetna psihiatrična klinika Ljubljana 01/ 520 99 00

- Tim specializirane paliativne oskrbe OI
- Oddelek za psihoonkologijo
- Napotitev – splošni zdravnik, psihiater

ZDRAVSTVENI DELAVCI IN ŽALOVANJE

Žalovanje je lahko v delovnem okolju prikrito in zadušeno zlasti, če so zahteve delovnega okolja v navzkrižju s potrebami zaposlenega. Zaposleni opravlja svoje delo, vendar je z mislimi drugje. Nerazumevanje žalosti na kateremkoli delovnem mestu je s strani ameriških raziskovalcev pomemben problem saj (37):

- ima visok strošek tudi za organizacijo,
- bolezni in smrti bližnjega so drugi najpogostejši problem, ki vpliva na znižano delovno uspešnost zaposlenega,
- pri 90% tistih, ki opravljajo fizična dela, kaže na veliko večjo pojavnost telesnih poškodb zaradi zmanjšana koncentracija v tednih ali mesecih po izgubi v družini
- 70% anketiranih so povečali ali začeli uživati alkohol ali druge zasvojenosti po 6 mesecih ali več po večji izgubi
- 90% anketiranih trdi, da je njihova sposobnost koncentracije zmanjšana po izgubi.
- Žalost ni omejena na smrt ljubljene osebe, poznamo različne vrste izgube (tj. hišni ljubljencek, ločitev, požar ali kraja hiše, družinske krize itd.).
- Čeprav je žalost običajna in naravna reakcija na izgubo, je običajno ne reši odhod na dopust. Pravzaprav začetni šok ljubljene osebe ob smrti, samo izčrpa in resnično žalovanje se šele začne. To pomeni, da večina zaposlenih žaluje, ko se vrne na delo.

Tudi v slovenskem sistemu vodenja in upravljanja, soočanja s smrtjo in vplivi oskrbe težko bolnih na zdravstvene delavce, niso prepoznani. Zdravstvenim delavcem je najtežje, ko zadovoljujejo zahteve celostne paliativne oskrbe in ob tem z bolnikom razvijejo poseben odnos. Študije kažejo (**Error! Bookmark not defined.**), da prav globina osebnega odnosa in trajanje odnosa pomembno vplivata na odzive zdravstvenih delavcev ob smrti bolnika. Raziskovalci navajajo tudi razloge: nemoč ob spremljanju umiranja, kompleksne oz. otežene okoliščine, soočanje s sporočanjem slabe novice in vzpostavljanje odnosov, pomanjkanje znanja, neustrezna organizacija dela in neupoštevanje paliativnega pristopa (38). Ni pa narejenih večjih raziskav, s katerimi bi lahko posplošili podatke o tem, kateri zdravstveni delavci so bolj izpostavljeni zapletom v žalovanju.

Na reakcijo zdravstvenih delavcev ob soočanju z izgubami vplivajo naslednji dejavniki:

- pretekle izkušnje v delovnem in zasebnem življenju,
- kakšen odnos smo imeli z bolnikom in njegovimi bližnjimi,
- koliko časa smo imeli na razpolago,

- pričakovanja bolnika in njegovih bližnjih,
- pričakovanja, razumevanja sodelavcev in vodstva organizacije,
- načini glede postopkov oskrbe, pogovorov o pričakovani / nepričakovani smrti,
- delovno vzdušje in organizacijska klima med člani zdravstvenega tima oziroma vseh vključenih v oskrbo bolnika,
- odprtost komunikacije in zaupanje.

Vključeni v oskrbo bolnikov z napredujočo boleznijo lahko doživljajo intenzivno fizično in čustveno izčrpanost (39, **Error! Bookmark not defined.**). Odgovornosti za ohranjanje zdravja zaposlenega pa so na strani zaposlenega in na strani delodajalca (40, 41).

Odgovornosti organizacije:

- omogočiti čas in priložnosti za žalovanje – mediacije, supervizije, refleksija, dogovorjeni spominski obredi (spominske knjige, ...),
- omogočiti deljenje čustev in pogovor s sodelavci (možnost umika iz delovnega procesa, možnost strokovne podpore – psihološki pogovor ...),
- izobraževati s področja komunikacije, soočanja s stresom, premagovanja utrujenosti in žalovanja.

Individualne odgovornosti zaposlenega:

- dovoliti si čas zase - privoščite si tudi razvajanje – nekaj, kar je za vas pomembno (izleti v hribe, sprehod, klepet ob kavi ...),
- prepoznati občutke žalosti,
- prepoznati načine za obnovo osebne moči in dobrega počutja (npr. duhovnost, glasba, joga, sprostitev),
- prepoznati dejavnosti, ki prinašajo udobje in osvežitev,
- ohranjati telesno zdravje,
- razviti primerno ravnovesje med poklicnim in zasebnim življenjem,
- skrbeti za dober spanec,
- vzpostaviti pozitivne odnose v osebni in poklicni življenju.
- poiskati strokovno pomoč, če je potrebno.

Kako pomagati sodelavcu, če je v stiski zaradi žalosti (**Error! Bookmark not defined.**):

- poslušajte,
- ne obsojajte,
- spoštujte njihovo zadržanost in njihovo odprtost,

- priznajte izgubo in ob tem sočustvujte z osebo, bolj kot se ozirati na svojo zadrego,
- spoštujte človekovo potrebo po osamljenosti, vendar je ne izolirajte,
- spodbudite osebo, naj govori, če želi - bodite jasni glede svojih meja,
- ne poskušajte odstraniti bolečine - samo pomagajte osebi, da jo izrazi,
- pazite se uporabe klišejev, če imate težave, da bi kaj rekli, samo recite »to mora biti težko« ali preprosto »ne vem, kaj naj rečem«. Preprost, iskren odgovor bo bolj koristen kot neposredni nasvet.
- Omogočite ljudem jok, izraziti zaskrbljenost ali jezo brez izgube samospoštovanja ali varnosti,
- vprašajte, kako lahko pomagata,
- ponudite lahko posebne vrste pomoči (pr. varstvo otrok, varstvo hišnih ljubljencev, priprava obroka, pomoč pri nakupovanju),
- pri žalujočemu preverite, ali tudi bližnji sodelavci vedo za izgubo,
- preverite, ali žalujoči želi, da so drugi obveščeni (kdo in kako?),
- odvrnite žalujočega od sprejemanja pomembnih odločitev na začetku njihove žalosti,
- bodite sočutni, vendar svojega dela ne zanemarjajte,
- opozorite nadrejenega na spremenjeno vedenje žalujočega zaradi problematične uporabe snovi, sprememb v higieni, načinu spanja ali prehranjevanja ali če oseba govori o samomoru ali umoru.

Mnogi zdravstveni delavci (raziskava je bila narejena na medicinskih sestrah) občutke izgube, ki se pojavijo ob žalovanju na delovnem mestu, ignorirajo - jih ne prepoznajo ali ne naslovijo (42). S tem postane žalost kronična in kumulativna (nabirajoča) (**Error! Bookmark not defined.**). Kumulativne izgube lahko prispevajo k razvoju kronične utrujenosti oz. sindromu izgorelosti, s katerim opišemo stanje fizične, čustvene, duševne izčrpanosti in nastane kot posledica vključevanja v oskrbo bolnikov z napredovalo kronično boleznijo, ki trpijo zaradi bolečin in živijo v trpljenju (43). Kronična izčrpanost je pogosto povezana z izgubo sposobnosti izražanja sočutne oskrbe (hladni, distancirani odnosi, cinizem), z zmanjšanjem zmoglosti kakovostno opravljenega dela ter odločitvami o kasnih odhodih z delovnega mesta (**Error! Bookmark not defined.**). Simptome sindroma izgorelosti se kažejo tudi kot stalno pregovarjanje, razdražljivost, povečano napetost med poklicnimi skupinami, cinizem, prepire, umik, tišino, odklanjanje novih sprejemov, očitke, delo po naročilu (**Error! Bookmark not defined.**).

Prvi korak pri preprečevanju posledic, ki jih povzročajo sledovi oskrbe trpečih bolnikov in njihovih bližnjih, je prepoznavanje stanja. Delovne organizacije bi morale zaposlenim zagotoviti vire pomoči, vključno z izobraževanjem, svetovanjem in priložnostmi za žalovanje na delovnem mestu. Zaposleni, ki so vključeni v oskrbo težko bolnih, bi se morali naučiti pomena ravnovesja med poklicnim in zasebnim življenjem, strategij skrbi zase in komunikacijskih veščin (**Error! Bookmark not defined.**, 44).

Priloga 1: PRIPOROČENE SPLETNE STRANI

- NICE: National Institute for Health and Care Excellence:
<https://www.nice.org.uk/guidance/qs13/chapter/quality-statement-14-care-after-death-bereavement-support>
- The American Cancer Society:
<https://www.cancer.org/treatment/end-of-life-care/grief-and-loss/grieving-process.html>
- The Irish Hospice Foundation (IHF):
<https://hospicefoundation.ie/bereavement-2-2/>
- HSC Bereavement Network:
<http://www.hscbereavementnetwork.hscni.net/>
- NHS:
<https://www.nhs.uk/conditions/stress-anxiety-depression/coping-with-bereavement/>
- Winston's Wish:
<https://www.winstonswish.org/>
- Duševno zdravje na delovnem mestu, Nacionalni inštitut za javno zdravje, 2015:
https://www.nijz.si/sites/www.nijz.si/files/publikacije-datoteke/dz_na_delovnem_mestu.pdf

Priloga 2: PRIPOROČEN SEZNAM KNJIG

- Elisabeth Kubler Ross: O smrti in življenju po njej; Mladinska knjiga, 2009
- Sam Parminia: In kaj je na koncu? Karantanija, 2008
- Mali pogrebni obrednik, Družina, 2010
- David Eagleman, Barbara Banović: Vsota Štirideset zgodb o življenju po smrti, Videotop, 2010
- Deepak Chopra: Življenje onstran smrti, Mladinska knjiga, 2008
- Michael Newton: Usoda duš Nova poročila o življenju med življenji, Ara, 2009
- Metka Klevišar : Spremljanje umirajočih: Družina, 2006
- Urška Lunder: Odprto srce: Mladinska knjiga, 2010
- Elisabeth Lukas: Človeška podoba in metode Osnove logoterapije: Celjska Mohorjeva družba, 2017
- Daniel Meurois-Givaudan, Anne Meurois-Givaudan Kronika odhoda Da bi lahko spremljali tiste, ki nas zapuščajo: Aura, 1995
- Harold E. Bauman: Žalovanje Moč in upanje ob izgubi ljubljenega človeka: Ognjišče, 2012
- Frank Ostaseski: Prijateljevanje s smrtjo: Slovensko društvo Hospic, 2004

- David Winter: Kaj se zgodi po smrti? Odgovori na pogosta vprašanja v zvezi s smrtjo: Ognjišče
- Božo Rustja: Obrisal bo solze z njihovih oči, Nove in stare zgodbe upanja ob izgubi najdražjih: Ognjišče
- James Van Praagh: Zdravljenje žalosti, Učila International, 2004
- Louise L. Hay: Ozdravite svoje srce: Primus, 2014
- Louise L. Hay: Življenje je tvoje, Iskanja d. o. o., 1997

Mladinski romani

- Sarah Lean: Pes, ki mu je bilo ime potepuh, mladinski roman
- Annet Huizing: Kako sem po nesreči napisala knjigo, Zala, 2016
- Cheryl Strayed: Divja
- Fynn: Gospod bog, tukaj ana, Ognjišče 1998
- Jenny Downham: Preden umrem, Videotop, 2011
- Johanna Thydell: Zvezde sijajo v temi, Miš, 2007

Otroške

- Christof Lehmann: Mala sončna žarnica in zajčja družina, Ozara Slovenija Nacionalno, 2013
- Tatjana Pregl Kobe: Dva dedka, Mofem d. o. o., 2012
- Damjana Dodič: Bom babico še kdaj videl, zdaj, ko je umrla? Srčkove knjige, 2014
- Damjana Dodič: Babica, pogrešam te, Corason, Založništvo in Svetovanje, 2016
- Ann de Bode, Rien Broere: Dedka ni več, Kres, 1997
- Susan Varley: Jazbečeva darila v slovo, Educy, 2001

Tuje knjige

- Rachel Rivett: Are you Sad, Little Bear? Lion Hudson Plc, 2013
- Britta Teckentrup: The memory Tree, Hachette Children's Books, 2013
- Karla Helbert: Finding Your Own Way to Grieve: A Creative Activity Workbook for Kids and Teens on the Autism Spectrum, Jessica Kingsley Publishers, 2012
- Melanie Walsh: Goodby Brandma: Walker books, 2014

REFERECE:

1. Patterson R, Peacock R, Hazelmwood M. A road less lonely Moving forward with public health approaches to death, dying and bereavement in Scotland. Good life, good death good grief. Scottish Partnership for Palliative care; 2018 [cited 2019 Mar 20]. Available from: https://www.palliativecarescotland.org.uk/content/publications/1526560117_A-Road-Less-Lonely-WEB.pdf.
2. Mc Loughlin K. Enhancing adult bereavement care across Ireland: A study. Dublin: The Irish Hospice Foundation; 2018 [cited 2020 Jan 20]. Available from: https://hospicefoundation.ie/wp-content/uploads/2018/07/Enhancing-Adult-Bereavement-Care-Across-Ireland_REPORT.pdf.
3. Aoun SM, Rumbold B, Howting D, Bolleter A, Breen LJ. Bereavement support for family caregivers: The gap between guidelines and practice in palliative care. PLoS ONE 12(10); 2017 [cited 2019 Mar 20]. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0184750>
4. Holtslander L, Peacock S, Bally J. Hospice Palliative Home Care and Bereavement Support. Nursing Interventions and Support Care. Springer 2019 [cited 2019 Mar 20]. Available from: <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-030-19535-9>.
5. Gippsland Region Palliative Care Consortium. Bereavement Risk Screening and Management Guidelines. Grief and Loss Screening Guidelines. GRPCC Clinical Practice Group; 2016 [cited 2020 Jul 20]. Available from: <http://www.grpcc.com.au/wp-content/uploads/2018/06/GRPCC-Bereavement-Screening-and-Management-Guideline-June-2016.pdf>.
6. Milivojević Z. Emocije. Razumevanje čustev v psihoterapiji. Novi Sad: Psihopolis institut; 2008.
7. Ozbič P. Vloga spola v procesu žalovanja ob smrti bližnjega družinskega člana. [PhD Thesis]. Ljubljana: Filozofska fakulteta; 2017.
8. Freud S. Žalovanje in melanholija. In: Bahovec ED, Baskar B, Dobnikar M, Dolar M, Mihelj V, Riha R, et al, ur. Metapsihološki spisi 203–217. Ljubljana: Založba Škuc in Znanstveni inštitut Filozofske fakultete; 1917/1987.
9. McGoldrick M. Living Beyond Loss Death in the Family. In: McGoldrick M, Walsh F, ur. Living beyond loss; Death in the family, 3–26. New York, London: Norton & Company; 2004.
10. Allen K, Buckle R, Oakes S, Roberts J, Smith S, Ting L Chapman L; et al. Guidelines for Bereavement Support. Cheshire & Merseyside Palliative & End of Life Care Strategic Clinical Network Standards & Guidelines. NICE [cited 2019 Mar 20]. Available from: https://www.nwscnsenate.nhs.uk/files/9115/1497/8854/Guidelines_for_Bereavement_Support_November_2017_FINAL.pdf

11. Grad O. The Sequelae of suicide. In: O'Connor RC, Platt S, Gordon J, ur. *International Handbook of Suicide Prevention: Research, Policy and Practice*. Chichester: Wiley Blackwell, 2011, pp. 561-577.
12. Hall C, Hudson P, Boughey A. Bereavement support standards for specialist palliative care services, Department of Health, State Government of Victoria, Melbourne; 2012.
13. Good grief: Older people's experiences of partner bereavement. Independent Age; 2018 [cited 2019 Mar 20]. Available from: <https://www.independentage.org/policy-and-research/research-reports/good-grief-older-peoples-experiences-of-partner-bereavement>.
14. American Cancer Society. Grief and Bereavement; 2020 [cited 2019 Mar 20]. Available from: <https://www.cancer.org/treatment/end-of-life-care/grief-and-loss/grieving-process.html>.
15. Ozbič P. Kvalitativna analiza procesa žalovanja svojcev pred smrtjo bližnjega zaradi dolgotrajne bolezni. In: Simonič A, ur. *Žalovanje v paliativni oskrbi: zbornik predavanj*, 2013 4. oktober; Golnik, Univerzitetna klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik.
16. Worden W J. *Grief Counseling and Grief Therapy. A Handbook for the Mental Health Practitioner*. New York: Springer Publishing Company; 2009.
17. Proces žalovanja. Projekt Metulj; 2019 [cited 2020 Avg 20]. Available from: <http://paliativnaoskrba.si/proces-zalovanja.html>.
18. Stroebe M, Schut H, Stroebe W. Health outcomes of bereavement. *Lancet* 2007; 370: 1960-73.
19. Kübler-Ross E. *O smrti in življenju po njej*. Ljubljana: Mladinska knjiga; 1995.
20. Kübler-Ross E. *Kolo življenja*. Nova Gorica: Eno;1999.
21. Bowlby J. *Attachment and Loss: Volume 3. Sadness and depression*. New York: Basic Books;1980.
22. Shear MK, Charles FR, Simon NM, Zisook S. Grief and bereavement in adults: Management. UpToDate; 2020 [cited 2020 Avg 20]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/grief-and-bereavement-in-adults-management>.
23. Johansson A, Sundh V, Wijk H, Grimby A. Anticipatory Grief Among Close Relative of Persons with Dementia in Comparison with close Relatives of patients with cancer. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine*. 2012; 30(1): 29-34.
24. Bally J M. A grounded theory study of parental caregivers who have children in treatment for cancer : Keeping hope possible; 2012 [cited 2020 Avg 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24145252/>.
25. Bally JM, Duggleby W, Holtslander L, et al. Keeping hope possible: a grounded theory study of the hope experience of parental caregivers who have children in treatment for cancer. *Cancer Nurs*. 2014;37(5):363-372.

26. Relf M, Manchin L, Archer N. Guidance for bereavement needs assessment in palliative care. Second edition. Help the Hospices; September 2010. p. 6-8.
27. Aoun SM, Breen LJ, Howting DA, Rumbold B, McNamara B, Hegney D. Who Needs Bereavement Support? A Population Based Survey of Bereavement Risk and Support Need. 2015; [cited 2020 Avg 20]. Available from: PLoS ONE 10(3): e0121101. doi:10.1371/journal.pone.0121101.
28. Benkel I, Wijk H, Molander U. Managing grief and relationship roles influence which forms of social support the bereaved needs. *American Journal of Hospice & Palliative Medicine*. 2009; 26(4): 241–245.
29. Stroebe M, Schut H. The Dual Process Model of Coping with Bereavement: A Decade on. *OMEGA. Journal of Death and Dying*. 2010; 61: 273 - 289.
30. Minton ME, Barron C. Spousal Bereavement Assessment. A Review of Bereavement – Specific Measures. *JOGNOnline.com*. 2008; 34 (8):37-47.
31. Agnew A, Manktelow R, Taylor BJ, Jones L. Bereavement needs assessment in specialist palliative care: a review of the literature. *Palliative Medicine*. 2010; 24(2): 46-59.
32. Prigerson HG, Horowitz MJ, Jacobs SC, Parkes CM, Aslan M, Goodkin K, et al. Prolonged Grief Disorder: Psychometric Validation of Criteria Proposed for DSM-V and ICD-11. *Plos Medicine*. 2009; 6 (8): 1–12.
33. Aoun SM, Breen LJ, O'Connor M, Rumbold M, Nordstrom C. A public health approach to bereavement support services in palliative care. *Australia and New Zealand Journal of Public Health*. 2012;36(1): 14-16.
34. Hudson P, Hall C, Boughey A, Roulston A. Bereavement support standards and bereavement care pathway for quality palliative care. *Palliative and Supportive Care*. 2018; 16: 375-387.
35. Hall C, Hudson P, Boughey A. Bereavement support standards for specialist palliative care services. Department of Health. State Government of Victoria, Melbourne; 2012. p. 8-9.
36. Penny A, Relf M. A guide to commissioning bereavement services in England. National Bereavement Alliance. UK; 2017 [cited 2020 Avg 20]. Available from: <https://nationalbereavementalliance.org.uk/ourpublications/a-guide-to-commissioning-bereavement-services-in-england/>.
37. Perreault Y. When grief comes to work. *Managing Grief and Loss in the workplace. A Handbook for Managers and Supervisors*; 2011.
38. Müller S, Pfister D, Müller M. Wie viel Tod vertarägt das Team? 2009 [cited 2019 Sep 13]. Available at: <https://alpha-nrw.de/wp-content/uploads/2014/05/wieviel-tod-vertraegt-das-team.pdf>.

39. Genervo JL, Miller TL, The emotional and economic costs of bereavement in health care settings. Agency for Healthcare Research and Quality, USA. *Psychologica Belgica*. 2010; 50(1&2), p: 69-88.
40. Houck D. Helping Nurses Cope with Grief and Compassion Fatigue: An Education Intervention. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2014; 18(4): 454-458.
41. Ramage RS, Allan S, McKenzie K, Berrett M, Hefford L, Marshall B, et al. Palliative care Bereavement support guidelines. *Clinical Networks*; 2015. p. 28-36.
42. Medland J, Howard-Ruben J, Whitaker E. Fostering psychosocial wellness in oncology nurses: Addressing burnout and social support in the workplace. *Oncology Nursing Forum*. 2004; 31: 47-54.
43. Aycock N, Boyle D. Interventions to manage compassion fatigue in oncology nursing. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2009; 13(2): 183-191.
44. Bernot M, Ozbič P. Različni vidiki procesa žalovanja zdravstvenih delavcev v kontekstu organizacijske klime. In: Jouvan B, ur. *POGLED vase: zbornik predavanj: Terme Olimia; 2019 Okt 11 – 12*. V Ljubljani: Zbornica zdravstvene in babiške nege Slovenije, Zveza strokovnih društev medicinskih sester, babic in zdravstvenih tehnikov Slovenije, Sekcija medicinskih sester in zdravstvenih tehnikov v hematologiji;2019. p. 20-30.

PRILOGE – orodja v paliativni oskrbi

Priloga 1: Edmontonova lestvica simptomov (ESAS) – stran 1, 2

Priloga 2: Modificirana Glasgowska prognostična lestvica (mGPS)

Priloga 3: Paliativna prognostična ocena (PaP)

Priloga 4: Paliativni prognostični indeks (PPI)

Priloga 5: Paliativna lestvica telesnih zmogljivosti (PPS v2)

Priloga 6: Lestvica telesnih zmogljivosti po Karnovskem

Priloga 7: ECOG stanje zmogljivosti (WHO)

Priloga 1: ESAS – stran 1



ONKOLOŠKI
INŠTITUT
LJUBLJANA

AMBULANTA ZA ZGODNJO PALIATIVNO OSKRBO

**EDMONTONOV
VPRAŠALNIK
SIMPTOMOV**

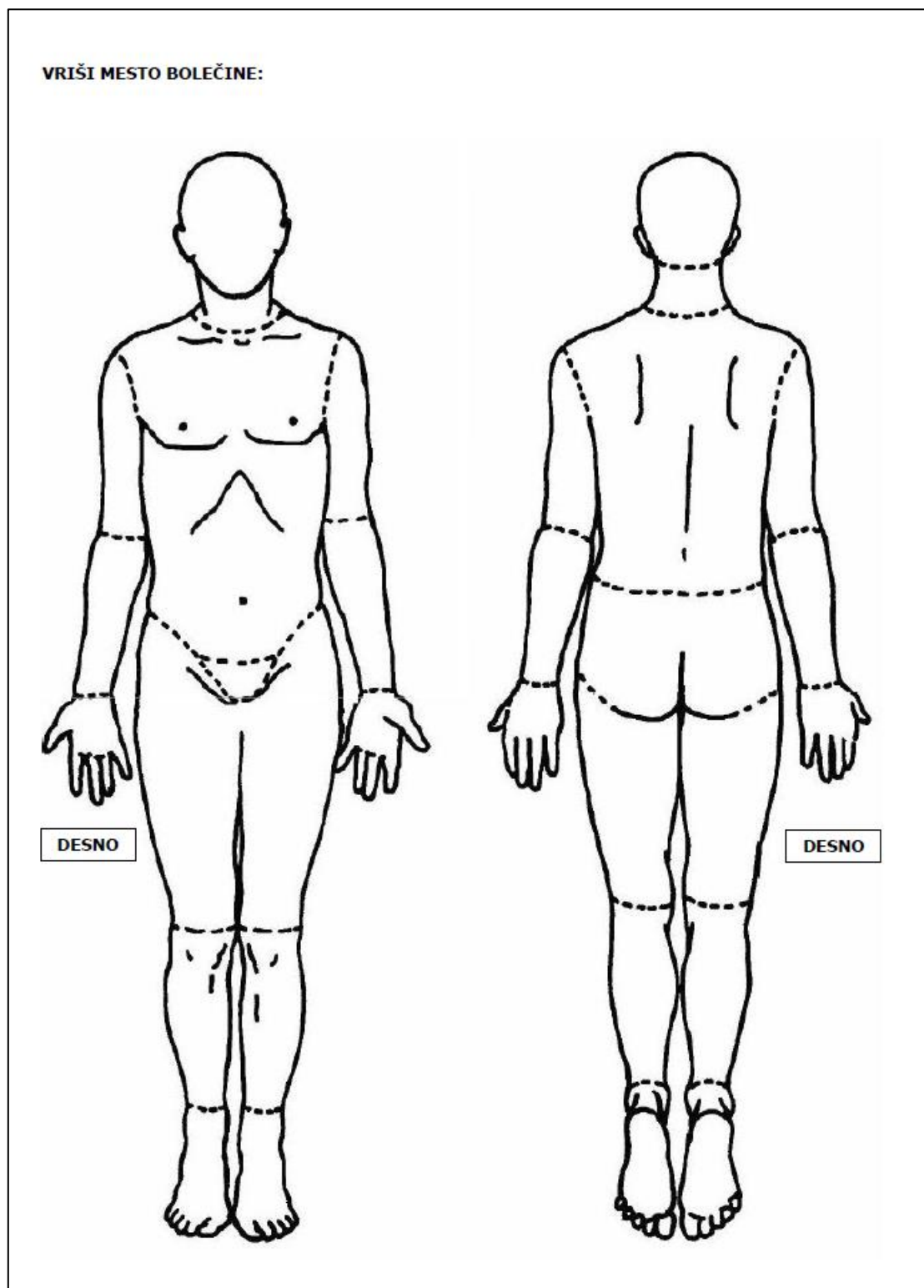
Datum _____

Prosim, obkrožite številko, ki najboljše opisuje vaše **TREKUTNO POČUTJE**.

Brez bolečin	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujša možna bolečina
Brez utrujenosti (Utrujenost = izguba energije)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujša možna utrujenost
Brez zaspanosti	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhuša možna zaspanost
Brez slabosti	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhuša možna slabost
Brez izgube apetita	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujša možna izguba apetita
Brez občutka dispneje (dispneja = občutek težkega dihanja)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujši možen občutek dispneje
Brez depresije (depresija = občutek brezupja)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujša možna depresija
Brez anksioznosti (anksioznost = občutek nervoznosti)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujša možna anksioznost
Najboljše blagostanje (blagostanje = vaše celokupno počutje)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najslabše možno blagostanje
Brez (ostale težave, npr. zaprtje)	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Najhujše možno

Izpolnil (obkroži ustrezno)

- pacient
- negovalec (družina)
- negovalec (zdravstveni delavec)
- pacient ob pomoči negovalca



Priloga 2: Modificirana Glasgowska prognostična lestvica (mGPS)

Modificirana Glasgowska prognostična lestvica (mGPS)	Rezultat
CRP < 10 mg/l	0
CRP > 10 mg/l IN albumin > 35 g/l	1
CRP > 10 mg/l IN albumin < 35 g/l	2

Priloga 3: Paliativna prognostična ocena (PaP)

PaP OCENA (Paliativna prognostična ocena)		
Dispneja	Ne	0
	Da	1
Anoreksija	Ne	0
	Da	1,5
Ocena telesne zmogljivosti po Karnovskem (%)	30%	0
	10-20%	2,5
Zdravnikova ocena preživetja (v tednih)	>12	0
	11-12	2
	7-10	2,5
	5-6	4,5
	3-4	6
	1-2	8,5
Levkociti ($10^9/L$)	$\leq 8,5$	0
	8,6-11,0	0,5
	>11,0	1,5
Limfociti (%)	20-40%	0
	12-19,9%	1
	<12%	2,5
Seštevek:		

<u>Verjetnost 30 dnevnega preživetja (%)</u>	
0-5,5	>70%
6-11	30-70%
11,5-17,5	<30%

Priloga 4: Paliativni prognostični indeks (PPI)

PPI ocena (Paliativni prognostični indeks)		
PPS ocena	>50-%	0
	30-50%	2,5
	10-20%	4
Delirij	Ne	0
	Da	4
Dispneja ob mirovanju	Ne	0
	Da	3,5
Edemi	Ne	0
	Da	1
Vnos hrane per os	Normalen	0
	Zmanjšán → >en grížljaj	1
	Zmanjšán → ≤en grížljaj	2,5
		Seštevek:

<u>Ocena preživetja (v tednih)</u>	
≤4,0	>6 tednov
4,5-6,0	<6 tednov
>6,0	<3 tedne

Priloga 5: Paliativna lestvica telesnih zmogljivosti (PPS v2)

PPS %	MOBILNOST	AKTIVNOST	PRISOTNOST BOLEZNI	SAMOOSKRBA	VNOS HRANE	ZAVEST
100%	Popolna	normalna brez znakov bolezni	brez bolezni	popolna	normalen	polna
90%	Popolna	normalna minimalni znaki bolezni	blaga prisotnost bolezni	popolna	normalen	polna
80%	Popolna	normalna s trudom minimalni znaki bolezni	blaga prisotnost bolezni	popolna	normalen ali zmanjšan	polna
70%	Zmanjšana	zmanjšana nesposoben za normalno delo/sluzbo	blaga prisotnost bolezni	popolna	normalen ali zmanjšan	polna
60%	Zmanjšana	zmanjšana nesposobnost za hobije/ hišna opravila	pomembno prisotna bolezen	občasno potrebuje pomoč	normalen ali zmanjšan	polna ali zmedenost
50%	večinoma sedi/leži	nesposobnost vsakršnega dela znaki napredovale bolezni	razširjena bolezen	pomoč potrebuje pogosto	normalen ali zmanjšan	polna ali zaspanost ±zmedenost
40%	večinoma v postelji	nesposobnost vsakršnega dela znaki napredovale bolezni	razširjena bolezen	v večini potrebuje pomoč	normalen ali zmanjšan	polna ali zaspanost ±zmedenost
30%	vezan na posteljo	nesposobnost vsakršnega dela znaki napredovale bolezni	razširjena bolezen	popolna pomoč	zmanjšan	polna ali zaspanost ±zmedenost
20%	vezan na posteljo	nesposobnost vsakršnega dela znaki napredovale bolezni	razširjena bolezen	popolna pomoč	po žličkah	polna ali zaspanost ±zmedenost
10%	vezan na posteljo	nesposobnost vsakršnega dela znaki napredovale bolezni	razširjena bolezen	popolna pomoč	ustna nega in vlaženje ust	zaspanost ali koma +/- zmedenost
0%	Smrt	-	-	-	-	-

Ocena preživetja glede na PPS v2									
PPS %	preživetje	PPS %	preživetje	PPS %	preživetje	PPS %	preživetje	PPS %	preživetje
50 %	običajno ~ 90 dni	40 %	običajno ~ 50 dni	30 %	običajno ~ 30 dni	20 %	običajno ~ 20 dni	10 %	običajno ~ 10 dni

Priloga 6: Lestvica telesnih zmogljivosti po Karnovskem (Karnovsky Performans Status)

DEFINICIJA	Ocena %	Kriterij
Sposobnost opravljanja normalnih aktivnosti in delati, nobena posebna oskrba ni potrebna	100 %	Normalna aktivnost, nobenega simptoma
	90 %	Normalna aktivnost, blažji simptomi
	80 %	Normalna aktivnost s trdom, simptomi
Nesposobnost za delo, sposobnost domače oskrbe za večino osebnih potreb, različno veliko pomoči potrebne	70 %	Nesposobnost opravljanja normalnih aktivnosti, še sposobnost skrbeti zase
	60 %	Potrebuje občasno pomoč, skrbi za osebne potrebe
	50 %	Potrebuje znatno pomoč, potrebna pogosta medicinska oskrba
Nesposobnost opraviti oskrbo osebnih potreb, potrebnost ekvivalentne individualne ali bolnišnične oskrbe, bolezen lahko zelo hitro napreduje	40 %	Nesposoben, potrebna posebna oskrba in pomoč
	30 %	Težka nesposobnost, potrebna neprestana oskrba
	20 %	Zelo prizadet, potrebna aktivna neprestana oskrba
	10 %	Proces umiranja
	0 %	Mrtev

Prologa 7: ECOG stanje zmogljivosti (WHO)

RAZRED	Stanje zmogljivosti ECOG
0	Popolnoma aktiven, sposoben izvajati vse aktivnosti kot pred boleznijo brez omejitev
1	Omejen pri fizično napornih dejavnostih, vendar pomičen in sposobno opravljati lažja ali sedeča dela, npr. lažja hišna dela, pisarniška dela
2	Pomičen in sposoben za samooskrbo, vendar ne more opravljati nobenih delovnih dejavnosti; do približno 50% ur časa v budnosti
3	Sposoben samo omejene samooskrbe; omejena na posteljo ali stol več kot 50% ur časa budnosti
4	Popolnoma onеспособljen; ne more izvajati samooskrbe; popolnoma omejen na posteljo ali stol
5	Mrtev