

# 4.

## OBRAVNAVA SLABOSTI IN BRUHANJA

**Andrej Žist, Nežka Hribernik, Maja Ebert Moltara**

Slabost je neprijeten, neboleč občutek siljenja na bruhanje, pri čemer je bruhanje proces silovitega retrogradnega izpraznjenja želodčne in črevesne vsebine. Zdravljenje slabosti in bruhanja je lahko kompleksno zaradi multifaktorske pogojenosti simptomov. Glavni vzroki so toksičnost zdravil, metabolne spremembe in motnje v gastrointestinalnem ali centralnem živčnem sistemu. Standardni diagnostični postopek mora zajemati usmerjeno anamnezo in klinični pregled, laboratorijsko diagnostiko ter 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 največ pozornosti posvečamo iskanju in odpravljanju reverzibilnih vzrokov slabosti in bruhanja. Pri prvi izbiri antiemetika upoštevamo najverjetnejši vzrok. Običajno se zdravljenje začne z antagonistom dopaminskih receptorjev. V približno 30 % primerov je za ustrezno izboljšanje simptomatike potrebna kombinacija antiemetikov. Pri refraktarni slabosti in bruhanju se uporabijo dodatne kombinacije antiemetikov ali širokospektralni agensi. Ob zdravljenju bolniku zagotovimo ustrezno psihosocialno podporo ter ureditev njegovega bližnjega okolja. Bolniku priporočimo prilagoditev diete ter vnos tekočin in dodatne nemedikamentozne možnosti zdravljenja.

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 seboj dopolnjujejo. Za ustrezno obravnavo bolnika je treba upoštevati številne dejavnike vpliva. Tako kot pri obravnavi bolečine v paliativni oskrbi se tudi tukaj uveljavlja koncept celostne slabosti (*total nausea*).

Slabost in bruhanje pri bolnikih v paliativni oskrbi sta lahko posledica specifičnega zdravljenja (kemoterapija, obsevanje). Za obravnavo slabosti in bruhanja, povzročenih s kemoterapijo ali obsevanjem (*chemotherapy induced nausea and vomiting*), so na voljo domače in mednarodne smernice, podprte z dokazi, ki neposredno naslavljajo zdravljenje slabosti in bruhanja, povzročena s protitumorsko terapijo (1–4). Namen teh priporočil je opredeliti obravnavo slabosti in bruhanja zaradi vzrokov, ki niso posledica specifičnega zdravljenja raka.

## DEFINICIJA

Slabost je neprijeten, neboleč občutek siljenja na bruhanje, pri čemer je bruhanje proces silovitega retrogradnega izpraznjenja želodčne in črevesne vsebine. (5). V večini kliničnih raziskav sta oba simptoma zajeta skupaj brez jasnih razmejitev glede prevalence vsakega posebej. Ocenjuje se, da je pri bolnikih z napredovalim rakom slabost prisotna v 10–70 % in bruhanje pri 10–40 % bolnikov (6, 7). Vzroki za nastanek so številni in vključujejo toksičnost zdravil, metabolne motje, prizadetost gastrointestinalnega trakta in centralnega živčnega sistema ter tudi vpliv psihičnega stanja. Moteno praznjenje želodca je najpogostejši vzrok slabosti (35–40 %). Draženje kemoreceptorske prožilne cone zaradi različnih kemičnih stimulusov (20–40 %) ter zapora črevesja (10–30 %) sta druga dva najpogostejša vzroka. Slabost in bruhanje kot posledica kortikalnih, vestibularnih ali kranialnih vzrokov sta redkejša (skupaj do 15 %) (8). Zaradi vpliva na kakovost življenja ter opravljanja vsakodnevnih dejavnosti sta slabost in bruhanje simptoma, ki se jih bolniki najbolj bojijo (9).

## OCENA

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

### Anamneza

Pri pogovoru z bolnikom smo pozorni na (5):

- pogostnost, intenzivnost in trajanje,
- sočasne simptome,
- intenzivnost subjektivne obremenitve zaradi simptoma (ocena na lestvici od 1 do 10),
- učinek po bruhanju (olajšanje, manj občutka slabosti),
- osebni odnos do vnosa hrane, tekočin in zdravil,
- sprožilne dejavnike in dejavnike vpliva (vključno s psihosocialnimi obremenitvami),
- trenutno medikamentozno terapijo (vključno s specifično terapijo raka),
- organoleptične lastnosti izbruhanine (videz, barva, količina, vonj).

### Klinični status

Opraviti moramo pregled (5):

- vitalnih znakov,
- hidracije,
- orofarinksa in sluznic,
- trebuha (inspekcija, palpacija, perkusija, avskultacija in digitorektalni pregled),
- osrednjega živčevja,
- drugih regij glede na dodatne informacije iz anamneze.

### Diagnostika

Te informacije nam bodo pomagale pri odločitvah glede najbolj optimalne obravnave:

- *osnovna krvna slika*: krvni sladkor, natrij, kalij, klorid, kalcij, sečnina, kreatinin, CRP, aspartat aminotransferaza, alanin aminotransferaza,
- *razširjena laboratorijska diagnostika*: glede na dane okoliščine: magnezij, albumini, laktat dehidrogenaza, alkalna fosfataza, gamaglutamil 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*: glede na predhodne informacije je lahko smiselno opraviti tudi (5, 10):
  - rentgen trebuha, ultrazvok trebuha, računalniška tomografija trebuha, ezofagoduodenoskopija, računalniška tomografija oziroma magnetna resonanca glave.

## MEHANIZEM

Bruhanje je obrambni refleks pred zaužitvijo toksinov ali neužitnih snovi skozi gastrointestinalni 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 prek številnih nevrottransmitterjev in receptorjev, kot so muskarinski acetilholinski, histaminski, dopaminski, serotoninški in nevrokininski receptorji (11). Vzroki za slabost in bruhanje so številni (tabela 4.1).

Tabela 4.1: Diferencialna diagnoza slabosti in bruhanja (5, 10, 12, 13).

Pogosti vzroki	Klinična slika	Mesto delovanja/receptor
<b>Kemični</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>zdravila</i>: opiodi, antibiotiki, antiaritmiki, antidiabetiki, antikonvulzivi, citostatiki</li> <li>• <i>biokemične motnje</i>: hiperkalcemija, uremija, odpoved jeter, ketoacidoza, hipoglikemija</li> <li>• <i>toksini</i>: tumorski razpadni produkti, okužba, metaboliti zdravil, obsevanje, ishemija črevesja, alkohol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vztrajajoča, pogosto močna slabost</li> <li>• po bruhanju le minimalno izboljšanje</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kemoreceptorska prožilna cona</li> <li>• receptorji D<sub>2</sub></li> <li>• receptorji 5-HT<sub>3</sub></li> </ul>
<b>Gastrointestinalni</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>draženje želodca</i>: acetilsalicilna kislina, nesteroidni antirevmatiki, kortikosteroidi, kri, obsevanje, stres</li> <li>• <i>gastropareza</i></li> <li>• <i>obstrukcija prebavnega trakta</i> (delna ali popolna)</li> <li>• <i>zaprtje</i></li> <li>• <i>učinek mase</i>: lokalna tumorska formacija, hepatomegalija, karcinoma peritoneja, ascites</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bolečine v epigastriju in občutek zgodnje sitosti</li> <li>• refluks kisline, kolcanje, flatulenca</li> <li>• intermitentna slabost, ki nastopi tik pred bruhanjem in se po njem izboljša</li> <li>• količinsko obilno bruhanje, lahko fekalnega vonja</li> <li>• spremenjeno odvajanje blata, poslabšanje ob uživanju hrane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• aferentna vagalna vlakna</li> <li>• receptorji D<sub>2</sub></li> <li>• receptorji 5-HT<sub>3</sub></li> <li>• receptorji 5-HT<sub>4</sub></li> <li>• receptorji H<sub>2</sub></li> <li>• receptorji mACh</li> </ul>
<b>Cerebralni</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>povišan intrakranialni tlak</i>: primarni tumor, zasevki, okužba, krvavitev, možganski edem, hidrocefalus</li> <li>• <i>psihološki vzroki</i>: bolečina, strah, anksioznost</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• glavobol z/brez znakov draženja možganskih živcev</li> <li>• spremenjeno stanje zavesti</li> <li>• bruhanje, pogosto brez slabosti</li> <li>• anticipatorno bruhanje na vidne dražljaje, vonjave</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• receptorji H<sub>1</sub></li> </ul>
<b>Vestibularni</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>okvare notranjega ušesa</i>: Menierjeva bolezen, ototoksičnost, potovalna bolezen</li> <li>• <i>cerebelarni tumorji</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• slabost z/brez bruhanja ob spremembi telesnega položaja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• vestibularna jedra</li> <li>• receptorji H<sub>1</sub></li> <li>• receptorji mACh</li> </ul>

Opombe: D<sub>2</sub> – dopaminski; 5-HT<sub>3</sub> – serotoninški; H<sub>1</sub> in H<sub>2</sub> – histaminski; mACh – muskarinski acetilholinski.

## ZDRAVLJENJE

### Splošni ukrepi

Pri odpravljanju slabosti in bruhanja največ pozornosti posvečamo iskanju reverzibilnih vzrokov. Zdravljenje začnemo z nadomeščanjem tekočin in elektrolitov, če je potrebno. Razmisliti je treba o možnosti prehodne karence do zadovoljivo urejene simptomatike. V primerih gastrointestinalne obstrukcije so možni posegi, kot so vstavitve nazogastrične sonde, perkutane enterostome, stentov ter druge kirurške intervencije (12).

### Nemedikamentozno zdravljenje

Bolniku svetujemo izvajanje redne ustne nege, s katero se izboljša počutje in se ublažijo posledice bruhanja. Po epizodah bruhanja je smiselno, da bolnik spira usta, s čimer odstrani gosto sluz in navlaži ustno sluznico. Glede diete se je smiselno posvetovati s kliničnim dietetikom. Bolniku svetujemo omejitev hrane z intenzivnim vonjem in okusom, čezmerno pekoče, slane, sladke ali slane hrane. obroki naj bodo majhni, vendar pogostejši in enakomerno porazdeljeni čez dan. Tekočino naj bolniki uživajo po požirkih med obroki ali po njih. Izogibajo naj se gaziranih pijač, kofeina ali alkohola. Po obrokih je smiselno priporočiti bolniku, da zadrži glavo v vzravnem položaju 30 do 60 minut.

Po epizodah bruhanja je treba prekiniti vnos hrane in tekočin za 30 do 60 minut. Bolniku svetujemo, da začne ponovno vnašati bistre tekočine le po požirkih. Če se simptomatika ne ponovi, v dieto postopno vključujemo škrobne jedi (krekerji, suhi toast, suhi kosmiči). Ko bolniki prenašajo škrobne jedi, postopno v dieto vnesemo hrano, bogato z beljakovinami (jajca, perutnina, ribe). Kot zadnje v dieto vključimo mlečne izdelke.

Varno in pomirjajoče okolje blagodejno vpliva na ponovitve slabosti in bruhanja. Ob prepoznanem stresnem stanju bolnikom ponudimo ustrezno psihološko podporo. Razmisliti je treba o komplementarnih metodah, kot sta akupunktura in akupresura (10, 12, 13).

### Medikamentozno zdravljenje

Pri prvi izbiri antiemetika upoštevamo najverjetnejši vzrok slabosti in bruhanja (tabela 4.2) (10, 12-15). Glede na najpogostejše vzroke slabosti in bruhanja antiemetično terapijo običajno začnemo z antagonistom dopaminskih receptorjev (metoklopramid, haloperidol). V okoli 30 % primerov je za ustrezno izboljšanje simptomatike potrebna kombinacija antiemetikov iz različnih skupin (deksametazon, antagonisti receptorjev H<sub>1</sub> ali mACh). Prvi antiemetik titriramo do ustreznih odmerkov, preden dodamo drugega.

Tabela 4.2: Medikamentozno zdravljenje slabosti in bruhanja.

Pogosti vzroki	Zdravljenje
<b>Kemični</b> • zdravila • biokemične motnje • toksini	<b>1. izbira:</b> haloperidol, 1-1,5 mg 1-2-krat na dan po./sc. (alternativa: metoklopramid, 10 mg 3-4-krat na dan po./sc./iv.) <b>2. izbira:</b> dodatek deksametazona, 4-16 mg na dan po./sc./iv.
<b>Gastrointestinalni</b> • draženje želodca • gastropareza • obstrukcija trakta • zaprtje • učinek mase	<b>1. izbira:</b> metoklopramid, 10 mg 3-4-krat na dan po./sc./iv. (alternativa: domperidon, 10 mg 1-3-krat na dan po.) <b>2. izbira:</b> dodatek deksametazona, 4-16 mg na dan po./sc./iv.
<b>Cerebralni</b> • povišan intrakranialni tlak • psihološki vzroki*	<b>1. izbira:</b> deksametazon, 4-16 mg na dan po./sc./iv. <b>2. izbira:</b> dodatek dimenhidramina, 50-100 mg 3-krat na dan po. * lorazepam, 0,5-1 mg 3-krat na dan sl.
<b>Vestibularni</b> • okvare notranjega ušesa • cerebelarni tumorji	<b>1. izbira:</b> dimenhidramin, 50-100 mg 3-krat na dan po. (alternativa: butilskopolamin, 10-20 mg 3-5-krat na dan po./sc.) <b>2. izbira:</b> levomepromazin, 6,25 mg 1-2-krat na dan po./iv.

Pri refraktarni slabosti in bruhanju pride v poštev dodatek serotoninskih antagonistov ali zamenjava za agense s širokim spektrom delovanja (na primer olanzapin, levomepromazin) (tabela 4.3) (10, 12-15).

Tabela 4.3: Medikamentozno zdravljenje refraktarne slabosti in bruhanja.

Skupina	Zdravilo
serotoninski antagonist	• ondasetron, 8 mg 2-3-krat na dan po./iv. • granisetron, 1-2 mg na dan po./iv.
zdravila s širokim spektrom delovanja	• levomepromazin, 6,25 mg 1-2-krat na dan po./iv. • olanzapin, 1,25-2,5 mg 2-krat na dan po.

Pri uporabi antiemetikov moramo dobro poznati njihovo delovanje (čas in trajanje učinka, začetni in najvišji odmerek ter neželene učinke) (tabela 4.4.) (16).

Tabela 4.4: Povzetek osnovnih značilnosti izbranih antiemetikov.

	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.)	NP	30` (po.) 5` (iv.)	15`-30` (po.)
trajanje učinka	1-2 uri	24 ur	12-24 ur	24 ur	12 ur	3-6 ur
začetni odmerek	3-4 x 10 mg	1-2 x 1,5 mg	1-2 x 6,25 mg	1 x 2,5 mg	2-3 x 8 mg	3 x 50 mg
največ. odmerek	100 mg/24 ur	20 mg/24 ur	25 mg/24 ur	10 mg/24 ur	32 mg/24 ur	400 mg/24 ur
sopojavi	ekstrapiramidna simptomatika, sedacija, vrtoglavica	ekstrapiramidna simptomatika, posturalna hipotenzija, sedacija, suha usta			glavobol, zaprtje	sedacija, suha usta, zamegljen vid

**PRIPOROČILO**

- Več prepletajočih vzrokov: slabost in bruhanje sta običajno multifaktorsko pogojena.
- Popraviti popravljivo: iskanje reverzibilnih vzrokov.
- Zdravila izbrati glede na vzrok: izbira prvega antiemetika je odvisna od glavnega vzroka slabosti.
- Kombinirati do učinka: dodatek drugega antiemetika, če simptomatika z enim ni obvladana.
- Učinkovitost preprostih ukrepov: ne spregledati nemedikamentoznih ukrepov lajšanja simptomatike.

**Literatura**

1. Reberšek M, 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 [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 6. 4. 2019 s spletne strani: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/antiemesis.pdf](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. V: Friedman HH. Problem-oriented medical diagnosis. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 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. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2005.06.007.
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. doi: 10.2147/CIA.S13109.
8. Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, Pelaez I, Rodríguez-Lescure Á, Pastorelli D, 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. doi:10.1093/annonc/mds021.
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung, Lang-version 2.01 (Konsultationsfassung); 2019. Pridobljeno 6. 4. 2019 s spletne strani: <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. doi: 10.3978/j.issn.2224-5820.2012.07.04.
11. Cancer Care Ontario's Symptom Management Guide-to-Practice: Nausea and Vomiting. 2010 [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 6. 4. 2019 s spletne strani: <https://www.cancercareontario.ca/en/symptom-management/3131>.
12. Scottish Palliative Care Guidelines: Nausea and Vomiting, 2019 [spletna stran na internetu]. Pridobljeno 6. 4. 2019 s spletne strani: <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: 756–67. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2009.08.010.
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. 4. izd. Ljubljana: Onkološki inštitut, 2017.
15. Dickman A. Drugs in palliative care. 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 2012.