

WOJCIECH LEPPERT^{1, A-F}, KRZYSZTOF NOSEK^{2, C-F}, ADAM TOMASZEWSKI^{3, D-F}

Stany nagłe u chorych na nowotwory w opiece paliatywnej

Emergencies in Palliative Care Cancer Patients

¹ Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Poznań

² Niepubliczny Zakład Opieki Paliatywnej im. Św. Łazarza w Biskupcu, Biskupiec
Kliniczny Oddział Neurologiczny, Wojewódzki Specjalistyczny Szpital w Olsztynie, Olsztyn

³ Hospicjum Domowe w Strzelinie, Caritas Archidiecezji Wrocławskiej

A – koncepcja i projekt badania; B – gromadzenie i/lub zestawianie danych; C – analiza i interpretacja danych; D – napisanie artykułu; E – krytyczne zrecenzowanie artykułu; F – zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Streszczenie

W pracy przedstawiono najczęściej występujące stany nagłe u chorych w opiece paliatywnej: zespół ucisku rdzenia kręgowego, zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, zespół żyły głównej górnej, hiperkalcemię, hiponatremię, złamanie patologiczne kości, napad drgawek, ostry stan majaczeniowy, masywny krwotok, napad bólu przebijającego i paniki oddechowej. W artykule omówiono najczęstsze przyczyny, patomechanizm i zasady postępowania terapeutycznego. Stany nagłe w opiece paliatywnej wymagają pilnego ustalenia trafnego rozpoznania i szybkiego wdrożenia właściwego leczenia, co może zapewnić skuteczne złagodzenie objawów, znacznie poprawić jakość życia, a niejednokrotnie także wydłużyć czas przeżycia pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową (Piel. Zdr. Publ. 2015, 5, 1, 81–88).

Słowa kluczowe: leczenie, opieka paliatywna, stany nagłe, zaawansowana choroba nowotworowa.

Abstract

In this article the most common emergencies observed in patients in palliative care were spinal cord compression syndrome, raised intracranial pressure, superior *vena cava* syndrome, hypercalcemia, hyponatremia, pathological fracture of bones, seizures, acute delirium, massive bleeding, breakthrough pain and respiratory panic attack. The causes, patomechanism and therapeutic management guidelines were discussed. Emergencies in palliative care demand urgent establishment of accurate diagnosis and prompt initiation of an appropriate treatment, which may provide an effective symptom relief, improve quality of life and often prolong survival in patients with advanced cancer (Piel. Zdr. Publ. 2015, 5, 1, 81–88).

Key words: advanced cancer, emergencies, palliative care, treatment

Wystąpienie stanu nagłego u chorych na nowotwory powoduje konieczność szybkiego wdrożenia skutecznego postępowania terapeutycznego opierającego się na trafnej ocenie klinicznej objawu, rozpoznaniu prawdopodobnej przyczyny i patomechanizmu. Problemem pozostaje definicja stanu nagłego – czy jest to stan zagrażający życiu pacjenta, czy też konieczność pilnego wdrożenia postępowania. W artykule omówiono najczęstsze stany nagłe występujące u chorych na nowotwory w opiece paliatywnej: zespół ucisku rdzenia krę-

gowego, zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, zespół żyły głównej górnej, złamanie patologiczne kości długich, napad drgawek, ostry stan majaczeniowy, hiperkalcemię, hiponatremię, masywny krwotok, napad bólu przebijającego i paniki oddechowej. U każdego chorego jest konieczne przeprowadzenie dokładnej oceny klinicznej na podstawie stanu ogólnego i rokowania oraz woli pacjenta, co w znacznym stopniu wpływa na decyzje terapeutyczne i wybór odpowiedniego postępowania przyczynowego i objawowego.

Zespół ucisku rdzenia kręgowego

Zespół ucisku rdzenia kręgowego obserwuje się u ok. 3–5% chorych na nowotwory złośliwe. Jest to stosunkowo rzadkie powikłanie rozsia-nej choroby nowotworowej, nadal jednak często zbyt późno rozpoznawane przez lekarzy. Szybkie rozpoznanie i natychmiastowe wdrożenie leczenia może pozwolić na zachowanie, przynajmniej u niektórych chorych, funkcji neurologicznych, co ma istotne znaczenie dla jakości życia chorego.

Kości są po płucach i wątrobie najczęstszą lokalizacją przerzutów, a kręgosłup jest głównym miejscem ich występowania. Jest to związane z budową anatomiczną kanału i rdzenia kręgowego. Znajdujący się tam splot żylny Batsona jest miejscem drenażu z narządów miednicy, jamy brzusznej i klatki piersiowej, a układ limfatyczny łączy się ze splotem kręgowym i jest drogą dla komórek nowotworowych z narządów jam ciała [1]. Dodatkowymi czynnikami sprzyjającymi występowaniu zmian przerzutowych w kręgosłupie są duże stężenie czynników wzrostu w szpiku kostnym, co może stymulować wzrost guza, oraz to, że kręgosłup stanowi dużą część szkieletu.

Ucisk rdzenia kręgowego u ponad jednej trzeciej pacjentów występuje w przebiegu nowotworów gruczołu piersiowego, płuca i gruczołu krokowego. Najczęściej zmiany są umiejscowione w odcinku piersiowym (70%), rzadziej lędźwiowym (20%) i szyjnym (10%) rdzenia kręgowego. Ta ostatnia lokalizacja jest szczególnie niebezpieczna, ponieważ może prowadzić do porażenia mięśni oddechowych i przepony. Pozostałe miejsca powodują zwykle zaburzenia neurologiczne w obrębie kończyn dolnych i zwieraczy, zależne od poziomu uszkodzenia rdzenia kręgowego [2].

Najczęstszym objawem ucisku rdzenia są dolegliwości bólowe (97% chorych), które pojawiają się po raz pierwszy lub się nasilają. Ból ma charakter korzeniowy (zwykle w odcinku szyjnym i lędźwiowym kręgosłupa) lub opasujący (najczęściej w odcinku piersiowym kręgosłupa), jest silniejszy w nocy w porównaniu z bólem w przebiegu schorzeń zwyrodnieniowo-dyskopatycznych kręgosłupa oraz nasila się podczas kaszlu, kichania i leżenia na plecach. Do innych objawów należy niedowład kończyn (76%), najczęściej dolnych, a przy przerzutach do odcinka szyjnego kręgosłupa także i górnych (niedowład czterokończynowy). Niedowład zwykle wyprzedza pojawienie się zaburzeń czucia (51%), które występują poniżej poziomu uszkodzenia rdzenia kręgowego. Obserwuje się również objawy uszkodzenia układu autonomicznego (57%): impotencję, zaparcie stolca, zatrzymanie moczu,

brak pocenia poniżej poziomu uszkodzenia (nigdy nie występują jako objawy izolowane). W przypadku guzów przerzutowych progresja objawów występuje zwykle w ciągu kilku dni lub tygodni, chyba że doszło do krwawienia do guza – wówczas objawy pojawiają się gwałtownie [3].

Chorobę rozpoznaje się na podstawie objawów klinicznych (wywiad, badanie neurologiczne) oraz badań obrazowych, takich jak magnetyczny rezonans jądrowy (MRI) całego kanału kręgowego – jest to badanie obrazowe z wyboru, które oprócz wartości diagnostycznej pozwala również na zaplanowanie leczenia; leczenie jest ustalane na podstawie obrazu MRI oraz tomografii komputerowej (przy braku możliwości wykonania rezonansu magnetycznego).

Leczenie powinno mieć charakter wielodyscyplinarny. Najważniejszym celem leczenia jest zachowanie funkcji neurologicznej i złagodzenie dolegliwości bólowych. Bardzo ważnym czynnikiem jest czas. Im szybciej zostanie wdrożone leczenie, tym większa szansa na poprawę funkcji neurologicznej pacjenta. Wdrożenie leczenia przed wystąpieniem niedowładów powoduje, że u 79% pacjentów takie zaburzenia neurologiczne nie wystąpią. Jeżeli niedowłady pojawią się, szansa na poprawę funkcji neurologicznej jest zdecydowanie mniejsza (u ok. 35% pacjentów przy szybkim wdrożeniu leczenia w czasie do 48 godzin).

Leczenie obejmuje:

- glikokortykosteroidy: standardowo deksametazon, najczęściej drogą dożylną w dawce 24–36 mg na dobę, niekiedy dawki są większe i wynoszą do 100 mg [4],
- radioterapię (pilna, najlepiej w czasie 24 godzin),
- chemioterapię (nowotwory o znacznej wrażliwości na cytostatyki: rak drobnokomórkowy płuca, chłoniaki, rak jajnika),
- leczenie neurochirurgiczne (zabiegi stabilizujące kręgosłup, laminektomia, wertebroplastyka) u wybranych chorych (ucisk na rdzeń, nieznanego guza pierwotnego, rozrost guza nadtworówkowego w poprzednio napromienianym miejscu, niestabilność kręgosłupa, promieniooporność guza),
- stosowanie gorsetu, rehabilitacja,
- postępowanie objawowe (leczenie bólu i innych objawów, wsparcie psychosocjalne i duchowe).

Zespół wzmożonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego

Ciśnienie śródczaszkowe jest określane jako suma objętości płynu mózgowo-rdzeniowego (*cerebro-spinal fluid* – CSF), krwi i tkanki mózgowej

w jamie czaszki. Objętość tych 3 składników jest zmienna, np. objętość krwi może się zwiększyć lub zmniejszyć nawet do 40%, wchłanianie CSF może się zwiększyć w celu zmniejszenia rozmiarów komór do 90%. Sama tkanka mózgowa jest mało podatna na ściskanie. Całkowita objętość płynu i tkanki zawartej w obrębie sztywnej czaszki jest wartością stałą i określa ją reguła Monro-Kelliego.

Do przyczyn wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego u pacjentów chorych na nowotwory zalicza się:

- zwiększoną objętość tkanki (efekt masy) – guz pierwotny lub przerzutowy. 25% pacjentów chorych na nowotwory ma przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego (o.u.n.). Najczęściej są to nowotwory płuc, nerki, czerniak złośliwy, guzy piersi, żołądka i jelit [1]. Pierwotne guzy o.u.n. występują 8 razy rzadziej. Objawy zgłaszane przez chorych to: bóle głowy, zaburzenia widzenia z obrzękiem tarczy nerwu wzrokowego, wymioty, objawy ogniskowego uszkodzenia o.u.n., zaburzenia poznawcze i napady drgawek. Przebieg jest najczęściej podostry, ostry w przypadku krwawienia do guza lub przewlekły;

- obrzęk naczyniopochodny polegający na zwiększeniu przepuszczalności naczyń – zakażenia, guzy, stany hiperosmolarności, zapalenie, zakrzepica zatok żylnych;

- obrzęk cytotoksyczny, który może być wywołany przez udar, uraz lub toksyny;

- obrzęk śródmiażdżowy polegający na zwiększeniu przepuszczalności naczyń w wodogłowiu.

Zespół wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego jest stanem zagrażającym życiu, może prowadzić do wgłobienia tkanki mózgowej, ucisku na ośrodki w pniu mózgu ważne do życia i w rezultacie do zgonu pacjenta. Lekiem z wyboru w leczeniu obrzęku naczyniopochodnego w przebiegu guzów o.u.n., zwłaszcza guzów przerzutowych, są kortykosteroidy. Mechanizm działania przeciwobrzękowego glikokortykoidów nie jest do końca poznany, ale wydaje się, że leki te przywracają czynność uszkodzonej bariery krew-mózg. Standardowo stosowanym lekiem jest deksametazon wykazujący względnie małą aktywność mineralokortykosteroidową. Kortykosteroidy są podstawowymi lekami u każdego pacjenta z objawami klinicznymi guza lub u chorych po radioterapii. Wyjątkiem są pacjenci z podejrzeniem chłoniaka, u których podanie kortykosteroidów przed biopsją może spowodować regresję guza i nieprawidłowy wynik biopsji. W przypadku objawów wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego standardowe dawki deksametazonu wynoszą 16–32 mg/dobę, niekiedy jest konieczne zastosowanie większych dawek, tj. do 100 mg/dobę. Dodatkowo stosuje się leki osmotyczne i diuretyki (furosemid). Roztwór 20% mannitolu usuwa wodę z obrzękniętych, ale także z prawidłowych ko-

mórek, zmniejsza wytwarzanie CSF oraz poprawia przepływ krwi w mózgu. Obecnie stosowane dawki to 0,25–1,0 g/kg masy ciała. Skuteczność jest podobna jak w przypadku podania dawek większych, przy czym mniejsze dawki nie powodują zaburzeń jonowych. Przedłużone podawanie mannitolu może prowadzić do dyselektrolitemii, co znosi korzystny wpływ leku, dlatego leczenie wymaga systematycznego oznaczania parametrów nerkowych i gospodarki wodno-elektrolitowej [4].

Zespół żyły głównej górnej

Dotyczy niewielkiego odsetka chorych na nowotwory. Może być pierwszym objawem nowotworu lub wystąpić w zaawansowanej fazie choroby. Mechanizm objawów jest związany z rozwojem zmian przerzutowych w obrębie śródpiersia i uciskiem na żyłę główną górną. Najczęściej jest wywołany przerzutami raka płuca, rzadziej raka piersi, nowotworów zarodkowych, grasiczaka; niekiedy przyczyny nie są związane z rozwojem choroby nowotworowej. Objawy zespołu żyły głównej górnej mogą być również związane z rozwojem skrzepiny w świetle naczyń [5]. Przy wystąpieniu zespołu żyły głównej górnej, jako pierwszego objawu choroby nowotworowej, należy dążyć do ustalenia rozpoznania histologicznego, które pozwala na zastosowanie odpowiedniej terapii.

Objawy (tab. 1):

- obrzęk górnej połowy ciała, zwłaszcza twarzy,
- rozwój krążenia obocznego, widocznego na skórze klatki piersiowej,
- duszność, kaszel, chrypka,
- objawy neurologiczne [6].

Diagnostyka: ustalenie objawów klinicznych (wywiad, badanie przedmiotowe) oraz wykonanie badań obrazowych: zdjęcie przeglądowe klatki piersiowej, tomografia komputerowa klatki piersiowej.

Leczenie obejmuje:

- glikokortykoidy (deksametazon w dawce 16–24 mg na dobę),

- diuretyki,

- leki przeciwkrzepliwe (najczęściej heparyna drobnocząsteczkowa),

- radioterapię (rak niedrobnokomórkowy płuca, przy braku rozpoznania histologicznego napromienianie śródpiersia ze wskazań życiowych),

- chemioterapię (nowotwory wrażliwe na cytostatyki: rak drobnokomórkowy płuca, choroba Hodgkina, chłoniaki nieziarnicze, nowotwory zarodkowe),

- zakładanie protez do naczyń,

- postępowanie objawowe (leczenie duszności i innych objawów, wsparcie psychosocjalne i duchowe) [6].

Tabela 1. Ocena stopnia nasilenia zespołu żyły głównej górnej wg [6]**Table 1.** The intensity of symptoms of superior vena cava syndrome [6]

Stopień	Stopień nasilenia	Częstość występowania (%)	Definicja
0	bezobjawowy	10	klinicznie bezobjawowy wyłącznie radiologiczne objawy zespołu żyły głównej górnej
1	niski	25	obrzęk regionu głowy i szyi, zasinienie
2	średni	50	obrzęk głowy i szyi z towarzyszącymi objawami (dysfagia, kaszel, łagodne lub umiarkowane zaburzenie ruchów głowy, szczęki lub powiek, zaburzenia widzenia)
3	ciężki	10	objawy obrzęku mózgu (bóle i zawroty głowy, zaburzenia widzenia) objawy obrzęku krtani zmniejszona rezerwa serca (omdlenie)
4	bardzo ciężki	5	znaczny obrzęk mózgu (splątanie, utrata świadomości) znaczny obrzęk krtani (stridor) znaczące zaburzenia hemodynamiczne (omdlenia samoistne, niedociśnienie tętnicze, niewydolność nerek)
5	zgon	1	zgon

Hiperkalcemia

Należy do częstych zaburzeń metabolicznych towarzyszących rozwojowi choroby nowotworowej (20%). Częstość występowania zwiększa się do 40% u chorych z rozpoznaniem szpiczaka mnogiego w lokalizacji kostnej. Najczęściej hiperkalcemia wiąże się z rozsiewem nowotworu i osteolizą w obrębie układu kostnego, może jednak również towarzyszyć chorym bez zmian w układzie kostnym z powodu produkcji przez nowotwór cytokin. Brak charakterystycznych objawów powoduje utrudnienie rozpoznania, dlatego często jest mylona z postępowaniem choroby nowotworowej [7].

Objawy:

- odwodnienie,
- nudności i wymioty,
- zaburzenia świadomości,
- objawy kardiologiczne (zaburzenia rytmu serca),
- zaburzenia czynności nerek.

Diagnostyka: ustalenie objawów klinicznych (wywiad, badanie przedmiotowe) oraz wykonanie badań laboratoryjnych – oznaczenie poziomu wapnia w surowicy krwi z uwzględnieniem poziomu wapnia zjonizowanego lub albumin.

Leczenie:

- nawodnienie 0,9% NaCl, z ewentualną diurezą wymuszoną (furosemid),
- bisfosfoniany drogą dożylną,
- u chorych z zaburzeniami czynności nerek denozumab lub kalcytonina [8],
- glikokortykoidy w przypadku nowotworów układu chłonnego i hematologicznych,
- monitorowanie diurezy, układu krążenia i czynności nerek, kontrola poziomu elektrolitów,

- rozważenie leczenia przyczynowego (chemioterapia),
- postępowanie objawowe (leczenie bólu i innych objawów) [9].

Hiponatremia

Hiponatremia to zaburzenie gospodarki wodno-elektrolitowej związane ze zmniejszeniem zawartości sodu poniżej 135 mEq/l. Hiponatremia może wynikać z zatrzymania w ustroju wody (płynów bezelektrolitowych) lub też zwiększonej utraty sodu, bez jednoczesnej utraty wody z organizmu.

Do typowych objawów hiponatremii zalicza się: zaburzenia koncentracji, zaburzenia poznawcze, osłabienie, zmęczenie, bóle głowy, nudności i wymioty. Przy narastającej hiponatremii występują mioklonie, drżenia o charakterze trzępotania i drżenia mięśniowe, napady padaczkowe, pobudzenie, śpiączka i może dojść do zgonu, gdy stężenie sodu będzie mniejsze niż 110 mEq/l.

U chorych na nowotwory do głównych przyczyn hiponatremii zalicza się:

- zespół nieadekwatnego wydzielania hormonu antydiuretycznego (*syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone hypersecretion* – SIADH) – występuje: w przebiegu drobnokomórkowego raka płuca, międzybłoniaka opłucnej, chłoniaków, nowotworów trzustki, pęcherza moczowego, moczowodu, prostaty, dwunastnicy; SIADH może być spowodowany stosowaniem niektórych leków: karbamazepiny, cytostatyków (alkaloidów Vinca, cyklofosfamid), tiazydów, trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych, chlorpropamidu, oksytocyny, inhibitorów monoaminooksydazy, opioidów i nikotyny [4],

- hipowolemię,
- utratę sodu drogą nerkową: diureza osmotyczna – podawanie mannitolu, pierwotne choroby nerek,
- utratę sodu drogą pozanerkową: w przewodzie pokarmowym – biegunka, wymioty, przeskórnienie – pocenie, wysięki – wodobrzusze,
- pochodzenie hiperosmotyczne – podanie mannitolu lub hiperglikemia,
- zespół mózgowej utraty sodu, który może wystąpić u chorych z pierwotnymi guzami o.u.n., rakowatością opon, krwawieniem podpajęczynówkowym i urazem głowy.

Leczenie jest uzależnione od przyczyny występowania zaburzeń oraz czasu zwiększania się hiponatremii. Chorzy z ciężką postacią hiponatremii wymagają intensywnego nadzoru. Początkowo podaje się wlew 3% roztworu NaCl w ilości 1–2 ml/kg masy ciała (niektórzy autorzy preferują 0,9% NaCl). W pierwszych 24 godzinach zwiększenie natremii nie powinno przekroczyć 8–10 mmol/l, a w ciągu 48 godzin nie więcej niż 20–25 mmol/l. Zbyt szybkie wyrównanie hiponatremii może spowodować wystąpienie centralnej mielinolizy mostu. W przypadku SIADH należy ograniczyć ilość podawanych płynów do około 500–800 ml na dobę, zastosować dietę ze zwiększoną zawartością sodu, niekiedy podać diuretyki pętlowe lub 3% roztwór NaCl. Bardzo ważne jest odróżnienie SIADH od zespołu mózgowej utraty sodu, gdyż leczenie stosowane w SIADH może nasilić zaburzenia wywoływane przez zespół mózgowej utraty sodu [10].

Złamania patologiczne kości długich

U chorych na nowotwory złamania występują zwykle przy rozsiewie raka piersi, gruczołu krokowego, płuca, nerki i tarczycy do układu kostnego. Najczęściej są umiejscowione w szyjce kości udowej i kości ramiennej. Rozpoznanie nie sprawia zwykle trudności i opiera się na objawach klinicznych potwierdzonych badaniem radiologicznym. W leczeniu należy dążyć do postępowania chirurgicznego, które daje największe szanse na skuteczne złagodzenie bólu i powrót funkcji kończyny – ważną rolę po zabiegu odgrywa rehabilitacja [11]. Leczenie zachowawcze daje gorsze wyniki, jest nakierowane na skuteczną analgezję i poprawę jakości życia chorych.

Objawy: ból okolicy złamania nasilający się podczas próby poruszania kończyną, obrzęk okolicy złamania, utrudnienie lub uniemożliwienie poruszania się (złamanie kości udowej).

Diagnostyka: ustalenie objawów klinicznych (wywiad, badanie przedmiotowe) oraz zdjęcie RTG.

Leczenie:

- unieruchomienie kończyny,
- leczenie bólu z uwzględnieniem bisfosfoniaków podawanych drogą dożylną,
- rozważenie interwencji chirurgicznej (zabieg zespoleń),
- rozważenie radioterapii bądź leczenia systemowego (chemicznego, hormonalnego).

Napad drgawek

U chorych na nowotwory napad drgawek najczęściej towarzyszy rozwojowi zmian przerzutowych bądź nowotworów pierwotnych mózgowia, rzadziej pojawia się z powodu przyczyn niezwiązanych z rozwojem nowotworu: metabolicznych, infekcji lub leków. Postępowanie w stanie ostrym polega na podaniu leków z grupy benzodwuzepin (diazepam, midazolam, klonazepam) najczęściej drogą dożylną, rzadziej drogą podskórną. Diazepam może być podany drogą doodbytniczą. Po ustąpieniu drgawek zwykle jest zalecane przewlekłe podawanie leków przeciwdrgawkowych. Obecnie lekami z wyboru są levetiracetam lub kwas walproinowy. Przy współistniejącym wzmożonym ciśnieniu śródczaszkowym stosuje się glikokortykoidy bądź leki osmotyczne i diuretyki [12].

Ostry stan majaczeniowy

Majaczenie jest ostrym stanem klinicznym będącym przejawem załamania się homeostazy organizmu koniecznej do zapewnienia prawidłowych funkcji o.u.n. [13]. Jest to zespół zaburzeń, któremu towarzyszą urojenia, omamy, zaburzenia snu, lęk i pobudzenie psychomotoryczne [14]. Częstość występowania u schyłku życia szacuje się na 40–85%, głównie u chorych w podeszłym wieku oraz nadużywających w przeszłości alkoholu i środków psychoaktywnych. Majaczenie może przybierać postać hiperaktywną (z dominacją lęku i pobudzenia) oraz hipoaktywną (dominuje obniżenie napedu psychoruchowego, senność, apatia). Forma hiperaktywna w ostrej fazie może mieć bardzo dramatyczny przebieg – powoduje znaczny niepokój opiekunów chorego i stan zagrożenia życia, dlatego należy jak najszybciej wdrożyć odpowiednie postępowanie. W pierwszej kolejności trzeba rozważyć możliwe przyczyny majaczenia, wśród których najczęściej wymienia się:

- niedotlenienie o.u.n.: niewydolność oddechowa, niedokrwistość, niewydolność serca, wzrost ciśnienia wewnątrzczaszkowego,
- infekcje – najczęściej układu moczowego i oddechowego,

- zaburzenia metaboliczne: niewydolność wątroby i nerek, hipoglikemia, hipoalbuminemia,
- zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej – najczęściej odwodnienie, hiperkalcemia,
- leki – głównie glikokortykosteroidy, opioidy, trójcycliczne leki przeciwdepresyjne (amitryptylina).

Należy ocenić stan chorego, określić etap choroby i szansę na usunięcie przyczyny majaczenia. Niekiedy jest możliwe podjęcie terapii przyczynowej, także w domu pacjenta (nawodnienie, antybiotykoterapia, leczenie hiperkalcemii, obrzęku mózgu, modyfikacja farmakoterapii). W opiece paliatywnej nierzadko występują stany nieodwracalne, wówczas majaczenie jest elementem okresu umierania i znacznym obciążeniem psychicznym opiekunów i personelu medycznego. Bez względu na etiologię i rokowanie należy niezwłocznie wdrożyć odpowiednie postępowanie objawowe.

Postępowanie nefarmakologiczne polega na zapewnieniu odpowiedniego oświetlenia pomieszczenia, usunięciu potencjalnie zagrażających przedmiotów, umieszczeniu w widocznym miejscu zegara i kalendarza. Należy uspokoić opiekunów i wytłumaczyć im przyczyny zachowania chorego; można przypominać pacjentowi swoje imiona oraz ostatnio minione wydarzenia.

W postępowaniu farmakologicznym lekiem pierwszego wyboru jest haloperidol (1–2 mg na dawkę – zmniejsza objawy psychotyczne) i midazolam (1–2 mg – wykazuje działanie przeciwlękowe). Leki są podawane zwykle drogą podskórną przez igłę „motylek”, rzadziej dożylnie, wyjątkowo domięśniowo. W razie potrzeby dawki wymienionych leków można podać ponownie. Przy przeciwwskazaniach lub znacznym ryzyku działań niepożądanych zamiast haloperidolu mogą być stosowane atypowe neuroleptyki: risperidon 1–4 mg na dobę lub olanzapina 5–20 mg na dobę, początkowo w najniższych dawkach. W przypadku współistniejącej choroby Parkinsona lekiem z wyboru jest kwetiapina, ponieważ wykazuje najmniejsze powinowactwo do receptora D2 spośród neuroleptyków atypowych i w rezultacie ryzyko nasilenia objawów choroby lub wywołania objawów parkinsonizmu polekowego jest najmniejsze. Lek jest najczęściej podawany w dawce 50–100 mg na dobę (u starszych osób dawka początkowa wynosi 25 mg). Powyższe leki można podawać łącznie z midazolamem lub lorazepamem (najczęściej w dawce 1–5 mg na dobę) [15]. U chorych w podeszłym wieku i wyniszczonych są zwykle stosowane mniejsze dawki. Jeżeli takie leczenie nie jest skuteczne, można zastosować lewomepromazynę w dawce 12,5–25 mg podskórnie lub dożylnie bądź klorazepat dwupotasowy 25 mg dożylnie.

Krwotok

Masywne krwawienia rzadko występują u chorych na nowotwory, częściej krwawienie wykazuje niewielkie lub umiarkowane nasilenie. Masywny krwotok powoduje zagrożenie życia i niejednokrotnie kończy się tragicznie. Źródła krwawienia są różne, w zależności od umiejscowienia nowotworu. Czynniki sprzyjającymi mogą być zaburzenia hematologiczne i przyjmowane leki (przeciwnkrzepliwce, niesteroidowe leki przeciwzapalne, salicylany).

Postępowanie terapeutyczne zależy od stanu ogólnego pacjenta i nasilenia krwawienia [16]. U chorych mających dobry stan ogólny i korzystniejsze rokowanie postępowanie powinno być bardziej intensywne: należy dążyć do szybkiego zahamowania krwotoku przez zastosowanie leczenia miejscowego (przymoczek z vagothylu, rozcieńczonej adrenaliny, kompres ze spongostanu, opatrunk z alginianu wapnia, okłady z lodu) i systemowego (leki hamujące fibrylizację i uszczelniające naczynia krwionośne), uzupełniać niedobory płynów i krwi (dożylnie podawanie płynów, preparatów krwiozastępczych i koncentratu krwinek czerwonych).

U chorych w fazie bardzo zaawansowanej choroby (okres umierania i agonii), przy braku szans na skuteczne zahamowanie krwawienia i poprawę stanu ogólnego pacjentów, postępowanie powinno być skierowane bardziej na zapewnienie skutecznego łagodzenia objawów. W takich sytuacjach jest zalecane rozważenie zastosowania paliatywnej sedacji, o ile jest to możliwe po dokładnym przedyskutowaniu z pacjentem i rodziną. Najczęściej w celu wywołania sedacji są stosowane małe dawki midazolamu drogą dożylną lub podskórną. Sedacja może mieć charakter ciągły lub przerywany, ważnym elementem postępowania jest dokładne monitorowanie parametrów życiowych chorych. Miejsce krwawienia należy obłożyć zielonymi chustami lub ciemnymi ręcznikami, aby uniknąć stresującego widoku krwi na białych materiałach. Należy pozostać przy chorym do końca trwania krwawienia lub do końca jego życia [17].

Napad bólu przebijającego

Zjawisko bólu przebijającego jest częste i dotyczy około połowy chorych leczonych z powodu bólu w przebiegu choroby nowotworowej. Cechą charakterystyczną jest znaczne natężenie i szybkie nasilenie się bólu, a także najczęściej ograniczony czas trwania epizodu bólowego (średnio ok. 30 minut). Ból może mieć charakter samoistny, bez znanej przyczyny, lub być wywołany aktywnością niezależną od woli pacjenta (np. napad kaszlu) bądź związaną z wykonywaniem aktywności zależnej od chorego,

np. poruszaniem się, a także wykonywaniem procedur higienicznych przez personel medyczny (zmiana opatrunków, toalety, pozycji ciała) [18].

Postępowanie polega na podaniu krótko działających preparatów opioidów w przypadku wystąpienia epizodu bólu samoistnego i niezależnego od woli pacjenta. W przypadku oczekiwanego epizodu bólu wywołanego aktywnością bądź czynnościami higienicznymi należy rozważyć podanie leków przeciwbólowych odpowiednio wcześniej przed rozpoczęciem danej aktywności lub wykonywaniem czynności pielęgnacyjnych. Tradycyjnie są stosowane krótko działające preparaty morfiny (tabletki, rzadziej roztwór wodny), oksykodonu (roztwór wodny), metadonu (syrop) drogą doustną, tabletki buprenorfiny drogą podjęzykową i morfina drogą podskórną lub dożylną.

Dostępne są preparaty fentanylu o szybkim początku działania przeciwbólowego podawane drogą dopoliczkową (tabletki, początek działania przeciwbólowego po ok. 10 minutach) i donosową (spray i spray z pektyną, początek działania przeciwbólowego po ok. 5–7 minutach). Wybór preparatu zależy od charakterystyki bólu przebiegającego; preparaty fentanylu o szybkim początku analgezji są preferowane u chorych z bólem spontanicznym i niezależnym od woli chorych, który szybko się nasila. Opioidy podawane drogą doustną (najczęściej preparaty morfiny i oksykodonu o natychmiastowym uwalnianiu) lub podskórną (najczęściej morfina i oksykodon) są stosowane u chorych z przewidywanym epizodem bólu związanym z określoną aktywnością chorych bądź czynnościami pielęgnacyjnymi.

Wybór preparatu jest również podyktowany indywidualną oceną bólu przebiegającego, ale bierze się także pod uwagę akceptację i preferencje chorych. Należy podkreślić, że preparaty donosowe i dopoliczkowe fentanylu wymagają każdorazowo procesu miareczkowania dawki, a także w przypadku zamiany jednego preparatu fentanylu na inny. Wynika to z trudnego do przewidzenia efektu analgetycznego i możliwych działań niepożądanych. Należy również podkreślić, że preparaty fentanylu mogą być stosowane u chorych leczonych przez co najmniej 7 dni, w dawce dobowej, co najmniej 60 mg morfiny podawanej drogą doustną lub ekwiwalentnej dawce morfiny podawanej innymi drogami lub innego silnego opioidu [19].

Napad duszności (paniki oddechowej)

Najczęściej jest związany z narastającym lękiem, który z kolei nasila duszność, a duszność

zwiększa lęk, co powoduje nasilenie duszności, tworząc tzw. błędne koło. Należy brać pod uwagę inne przyczyny nasilenia duszności związane z postępem nowotworu płuca, wystąpieniem kurczu oskrzeli, zatorowości płucnej, limfangiozy płucnej, zespołu żyły głównej górnej, ostrego stanu zapalnego dróg oddechowych i tkanki płucnej oraz inne przyczyny związane bezpośrednio lub pośrednio z rozwojem choroby podstawowej lub schorzeń współistniejących. Należy wówczas rozważyć odpowiednie postępowanie przyczynowe, adekwatne do powodu duszności.

Leczenie objawowe polega najczęściej na farmakoterapii. W celu zmniejszenia lęku jest zwykle podawany doraźnie midazolam w dawce 1–2 mg drogą dożylną, 2–5 mg drogą podskórną lub 3,75–7,5 mg drogą doustną. Alternatywnym lekiem może być lorazepam podawany drogą doustną lub podjęzykową w dawce 1–2,5 mg. Można także stosować dodatkową dawkę opioidu (najczęściej morfiny) drogą doustną, podskórną lub dożylną, rzadziej wziewną. Przy hipoksji można rozważyć również podanie niewielkiego przepływu (do 5 l/min) tlenu, choć kontrolowane badania kliniczne nie dają jednoznacznych podstaw do stosowania tlenoterapii u chorych na nowotwory. Część badań wskazuje również na skuteczność prostych metod postępowania nefarmakologicznego (otwarcie okna, włączenie wiatraczka, co powoduje ochłodzenie twarzy i wpływa na receptory nerwu trójdzielnego), które mogą wspomagać farmakoterapię lub być stosowane do czasu podania leków [20].

Podsumowanie

Stany nagłe są istotnym problemem w opiece paliatywnej, zwłaszcza z perspektywy cierpiącego chorego i rodziny. Ważne jest podjęcie szybkich działań doraźnych, które pozwolą na skuteczne złagodzenie objawów. Postępowanie przyczynowe powinno być wnikliwie rozważone, tj. w zależności od powodu wystąpienia objawu, inwazyjności postępowania i uciążliwości dla pacjentów. Wszystkie działania medyczne powinny być podejmowane na podstawie całościowej oceny klinicznej chorych, która uwzględnia: rokowanie, preferencje chorych, a także sytuację psychologiczną, społeczną i duchową pacjentów. W niektórych szczególnie trudnych do leczenia objawach (np. duszność), braku skuteczności leczenia przyczynowego i bardzo zaawansowanej fazie choroby należy rozważyć sedację paliatywną, która może okazać się jedyną metodą zmniejszającą cierpienie chorych.

Piśmiennictwo

- [1] Rowland L.P. [red.], Kwieciński H., Kamińska A.M. (redakcja wydania polskiego): *Neurologia Merritta*. Elsevier Urban&Partner, Wrocław 2005, 476–480, 484–486.
- [2] Maranzano E., Trippa F.: Spinal cord compression. [In:] *Radiation Oncology in Palliative Cancer Care*. Eds.: Lutz S., Chow E., Hoskin P. Wiley Blackwell, Oxford 2013, 257–269.
- [3] Makarewicz R., Żyromska A.: Zespół ucisku rdzenia kręgowego jako stan nagłego zagrożenia w onkologii. *Pol. Med. Paliat.* 2002, 1, 67–70.
- [4] Bradley W.G., Daroff R.B., Fenichel G.M., Jankovic J.: *Neurologia w praktyce klinicznej*. Wyd. Czelej, Lublin 2004, 1021–1022, 1307–1308, 1397–1398, 2002–2004, 2080–2088.
- [5] Wilson L., Detterbeck F., Yahalom J.: Superior vena cava syndrome with malignant causes. *N. Engl. J. Med.* 2007, 356, 1862–1869.
- [6] Kowalski D.M., Krzakowski M.: Zespół żyły głównej górnej. *Onkol. Dypl.* 2014, 11, 20–22.
- [7] Warner P., Uberoi R.: Superior vena cava stenting in the 21st century. *Postgrad. Med. J.* 2013, 89, 224–230.
- [8] Martin M., Bell R., Bourgeois H., Brufsky A., Diel I., Eniu A., Fallowfield L., Fujiwara Y., Jassem J., Paterson A.H., Ritchie D., Steger G.G., Stopeck A., Vogel C., Fan M., Jiang Q., Chung K., Dansey R., Braun A.: Bone-related complications and quality of life in advanced breast cancer: results from a randomized phase III trial of denosumab versus zoledronic acid. *Clin. Cancer Res.* 2012, 18, 4841–4849.
- [9] Leppert W.: Rola bifosfonianów w leczeniu chorych na nowotwory z rozsiewem do układu kostnego. *Med. Paliat. Prakt.* 2008, 2, 9–19.
- [10] Więcek A., Nieszporek T.: Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej. Red.: Myśliwiec M. *Wielka Interna Neurologia*, Medical Tribune Polska, Łódź 2009, 66–70.
- [11] Fakler J.K.M., Hase F., Böhme J., Josten C.: Safety aspects in surgical treatment of pathological fractures of the proximal femur – modular endoprosthetic replacement vs. intramedullary nailing. *Patient Saf. Surg.* 2013, 7, 37.
- [12] Kaal C.A., Niel C.G.J.H., Vecht C.J.: Therapeutic management of brain metastasis. *Lancet Neurol.* 2005, 4, 289–298.
- [13] Piotrowski T., Hryniewiecki T. (red.): *Stany nagłe*. Medical Tribune Polska 2014, 111–113.
- [14] Krajnik M., Łuczak J., Leppert W., Sopata M., Tomaszewska E., Głowacka A., Gorzelińska L., de Walden-Gałużko K., Pilarczyk M.: Postępowanie w wybranych objawach chorobowych. [W:] *Choroby wewnętrzne*. Red.: Szczeklik A. *Med. Prakt.* 2011, 2394–2396.
- [15] Bilikiewicz A.: *Organiczne zaburzenia psychiczne*. Psychiatria. Tom II. Psychiatria kliniczna. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2002, 108–110.
- [16] Pereira J., Pautex S.: Clinical management of bleeding complications. Eds.: Hanks G., Cherny N.I., Christakis N.A., Fallon M., Kaasa S., Portenoy R.K. *Oxford Textbook of Palliative Medicine*, Oxford University Press, Oxford 2010, 1093–1104.
- [17] Maltoni M., Scarpi E., Rosati M., Dorni 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, 30, 1378–1383.
- [18] McWilliams K., Fallon M.: Fast-acting fentanyl preparations and pain management. *QJM* 2013, 106, 887–890.
- [19] Leppert W.: Komentarz do pracy: Caraceni A., Davies A., Poulain P. i wsp. Postępowanie w przypadku bólu przebiegającego u chorych na nowotwory złośliwe. Stanowisko Międzynarodowej Grupy Ekspertów (2013 r.). *Med. Prakt. Onkol.* 2014, 4(45), 74–76.
- [20] Leppert W.: Leczenie objawów ze strony układu oddechowego u chorych na nowotwory. *Now. Lek.* 2011, 80, 32–46.

Adres do korespondencji:

Wojciech Leppert
Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu
Osiedle Rusa 25 A
61-245 Poznań
tel. i faks: 61 873 83 03
e-mail: wojciechleppert@wp.pl

Konflikt interesów: nie występuje

Praca wpłynęła do Redakcji: 11.12.2013 r.
Po recenzji: 20.05.2014 r.
Zaakceptowano do druku: 17.02.2015 r.

Received: 11.12.2013
Revised: 20.05.2014
Accepted: 17.02.2015