



PALLIATIIVSE RAVI JUHEND

I osa

SÜMPTOMAATILINE RAVI

Eesti ravijuhend

RJ-Z/44.1-2020

Ravijuhendi töörühma liikmed

Pille Sillaste (juht)	Anestesioloog, ülemarst, keskuse juhataja, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla palliatiivravi keskus
Jelena Leibur	Sisearst, juhataja, SA EELK Tallinna Diakooniahaigla
Mare Kolk	Anestesioloog-vanemarst, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla palliatiivravi keskus
Katrin Elmet	Anestesioloog, arst-õppejõud, SA Tartu Ülikooli Kliinikumi anestesioloogia ja intensiivravi kliinik
Kadri Suija	Dotsent ja vanemteadur, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut Perearst, OÜ Ülikooli Perearstikeskus
Vanda Kristjan	Perearst, Mähe Perearst OÜ
Mari Lõhmus	Onkoloog, kliiniku juhataja, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla taastus- ja palliatiivravi kliinik
Svetlana Gromova	Õde, SA Tartu Ülikooli Kliinikumi spordimeditsiini ja taastusravi kliinik
Liina Kivi	Terviseõde, OÜ Medendi, AS Fertilitas
Merike Värík	Patsientide esindaja, kogemusnõustaja, vaimse tervise õde, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Põhja-Eesti Väihaigete Ühendus MTÜ, Rinnavähk BCF MTÜ
Made Bambus	Peaspetsialist, esmatasandi teenuste osakond, Eesti Haigekassa

Ravijuhendi sekretariaadi liikmed

Kaire Pakkonen (juht)	Anestesioloog, SA Pärnu Haigla anestesioloogia, operatiiv- ja intensiivraviteenistus
Jana Lass	Kliiniline proviisor, SA Tartu Ülikooli Kliinikumi apteek
Marika Saar	Kliiniline proviisor, SA Tartu Ülikooli Kliinikumi apteek
Pille Kilgi	Anestesioloog, SA Pärnu Haigla anestesioloogia, operatiiv- ja intensiivraviteenistus
Ivi Normet	Peremeditsiini arst-resident
Anna Vesper	Ravijuhendite meetodikanõunik, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut

Ravijuhendi koostajate huvide deklaratsioonide koondandmed on kättesaadavad veebi-aadressil www.ravijuhend.ee.

Soovituslik viitamine: Palliatiivse ravi juhend (I osa). Sümptomaatiline ravi. RJ-Z/44.1-2020. Ravijuhendite Nõukoda. 2020

© Eesti Haigekassa 2020
Lastekodu 48, Tallinn 10144

www.ravijuhend.ee
info@haigekassa.ee

ISBN 978-9949-585-95-3
ISBN 978-9949-585-96-0 (pdf)

Ravijuhend on valminud „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu“ alusel.

Palliativse ravi juhend
I osa
Sümptomaatiline ravi

Eesti ravijuhend








RJ-Z/44.1-2020

Tõendatuse taseme määramine („Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamat“ 2017)

Millise kindluse annab tõendusmaterjal sekkumise mõju kohta?	Tõendatuse aste
Väga kindel, sest väga heal tasemel uuringud, mille ülesehitus vastab kliinilisele küsimusele, toetavad soovitusi.	Kõrge
Pigem kindel, sest enamik heal tasemel uuringuid toetab soovitusi, kuid on ka vastuolusid.	Mõõdukas
Ebakindel, sest uuringud ei ole sobiva metoodikaga, pole heal tasemel või tulemused on vastukäivad või kaudsed.	Madal
Kliinilise küsimuse ja soovitusiga seostuvad uuringud on halval tasemel või neid ei ole teostatud.	Väga madal

Soovituse tugevus ja tingmärk

<p>Tugev positiivne soovitus</p> 	<p>Tugeva soovituse andmisel on ravijuhendi koostajad kindlad, et soovituse järgimise oodatavad tulemused kaaluvad üles ebasoodsad mõjud. Soovitus võib olla sekkumise poolt või vastu. Nõrga soovituse andmisel arvavad töörühma liikmed, et selle täitmisest tulenevad oodatavad tulemused ületavad ebasoodsaid mõjusid, kuid nad ei ole selles kindlad.</p>
<p>Nõrk positiivne soovitus</p> 	<p>Ebakindlust võivad põhjustada:</p> <ul style="list-style-type: none"> - piisava kvaliteetse tõendusmaterjali puudumine; - vastuolulised hinnangud kasu ja kahju kohta; - ebakindlus või erinevused selles, kuidas üksikisikud tervisetulemeid väärtustavad;
<p>Nõrk negatiivne soovitus</p> 	<ul style="list-style-type: none"> - tervisekasu on vähene; - tervisekasu ei ole väärt pingutusi ja kulusid. <p>Hoolimata sellest, et täpne piir tugeva ja nõrga soovituse vahel puudub, suurendavad ühe või mitme eelmainitud teguriga seotud kahtlused soovituse nõrgenemise tõenäosust.</p>
<p>Tugev negatiivne soovitus</p> 	<p>Soovituse usaldusväarsuse huvides peab ravijuhendi töörühm kaaluma kõiki teadaolevaid tegureid ja põhjendama oma otsuste põhjuseid üksikasjalikult. Tugev soovitus antakse ainult siis, kui sekkumine või ravim vastab Eesti tervishoiusüsteemi suutlikkusele.</p>
<p>Praktiline soovitus</p> 	<p>Ravijuhend võib sisaldada suuniseid (praktilised soovitused), mis põhinevad ravijuhendi töörühma liikmete kliinilisel kogemusel ja ekspertarvamusel ning võivad olla praktikas abiks parima ravitulemuse saamisel.</p>

Sisukord

Lühendid	6
Mõisted	7
Sissejuhatus	8
Ravijuhendi soovitused	11
Ravijuhendi soovitused koos tõendusmaterjali ja arutelude lühikokkuvõtetega	15
Õhupuudus	15
Iiveldus ja oksendamine	21
Pahaloomuline soolesulgus	25
Kõhukinnisus	27
Kõhulahtisus	29
Luksumine	33
Sügelus	35
Kahheksia	38
Deliirium, ärevus, agiteeritus	42
Unehäired	46
Kurnatus	49
Ravijuhendi koostamine	52
Lisa 1. Ravijuhendis soovitatud ravimite koondtabel	55
Lisa 2. Õhupuuduse ravi algoritm	58
Lisa 3. Iivelduse, oksendamise ravi algoritm	61
Lisa 4. Pahaloomulise soolesulguse ravi algoritm	64
Lisa 5. Kõhukinnisuse ravi algoritm	66
Lisa 6. Kõhulahtisuse ravi algoritm	68
Lisa 7. Luksumise ravi algoritm	70
Lisa 8. Sügeluse ravi algoritm	72
Lisa 9. Kahheksia ravi algoritm	74
Lisa 10. Deliiriumi, ärevuse, agiteerituse ravi algoritm	76
Lisa 11. Unehäirete ravi algoritm	78
Lisa 12. Kurnatuse leevendamise algoritm	80
Kasutatud kirjandus	81

Lühendid

AGREE	Ravijuhendite hindamise töövahend (ingl <i>appraisal of guidelines research and evaluation instrument</i>)
BFI	Ingl <i>brief fatigue inventory</i>
CBD	Kannabidiool (ingl <i>cannabidiol</i>)
CINV	Keemiaravist tingitud iiveldus ja oksendamine (ingl <i>chemotherapy induced nausea and vomiting</i>)
ESMO	Euroopa Onkoterapia Ühing (ingl <i>European Society for Medical Oncology</i>)
FACIT-F	Elukvaliteedi hindamise skaala väsimuse hindamiseks (ingl <i>functional assessment of chronic illness therapy – fatigue</i>)
FiO ₂	Hapniku sisaldus sissehingatavas õhus (ingl <i>fraction of inspired oxygen</i>)
GERD	Gastroösofageaalne reflukshaigus (ingl <i>gastroesophageal reflux disease</i>)
IKR (ICP)	Intrakraniaalne rõhk (ingl <i>intracranial pressure</i>)
KKT	Kognitiiv-käitumisteraapia
KMI	Kehamassiindeks
KOK	Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus
MBO	Maliigne sooleobstruktsioon (ingl <i>malignant bowel obstruction</i>)
NET	Neuroendokriinne tuumor
NMES	Neuromuskulaarne elektriline närvistimulatsioon
OWSC	Hüperosmolaarne suukaudne vees lahustuv kontrastaine (ingl <i>oral water soluble contrast</i>)
PPI	Prootonpumba inhibiitor
QTc-intervall	Korrigeeritud QT aeg
RCT	Juhuslikustatud kontrollitud uuring (ingl <i>randomized controlled trial</i>)
THC	Tetrahüdrokannabinool (ingl <i>tetrahydrocannabinol</i>)
WHO	Maailma Terviseorganisatsioon (ingl <i>World Health Organisation</i>)
5-HT ₃ -antagonistid	5-hüdroksütrüptamiin-3-retseptorite antagonistid ehk setroonid

Mõisted

Deliirium	Ägeda alguse, lainelise kuluga ja orgaanilise põhjusega tserebraalne düsfunktsioon, millele on iseloomulik teadvus- ja /või kognitsioonihäire
Hüpokseemia	Madal hapniku osarõhk arteriaalses veres
Hüperkapnia	Kõrge süsihappegaasi (CO ₂) osarõhk arteriaalses veres
Interdistsiplinaarne koostöö	Erialadevaheline koostöö
Kahheksia	Sündroom, mida iseloomustab kehakaalu vähenemine, isukaotus, väsimus, lihas- ja rasvkoe vähenemine, süsteemne põletik, insuliinresistentsus ja funktsionaalse võimekuse vähenemine
Multimodaalne ravi	Vähemalt kahe toimemehhanismiga ravimi ja/või eri meetodite kombineerimine
Palliatiivne ravi	Palliatiivne ravi on interdistsiplinaarne terviklik aktiivne ravi, mis on suunatud elu ohustava ja elukvaliteeti halvendava tervisliku seisundiga patsientide ja nende lähedaste elukvaliteedi parandamisele elu lõpuni kogu haiguse vältel. Palliatiivse ravi eesmärk on aegsasti märgata, hinnata ja ravida haigusest ning selle ravist tingitud valu ja teisi kehalisi vaevusi, samuti leevendada psühhosotsiaalseid ja hingelisi kannatusi.
Pahaloomuline soolesulgus (ingl <i>malignant bowel obstruction</i>)	Mehaaniline või funktsionaalne takistus sooles, mistõttu on soole peristaltika ja seedetegevus häiritud
Setroonid	5-HT ₃ -retseptorite antagonistid, iiveldusevastased ravimid
Tasakaalustatud elektrolüütide lahus	Füsioloogilise pH ja naatriumi sisaldusega isotooniline infusioonilahus, mis sisaldab vereseerumile lähedases kontsentratsioonis kaaliumi, kaltsiumi ja teisi katioone ning bikarbonaati või sellele ekvivalentset aniooni (näiteks laktaati)
Ülevoolu kõhulahtisus (ingl <i>overflow diarrhoea</i>)	Pikemaagese kõhukinnisuse korral ei ole kõvade roojamasside tõttu defekatsioon võimalik, kuid toimub vedela soolesisu lekkimine ehk ülevool

Sissejuhatus

Ravijuhendi koostamise vajadus

Tänapäevaste palliatiivse ravi põhimõtete järgi peab olema patsientidele ja lähedastele tagatud palliatiivse ravi kättesaadavus ja järjepidevus alates haiguse diagnoosimisest igas ravietapis. Kõik patsiendid ei pruugi vajada palliatiivset ravi igas ravietapis samas mahus. Kaugelearenenud haiguse korral suureneb palliatiivse ravi osatähtsus patsiendi raviprotsessis vastavalt sellele, kui oluliseks muutub elukvaliteedi säilitamine ja parandamine (1). Patsiendiga tegeleb interdistsiplinaarne meeskond. Liikmete arv ja spetsialiseerumine sõltub patsiendi ja tema lähedaste vajadustest.

Palliatiivse ravi vajadus kasvab pidevalt nii pahaloomuliste kasvajate kui ka krooniliste mitteonkoloogiliste haigustega patsientide arvu suurenemisega elanikkonna vananemise tõttu (dementsus Alzheimeri tõvest ja teised dementsuse liigid, kaugelearenenud südame- ja veresoonekonna haigused, maksatsirroos, KOK, suhkurtõbi, HIV/AIDS, neerupuudulikkus, hulgiskleroos, Parkinsoni tõbi, reumatoidartriit, ravimiresistentne tuberkuloos, insult, traumajärgsed seisundid, sünnipatoloogiad jm).

Palliatiivse ravi põhimõtted:

- hõlmab haigusest ja ravist tingitud vaevuste ennetamist ja/või varast tuvastamist, hindamist ning leevendamist (näiteks valu, õhupuudus, väsimus, iiveldus, psühholoogiline stress, vaimsed kannatused ja sotsiaalsed probleemid), võimaluse korral peavad sekkumised olema tõendus põhised;
- aitab patsiendil kuni surmani võimalikult täisväärtuslikult elada, toetab lähedasi patsiendi raske haigusega toimetulekul ja leinaga pärast patsiendi surma;
- on rakendatav alates diagnoosimisest ja kogu haiguse vältel vastavalt haiguse arengust tingitud patsiendi vajadustele;
- osutatakse paralleelselt haigusspetsiifilise raviga;
- võib positiivselt mõjutada ravisoostumust ja haigusspetsiifilise ravi tulemust;
- ei kiirenda ega lükka edasi surma, vaid jaatab elu ja tunnistab surma loomuliku protsessina;
- tunnustab ja austab patsiendi tõekspidamisi, väärtusi, maailmavaadet ja religioosseid veendumusi;
- on rakendatav kõikidel tervishoiutasanditel;
- eeldab kõikidelt tervishoius töötavatel spetsialistidelt palliatiivse ravi koolituse läbimist;

- eeldab interdistsiplinaarse käsitluse võimalust: arstid, õed, psühholoogid, hingehoidjad, sotsiaaltöötajad, hooldustöötajad, kogemusnõustajad. Vajadusel peab olema võimalik kaasata logopeedid, tegevusterapeutid, füsioterapeutid, toitumisnõustajaid (kohandatud palliatiivse ravi definitsioon) (2).

Maailma Terviseorganisatsioon on uurinud palliatiivse ravi teenuse osutamist eri riikides. Selle alusel kuulub Eesti riikide rühma, mida iseloomustatakse järgmiselt: palliatiivse ravi arendamine on ebaühtlane ja pole hästi toetatud, rahastamine on sageli ebaühtlane, palliatiivse ravi ja hosiitteenuste osutamine on piiratud. Samas nenditakse dokumendis, et palliatiivse ravi teenuse arendamine ilma asjakohase strateegiata on riigis keeruline (3). Mitmetes arenenud riikides on palliatiivse ravi teenuste osutamine riiklikult reguleeritud ja on koostatud palliatiivse ravi juhendid või standardid.

Praegu puuduvad Eestis palliatiivse ravi arendamiseks riiklik strateegia, asjakohased palliatiivse ravi juhendid (sümptomite ravi, patsiendi ja lähedaste psühhosotsiaalsete ja vaimsete vajaduste märkamine, hindamine ja leevendamine, kommunikatsioon, palliatiivse ravi teenuse korraldus) ja süsteemsed koolitused. Samuti napib erialase ettevalmistusega tervishoiutöötajaid.

Käesoleva ravijuhendi eesmärk on ühtlustada tervishoiutöötajate teadmisi palliatiivse ravi patsientide sümptomaatilise ravist ja parandada ravijuhendi soovitude rakendamise kaudu patsientide ning lähedaste heaolu ja elukvaliteeti.

Ravijuhendi käsitlusala ja sihtrühm

Ravijuhend keskendub palliatiivsele ravile täiskasvanud patsientidel (alates 18. eluaastast), kellel on progresseeruv, elu ohustav ja elukvaliteeti halvendav haigus.

Ravijuhend on kasutamiseks arstidele, õdedele ja siduserialade spetsialistidele (psühholoogid, hingehoidjad, sotsiaaltöötajad, hooldustöötajad, logopeedid, füsioterapeudid, tegevusterapeudid, toitumisenõustajad), sotsiaalteenuse osutajad, omastehooldajad, kes puutuvad kokku palliatiivset käsitlust vajava patsiendi ja tema lähedastega.

Ravijuhendi esialgne käsitlusala kinnitati ravijuhendite nõukojas aprillis 2019. Ravijuhendi koostamise käigus selgus, et ravijuhendi teema on väga mahukas, ravijuhendi koostamine ühe tervikuna oleks veninud pikaks ning selle tulemusena oleks valminud mahukas ja keeruline ning ilmselt mitte kasutajasõbralik juhend. Seetõttu otsustas töörühm jaotada palliatiivse ravi juhendi kolmeks osaks. Esimeses osas käsitletakse palliatiivse ravi patsientidel sagedamini esinevate sümptomite leevendamise võimalusi: nii mittefarmakoloogilisi kui farmakoloogilisi meetodeid. Edaspidi koostatakse elulõpuravi ja palliatiivse ravi korraldust käsitlevad osad (sh palliatiivse ravi vajaduse hindamine).

Ravijuhendis ei käsitleta järgmisi teemasid:











- palliatiivne ravi lastel;
- palliatiivne keemia- ja kiiritusravi ning sellest tingitud kõrvaltoimed;
- haigusspetsiifiline ravi;
- valuravi.










Valuravi käsitlemine on käesolevast ravijuhendist välja jäetud teema mahukuse tõttu. Valuravi juhendi koostamisega plaanitakse alustada esimesel võimalusel pärast palliatiivse ravi juhendi valmimist. Samuti ei ole põhjalikult käsitletud toitumist ega toitumisravi palliatiivses ravis, teema vajab eraldi tõendusmaterjali analüüsi ja juhendit. Praegu koostab Tervise Arengu Instituut toitumisalast infomaterjali vähipatsientidele.










Ravijuhendit koostades on lähtutud kõikidest ajakohastest andmetest, mitte ainult ravimite kinnitatud näidustustest. Mitmeid käesolevas ravijuhendis soovitatud ravimeid on palliatiivses ravis alternatiivi puudumisel kasutatud väljaspool kinnitatud näidustust, misjuhul tuleb patsienti teavitada. Ravijuhendis soovitatud ravimite koondtabel on toodud **lisas 1**.









Ravijuhendi soovitusel lähtuvad tõenduspõhiste uuringute ja kliinilise praktika tulemustest, kuid ei asenda vajadust läheneda igale patsiendile tema seisundist ja eelistustest lähtudes.

Ravijuhendi soovitused

1		<p>Õhupuuduse leevendamiseks kasutage järgmisi mittefarmakoloogilisi sekkumisi: käsiventilaator, liikumisravi, asendravi, abivahendid, hingamisharjutused (vt õhupuuduse ravi algoritmi lisas 2).</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i></p>
2		<p>Õhupuudusega patsientide puhul kaaluge hapnikravi kasutamist, kui see parandab patsiendi enesetunnet.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
3		<p>Õhupuuduse ravis kasutage tugevaid opioide, eelistatult morfiini.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
4		<p>Kui õhupuuduse leevendamine morfiiniga ei ole 24–48 tunni jooksul efektiivseks osutunud, kaaluge glükokortikosteroidi lisamist.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
5		<p>Õhupuuduse leevendamiseks ärge kasutage esmavalikuna bensodisepiine.</p> <p><i>Tugev negatiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i></p>
6		<p>Kui õhupuudus ei leevendu opioidi kasutamisel ja sellega kaasneb häiriv ärevustunne, lisage raviskeemi bensodisepiinid.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
7		<p>Iivelduse ja oksendamise ravis kasutage mittefarmakoloogilisi sekkumisi (vt iivelduse ja oksendamise ravi algoritmi lisas 3).</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
8		<p>Iivelduse ja oksendamise ravis kaaluge infusioonravi tasakaalustatud elektrolüütide lahusega, kui see võib parandada patsiendi seisundit.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
9		<p>Iivelduse ja oksendamise ravis kasutage sõltuvalt põhjusest metoklopramiidi, haloperidooli, setroone, deksametasooni (vt iivelduse ja oksendamise ravi algoritmi lisas 3).</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
10		<p>Iivelduse ja oksendamise ravis pigem ärge kasutage kannabinoide, sest nende efektiivsus ja ohutus ei ole tõendatud.</p> <p><i>Nõrk negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>







11		<p>Kui pahaloomulise soolesulguse kirurgiline ravi ega stentimine ei ole põhjendatud või võimalik, rakendage valuravi, antiemeetilist ravi, kasutage HT-2-blokaatoreid või prootonpumba inhibiitoreid. Kui need ei ole efektiivsed, kasutage antisekretoorset ravi (oktreotiid, hüostsiin-butüülbromiid) (vt pahaloomulise soolesulguse ravi algoritmi lisas 4).</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
12		<p>Kõhukinnisuse leevendamiseks kasutage võimalusel mittefarmakoloogilisi sekkumisi (vt kõhukinnisuse ravi algoritmi lisas 5).</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
13		<p>Kõhukinnisuse ravis kasutage sooletegevust stimuleerivat või osmootset lahtistit, välja arvatud seedetrakti osalise või täieliku obstruktsiooni korral.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
14		<p>Kõhukinnisuse ravis eelistage ravi alustamist sooletegevust stimuleeriva lahtistiga.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
15		<p>Kui patsient võtab opioide ja eelnev kõhukinnisuse ravi ei olnud efektiivne, lisage raviskeemi perifeersed opioidantagonistid.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste</i></p>
16		<p>Kõhulahtisuse ravis pöörake tähelepanu rehüdratatsioonile, nahahooldusele ja toitumissoovituste järgimisele (vt kõhulahtisuse ravi algoritmi lisas 6).</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
17		<p>Kõhulahtisuse ravis kasutage loperamiidi.</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
18		<p>Kui kõhulahtisuse ravi loperamiidiga ei ole efektiivne, kaaluge oktreotiidi kasutamist.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i></p>
19		<p>Ravile allumatu pikaleveninud pideva kõhulahtisuse korral võite voodikeskse patsiendi puhul kaaluda roojakogujate või pärakukorkide kasutamist nahakahjustuste vältimiseks või raviks.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>

20		Perifeerse, tihti mao-sooletrakti ärritusest tingitud luksumise korral alustage ravi metoklopramiidi ja prootonpumba inhibiitoriga (vt luksumise ravi algoritmi lisas 7). <i>Praktiline soovitus</i>
21		Tsentraalse geneesiga luksumise korral kaaluge ravi baklofeeni ja/või gabapentiiniga. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
22		Kui eelnev luksumise ravi ei ole efektiivne, kaaluge haloperidooli, deksametasooni, nifedipiini või midasolaami kasutamist (vt luksumise ravi algoritmi lisas 7). <i>Praktiline soovitus</i>
23		Sügeluse korral alustage säästvast nahahooldusest ja naha niisutamisest (vt sügeluse ravi algoritmi lisas 8). <i>Praktiline soovitus</i>
24		Piirdunud sügeluse korral kasutage lokaalselt piiratud alal kuni 1% mentooli, kapsaitsiini, kortikosteroide või lokaalanesteetikume sisaldavaid toopilisi vahendeid. <i>Praktiline soovitus</i>
25		Sügeluse süsteemseks leevendamiseks kaaluge gabapentinoide, paroksetiini, sertraliini või mirtasapiini kasutamist. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
26		Kahheksia sümptomite ennetamiseks ja leevendamiseks soovitage olenevalt seisundist sobivat toitumist ja jõukohast kehalist aktiivsust (vt kahheksia ravi algoritmi lisas 9). <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
27		Kahheksia sümptomite leevendamiseks kaaluge deksametasooni, metoklopramiidi või mirtasapiini kasutamist. <i>Praktiline soovitus</i>
28		Kahheksia korral võite kehakaalu tõstmise eesmärgil kasutada megestrooli.* <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i> * Ravim ei ole ravijuhendi kinnitamise hetkel Eestis kättesaadav.

29		<p>Kahheksia sümptomite leevendamiseks ärge pigem kasutage toidulisandeid, vitamiine ega mineraalaineid, sest nende efektiivsus ei ole tõendatud.</p> <p><i>Nõrk negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
30		<p>Deliiriumi korral tegelege võimalike tekkepõhjustega ja jätkake deliiriumi leevendamist ennetavate mittefarmakoloogiliste sekkumistega (vt deliiriumi, ärevuse, agiteerituse ravi algoritmi lisas 10).</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
31		<p>Kui deliiriumit ei ole mittefarmakoloogiliste sekkumistega kontrolli alla saadud ja patsiendi valu on leevendatud, kaaluge antipsühhootikumide kasutamist.</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>
32		<p>Kui ärevust ja agiteeritust ei ole mittefarmakoloogiliste sekkumistega kontrolli alla saadud, võite sümptomite leevendamiseks kasutada bensodiasepiine ja haiglaravil olevate patsientide puhul kaaluda selektiivsete alfa-2-agonistide kasutamist (vt deliiriumi, ärevuse, agiteerituse ravi algoritmi lisas 10).</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
33		<p>Infusioonravi alustamise kohta deliiriumiga patsientide puhul tehke otsus juhupõhiselt, lähtudes patsiendi seisundist.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
34		<p>Unehäirete korral soovitage esmajärjekorras mittefarmakoloogilisi sekkumisi (vt unehäirete ravi algoritmi lisas 11).</p> <p><i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i></p>
35		<p>Kui mittefarmakoloogilised sekkumised ei ole unehäirete leevendamisel efektiivsed, kasutage tavapäraseid unehäirete raviks kasutatavaid ravimeid.</p> <p><i>Praktiline soovitus</i></p>
36		<p>Kurnatuse korral tegelege võimalike tekkepõhjustega ja leevendamiseks kaaluge mittefarmakoloogilisi sekkumisi: psühhosotsiaalne nõustamine ja jõukohane keheline aktiivsus (vt kurnatuse algoritmi lisas 12).</p> <p><i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i></p>

Ravijuhendi soovitused koos tõendusmaterjali ja arutelude lühikokkuvõtetega

Õhupuudus

1		Õhupuuduse leevendamiseks kasutage järgmisi mittefarmakoloogilisi sekkumisi: käsiventilaator, liikumisravi, asendravi, abivahendid, hingamisharjutused (vt õhupuuduse ravi algoritmi lisas 2). <i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
2		Õhupuudusega patsientide puhul kaaluge hapnikravi kasutamist, kui see parandab patsiendi enesetunnet. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
3		Õhupuuduse ravis kasutage tugevaid opioide, eelistatult morfiini. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
4		Kui õhupuuduse leevendamine morfiiniga ei ole 24–48 tunni jooksul efektiivseks osutunud, kaaluge glükokortikosteroidi lisamist. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
5		Õhupuuduse leevendamiseks ärge kasutage esmavalikuna bensodiasepiini. <i>Tugev negatiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
6		Kui õhupuudus ei leevendu opioidi kasutamisel ja sellega kaasneb häiriv ärevustunne, lisage raviskeemi bensodiasepiinid. <i>Praktiline soovitus</i>

Õhupuudus on levinud sümptom mitme progresseeruva seisundi puhul ja võib tekkida kogu haiguse vältel, kuid on enam väljendunud haiguse lõppstaadiumis. Kasvajaga patsientidel on õhupuuduse esinemissagedus hinnanguliselt 50–70%, kopsukasvaja korral kuni 90% (4), südamepuudulikkusega patsientidel kuni 60%, lõppstaadiumis kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (KOK) patsientidel 60–95%, amüotroofilise lateraalskleroosiga patsientidel kuni 100% (5). Õhupuudus mõjutab suurel määral nii patsiendi kui ka tema lähedaste elu: õhupuuduse tõttu langeb patsiendi jõudlus ja ta vajab abi igapäevategevustes. See omakorda viib elukvaliteedi languse ja sotsiaalse isolatsioonini. Peale selle kaasnevad õhupuudusega sageli psühholoogilised probleemid nagu hirm, ärevus, paanikahood, lootusetus ja depressioon. Samuti suurendab õhupuudus hospitaliseerimiste sagedust (4).

Õhupuuduse võib jagada kaheks:

- püsiv õhupuudus – patsient tunneb pidevalt hingamisraskust või ebamugavustunnet, tugevus võib päeva jooksul erineda;
- õhupuuduse hood – järsk õhupuuduse tugevnemine lühikese aja jooksul, ajaliselt piiratud (keskmiselt 10–30 minutit). Hood võivad esineda püsiva õhupuuduse foonil või ilma. Hooge võivad provotseerida füüsiline koormus, keskkonnamuutused, temperatuurimuutus, lõhnad, tolm jne, samuti psühholoogilised tegurid nagu ärevus, valu, hirm jne (6, 7).

Patsiendi esmasel hindamisel tuleb mõelda õhupuuduse võimalikele põhjustele: kas põhihaiguse (nt KOK) ravi on võimalik tõhustada ja/või sümptomi põhjust ravida (nt pleuraefusioon, aneemia) (vt õhupuuduse ravi algoritmi **lisas 2**).

Õhupuudustunne on alati subjektiivne. Selle tugevus ja olulisus patsiendile ei ole alati seotud objektiivselt mõõdetavate väärtustega, näiteks hapniku saturatsiooniga. Seetõttu tuleb ravi määramisel esmalt välja selgitada, kas õhupuudus häirib patsienti ja kas ta soovib ravi. Samuti tuleb hinnata, kui koormav võib ravi patsiendi jaoks olla ja kas oodatav kasu on suurem kui võimalik kahju või ebamugavus patsiendile (7).

Saturatsiooni hindamisel loetakse hüpokseemiaks SpO₂ taset vähem kui 88% KOK-i patsientidel ja vähem kui 90% muu haigusseisundiga patsientidel (8–10).

Haiguse progresseerudes ei ole põhjuslik ravi alati võimalik või piisav, sel juhul saavad patsiendid rohkem abi vaevuste leevendamisest (11). Õhupuuduse sümptomaatilises ravis on kasutusel nii mittefarmakoloogilised sekkumised kui ka farmakoloogilised meetodid.

Mittefarmakoloogilised sekkumised

Õhupuuduse leevendamisel annab sageli parima tulemuse mitme mittefarmakoloogilise sekkumise kombineerimine. Mittefarmakoloogilised sekkumised suurendavad patsiendi enesekontrollitunnet ja iseseisvust. Need parandavad elukvaliteeti ja on seetõttu õhupuuduse leevendamisel esimeseks valikuks või kasutusel paralleelselt farmakoloogilise raviga (12, 13). Maaailmas kasutatakse väga erineva sisuga hingamishäirete taastusravile ja patsiendiõpetusele suunatud programme. Mõnedest uuringutest on selgunud, et haiglas või taastusravikeskuses korraldatavad programmid on efektiivsemad ja annavad paremaid tulemusi kui kodus kasutatavad programmid (13, 14).

Kehaline aktiivsus

Mõõdukas aeroobne kehaline aktiivsus parandab hingamismahtu, lihasjäudlust ja vastupidavust, mis omakorda lükkavad edasi väsimuse teket ja õhupuudustunnet. Treeningu kestus on uuringutes erinev. Soovituslik treeningute kogukestus võiks olla kaks korda nädalas vähemalt kaheksa nädalat.

Leiti kaks süstemaatilist ülevaadet, kus hinnati aeroobse treeningu mõju kasvajaga patsientide õhupuudusele. Tulemused on vastukäivad: ühes süstemaatilises ülevaates leiti, et treeningprogrammi läbinutel esines õhupuudust võrreldes kontrollrühmaga oluliselt vähem, kuid teises süstemaatilises ülevaates rühmade vahel erinevusi ei leitud (15, 16). Elukvaliteet oli treeningprogrammi läbimisel parem nii kasvaja kui ka KOK-iga patsientidel (13, 16). Kõrvaltoimeid on uuringutes kirjeldatud minimaalselt, harva kaebasid patsiendid väsimust või lihasvalusid (15, 16).

Patsientide ja lähedaste õpetamine ning psühholoogiline nõustamine

Patsiendiõpetus on üks osa õhupuudusega patsientidele suunatud tegevustest. Erinevates palliatiivse ravi ravijuhendites soovitatakse seda kasutada esmase valikuna koos teiste mittefarmakoloogiliste sekkumistega (7, 10, 13, 14).

Neuromuskulaarne elektriline närvistimulatsioon (NMES)

NMES-i kasutamise kohta leiti kaks süstemaatilist ülevaadet. Tõendusmaterjal oli halva kvaliteediga, sest uuritavad ei vastanud täpselt käesoleva ravijuhendi siht-rühmale (enamik neist olid stabiilses seisundis KOK-i patsiendid). Uuringuid viidi läbi nii haiglas kui ka kodustes tingimustes. NMES ei vähendanud õhupuudustunnet, samuti ei paranenud uuritavate hinnangul nende elukvaliteet. Tõsiseid kõrvaltoimeid NMES-i kasutamisel ei esinenud (17).

Õhuvool

Kolmiknärvi 2. ja 3. haru innervatsioonipiirkonna näonaha, nina limaskestast või ülemiste hingamisteede retseptorite jahutamine õhuvooluga vähendab õhupuuduse tajumist hingamiskeskuses. Et tulemus oleks parem, on oluline patsientidele selgitada meetodi toimemehhanismi ja käsiventilaatori õiget asendit. Ventilaator peab asetsema näost 15–20 cm kaugusel ja õhuvool peab olema suunatud nina ja huulte piirkonda. Kasutamise kestuse kohta piiranguid ei ole. Patsiente peaks julgustama käsiventilaatorit kogu aeg käepärast hoidma (18).

Swani jt süstemaatilise ülevaate andmed on võetud uuringutest, kus võrreldi hapniku kasutamist platseeboga (ninasondiga õhuvool), ja uuringutest, kus õhuvoolu saamiseks kasutati käsi- või lauaventilaatoreid. Kolme uuringu (kaasatud eri haigustega patsiendid, 58% neist kasvajaga patsiendid) tulemuste kokkuvõtte põhjal vähendas ventilaatori kasutamine õhupuudustunnet olulisel määral (19). Uuringus, kus KOK-i ja kasvajaga patsientide seas võrreldi käsiventilaatori ja käevõru mõju õhupuudusele (survestab randmel olevat akupunkti, mis aitab leevendada õhupuudust), vähenes uuritavate rühmas õhupuudustunne. Uuritavate subjektiivsel hinnangul leevendas käsiventilaator õhupuudust üheksal patsiendil 24-st (19, 20).

Swani jt koostatud metaanalüüsis leiti, et ninasondiga manustatud ruumiõhk vähendas kasvajaga patsientide õhupuudustunnet. Peamiselt KOK-i patsientide seas tehtud üksikuuringute tulemuste põhjal vähendas ninasondi või maskiga manustatud ruumiõhk üldiselt õhupuudustunnet, kuid erinevus ei olnud kliiniliselt oluline (20–24). Üldjuhul on õhuvoolu kasutamine hästi talutav, eriti ventilaatori kasutamisel. Ninasondiga manustamisel võib esineda ninalimaskesta ärritust, verejookse ja ärevust (19).

Hapnikravi

Hapniku manustamine enne kehalist koormust või koormuse ajal suurendab hapniku osarõhku veres ja parandab aeroobset metabolismi. See omakorda vähendab lihasväsimust ja laktatsidoosi ning seeläbi ka õhupuudustunnet.

Hapniku kasutamise kohta leiti kolm süstemaatilist ülevaadet: KOK-i, intersitsiaalse kopsuhaiguse ja kasvajaga patsientidel (9, 25, 26). Uuringutesse olid kaasatud mittehüpokseemilised või mõõduka hüpokseemiaga patsiendid. Välja olid jäetud kopsuhaigusega patsiendid, kes raske hüpokseemia tõttu juba said hapnikravi. Hapnikku manustati maskiga (FiO₂ 24–75%) või ninasondiga 2–6 l/minutis. Hapniku manustamine vähendas kopsuhaigusega patsientidel kehalise koormuse ajal õhupuudustunnet. Tulemused olid statistiliselt olulised, kuid enamik uuringuid tehti laboratoorses tingimustes, mistõttu puudus kindlus tulemuste kliinilise olulisuse osas (25, 26). Kasvajaga patsientide õhupuudustunnet hapniku manustamine ei vähendanud (9).

Hapnikravi kõrvaltoimeid esines uuringutes vähe, raskeid kõrvaltoimeid ei esinenud. Ettevaatus on oluline, sest kodune hapnikravi võib põhjustada tulekahju, eriti ohustatud on suitsetavad patsiendid. KOK-i patsientidel võib hapnikravi ajal kujuneda hüperkapnia.

KOK-i hüpokseemiliste patsientidel kasutatakse lisahapniku manustamist põhihaiguse raviks. Teiste õhupuudusega patsientide puhul soovitatakse esmalt võimalusel hinnata lisahapniku efektiivsust kuni 72 tunni vältel ja lisada lisahapnik raviskeemi juhul, kui patsient tunneb hapniku manustamisest leevendust õhupuudustundele (10). Iseenesest ei ole hüpokseemia palliatiivse ravi patsientide puhul hapnikravi näidustuseks.

Opioide kasutamine

Opiodid vähendavad hingamiskeskuse tundlikkust hüpoksiale ja hüperkapniale, vähendades õhupuudustunnet (11, 18).

Süstemaatiliste ülevaadete ja üksikuuringute tulemuste põhjal vähendasid opioidid õhupuudustunnet, kuigi efekt ei olnud suur. Uuringutesse kaasatud patsientide arv oli üldiselt väike ja ravimite manustamise skeemid väga heterogeensed (üks annus vs. viiepäevane ravi) (11). Enamik uuringuid on tehtud kasvaja või KOK-iga patsientidel. Eri toimeainete efektiivsuses erinevusi välja tuua ei saa: opioide platseeboga võrreldes ei leitud erinevust õhupuuduse vähenemises (11).

Uuemates üksikuuringutes, mis ei olnud metaanalüüsidesse kaasatud, hinnati pihusti vormis või bukaalse fentanüüli toimet. Leiti, et bukaalse tabletina/pihustina vähendab fentanüül õhupuudustunnet, kuid tulemus ei ole kliiniliselt oluline (11).

Inhaleeritavate opioide toime on ebaselge, sest uuringute tulemused on erinevad. Enamik uuringuid on tehtud morfiiniga. Uuringutes, kus ravimit manustati pikema aja jooksul, vähendasid inhaleeritavad opioidid õhupuudust (27, 28). Kõrvaltoimeid esines rohkem opioide saanud uuritavatel: kõige sagedamini esines kõhukinnisust ja iiveldust või oksendamist. Tõsiseid kõrvaltoimeid ei esinenud (11, 29).

Tuginedes kliinilisele kogemusele, soovib ravijuhendi töörühm õhupuuduse sümptomaatilises ravis eelistatult kasutada morfiini, esmavalikuna suukaudselt manustatuna. Esialgse annuse määramisel tuleb uurida, kas patsient on varem opioidi saanud ja milline on patsiendi üldseisund (vt õhupuuduse ravi algoritmi **lisas 2**).

Glükokortikosteroidid

Glükokortikosteroidide täpne toimemehhanism õhupuuduse vähendamisel ei ole teada, kuid neid kasutatakse palliatiivses ravis laialdaselt, peamiselt kasvaja tingitud vaevuste ravis (valu, iiveldus, oksendamine, isutus, väsimus jne).

Leiti kaks uuringut, kus võrreldi glükokortikosteroidide platseeboga. Tulemuste põhjal vähendasid glükokortikosteroidid vähesel määral kasvajaga patsientide õhupuudustunnet. Elukvaliteedi hindamisel olid füüsilise heaolu skoorid märgatavalt paremad deksametasoonirühmas (30, 31). Uuringute põhjal oli glükokortikosteroidide manustamine hästi talutav, kuid arvestades väikest uuritavate arvu, ei saa lõplikke järeldusi teha.

Glükokortikosteroidide ravi efektiivsust tuleb hinnata 5–7 päeva järel. Kui patsient leevendust ei tunne, tuleb ravi lõpetada. Glükokortikosteroidide kasutamisel võib tekkida seeninfektsioon, seetõttu tuleb patsiente jälgida. Kasutusmugavust arvestades eelistatakse deksametasooni: seda manustatakse üks kord päevas hommikuti. Õhtune manustamine võib põhjustada ärevust ja uinumisraskusi.

Bensodiasepiinid





Ärevus, paanika ja emotsionaalne stress kutsuvad sageli õhupuudust esile või halvendavad seda, seega võiksid rahustava toimega ravimid olla õhupuuduse leevendamisel tõhusad.

Leiti üks süstemaatiline ülevaade, kus analüüsiti bensodiasepiinide toimet õhupuudusele ja sellega kaasnevale ärevusele kasvajaga patsientide ja KOK-i patsientide seas (32). Lisaks leidis üks juhuslikustatud kontrollitud uuring (RCT), kus lisaks kasvajaga patsientidele ja KOK-i patsientidele olid uuringusse kaasatud südamepuudulikkusega patsiendid (5% uuritavatest) (33). Uuringute tulemuste põhjal ei leitud, et bensodiasepiinid vähendasid õhupuudust kliiniliselt olulisel määral. Bensodiasepiinid põhjustavad võrreldes platseeboga rohkem kõrvaltoimeid (uimasus ja unisus), kuid võrreldes morfiiniga vähem kõrvaltoimeid (32). Mõnedes uuringutes oli teiseseks tulemusnäitajaks ka ärevus, kuid nende uuringute põhjal bensodiasepiinid ärevust ei vähendanud (32).

Palliatiivse ravi juhendites soovitatakse bensodiasepiine teise või kolmanda valikuna, kui mittefarmakoloogilised meetodid ja opioidid ei ole õhupuudust leevendanud (7, 10). Bensodiasepiinid aitavad patsiendil pigem ärevusega emotsionaalselt paremini toime tulla, mitte ei vähenda otseselt õhupuuduse tugevust. Sellega seletatakse ka uuringutes bensodiasepiinide vähest toimet õhupuudusele (18).

Õhupuuduse ravi algoritm on **lisas 2**.

Iiveldus ja oksendamine

7		Iivelduse ja oksendamise ravis kasutage mittefarmakoloogilisi sekkumisi (vt iivelduse ja oksendamise ravi algoritmi lisas 3). <i>Praktiline soovitus</i>
8		Iivelduse ja oksendamise ravis kaaluge infusioonravi tasakaalustatud elektrolüütide lahusega, kui see võib parandada patsiendi seisundit. <i>Praktiline soovitus</i>
9		Iivelduse ja oksendamise ravis kasutage sõltuvalt põhjusest metoklopramiidi, haloperidooli, setroone, deksametasooni (vt iivelduse ja oksendamise ravi algoritmi lisas 3). <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
10		Iivelduse ja oksendamise ravis pigem ärge kasutage kannabinoide, sest nende efektiivsus ja ohutus ei ole tõendatud. <i>Nõrk negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>

Iiveldust esineb palliatiivse ravi patsientidel sageli: esinemissagedus kasvajaga patsientidel on hinnanguliselt kuni 70%, AIDS-i patsientidel 43%, neerupuudulikkusega patsientidel kuni 30%, südamepuudulikkusega patsientidel 17% (34). Elu lõpus võib iivelduse ja oksendamise esinemissagedus suureneada. Spetsiaalsesse palliatiivse ravi programmi kaasatud patsientidest kaebas iiveldust esmasel kohtumisel 36%, 1–2 kuud enne surma 62% ja viimasel nädalal enne surma 71% (35, 36).

Iiveldus ja oksendamine on tihti seotud vähispetsiifilise raviga (keemia- ja kiiritusravi, kirurgiline ravi), kuid paljud kasvajaga patsiendid kogevad iiveldust ka muudel põhjustel. Iiveldus ja oksendamine põhjustavad psühholoogilist stressi ja neil on negatiivne mõju elukvaliteedile. Iivelduse ja oksendamise käsitlusel tuleks võimalusel ravida selle põhjust (vt iivelduse ja oksendamise ravi algoritmi **lisas 3**).

Mittefarmakoloogilised sekkumised

Mittefarmakoloogiliste sekkumiste kasutamise kohta iivelduse ja oksendamise ravis palliatiivse ravi patsientide seas ei leidunud tõenduspõhiseid uuringuid, kuid kaasatud ravijuhendites on toodud mitmed ekspertsoovitused, näiteks akupressuuri kasutamine, hüpnosis, kognitiiv-käitumisteraapia (KKT) ja ingveri tarbimine (37, 38) (vt iivelduse ja oksendamise ravi algoritmi **lisas 3**). Akupressuuril ei ole leitud kõrvaltoimeid, kuid töörihma hinnangul ei saa selle kasutamist Eesti kontekstis soovitada, sest ei ole teada, millised on praegu teenuse osutajate oskused ja tase.

Infusioonravi

Üks iivelduse ja oksendamise põhjuseid ja ka tagajärgi palliatiivse ravi patsientidel võib olla vedelikupuudus ja nendel patsientide vaevusi võib leevendada infusioonravi tasakaalustatud elektrolüütide lahusega. Infusioonravi kasutamine ei peaks kindlasti olema standardiks ja otsus tuleks teha juhupõhiselt patsiendi seisundist lähtuvalt.

Antiemetikumid

Metoklopramiid on laialdaselt kasutatud ja kliinilise kogemuse põhjal efektiivne ravim iivelduse ja oksendamise leevendamisel. Ei leitud uuringuid, kus oleks hinnatud antiemetikumide efekti iivelduse ja oksendamise ravis palliatiivse ravi patsientidel.

Cochrane'i süstemaatilises ülevaates (952 patsienti) võrreldi antiemetikumide (metoklopramiid, 5-HT-blokaatorid, droperidool, prokloorperasiin, prometatsiin) kasutamist erakorralise meditsiini osakonna patsientide seas. Leiti, et iivelduse intensiivsus vähenes oluliselt 30 minuti jooksul, olenemata sellest, kas patsient sai antiemetikumi või platseebot (39). Arvatavasti tulenes see nii iiveldust põhjustanud haigusseisundi ravist kui ka manustatud intravenoosest vedelikust (uuritavatele manustati intravenooselt 500–700 ml füsioloogilist lahust). Ühes samasse ülevaatesse kaasatud uuringus leiti, et droperidool oli iivelduse ravis oluliselt efektiivsem kui platseebo või metoklopramiid vs. prokloorperasiin. Teises uuringus leiti, et iiveldus vähenes prokloorperasiiniga oluliselt rohkem kui prometatsiiniga, kuid kliiniline olulisus jäi ebakindlaks. Tõsiseid kõrvaltoimeid ei kirjeldatud.

Haloperidool

Haloperidooli kasutatakse palliatiivses ravis mitmete sümptomite leevendamisel. Haloperidool blokeerib kesknärvisüsteemis *area postrema*-piirkonnas D2-retseptoreid, mis on olulised just ravimitest ja keemiaravist tingitud iivelduse korral (40, 41).

Haloperidooli efektiivsus iivelduse ja oksendamise ravis ei ole palliatiivse ravi patsientide puhul kindlalt tõendatud, sest teemakohaseid uuringuid ei ole tehtud (42). Haloperidooli kasutamist iivelduse ravis toetavad muude patsientide, näiteks operatsioonide või keemia- ja kiiritusravijärgse iiveldusega patsientide seas tehtud uuringute tulemused. Ravijuhendi koostamise ajal alles käimasoleva uuringu esmaste avalikustatud tulemuste põhjal leiti, et haloperidool oli iivelduse ravis efektiivne 65%-l kasvajaga uuritaval (43).

Glükokortikosteroidid

Kuigi glükokortikosteroide kasutatakse palliatiivses ravis sageli mittespetsiifiliste sümptomite, nagu valu, anoreksia, väsimuse, jõuetuse, seljaaju kompressiooni, intrakraniaalse rõhu (IKR) tõusu jm raviks, on vähe tõendust glükokortikosteroidide efektiivsusest iivelduse ja oksendamise leevendamisel (44).

Cochrane'i süstemaatilises ülevaates uuriti glükokortikosteroidide mõju iiveldusele ja oksendamisele võrreldes platseeboga. Leiti, et iiveldust esines mõnevõrra vähem glükokortikosteroidide saavate uuritavate rühmas, kuid tulemus ei olnud statistiliselt oluline (45). Kõrvaltoimete esinemissagedus oli madal ja mõlemas uuritavate rühmas sarnane. Uuritavate hinnang elukvaliteedile oli deksametasooni saanud uuritavate rühmas kõrgem kui platseeborühmas.

Olansapiin

Olansapiin on antipsühhootikum, mis on leidnud kasutust ka antiemeetikumina. Olansapiini efektiivsus ägeda iivelduse ja oksendamise vähendamisel ei ole kindel.

Cochrane'i süstemaatilises ülevaates hinnati olansapiini efektiivsust põhiliselt keemiaravist põhjustatud iivelduse leevendamisel. Leiti, et uuritavatel, kes said lisaks standardravile olansapiini, ei esinenud suurema tõenäosusega iiveldust. Alarühmade analüüsis ei leitud olulist vahet 5 mg ja 10 mg olansapiini annuse efektiivsuses ega kõrvaltoimete esinemissageduses. Olansapiin võib olla tõhus ravim pikaleveninud iivelduse ja oksendamise ravis (46).

Kannabinoidid

Prekliinilistes uuringutes on leitud, et endokannabinoidsüsteemil on iivelduse regulatsioonis oluline roll. Inhaleeritud või suukaudselt antud tetrahüdrokannabinool (THC) on mõnedes uuringutes leitud olevat efektiivne keemiaravist indutseeritud iivelduse vähendamisel (47).


Süstemaatilises ülevaates hinnati kannabinoidide toimet eri sümptomitele nii kasvajaga, HIV-iga kui ka Alzheimeri tõvega patsientidel. Kannabinoidide ja platseebo vahel ei leitud toime erinevust iivelduse ja oksendamise leevendamisel. Kaugelearenenud kasvajaga patsientide seas (n = 177) tehtud uuringu tulemuste põhjal suurenes iiveldus ja oksendamine THC:CBD-d saanud uuritavate rühmas, kuid mitte THC-d saanud uuritavate rühmas võrreldes platseeborühmaga (48). Raviga seotud kõrvaltoimeid esines 60%-l uuritavatest (n = 106), enamasti olid nendeks nõrk või mõõdukas somnolentsus, pearinglus ja iiveldus (49).

Keemiaravist tingitud iivelduse ja oksendamise puhul oli iivelduse esinemine ja oksendamiste arv kannabinoide saanud uuritavate rühmas võrreldes platseebot saanud uuritavatega väiksem (36% vs. 11,9%), kuid kannabinooidide kasutamist piiras sage kõrvaltoimete esinemine. Kõrvaltoimete tõttu katkestas kannabinoide saanud uuritavatest ravi rohkem patsiente kui platseeborühmas (50).

Töörühma arvamusel ei ole seni teostatud uuringute põhjal kannabinooidide kasutamise efektiivsus ja ohutus keemiaraviga mitte seotud iivelduse ja oksendamise ravis tõendatud.

Iivelduse ja oksendamise ravi algoritm on **lisas 3**.

Pahaloomuline soolesulgus

11		Kui pahaloomulise soolesulguse kirurgiline ravi ega stentimine ei ole põhjendatud või võimalik, rakendage valuravi, antiemeetilist ravi, kasutage HT-2-blokaatoreid või prootonpumba inhibiitoreid. Kui need ei ole efektiivsed, kasutage antisekretoorset ravi (oktreotiid, hüostsiin-butüülbromiid) (vt pahaloomulise soolesulguse ravi algoritmi lisas 4). <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
----	-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Pahaloomuline soolesulgus ehk maliigne sooleobstruktsioon (MBO) esineb kasvaja patsientide seas sageli ja põhjustab probleeme. Pahaloomuline soolesulgus esineb sagedamini peensooles (61% juhtudest), kuid võib esineda ka jämesoole obstruktsiooni (33%) ja samaaegset obstruktsiooni mõlemas soolekõrguses (20%) (51). Kõige sagedamini põhjustavad seisundit intraabdominaalsed tuumorid: muna-sarjavähk (20–50%), jämesoolevähk (10–28%), maovähk (6–19%), pankreasevähk (6–13%), põievähk (3%–10%) ja endomeetriumi pahaloomuline kasvaja (3–11%). Samuti on pahaloomulise soolesulguse esinemist kirjeldatud nii melanoomi kui ka rinnavähi korral (51).

Pahaloomulise soolesulguse korral on esmaseks ravimeetodiks kirurgiline ravi või soole stentimine, millele eelnevad uuringud (kompuutertomograafia) ja kirurgi konsultatsioon. Kirurgiline ravitaktika ei ole põhjendatud patsientidel, kel on halb haiguse prognoos (nt intraabdominaalse kartsinomatoosi, halva üldseisundi ja massiivse astsiidiga patsiendid) (41, 52). Pahaloomulise soolesulguse palliatiivse ravi põhiliseks eesmärgiks on oksendamiskordade vähendamine. Kasutatakse nii farmakoloogilisi kui ka mittefarmakoloogilisi sekkumisi.

Mittefarmakoloogiliste sekkumiste kohta palliatiivse ravi patsientidel uuringuid ei otsitud. Nasogastraalsondi asetamine on näidustatud ainult juhul, kui patsient oksendab rohkem kui kaks kuni kolm korda ööpäevas suure kogusega ja nasogastraalsond teda ei häiri (41).

Farmakoloogilised meetodid

Protonpumba inhibiitorid (PPI) ja ranitidiin vähendavad maomahla sekretsiooni ja seeläbi seedetrakti ülemise osa obstruktsiooni korral oksemasside mahtu ja oksendamise sagedust. Soole sekretsiooni vähendavatest ravimitest on pahaloomulise soolesulguse korral kasutusel somatostatiini analoogid (oktreotiid) ja antikolinergilised ained (hüostsiin-butüülbromiid või hüostsiin-hüdrobromiid). Somatostatiini analoogid vähendavad seedetrakti sekretsiooni kiiresti ja on alternatiiviks, kui hüostsiin-butüülbromiid ei sobi (ehk kõrge iileuse puhul) (52).

Hüostsiin-butüülbromiidi tuleks eelistada koolikaliste valude puhul (41).

Metaanalüüsis hinnati ranitidiini ja PPI-de mõju maomahla hulgale. Leiti, et ranitidiini kasutamine vähendas maomahla hulka keskmiselt enam kui PPI-d (53).

Retrospektiivses uuringus võrreldi kirurgilise ravi ja oktreotiidi kasutamise efekti pahaloomalise soolesulgusega munasarjavähiga patsientidel. Leiti, et kirurgilist ravi saanud uuritavatel olid suurem ellujäämisvõimalus (54). Uuringus, kus patsiendid said lisaks standardravile (deksametasoon, ranitidiin, antiemeetiline ravi, valuravi, hüdratatsioon) ka oktreotiidi või platseebot, ei leitud oksendamisvabade päevade osas statistilist erinevust uuritavate rühmade vahel ega uuritavate koguarvus, kes ei oksendanud (55).





Süsteemaatilises ülevaates võrreldi somatostatiini analooge hüostsiin-butüülbromiidiga ja platseeboga erinevate kasvajatega mitteopereeritava pahaloomalise soolesulgusega patsientidel (56). Uuringute kavand, mõõdetavad tulemusnäitajad ja hindamise aeg erinesid uuringute lõikes, mistõttu ei saanud metaanalüüsi teha. Kahe hea kvaliteediga uuringu tulemuste põhjal ei leitud oktreotiidi manustamisel statistiliselt olulist paremust platseebo ees. Oktreotiidirühma patsiendid vajasisid koolikalise valu tõttu lisaks üle kahe korra enam hüostsiini. Kahe teise mõõduka kvaliteediga uuringu tulemused näitasid kõrgema tõendatuse tasemega, et somatostatiinil ei ole platseebo ees eeliseid. Viie halva kvaliteediga uuringu tulemuste põhjal oli somatostatiini paremus võrreldes platseeboga madala tõendatusega.

Arvatakse, et hüperosmolaarne suukaudne vees lahustuv kontrastaine (OWSC) lahus tõmbab vedelikku sooleseinast soolevalendikku, soodustades potentsiaalselt obstruktsiooni lahenemist ja vähendades sooleseina turset. Samas ei ole OWSC soovitamiseks pahaloomalise soolesulguse ravis piisavalt tõendust (57).

On leitud, et ka ranitidiini kasutamisel on toime pahaloomalise soolesulguse ravis. Siiski otsustas tööühm, et võttes arvesse ranitidiini kohta teada olevat ohutusinformatsiooni, tuleks maosekretsiooni pärssimiseks eelistada PPI-d.

Pahaloomalise soolesulguse ravi algoritm on **lisas 4**.

Kõhukinnisus

12		Kõhukinnisuse leevendamiseks kasutage võimalusel mittefarmakoloogilisi sekkumisi (vt kõhukinnisuse ravi algoritmi lisas 5). <i>Praktiline soovitus</i>
13		Kõhukinnisuse ravis kasutage sooletegevust stimuleerivat või osmootset lahtistit, välja arvatud seedetrakti osalise või täieliku obstruktsiooni korral. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
14		Kõhukinnisuse ravis eelistage ravi alustamist sooletegevust stimuleeriva lahtistiga. <i>Praktiline soovitus</i>
15		Kui patsient võtab opioide ja eelnev kõhukinnisuse ravi ei olnud efektiivne, lisage raviskeemi perifeersed opioidantagonistid. <i>Tugev positiivne soovitus, kõrge tõendatuse aste</i>

Kõhukinnisus on palliatiivse ravi patsientidel sageli esinev vaevus, eri allikate andmetel esineb seda 18–90%-l patsientidest (58, 59). Valuraviks opioide saavatel patsientidel võib kõhukinnisust esineda 65–87%-l juhtudest (60). Palliatiivses ravis ei ole kasutusel ühtset kõhukinnisuse definitsiooni. Kõige sagedamini defineeritakse uuringutes kõhukinnisusena seisundit, kui kõht ei ole läbi käinud kolm või enam päeva või kui patsiendil esineb rektaalseid vaevusi (61).

Palliatiivse ravi patsientide kõhukinnisuse peamised põhjused on vähene kehaline aktiivsus, kiudainetevaene menüü, vähene tarvitatud vedeliku hulk, põhihaigusest põhjustatud mehaaniline-anatoomiline takistus, ravimid jms. Kõhukinnisusega kaasnevad füüsilised ja psühhosotsiaalsed probleemid, mis halvendavad paljuski inimese elukvaliteeti. Kõhukinnisusega võivad kaasneda kõhuvalu ja -puhitus, täiskõhutunne, gaasivalud, väsimus ja pärasoolevaevused (nt hemorroidid, rektaalprolaps, ragaadid) (61, 62).

Kõhukinnisuse raviks on kasutusel järgmised lahtistid:

- soolesisaldist pehmendavad ained (naatriumdokusaat);
- kontaktlahtistid ehk sooletegevust stimuleerivad ained (bisakodüül, naatriumpikosulfaat, riitsinusõli, sennaglükosiidid);
- soolesisaldise mahtu suurendavad lahtistid (ispaghula hemitselluloos);
- osmootse toimega ained (laktuloos, makrogool, laktitool);
- klistiiriks kasutatavad ained;
- perifeersed opioidantagonistid (naloksegool, metüülaltreksoonbromiid, naldemediin);
- teised kõhukinnisuse vastased ained (prukalopriid, glütserool, linaklotiid).

Mittefarmakoloogiliste sekkumiste kohta palliatiivse ravi patsientide kõhukinnisuse ravis uuringuid ei ostitud. Soovitused põhinevad kliinilisel kogemusel (vt kõhukinnisuse ravi algoritmi **lisas 5**).

Lahtistite kasutamise (välja arvatud perifeersete μ -opioidretseptorite antagonistide) kohta palliatiivse ravi patsientide kõhukinnisuse leevendamisel leiti vähe uuringuid. Juhuslikustatud uuringud ei näita erinevusi tavapraktikas kasutatavate lahtistite efektiivsuses (naatriumdokusaat, sennaglükosiidid, laktuloos), samas ei ole palliatiivse ravi patsientide seas uuritud näiteks glükooli ja rektaalselt manustatavate lahtistite kasutamist (61).





Opioidravi saavate patsientide konventsionaalsete kõhulahtistite ja μ -opioidretseptorite antagonistide vahel võrdlusuuringud puuduvad. Võrreldes platseboga vähendas metüülalntreksoon kasvajaga patsientidel ($n = 1619$) opioidravist tingitud kõhukinnisust efektiivsemalt (63, 64). Raskeid kõrvaltoimed seoses raviga ei täheldatud, muude kõrvaltoimete sagedus oli rühmade vahel sarnane, peamiselt esines kõhuvalu ja -puhitust (65–67). Naloksegooli kasutamisel leevenes kõhukinnisus 42%-l ravimit saanud uuritavatest ja 29%-l platseeborühma uuritavatest (63). Kõrvaltoimeid esines 58%-l ravimit saanud uuritavatest (kõik ravimid kokku) ja 53%-l platseeborühma uuritavatest. Sagedamini esines kõhulahtisust, kõhuvalu, iiveldust ja oksendamist (63).

Palliatiivse ravi patsientide kõhukinnisuse raviks tuleks eelistada sooletegevust stimuleeriva toimega lahtistit, sest kliinilise kogemuse põhjal taluvad patsiendid neid ravimeid paremini. Seoses paralüütilise või mehaanilise soolesulguse ohuga tuleb soolesisaldise mahtu suurendavaid lahtisteid kasutada ettevaatusega. Kui ravi ei anna efekti, tuleb vajaduse korral annuseid suurendada ja/või lisada teise rühma ravim.

Valuraviks opioide saavatel patsientidel tuleks esmavalikuna kasutada konventsionaalseid kõhulahtisteid (61, 64). Teiste riikide ja Euroopa Onkoteraapia Ühingu (ESMO) ravijuhendites soovitatakse opioidantagoniste kasutada peamiselt nende hinna ja sagedaste kõrvaltoimete tõttu teise valikuna. Siiski võib üle 80% patsientidest sümptomite leevendamiseks vajada metüülalntreksooni jt opioidantagoniste või erakorralist sooletühjendamist (62).

Kõhukinnisuse ravi algoritm on **lisas 5**.

Kõhulahtisus

16		Kõhulahtisuse ravis pöörake tähelepanu rehidratatsioonile, nahahooldusele ja toitumissoovituste järgimisele (vt kõhulahtisuse ravi algoritmi lisas 6). <i>Praktiline soovitus</i>
17		Kõhulahtisuse ravis kasutage loperamiidi. <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
18		Kui kõhulahtisuse ravi loperamiidiga ei ole efektiivne, kaaluge oktreotiidi kasutamist. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
19		Ravile allumatu pikaleveninud pideva kõhulahtisuse korral võite voodikeskse patsiendi puhul kaaluda roojakogujate või pärakukorkide kasutamist nahakahjustuste vältimiseks või raviks. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>

Kõhulahtisuse (vedel iste üle kolme korra 24 tunni jooksul) esinemise põhjused, esinemissagedus ja raskusaste varieeruvad palliatiivse ravi patsientide seas laialdaselt (68, 69). Kõhulahtisus on sage kõrvaltoime vähiravis: keemiaravi korral võib esineda kaasvalt kõhulahtisust 50–80%-l patsientidest. Samuti esineb kõhulahtisust sageli pärast kiiritusravi (kiirituseriit), kõhu- ja vaagnapiirkonna kirurgilist ravi või luuüdi transplantatsiooni. Üldiselt on palliatiivses ravis kõhulahtisuse esinemissagedus alla 10%, vanemaealistel patsientidel kuni 20% ja HIV-i/AIDS-i korral 90% (68, 69). Lisaks vähispetsiifilisele ravile põhjustavad palliatiivse ravi patsientidel kõhulahtisust haigusega kaasnev stress, toitumine või toidutalumus, kaasuvad haigused (diabeet, hüpertüreoos, põletikulised soolehaigused, HIV/AIDS, haavandiline koliit, sooleobstruktsiooni põhjustavad kasvajad); ravimid (antibiootikumid, kõhulahtistid, antatsiidid, hüpertooniaravimid, digoksiin, propranolool jne); eri etioloogiaga sooleinfektsioonid (*Clostridium difficile*, *Clostridium perfringens*, *Bacillus cereus*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Rotavirus*, *E. coli* jt).

Kõhulahtisuse ravi on võimaluse korral põhjuslik. Kaasvate infektsioonide korral on näidustatud antibakteriaalne ravi vastavalt riiklikele või haigla antibiootikumravi juhistele. Ravikäsitus on teistsugune neutropeenilise enterokoliidi, kiirituseriidi jm juhtudel. Peensooles sapphapete imendumishäiretest põhjustatud kõhulahtisuse ravis kasutatakse kolestüramiini ja kolesevelaami (68).

Mittefarmakoloogilised sekkumised

Mittefarmakoloogilistest sekkumistest kasutatakse peamiselt toitumise korrigeerimist, kindlasti on vajalik korralik nahahooldus soolesisu ja naha kokkupuute piirkonnas (68).

Rehüdratatsioon

Parenteraalse vedeliku asendusravi ehk rehüdratatsiooni kohta täiskasvanud palliatiivse ravi patsientidel on tehtud kuut uuringut (kolm RCT-d ja kolm prospektiivset uuringut) hõlmav süstemaatiline ülevaade. Kaasatud uuringud olid halva kvaliteediga, väikese uuritavate arvuga ning erinevate tulemusnäitajatega. Süstemaatilise ülevaate kokkuvõttes soovitasid autorid otsustada rehüdratatsiooni alustamise ja jätkamise sõltuvalt konkreetsest kliinilisest situatsioonist, sest uuringute tulemuste põhjal ei leitud olulist erinevust vedeliku asendusravi saanud ja mitte saanud patsientide elukvaliteedi ja -pikkuse vahel. Ühes uuringus leiti, et tüsistusi, näiteks pleuraefusiooni, perifeerseid turseid ja astsiiti, esines rohkem infusioonravi saanud patsientidel. Kindlasti tuleb raviotsuse tegemisel kaaluda selle eetilist konteksti (70).

Loperamiid ja oktreotiid

Kahes väikese patsientide arvuga uuringus (kokku 78 patsienti) võrreldi kiiritusravijärgse kõhulahtisuse ravis loperamiidi platseeboga. Leiti, et uuritavatel vähenesid iste sagedus ja rooja mass ning rahulolu raviga oli loperamiidi saanud uuritavate rühmas parem (71, 72). Loperamiidi ja oktreotiidi efektiivsust keemiaravist tingitud kõhulahtisuse ravis võrreldi kolmes halva kvaliteediga väikese uuritavate arvuga RCT-s. Nendest ühes uuringus (73) leiti, et võrreldes kontrollrühmaga lahenes kõhulahtisus oktreotiidi saanud uuritavatel sagedamini (19 vs. 3; n = 41). Teises uuringus paranesid oktreotiidi saanud patsiendid kõhulahtisusest täielikult oluliselt enam kui loperamiidi saanud uuritavad (83% vs. 31%, n = 40) (74). Samas uuringus hinnati ka aega remissiooni saavutamiseni ja leiti, et oktreotiid on oluliselt kiirema toimega kui loperamiid (3,4 päeva vs. 6,1 päeva; $p < 0,001$) (74). Leukeemiaga patsientide seas (n = 36) tehtud uuringus olid tulemused vastupidised: 92% loperamiidi saanud patsientidest sai kõhulahtisuse ravis hea tulemuse, oktreotiidi saanud patsientidest aga 56% (75).

Töörühma hinnangul on oktreotiidi kasutamise kohta kõhulahtisuse raviks palliatiivse ravi patsientidel tõendusmaterjali veel vähe, kuid ravimit peaks olema võimalik kasutada teise valikuna. Seda juhul, kui ravi loperamiidiga ei ole andnud 24 tunni jooksul efekti või ka teatud patsientidel, näiteks neuroendokriinest tuumorist (NET) tingitud kõhulahtisusega või raske üldseisundiga patsientidel. Oktreotiidil ei ole hetkel Eestis kõhulahtisuse sümptomaatilises ravis soodustust.

Kõhulahtisuse ravis kasutatava ratsekadotriili kohta on tõendusmaterjal piiratud. Ühes kohortuuringus hinnati 28-l uuritaval keemiaravist indutseeritud kõhulahtisuse ravis loperamiidi ja ratsekadotriili kombinatsiooni ning ratsekadotriili üksinda. Leiti, et 48 tunni jooksul said kõhulahtisusele enam leevendust kahe ravimi kombinatsiooni saanud patsiendid võrreldes ainult ratsekadotriili saanutega (90% vs. 36%) (76).

Töörühma hinnangul ei ole hetkel piisavalt tõendusmaterjali, et soovitada ratsekadotriili kasutamist palliatiivse ravi patsientidel.

Probiootikumid

Süsteemaatilisse ülevaatesse ja metaanalüüsi kaasati uuringud, mille uuritavateks olid kõhu- ja vaagnapiirkonna kiiritusravi järgse kõhulahtisusega patsiendid (n = 904). Probiootikume platseeboga võrreldes leiti, et probiootikume kasutanud patsientidel esines oluliselt vähem kõhulahtisust ja vajadus loperamiidi kasutamiseks oli väiksem (77).

Probiootikumide kasutamise osas ei ole ühtset seisukohta. Neid soovitatakse antibakteriaalsest ravist, põletikulistest soolehaigusest ja kiiritusravist tingitud kõhulahtisuse korral. Samas peavad immuunkomprimeeritud patsiendid olema probiootikumide kasutamisel ettevaatlikud, sest probiootikumide kasutamine võib neil sepsist põhjustada (77). Tsentraalveeni kateetritega patsientidel ei ole probiootikumide kasutamine lubatud (78).

Roojakogumise abivahendid

Roojakogumise abivahendite kasutamise eesmärk on lamatiste ja haavade kaitse kõhulahtisuse korral. Samuti kasutatakse neid selleks, et takistada rooja ümbritsevasse keskkonda sattumist.

Uuringud roojakogumise abivahendite kohta olid peamiselt tehtud intensiivravi patsientide seas. Üldiselt on abivahendi kasutamine olnud efektiivne ja suhteliselt ohutu. Tüsistusi esines sagedamini (soole perforatsioon, fistuli teke, seedetrakti verejooks), kui seadet kasutati kauem kui 17 päeva (79). Roojakogujate kasutamine soodustab juba olemasoleva nahakahjustuse paranemist. Lamatiste puhul selget




erinevust abivahendi kasutamise ja nahahoolduse ning lamatiste ennetamise meetmete vahel ei leitud. Uuringus, kus kasutati mõlemat koos, vähenes lamatiste esinemine üle 30% (80).

Eestis kasutatakse abivahendit Flexi-Seal ja pidamatuse korki. Roojakogumise abivahendeid on Eestis kasutatud intensiivraviosakondades, keskmine kasutusaeg on umbes 14 päeva. Tuhara- või alaseljapiirkonna lamatiste või suurte haavadega palliativse ravi lamava patsiendi puhul, kelle kõhulahtisust ei ole võimalik muul moel kontrolli alla saada, võiks abivahendi kasutamist igal juhul kaaluda. See aitaks hoida ära haavade ja haavandite saastumise.

Pikemaegse kõhukinnisuse korral ei ole kõvade roojamasside tõttu defekatsioon võimalik, kuid toimub vedela soolesisu lekkimine ehk ülevool. Sellisel juhul ei tohi loperamiidi ega teisi kõhulahtisuse vastaseid ravimeid kasutada.

Kõhulahtisuse ravi algoritm on **lisas 6**.

Luksumine

20		Perifeerse, tihti mao-sooletrakti ärritusest tingitud luksumise korral alustage ravi metoklopramiidi ja prootonpumba inhibiitoriga (vt luksumise ravi algoritmi lisas 7). <i>Praktiline soovitus</i>
21		Tsentraalse geneesiga luksumise korral kaaluge ravi baklofeeni ja/või gabapentiiniga. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
22		Kui eelnev luksumise ravi ei ole efektiivne, kaaluge haloperidooli, deksametasooni, nifedipiini või midasolaami kasutamist (vt luksumise ravi algoritmi lisas 7). <i>Praktiline soovitus</i>

Püsiv ja ravile allumatu luksumine on vastavalt rohkem kui 48 tundi kestev või enam kui üks kuu kestev luksumine (81). On leitud, et rohkem esineb luksumist lastel, meestel ja mitme haiguse koosinemisel (82). Enamasti möödub luksumine tundide jooksul iseeneslikult. Siiski kaebab 1–9% kaugelearenenud kasvajaga patsientidest püsiva või väljakannatamatu luksumise üle (83). Ühes uuringus leiti, et söögitoruvähi korral esines luksumist 27%-l uuritavatest (n = 99) (84). Walshi jt uuringus toodi välja, et 9% nende palliatiivse ravi programmi patsientidest kurtis luksumise üle (85). Need andmed näitavad, et püsiv ja ravile allumatu luksumine võiks esineda umbkaudu ühel kümnest palliatiivse ravi patsiendist. Luksumine on kannatusi põhjustav ja elukvaliteeti olulisel määral halvendav sümptom (86).

Luksumisel võib olla palju põhjuseid:

- sagedamini gastrointestinaalsed – maovenitus, sooleobstruktsioon, koletsüstiit, diafragma ärritus, gastroösofageaalne refluks, peptiline haavand, pankreatiit, tuumor;
- kesknärvisüsteemi ärritus – epilepsia, hulgiskleroos, Parkinsoni tõbi, insult, trauma, tuumor, psühholoogilised põhjused;
- kaela- ja peapiirkonna probleemid – struuma, põletikud piirkonnas, tuumor, kuulmekile ärritus;
- rindkere probleemid – aordi aneurüsm, infektsioonid, südamelihase infarkt, perikardiit, *n. phrenicuse* ärritus, tuumor;
- metaboolsed häired – hüperglükeemia, hüpo-adrenalism, hüpokapnia;
- alkohol;
- ravimid – bensodiasepiinid, kortikosteroidid, opioidid, dopamiini agonistid.

Luksumise leevendamisel on oluline võimaluse korral luksumise põhjus kõrvaldada. Kui luksumise peamiseks põhjuseks arvatakse olevat mao staas, on olulised toitumissoovitused (mitte juua gaseeritud jooke ning süüa väikseid koguseid ja sageli). Lühiaegse ja mööduva luksumise korral tuleks esmajärjekorras kasutada mittefarmakoloogilisi sekkumisi. Nende kohta uuringuid ei leidunud, kaasatud ravijuhendites toodud soovitused põhinevad valdkonna ekspertide kliinilisel kogemusel (38, 41).

Kui luksumise põhjus ei ole tuvastatav või lisauuringute tegemine ei ole patsiendi halva prognoosi tõttu asjakohane, tuleb proovida farmakoloogilisi meetodeid.

Enamik ravijuhendite soovitusi luksumise leevendamiseks põhinevad ekspert hinnangutel ja on koostatud juhtumikirjelduste alusel. Seni on luksumise ravi kohta uuringuid teostatud metoklopramiidi ja baklofeeniga. Luksumise raviks gabapentiini, pregabaliini, neuroleptikumide, midasolaami, haloperidooli, deksametasooni ja nifedipiini kasutamise ning mittefarmakoloogiliste sekkumiste kohta tehtud soovitused (akupunktuur jt) on koostatud peamiselt juhtumikirjelduste põhjal (87–89).

Süsteemaatilisse ülevaatesse kaasatud 15 artiklis kirjeldati 341 patsiendi püsiva või väljakannatamatu luksumise ravi. Baklofeeni ja metoklopramiidi kasutamist luksumise ravis toetasid väikese uuritavate arvuga RCT-de tulemused. Vaatlus-uuringute tulemused näitasid ka gabapentiini ja kloorpromasiini efektiivsust. Baklofeen ja gabapentiin näivad põhjustavat pikaajalise luksumise ravis vähem kõrvaltoimeid kui kloorpromasiin (89).




Samuti leiti ühes RCT-s, et insuldi ja kasvajaga patsientidel ($n = 34$) oli metoklopramiid luksumise leevendamisel subjektiivselt oluliselt efektiivsem kui platseebo, kuid luksumine lõppes vaid kahel uuritaval metoklopramiidirühmas ja mitte ühelgi uuritaval platseeborühmas (90).

Teises uuringus leiti, et baklofeen oli efektiivne luksumise all kannatavate insuldi-patsientide seas: luksumine lakkas 14 baklofeeni saanud patsiendil, platseeborühmas kahel. Kõik baklofeeni saanud uuritavad tundsid ravimist subjektiivselt leevendust võrreldes kaheksa platseeborühma uuritavaga, kes leevendust ei tundnud (91).

Haloperidooli, deksametasooni, PPI, nifedipiini ja midasolaami kasutamist on kirjeldatud ainult juhtumikirjeldustes. Ka kliinilise kogemuse põhjal on mõned patsiendid neist ravimitest abi saanud. Baklofeen on Eestis kättesaadav erialaselti taotlusega.

Luksumise ravi algoritm on **lisas 7**.

Sügelus

23		Sügeluse korral alustage säästvast nahahooldusest ja naha niisutamisest (vt sügeluse ravi algoritmi lisas 8). <i>Praktiline soovitus</i>
24		Piirdunud sügeluse korral kasutage lokaalselt piiratud alal kuni 1% mentooli, kapsaitsiini, kortikosteroidide või lokaalanesteetikume sisaldavaid toopilisi vahendeid. <i>Praktiline soovitus</i>
25		Sügeluse süsteemseks leevendamiseks kaaluge gabapentinoidide, paroksetiini, sertraliini või mirtasapiini kasutamist. <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>

Sügelus on ebameeldiv naha kihelustunne, mida proovitakse leevendada kratsimisega. Sügelus võib olla nii lokaalne kui ka generaliseerunud ning jaotatakse kestuse alusel ägedaks (kuni kuus nädalat) ja krooniliseks. Sügelus on patsienti häiriv ja tema elukvaliteeti halvendav sümptom (92).

Sügelus jaotatakse järgmiselt (92):

- kolestaatiline sügelus – kõige sagedam naha väljendus maksahaiguste, intrahepaatilise ja ekstrahepaatilise kolestaasi korral. On leitud, et kolestaatilist sügelust esineb kuni 70% primaarse biliaarse tsirroosiga patsientidel ja 15–31% hepatiidiga patsientidel (93);
- ureemiline sügelus – kroonilise neerupuudulikkuse ja dialüüsi patsientidel. Põhjuseks võivad olla näiteks kaltsiumi-fosfori metabolismi häired, rauapuudus, sekundaarne hüperparatüroidism, nevrakkude proliferatsioon nahas või endogeensed opioidid. Ureemilise sügeluse esinemissagedus hemodialüüsi patsientide seas on hinnanguliselt kuni 46%, eri populatsiooniuuringutes isegi kuni 90% (93, 94).
- sügelus hematoloogiliste haiguste korral – esineb näiteks rauapuudusaneemia, tõelise polütsiteemia, Hodgkini tõve ja leukeemia korral;
- neurogeenne sügelus – esineb neuroloogiliste haiguste puhul tihtipeale koos teiste sensoorsete aistingutega. Esineb nii lokaalset kui ka generaliseerunud sügelust. Põhjuseks võivad olla nii tsentraalse kui ka perifeerse närvisüsteemi haigused, näiteks neuropaatiad, hulgiskleroos, ajukasvajad ja ajuinfarkt;
- psühhogeenne sügelus – emotsionaalne pingeline, psühholoogiline trauma, ärevus, depressioon ja psühhosid intensiivistavad igat tüüpi sügelust. Täiskasvanutest esineb 10%-l generaliseeritud sügelust seoses psühholoogiliste põhjustega.

Sügelust võivad tekitada ka mõned ravimid (opioidid, anaboolsed steroidid, testosteroon, östrogeenid, progestiinid, kinidiin, klorokviin).

Mittefarmakoloogilised sekkumised

Sügeluse korral on oluline nahahooldus (mitte liiga sage pesemine, lõhnastatud ja ärritavate pesuainete vältimine), õhukuivuse vältimine ja naha niisutamine. Muude mittefarmakoloogiliste sekkumiste nagu psühholoogilise toetuse (sh käitumisteraapia, meditatsioon, akupunktuur, jooga) tõhususe kohta leidus vähe tõendus põhiseid andmeid.

Süstemaatilises ülevaates hinnati mittefarmakoloogiliste sekkumiste mõju ureemilise sügelusega patsientidele. Uuringusse kaasati seitse juhuslikustatud kontrollitud kliinilist uuringut, viies neist leiti, et sekkumisel on sügelust vähendav mõju (95). Uuringutes kasutati nelja tüüpi sekkumisi: nahahooldus (niisutavad kreemid), fototeraapia, akupunktuur ja termoteraapia. Niisutavatest ainetest oli sügelust leevendav toime võrreldes platseeboga beebiõlil, aaloet sisaldaval hüdrogeelil ja seritsiinil (siidiusside toodetud proteiin, milles on 18 aminohapet). Fototeraapia (UVB-spektriga 285–350 nm) vähendas sügelemist olulisel määral. Positiivne mõju sügelemisele oli ka akupunktuuril.

Farmakoloogilised meetodid

Ravimite kasutust on uuritud sügeluse tüübist lähtuvalt. Süstemaatilises ülevaates, kuhu kaasati 50 uuringut ja 1916 patsienti, võrreldi nelja eri põhjusega sügelusega patsientide rühmas 39 eri sekkumist (ravivõimalust) (96). Uuringud olid heterogeensed ja enamasti väikese uuritavate arvuga (96% uuringutes alla 40 uuritava). Eri põhjusega sügeluse puhul soovitati kasutada paroksetiini, kuigi tõendusmaterjal põhines vaid ühel uuringul. Tegemist oli prospektiivse topelt-pimedas juhuslikustatud mitmekeskuselise uuringuga (48 enamasti kasvajaga patsienti jaotati juhuslikustatult kas 20 mg paroksetiini või platseeborühma, mida seitsme päeva möödudes vahetati). Paroksetiin vähendas võrreldes platseeboga sügelust 0,78 punkti (skaalal 1–10) (97).

Ureemilise sügeluse puhul leiti enim uuringuid gabapentiini kasutamise kohta. Kahes topelt-pimedas RCT-s said patsiendid pärast hemodialüüsi gabapentiini kas 300 mg kolm korda nädalas või 400 mg kaks korda nädalas. Kontrollrühma uuritavad said platseebot. Mõlemas uuringus vähenes sügelus uuringurühmas statistiliselt olulisel määral (98, 99). Ureemilise sügeluse korral leiti mõningane positiivne toime olevat ka nalfurafiinil, naatriumkromoglükaadil (pigem suukaudne kui toopiline) ja toopilisel kapsaitsiinil. Uuriti ka montelukasti, talidomiidi ja erütropoetiini, kuid nende toime kohta ei saa uuringute väikese mahu ja eba- piisava kvaliteedi tõttu järeldusi teha (96).

Kaugelearenenud haigusega patsientidel (nii ureemiline kui kolestaatiline sügelus) võiks valikravimiks olla naltreksoon, kuid selle kasutust piirab nimetatud patsientide valuravi opioididega, mis võib suurte naltreksooniannuste kasutamisel olla toimeta või väheefektiivne (96).

Kolestaatilise sügeluse puhul võib leevenduseks olla rifampitsiin, kuid selle kasutust piiravad ravimi koos- ja kõrvaltoimed. Leiti, et ondansetronil on väga väike või olematu toime nii ureemilisele kui ka kolestaatilisele sügelusele. Uuriti ka kolestüramiini, talidomiidi, lidokaiini ja sertraliini, kuid nende toime kohta ei saanud uuringute väikese mahu ja ebapiisava kvaliteedi tõttu järeldusi teha (96).

2017. aastal ilmunud süstemaatilisse ülevaatesse ureemilise sügeluse kohta oli kaasatud 44 RCT-d, mis hõlmasid 39 sekkumist: gabapentiini, pregabaliini, nuumraku stabilisaatorite, fototeraapia, hemodialüüsi modifitseerimise ja muude süsteemsete ja lokaalsete ravimite kasutamist. Kõige enam leiti tõendusmaterjali gabapentiini efektiivsuse kohta, muude raviviiside puhul ei olnud limiteeritud tõendusmaterjali tõttu võimalik järeldusi teha (94).





Kroonilise sügelusega patsientide antidepressantide kasutamise süstemaatilise ülevaatesse kaasati 35 uuringut, mis hõlmasid ravimitest serotoniini tagasihaardeinhibiitoreid, tritsüklilisi antidepressante ja atüüpilisi antidepressante. Enamasti oli tegemist kohortuuringute ja juhtumikirjeldustega, vaid üksikud olid juhuslikustatud uuringud. Positiivne toime sügeluse leevendamisel oli paroksetiinil, sertraliinil, amitriptüliinil ja mirtasapiinil (100).

Sügeluse leevendamisel ei ole palliatiivse ravi patsientidel antihistamiinikumidest enamasti abi, sest enamik sügeluse tüüpidest (kolestaatiline, ureemiline, psühhogeenne) on vaid vähesel määral histamiin-vahendatud (101). Antihistamiinikume tuleks kasutada vaid juhul, kui patsiendil on anamneesis allergia.

Piirdunud sügeluse korral võib proovida lokaalseid vahendeid piiratud alal: kuni 1% mentooli, kapsaitsiini, lokaalanesteetikume sisaldavaid toopilisi vahendeid (lidokaiin 2,5% kreemi/geeli või lidokaiini ja prilokaiini sisaldavat kreemi (EMLA)). Toopilisi kortikosteroide saab kasutada põletikulise nahahaigusega kaasneva sügeluse korral. Lokaalanesteetikume ja kortikosteroide sisaldavaid vahendeid tohib kasutada ainult väikesel piirkonnal, muidu suureneb süsteemse imendumise risk.

Sügeluse ravi algoritm on **lisas 8**.

Kahheksia

26		Kahheksia sümptomite ennetamiseks ja leevendamiseks soovitage olenevalt seisundist sobivat toitumist ja jõukohast kehalist aktiivsust (vt kahheksia ravi algoritmi lisas 9). <i>Tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i>
27		Kahheksia sümptomite leevendamiseks kaaluge deksametasooni, metoklopramiidi või mirtasapiini kasutamist. <i>Praktiline soovitus</i>
28		Kahheksia korral võite kehakaalu tõstmise eesmärgil kasutada megestrooli.* <i>Nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste</i> * Ravim ei ole ravijuhendi kinnitamise hetkel Eestis kättesaadav.
29		Kahheksia sümptomite leevendamiseks ärge pigem kasutage toidulisandeid, vitamiine ega mineraalaineid, sest nende efektiivsus ei ole tõendatud. <i>Nõrk negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>

Vähikahheksia on multifaktoriline sündroom, mida iseloomustab kestav lihaskoe vähenemine (rasvkoe vähenemisega või ilma), põhjustades süvenevat funktsionaalse võimekuse vähenemist, mis ei ole konventsionaalse toitmisraviga täielikult tagasipööratav. Patofüsioloogiliselt on tegemist valgu ja energia negatiivse tasakaaluga, mis tuleneb vähenenud toitumise ja ebanormaalse metabolismi muutuvast koosinemisest (1).

Kahheksia ehk kurtumus on põhihaigusest (peamiselt kroonilisest põletikulisest seisundist) tingitud kehakoostise ja funktsioonide halvenemine, mis mõjutab patsiendi elukvaliteeti. Kurtumuse ärahoidmiseks, diagnoosimiseks ja süvenemise vältimiseks tuleb diagnoosida ja tegeleda kehakoostist ja funktsioone halvendavate muudetavate kaasuvate probleemidega nagu düsfaagia (neelamishäire) ja alatoitumus. Meetoditeks on suukaudse söömise toetamine, menüü tekstuuride modifitseerimine, suukaudsete täisväärtuslike toitmisravipreparaatide kasutamine, enteraalne ja parenteraalne toitmine. Alatoitumuse ja düsfaagia käsitlemise soovitusel ja sekkumisvajaduse ulatus palliatiivses ravis sõltub haiguse spetsiifikast ja patsiendi eripäradest ning vajab eraldi ravijuhendit. Toitmisravi korralduse kohta Eestis ja maailmas olemasolevate ravijuhendite kohta saab lisainformatsiooni Eesti Kliinilise Toitumise Seltsi kodulehelt.

Kehakaalu kaotust kirjeldatakse rohkem kui 5% kehakaalu vähenemisena viimase kuue kuu jooksul või rohkem kui 2% vähenemisena neil, kelle puhul on juba varasemalt teada alanenud kehamassiindeks ($KMI < 20 \text{ kg/m}^2$) või lihassmassi kadu (sarkopeenia) (102). Kahheksiati on enim kirjeldatud pahaloomuliste kasvujaga patsientidel, kuid seda võib esineda ka südamepuudulikkuse, kroonilise neerupuudulikkuse, KOK-i, tsüstilise fibroosi, reumatoidartriidi ja Alzheimeri tõvega ning muude kroonilise haigusega patsientidel. Esinemissageduseks hinnatakse 5–15% kroonilise südamepuudulikkuse ja KOK-i patsientidel ning kuni 60–80% kaugelarenenud vähiga patsientidel (103).

Kahheksiati kui patofüsioloogilist protsessi ei saa ravida, mõjutada saab üksikuid mehhanisme: isutust, kiiret täiskõhutunnet, depressiooni, iiveldust. Kahheksiati ravi eesmärkideks on kehakaalu tõus, isu paranemine, enesetunde paranemine ja funktsionaalse võimekuse suurenemine.

Mittefarmakoloogilised sekkumised

Mittefarmakoloogilistest sekkumistest on tähelepanu pööratud toitumisele, tähtis on ka kehaline aktiivsus.

Cochrane'i süstemaatilises ülevaates kehalise aktiivsuse toime kohta kahheksiaga vähipatsientidel ei leidnud autorid ühtegi valikukriteeriumitele vastavat uuringut harjutuste mõju kohta. Autorid tõid välja, et kuigi leidub infot kehaliste harjutuste positiivsest mõjust, ei ole siiski piisavat tõendusmaterjali vähipatsientide kahheksiati ravi harjutuste ohutuse ja efektiivsuse kohta (104).

Mitmed autorid rõhutavad multimodaalse lähenemise olulisust, mis hõlmaks nii kehalist aktiivsust (harjutusi) kui ka toitumist. 2017. aastal avaldati II faasi sobivusuuring (eeluuring), et võrrelda multimodaalset lähenemist (füüsilised harjutused, toidulisandid (omega-3-rasvhapped), toitumisalane nõustamine ja mittesteroidne põletikuvastane ravi (tselekoksiib)) tavapärase sekkumisega kahheksiaga vähipatsientide seas, kes said keemiaravi. Eeluuringu eesmärk oli selgitada välja uuringu disaini sobivus ja patsientide soostumus uuringusekkumistega. Soostumus oli tselekoksiibi saanud patsientidel 76% (19/25), 60% (15/25) harjutuste ja 48% (12/25) toidulisandite kasutamisel. Osalejatel hinnati teise tulemusnäitajana ka kehakaalu, lihassmassi, kehalist aktiivsust ja toitumisstaatus. Kehakaalu tõusu puhul esines positiivne tendents. Pärast eeluuringut alustati III faasi uuringut, mis alles käib. III faasi uuringu eesmärgiks oli välja selgitada, kas sekkumine ennetab või vähendab kaalukadu ja lihaskoekadu ning säilitab lihaskõuet ja füüsilist võimekust (105).

Farmakoloogilised meetodid

Kahheksia farmakoloogilise ravi võimalused on piiratud. Kahheksia ravimeetodite uuringud on madala tõendus põhisusega ja tehtud põhiliselt kasvajaga patsientide seas. Uuritavate arv on enamasti väike ja uuringud halva kvaliteediga.

Glükokortikosteroidid

Mitmes allikas on viidatud ka glükokortikosteroididele ja kliinilises praktikas on neid sageli kasutatud. Täpsema analüüsi nende tõendus põhisuse kohta kahheksia ravis teeb keeruliseks asjaolu, et glükokortikosteroidide kasutatakse palliatiivses ravis mitmel eesmärgil (peale kahheksia ja anoreksia veel nt iivelduse, aju metastaaside ja üldise halva enesetunde puhul). Uuringud glükokortikosteroidide kasutamise kohta kahheksia korral pärinevad põhiliselt 80-ndatest. Paulsen *et al.* uurisid halva kvaliteediga uuringus metüülprednisolooni analgeetilist mõju ja sellele tõestust ei leidnud. Samas uuringus leiti aga metüülprednisolooni positiivne mõju isule (106).

Klinitsistide hinnang nende ravimite toimivusele on pigem hea. 2000. aastal Rootsi arstide seas tehtud küsitluses hindas 83% glükokortikosteroidide määranud arstidest ravimite toimet vähemalt 50% ravimit saanud patsientidel heaks. 2004. aastal küsitleti Rootsi arste glükokortikosteroidide kasutamise kohta palliatiivse ravi patsientide puhul. Selgus, et 37%-l patsientidest kasutati glükokortikosteroidide isu parandamiseks ja arstid hindasid ravimi toimet väga heaks 46%-l patsientidest (107).

Mirtasapiin

Mirtasapiin võib parandada isu, suurendada kehakaalu vähist tingitud anoreksia korral ning on hästi talutav. Senised uuringute tulemused on siiski piiratud (108). Mirtasapiini kasutamise kohta kahheksia ravis tehtud avatud uuringus (vähiga seotud kahheksia) leiti, et umbes veerand uuritavatest võttis kehakaalus juurde (uuritavate arv oli väike, $n = 17$) (109). Kaudne tulemus mirtasapiini võimalikust positiivsest mõjust kahheksia leevendamisel leiti ka kaugelearenenud vähiga patsientide seas tehtud avatud läbilõikeuuringus. 20 patsiendil uuriti mirtasapiini (15 mg vs. 30 mg) mõju valule ja muudele häirivatele sümptomitele. Leiti, et mirtasapiini kasutamisel vähenes depressioon (Zungi skaala alusel), paranes funktsionaalne staatus ja esines positiivne trend muude sümptomite puhul (kehakaalu tõus, isu paranemine, valu, iivelduse, unetuse ja ärevuse vähenemine) (110).

Metoklopramiid

Metoklopramiidi on soovitatud kasutada ühes kaasatud ravijuhendis sekundaarsete anoreksia põhjuste korral nagu varajane täiskõhutunne, iiveldus või oksendamine ja mao staas. Metoklopramiidil ei ole isu stimuleerivat toimet (108). Läbilõikeuuringus võrreldi kasvajaga seotud düspepsiaga patsientide seas pikatoimelist metoklopramiidi platseeboga. Iiveldust, anoreksiat, oksendamist ja öökimist, puhitust ja uimasust hinnati 100 mm VAS-skaalal. Kõik skoorid (v.a isu) paranesid metoklopramiidi ravi ajal, kuid statistiliselt oluline erinevus leiti vaid iivelduse puhul. Kõrvaltoimete sagedus ja raskus ei erinenud oluliselt, kuid unisus, pearinglus ja unehäired esinesid sagedamini platseeborühma uuritavatel. Ühelgi juhul ei olnud vaja metoklopramiidi kasutamist toksilisuse tõttu katkestada (111).

Megestroolatsetaat

Megestroolatsetaadi kasutuse kohta anti Cochrane'i ülevaate kokkuvõttes järgmine hinnang: ravim suurendab mingil määral küll kehakaalu ja parandab isu, kuid see pole tõenäoliselt kliiniliselt oluline (112). Ei leidunud tõendusmaterjali, et megestroolatsetaadi kasutamine parandaks patsientide elukvaliteeti. Ravim ei ole Eestis registreeritud.

Anamoreliin

Anamoreliini kasutamisest leidis tõendusmaterjali ainult vähipatsientide osas. Anamoreliini positiivset toimet (kehamassi ja rasvavaba kehamassi suuremine, isutõus ja elukvaliteedi paranemine) on näidatud nii II kui ka III faasi uuringutes (113, 114). Ravim pole Euroopas registreeritud. 2017. aastal lükkas EMA taotluse tagasi vähese positiivse efekti ja puudulike ohutuse andmete tõttu.





Vitamiinid, mineraalained, toidulisandid

Vitamiinide, mineraalainete ja toidulisandite (näiteks aminohapped, oomega-3-rasvhapped, kreatiin jne) toime kohta tõenduspõhiseid uuringuid ei leidunud.

Tõenduspõhine efekt kehakaalu tõstmisele kahheksia korral on leitud vaid ühel ravimil, megestroolil, mis ei ole Eestis kättesaadav. Töörühm otsustas siiski sõnastada soovitus ravimi kasutamise kohta, sest mõnedes riikides on ravim kättesaadav. Tõenduspõhise puudumise tõttu ei saa soovitada vitamiinide, toidulisandite ega mineraalainete kasutamist, kuigi patsiendid ja nende lähedased soovivad neid kasutada.

Kahheksia algoritm on **lisas 8**.

Deliirium, ärevus, agiteeritus

30		Deliiriumi korral tegelege võimalike tekkepõhjustega ja jätkake deliiriumi leevendamist ennetavate mittefarmakoloogiliste sekkumistega (vt deliiriumi, ärevuse, agiteerituse ravi algoritmi lisas 10). <i>Praktiline soovitus</i>
31		Kui deliiriumit ei ole mittefarmakoloogiliste sekkumistega kontrolli alla saadud ja patsiendi valu on leevendatud, kaaluge antipsühhootikumide kasutamist. <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
32		Kui ärevust ja agiteeritust ei ole mittefarmakoloogiliste sekkumistega kontrolli alla saadud, võite sümptomite leevendamiseks kasutada bensodiasepiine ja haiglaravil olevate patsientide puhul kaaluda selektiivsete alfa-2-agonistide kasutamist (vt deliiriumi, ärevuse, agiteerituse ravi algoritmi lisas 10). <i>Praktiline soovitus</i>
33		Infusioonravi alustamise kohta deliiriumiga patsientide puhul tehke otsus juhupõhiselt, lähtudes patsiendi seisundist. <i>Praktiline soovitus</i>

Deliirium on ägeda alguse, lainelise kuluga ning orgaanilise põhjusega tserebraalne düsfunktsioon, millele on iseloomulik teadvus- ja/või kognitsioonihäire. Hospitaliseeritud palliatiivse ravi patsientidel on deliiriumi esinemissagedus 13–42%, elu lõpus kuni 88% (viimastel elunädalatel ja -tundidel) (115). Deliiriumil on palju negatiivseid tagajärgi, sealhulgas suurenenud suremus (116).

Deliiriumi ennetamine

Deliiriumi puhul on kõige olulisem püüda deliiriumi ennetada. Kui vaatamata ennetavatele sekkumistele on deliirium siiski vallandunud, tuleb kindlasti lisaks ravimitele jätkata nende sekkumiste kasutamisega.

Mittefarmakoloogiliste sekkumiste soovitamine deliiriumi ennetamiseks põhineb enamasti ekspertarvamusel. Nendeks on näiteks kognitiivse funktsiooni halvenemise, unehäirete, liikumiskiirangute, kuulmis- ja nägemisfunktsiooni häirumise ja vedelikupuuduse vältimine (117). Hetkel ei ole eelmainitud mittefarmakoloogiliste sekkumiste mõju ja nende rakendamise võimalused deliiriumi ennetuseks palliatiivse ravi patsientide puhul selged (118).

Farmakoloogilised meetodid

Palliatiivse ravi patsientide puhul on deliiriumi raviks kasutatud eri ravimirühmadele kuuluvaid ravimeid, piiratud tõendus põhise infost vaatamata peamiselt antipsühhootikumide (118). Deliiriumi raviks ei ole ametlikult näidustatud ühtegi ravimit ja sellel näidustusel ravimite kasutamine on arsti isiklikul vastutusel (ingl *off-label*).

2017. aastal avaldatud Cochrane'i ülevaateartikli jaoks ei leitud ühtegi asjakohast juhuslikustatud uuringut, mille alusel saaks hinnata eri ravimite efektiivsust palliatiivse ravi patsientide agiteerituse vähendamiseks (119).

Deliiriumi raviks kasutatud ravimirühmad on järgmised:

- antipsühhootikumid;
- bensodiasepiinid;
- teised ravimid – metüülfendidaat, modafiniil, gabapentiin, ondansetron, melatoniin (120, 121), valprochape (122), rivastigmiin (123, 124) ja selektiivsed alfa-2-agonistid (deksmedetomidin, klonidiin) (125). Neid ravimeid ei soovitata praegu piiratud tõendus põhise info tõttu rutiinses kliinilises praktikas kasutada.

Tõendus põhiseid andmeid deliiriumi ravi kohta palliatiivse ravi patsientide puhul on väga vähe. Enamik uuringutest on tehtud kas ainult pahaloomulise kasvaja patsientide või mitte palliatiivse ravi patsientide seas. Uuringud on halva kvaliteediga ja väikese uuritavate arvuga.

Antipsühhootikumid

Deliiriumi raviks on kasutatud antipsühhootikume, kuid uuringutes ei ole leitud, et antipsühhootikumid lühendaksid hospitaliseerimise pikkust või parandaksid elukvaliteeti. Antipsühhootikumide mõningane mõju deliiriumi raskuse vähendamisele võrreldes platseeboga tuli välja enamikus uuringutes. Leitud ka üks RCT, kus võrreldi risperidooni, haloperidooli ja platseebot mõju palliatiivse ravi patsientidel esinevale deliiriumile. Leiti, et antipsühhootikumide saanud uuritavatel olid deliiriumi skoorid võrreldes platseeborühmaga suuremad. Platseeborühmaga võrreldes esines nii risperidooni kui ka haloperidooli saanud patsientidel sagedamini ekstrapüramidaalsümptomeid. Platseeborühmas oli ellujäämus suurem kui haloperidooli saanud uuritavate rühmas, kuid platseebot ja risperidooni saanud uuritavate rühmas olulist vahet ei leitud (126).

Uuringutes esinenud antipsühhootikumide kõrvaltoimed olid krambiläve lange-tamine, neuroleptiline maliigne sündroom, ekstrapüramidaalsed kõrvaltoimed ja QTc-intervalli pikenemine. Üldiselt olid antipsühhootikumide toimeefektiivsuse uuringud halva kvaliteediga ja tulemused heterogeensed (127).

Uuringutes, kus võrreldi omavahel vanema ja uuema põlvkonna antipsühhootikume, ei leitud uuringurühmade vahel ravimite toimes olulisi erinevusi. Uuema põlvkonna antipsühhootikumidest on haloperidooliga peamiselt võrreldud olansapiini (128, 129), risperidooni (129, 130) ja kvetiapiini (131, 132). Kõigis neis uuringutes puudus uuringu jooksul rühmade vahel oluline erinevus deliiriumi skooride vähenemises, seega ei leitud vanema ja uuema põlvkonna antipsühhootikumide efektiivsuses palliativse ravi patsientide deliiriumi leevendamisel erinevusi.

Samuti ei täheldatud erinevusi kahe uuema põlvkonna antipsühhootikumi ehk risperidooni ja olansapiini efektiivsuses. Deliiriumi skoor (DRS-R-98) paranes uuringu jooksul kõigis uuringurühmades (kõik p-väärtused < 0,01) (133).

Infusioonravi

Uuritud on ka infusioonravi toimet ärevuse ja deliiriumi sümptomite leevendamiseks, kuid mõju deliiriumi leevendumisele ei ole leitud (134).

Infusioonravi alustamise kohta tuleb otsus teha juhupõhiselt. See võib olla näidustatud somnolentsetele deliiriumis patsientidele, kes ei joo või ei saa haiguse tõttu suukaudselt vedelikku manustada.

Bensodiasepiinid



Kuigi enamasti on uuringutes leitud ravimite kasutamisel deliiriumi raskusastme vähenemine, on mitmes uuringus bensodiasepiini saanud uuritavad ravi enneaegselt lõpetanud (osalt kõrvaltoimete tõttu). Kuna nende patsientide tulemuste kaasamine andmeanalüüsi ei ole selge, võivad uuringutulemused olla kallutatud. Samuti ei ole seetõttu selge bensodiasepiini lisamise mõju deliiriumi leevendumisele juba antipsühhootikume saavale patsiendile. Võrreldes haloperidooli monoterapiat bensodiasepiini lisamisega haloperidoolile leiti ühes uuringus, et haloperidooli ja midasolaami kasutamisel saadi juba esimese annuse manustamisel kontrolli alla 101 agiteerituse episoodi 121-st (84%). Haloperidooli monoterapiaga õnnestus kontrolli alla saada 47 agitatsiooni episoodi 74-st (64%) (135). Ühes väikese uuritavate arvuga uuringus (haloperidool n = 11; kloorpromasiin n = 13; lorasepaam n = 6 patsienti) prooviti võrrelda antipsühhootikumi ja bensodiasepiini toimet deliiriumile AIDS-i põdevate patsientide seas. Selle uuringu tulemused olid aga kallutatud vähese uuritavate arvu ja selektiivse tulemuste avaldamise riski tõttu. Lorasepaamirühma patsientide ravi lõpetati kõrvaltoimete tõttu enneaegselt, kuid analüüsis kasutati vaid uuringu lõpetanud patsientide andmeid (136).

Selektiivsed alfa-2-agonistid

Hüperaktiivse deliiriumi, agiteerituse ja õise unetuse korral on haiglaravil olevatel patsientide puhul võimalik kasutada ka deksmedetomidiini ja klonidiini, kuigi seda ei ole palliativse ravi patsientide seas uuritud. Soovitus tugineb põhiliselt positiivsele kogemusele intensiivravi patsientidega.

Deliiriumi, ärevuse ja agiteerituse ravi algoritm on **lisas 10**.

Unehäired

34		Unehäirete korral soovitage esmajärjekorras mittefarmakoloogilisi sekkumisi (vt unehäirete ravi algoritmi lisas 11). <i>Tugev positiivne soovitus, mõõdukas tõendatuse aste</i>
35		Kui mittefarmakoloogilised sekkumised ei ole unehäirete leevendamisel efektiivsed, kasutage tavapäraseid unehäirete raviks kasutatavaid ravimeid. <i>Praktiline soovitus</i>

Palliatiivse ravi patsientidel esinevad unehäired sageli kaasuva sümptomina, näiteks valu, depressiooni ja ärevuse, köha jm korral. Võimalusel tuleb ravida unehäireid põhjustavaid vaevusi. Väheste kaasuvate haigustega ja suhteliselt hea prognoosiga patsiendid taluvad tõenäoliselt tavapäraseid unehäirete raviks kasutatavaid ravimeid, kuid elu lõpule lähenevad patsiendid võivad ravimite kõrvaltoimetele tundlikumad olla.

Mittefarmakoloogilised sekkumised

Kaasatud ravijuhendites unehäirete ravi kohta tõenduspõhiseid soovitusi ei olnud. Mittefarmakoloogilisi sekkumisi soovitatakse ekspertide konsensusena.

Mittefarmakoloogilistest sekkumistest on uuritud KKT mõju unetuse sümptomitele. Süstemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis, kuhu oli kaasatud kaheksa juhuslikustatud kontrollitud uuringut (kokku 752 unehäiretega vähipatsienti), vaadeldi unekvaliteedi paranemist nädalavahetuse abil. KKT-patsientidel paranes une tõhusus 15,5%, kontrollrühmas 6,1%. Une latentsus (aeg voodisse mineku ja uinumise vahel) vähenes KKT-patsientidel 22 minutit ning ärkamise aeg pärast magamajäämist vähenes 30 minutit võrreldes kontrollrühma patsientide 13 minutiga. Patsiendi enda raporteeritud unehäirete raskusaste vähenes KKT-patsientide seas oluliselt. KKT mõju kestis kuni kuus kuud (137).

Kopsuvähi patsientide seas tehtud uuringuid koondavasse metaanalüüsi oli kaasatud 22 uuringut (neist 18 juhuslikustatud, kokku 1272 patsienti) (138). Uuritud oli võimlemise ja taastusraviprogrammide, nõustamise, psühhoehariduse (ingl *psychoeducation*) ja sümptomite jälgimisega seotud sekkumisi, kehavaimu sekkumisi, samuti nõelravi, jooga, *taiji*, muusikateraapia, eeterlike õlide jm kasutamise mõju. Lühiajaliselt oli kõigi sekkumiste mõju unele oluline ning nende toime kestis umbes üks kuu.

Uuritud on ka kehalise aktiivsuse mõju unehäiretele. Ühes metaanalüüsis (kaasati 21 uuringut) uuriti koduse aeroobse kõndimise programmide mõju unehäiretele. Kuigi uuringud olid metodoloogiliselt heterogeensed, paranes 48% uuringutes unekvaliteet pärast sekkumisi. Ühes analüüsitud uuringus paranes unekvaliteet ka objektiivselt (aktigraafia). Samas ei leitud kõigi kaasatud juhuslikustatud kontrollitud uuringute metaanalüüsis sekkumiste olulist mõju ei subjektiivsetele ega ka objektiivsetele vaevustele (139).

On võrreldud ka jooga ja kõndimise mõju unekvaliteedile. Metaanalüüsi (kaasatud 25 uuringut ja 1918 vähipatsienti) tulemuste põhjal leiti, et keskmise intensiivsusega kõndimine parandas unekvaliteeti oluliselt rohkem kui jooga ($p = 0,01$) (140).

Farmakoloogilised meetodid

Palliativse ravi patsientide puhul kasutatakse tavapäraseid uinutavate ravimite annuseid (38). Kasutatavad ravimirühmad on järgmised:

- antipsühhootikumid;
- bensodiasepiinid ja nende sarnased ained;
- sedatiivse toimega antidepressandid;
- sedatiivse toimega antihistamiinikumid;
- selektiivsed alfa-2-retseptorite agonistid;
- melatoniin.

Palliativse ravi patsientide unehäirete ravi kohta ei leitud ühtegi süstemaatilist ülevaadet ega metaanalüüsi. Leitud juhuslikustatud uuringutes oli palliativse ravi patsientidel antipsühhootikumidest uuritud intravenoosset kloorpromasiini (141). 30 lõppstaadiumis vähipatsienti said intravenooselt kloorpromasiini ja kolmandal ravipäeval täitsid uneküsitluse. Unekvaliteet paranes pärast ravi algust ($P < 0,001$), une sügavus ei paranenud ($p = 0,231$) ja kahel korral esines kõrvaltoimena deliirium.

Bensodiasepiinide kasutamise kohta palliativse ravi patsientide seas leidis vaid üks retrospektiivne analüüs, kus 151 palliativse ravi patsienti said subkutaanset midasolaami või flunitrasepaami. Rohkem kui kuus tundi said magada 57% midasolaami saanutest ja 75% flunitrasepaami saanud patsientidest. Kolm patsienti kurtsid süstekohal valu (142).


Sedatiivse toimega antidepressantide kasutamise kohta leidis 42 depressiooni ja unehäiretega vähipatsiendi seas tehtud neljanädalane prospektiivne avatud uuring, kus vaadeldi mirtasapiini mõju unekvaliteedile (sedatiivne toime annustes 7,5–15 mg ööpäevas). Mirtasapiini saanud patsientide uneaeg pikenes, kuid 11 patsienti tarvitas koos mirtasapiiniga zolpideemi või alprasolaami. Seetõttu ei saa teha järeldusi mirtasapiini mõju kohta palliativse ravi patsientide unekvaliteedile (143).

Sedatiivse toimega antihistamiinikumide, selektiivsete alfa-2-retseptorite agonistid (klonidiin, deksmedetomidiin), melatoniini retseptori agonistide ja kesknärvisüsteemi stimulantide kasutamise kohta päevase unisuse korral ei leidunud palliatiivse ravi patsientide seas tehtud uuringuid.

Töörühma arvates võib palliatiivse ravi patsientide puhul vajaduse korral kasutada tavalisi unehäirete raviks soovitatud ravimeid, kuna kahju nende kasutamisest ei ole märkimisväärne ja unehäirete esinemisel tuleb igal juhul püüda neid ravida. Mittefarmakoloogiliste sekkumiste kohta leidub piisavalt tõendus põhjust, need on patsiendile kättesaadavad ja sageli lihtsalt teostatavad. KKT on efektiivne, kuid aeganõudev, seetõttu võib selle korraldamine palliatiivse ravi patsientide puhul osutada keeruliseks.

Unehäirete ravi algoritm on **lisas 11**.

Kurnatus

36		Kurnatuse korral tegelege võimalike tekkepõhjustega ja leevendamiseks kaaluge mittefarmakoloogilisi sekkumisi: psühhosotsiaalne nõustamine ja jõukohane keheline aktiivsus (vt kurnatuse algoritmi lisas 12). <i>Nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste</i>
----	-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Kurnatus on palliatiivse ravi patsientide seas üks sagedamatest elukvaliteeti halvendavatest sümptomitest. Kurnatust esineb kuni 99%-l vähipatsientidest, kuid selle all kannatavad sageli ka HIV-i, hulgiskleroosi, KOK-i ja südamepuudulikkusega palliatiivse ravi patsiendid (144). Euroopa Palliatiivse Ravi Assotsiatsioon on kurnatust defineerinud subjektiivse väsimuse, nõrkuse või energiapuudusena. Kuna kurnatuse tekkepõhjused ei ole selged, on seda raske leevendada (145).

Mittefarmakoloogilised meetodid

Kurnatuse leevendamisel tuleb esmalt kõrvaldada võimalikud tekkepõhjused (nt aneemia, metaboolsed häired, kilpnäärmehormoonide puudulikkus, infektsioon ja ravimite kõrvaltoimed). Patsientidel on soovitatav pidada päevikut, mis aitab hinnata kurnatuse tekkepõhjuseid ja leevendavaid asjaolusid ning samuti säästa energiat, vältides ebaolulisi tegevusi ja kasutades liikumisel abivahendeid. Kurnatust vähendavatest mittefarmakoloogilistest sekkumistest on enam uuritud psühhosotsiaalseid sekkumisi (stressi ja ärevusega tegelemine, lõõgastustehnikad).

Cochrane'i metaanalüüsi kaasati 14 vähipatsientide seas tehtud uuringut, kus kasutati kurnatuse sümptomite leevendamiseks psühhosotsiaalset sekkumist, näiteks *energy conservation and activity management* (ECAM), *energy and sleep enhancement* (EASE), *supportive-expressive group therapy* (SEGT) vm. Leiti, et psühhosotsiaalsetel sekkumistel on vähene positiivne mõju, kuid rühmadevaheline erinevus oli mitteoluline ja tõendus põhjus on väga madal (146).

KKT kohta tehtud metaanalüüsi kaasati kuus uuringut (kokku 83 uuritavat). Leiti, et KKT mõju kurnatusele on väheoluline ja uuringutulemused olid heterogeensed (147). Vaid kaks metaanalüüsi kaasatud uuringut kirjeldasid KKT toimet kurnatuse vähenemisel teatud aja möödudes (n = 324): toime oli väheoluline (148, 149).

Võimlemise mõju hinnati 11 uuringut kaasanud metaanalüüsis, kus leiti, et võimlemine parandas vähipatsientide kurnatuse sümptomeid vähitüübist olenemata olulisel määral. Aeroobsed harjutused olid parema mõjuga kui kombinatsioon aeroobsetest ja vastupanuharjutustest (ingl *resistance*) (150).

Samuti on uuritud jooga mõju vähiga patsientide kurnatuse sümptomitele. Süstemaatilisse ülevaatesse kaasati kümme uuringut (n = 583), uuritavad olid enamasti rinnavähiga naised (vähem kui 3% osalenutest olid mehed). Neljas uuringus leiti, et jooga vähendas oluliselt kurnatust, kuid uuringutes esines suur kallutatuse risk (151).

Mittefarmakoloogilistest sekkumistest on uuritud ka muusikateraapia kasutamist. Juhuslikustatud uuringusse kaasati 164 rinna- või günekoloogilise vähiga naist. Erialase koolitusega muusikaterapeut korraldas uuringurühmale 40-minutilise sessiooni, kus mängiti 12 muusikapala (baroki, klassikalise ja romantilise muusika perioodidest). Leiti, et muusikateraapiarühmas esines uuritavatel vähem kurnatuse sümptomeid (152).

Farmakoloogilised meetodid

Palliatiivse ravi patsientide kurnatuse sümptomite leevendamiseks on uuritud mitmeid ravimeid, kuid hetkel puuduvad tõendus põhised ravisoovitused. Glükokortikosteroidide kasutamise kohta on kliiniline kogemus, et need ravimid toimivad mõnede patsientide puhul.

Cochrane'i ülevaatesse kaasati 45 juhuslikustatud kontrollitud uuringut ja 4696 eri diagnoosiga kurnatusega palliatiivse ravi patsienti (hulgiskleroosi, poliümüeliidijärge sündroomi, Parkinsoni tõve, kasvaja, HIV-i/AIDS-i, lõppstaadiumis neerupuudulikkuse ja kopsuhaiguse, amüotroofilise lateraalskleroosiga patsiendid). Uuringutes oli väga suur statistiline ja kliiniline heterogeensus. Ülevaates leiti nõrk tõendus amantadiini, pemoliini ja modafiniili efektiivsuse kohta hulgisklerioosi patsientide kurnatuse leevendamisel. Loetletud ravimite ei ole pemoliin enam suure maksakahjustuse riski tõttu kasutusel ja modafiniil on psühhotroopne ravim, mille ametlik kasutusnäidustus on narkolepsia. Metaanalüüsi tulemused näitasid metüülfenidaadi mõningast positiivset mõju vähiga patsientidele, samuti leiti nõrk tõendus karnitiini ja donepesiili kurnatust vähendava mõju kohta. Karnitiin on toidulisand ja donepesiil on näidustatud Alzheimeri tõve raviks. Uuringusse ei kaasatud hematopoetilis kasvufaktoreid (erütropoetiin, darbepoetiin), kuna kehva ohutusprofiili tõttu neid enam ei kasutata (144).

Süstemaatilisse ülevaatesse ja metaanalüüsi, kus hinnati kurnatuse sümptomite farmakoloogilist leevendamist hulgiskleroosiga patsientide seas, kaasati 11 juhulikustatud kontrollitud uuringut ja 723 patsienti. Metaanalüüsi tulemuste põhjal oli amantadiin kurnatuse ravis tõhus, kuid modafiniil mitte. Kahes uuringus oli L-karnitiinil sarnane ravitoime kui amantadiinil, samas oli uuritavate arv väga väike (153).

Modafiniili ja platseebo efektiivsust hulgiskleroosiga patsientide seas hinnati metaanalüüsis, kuhu kaasati viis uuringut ja 303 patsienti. Modafiniil oli modifitseeritud väsimuse mõju skaala (ingl *modified fatigue impact scale*, MFIS) skoori alusel efektiivsem kui platseebo. Väsimuse skaala skoorid (ingl *fatigue scale*, FSS) rühmade vahel ei erinenud (154).

Ühes vähiga patsientide seas tehtud juhulikustatud kontrollitud uuringus manustati modafiniili 200 mg ööpäevas ja ravimist tundusid kasu saavat raskema kurnatusega, kuid mitte kergemate kurnatuse sümptomitega patsiendid (155). Teises uuringus osalesid kopsuvähiga patsiendid. Selles uuringus mõjutasid nii modafiniil (100–200 mg päevas) kui ka platseebo FACIT-F-skoori positiivses suunas, kuid vahe platseeboga puudus (156).

Metaanalüüsis, kuhu kaasati kaks uuringut 318 vähipatsiendiga, leiti skaalat FACIT-F kasutades, et metüülfenidaat oli kurnatuse leevendamisel veidi efektiivsem kui platseebo. Metüülfenidaati kasutati uuringutes annustes 5–54 mg (144).

Kuna ravimite mõju palliatiivse ravi patsientide kurnatusele ei ole väga selge, on eraldi vaadatud ka võimalikku platseeboefekti. 29 uuringut ja 3758 patsienti kaasanud analüüsis oli platseebo mõju skaalal FACIT-F väiksem kui võrdlusravimitel ($p = 0,005$). Ka BFI-skaalat kasutades oli platseebo keskmine mõju väiksem kui võrdlusravimitel ($p = 0,002$). 29% patsientidest, kes tarvitasid platseebot, teatasid olulisest vähiga seotud kurnatuse sümptomite paranemisest, võrdlusrühmas aga 36% ($p = 0,030$) (157).

Farmakoloogilise ravi puhul ei ole kindlust ühtegi ravimit soovitada, ka laiaulatusliku süstemaatilise ülevaate tulemuste põhjal ei ole see võimalik. Uuringutes esines väga suur statistiline ja ka kliiniline heterogeensus. Ravimite kasutamine kurnatuse korral võib patsiendi kannatusi isegi suurendada, sest uuritud ravimitel on mitmeid kõrvaltoimeid, mis võivad kurnatuse korral võimendada.

Kurnatuse leevendamise algoritm on **lisas 12**.

Ravijuhendi koostamine

Ravijuhendi teemaalgatuse esitas MTÜ Pallium. Ravijuhendit hakati koostama 2019. aastal. Moodustati ravijuhendi töörühm ja sekretariaat, ravijuhendi koostamisse kaasati eri kutsealade esindajad ning Eesti Haigekassa esindaja.

Kogu ravijuhendi käsitlusala koosneb viiest PICO-formaadis vormistatud kliinilisest küsimusest ja kahest tervishoiukorralduslikust küsimusest, käsitlusala kinnitas ravijuhendite nõukoda 2019. aasta aprillis. Ravijuhendi koostamise käigus selgus, et ravijuhendi teema on väga mahukas, ravijuhendi koostamine ühe tervikuna oleks veninud pikaks ning tulemusena oleks valminud mahukas ja keeruline ning ilmselt mitte kasutajasõbralik juhend. Seetõttu otsustas töörühm jaotada palliatiivse ravi juhendi koostamiseks kolmeks osaks.

Ravijuhendi koostamisel lähtuti „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu“ (2017) põhimõtetest ja näidisenähtena kasutati varem sama metoodika alusel koostatud ravijuhendeid. Ravijuhendi käsitlusala, täisversioon, rakenduskava, koostajate huvide deklaratsioonide kokkuvõte, tõendusmaterjali ja soovitude kokkuvõtted ning koosolekute protokollid on kättesaadavad veebilehel www.ravijuhend.ee.

Kokku pidas töörühm 11 koosolekut, neist kaks ravijuhendi käsitlusala koostamiseks ning ühe ravijuhendile antud tagasiside aruteluks. Ravijuhendi sekretariaat valmistas igaks koosolekuks ette kliiniliste küsimuste tõendusmaterjali kokkuvõtte ja vormistas soovitude kokkuvõtte kavandi. Iga koosoleku alguses vaadati läbi ravijuhendi töörühma ja sekretariaadi liikmete huvide deklaratsioonid võimalike huvide konfliktide tõttu. Töörühma koosolek oli otsustusvõimeline, kui vähemalt 3/4 töörühma liikmetest oli kohal. Koosolekute otsused olid konsensuslikud. Soovitude sõnastamisel arvestati tõendusmaterjali kvaliteeti, sekkumiste kasu või võimalikku kahju patsiendi tervisele ja elukvaliteedile, võimalikke kõrvaltoimeid ja riske ning kulutõhusust.

16. jaanuaril 2020 saadeti ravijuhend kommenteerimiseks erialaseltsidele ja Eesti Haigekassa lepingupartneritele, avaldati veebilehel www.ravijuhend.ee ning esitati hindamiseks ravijuhendite nõukojale. Ravijuhendite nõukojast oli ravijuhendi retsensendiks Raul-Allan Kiiwet ja välise eksperdina Katrin Kurg. Lisaks retsensentide tagasisidele saabus veel üheksa erialaseltsi tagasiside. Laekunud kommentaarid arutati töörühma koosolekul läbi ja ravijuhendis tehti vajalikud täiendused. Töörühm esitas ravijuhendi koos rakenduskava ja muude asjakohaste dokumentidega ravijuhendite nõukojale. Ravijuhendite nõukoda kinnitas ravijuhendi 03.03.2020 toimunud koosolekul. Ravijuhendit uuendatakse viis aastat pärast selle heakskiitmist või uue asjakohase tõendusmaterjali avaldamisel. Ravijuhendi koostajad tänavad kõiki, kes panustasid ravijuhendi valmimisse.

Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine

Tõendusmaterjali otsimist alustati olemasolevatest ravijuhenditest, mille on koostanud sõltumatud avaliku sektori asutused. Andmebaasist PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) otsiti inglis-, soome- ja eestikeelseid ravijuhendeid alates 2010. aastast.

Veel kasutati järgmiseid ravijuhendite andmebaase:

- 1) Guideline Central (<https://www.guidelinecentral.com/>);
- 2) Ühendkuningriigi riiklik tervishoiu ja kliinilise kvaliteedi instituut (NICE) (www.nice.org.uk);
- 3) GIN (<https://www.g-i-n.net/>);
- 4) Kanada kliiniliste ravijuhendite andmebaas (CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines; <https://joulecoma.ca/cpg/homepage>);
- 5) WHO ravijuhendid (<https://www.who.int/publications/guidelines/en/>);
- 6) Kanada ravimi- ja tervishoiutehnoloogia amet CADTH (www.cadth.ca);
- 7) Austraalia valitsuse riikliku tervise- ja meditsiiniuuringute nõukogu publikatsioonid (NHMRC; <https://www.nhmrc.gov.au/guidelines-publications>).

Täiendav otsing tehti järgmiste organisatsioonide ja erialaseltside andmebaasides:

- 1) Šoti palliatiivse ravi juhendid (<https://www.palliativecareguidelines.scot.nhs.uk/>);
- 2) NCCN (<https://www.nccn.org/>);
- 3) ESMO;
- 4) ASCO.

Kõiki leitud ravijuhendeid ja juhendeid (kokku 56) hinnati esmalt sisukokkuvõtete alusel, välja jäeti need, mis ei vastanud käsituslalale või kordusid. Valiti ravijuhendid, mis käsitlesid mitte ainult ühe sümptomi ravi, vaid palliatiivset ravi laiemalt. Edasiseks hindamiseks sobis 14 ravijuhendit, hindamiseks kasutati ravijuhendite hindamise töövahendit AGREE. Ravijuhendeid hindasid teineteisest sõltumatult vähemalt kaks sekretariaadi liiget, suurte arvamuste lahknevuste korral ka kolmas sekretariaadi liige. Edasiseks kasutamiseks sobivaks loeti need ravijuhendid, mille hindamistulemus oli üle 80% ja mida soovitasid kasutada kõik ravijuhendit hinnanud sekretariaadi liikmed. Ravijuhendi koostamisse kaasati hindamiste alusel kaheksa ravijuhendit (vt tabel 1). Konkreetse sümptomi ravi käsitlevaid ravijuhendeid kaasatakse vajaduse korral tõendusmaterjali otsimisel ja analüüsimisel eraldi.

Tabel 1. Ravijuhendi koostamisel kaasatud ravijuhendid

Nr	Aasta	Ravijuhendi nimetus	Väljaandja
1	2016	„Integration of palliative care into standard oncology care: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update“	American Society of Clinical Oncology
2	2018	„Palliative care in the global setting: ASCO resource-stratified practice guideline“	American Society of Clinical Oncology
3	2015	„Evidenced-based guideline: palliative care for patients with incurable cancer“	German Association for Palliative Medicine
4	2018	„Palliative care“, <i>version</i> 1.2019	National Comprehensive Cancer Network
5	2018	„Palliatiivinen hoito ja saattohoito“	Duodecim
6	2015	„Care of dying adults in the last days of life“	NICE
7	2013	„Palliative care for adults“	Institute for Clinical Systems Improvement (ISCI)
8	2018	„Clinical practice guidelines for quality palliative care, 4th edition“	National Coalition for Hospice and Palliative Care

Kliiniliste küsimuste tõendusmaterjali kokkuvõtete koostamiseks otsis sekretariaat lisaks ravijuhendites kasutatud allikatele metaanalüüse ja süstemaatilisi ülevaateid, vajaduse korral RCT-sid ning madalama tõendus põhiseusega uuringuid. Kasutati Cochrane'i koostöövõrgustiku süstemaatiliste ülevaadete andmebaasi ja elektroonilist andmebaasi PubMed, mõnel juhul otsiti ka käsitsi. Võimalusel piirati otsinguid viimasel viiel aastal (alates 2013) publitseeritud uuringutega, kuid vajaduse korral kasutati ka vanemaid allikaid.

Ravijuhendi iga kliinilise küsimuse ja alaküsimuse kohta koostas sekretariaat kliinilise küsimuse tõendusmaterjali kokkuvõtte (GRADE-tabel), kus on toodud tõendusmaterjali kvaliteet ja peamised uuringute tulemused. Samuti sõnastas sekretariaat soovitude kavandi. Töörühm koostas ja kinnitas lõplikud soovitud koos suuna ja tugevusega. Ravijuhendite soovitude aluseks olevad tõendusmaterjali ja soovitude kokkuvõtted on kättesaadavad veebilehel www.ravijuhend.ee.

Lisa 1. Ravijuhendis soovitatud ravimite koondtabel

Ravim	Sümptom	Annustamine	Maksimum-annus
Alprasolaam	Ärevus Õhupuudus	0,25–1,5 mg po	3 mg
Amitriptüülin	Unehäire	5–10 mg x 1 po Ö	75 mg
Baklofeen	Luksumine	5 mg x 3 po	30 mg
Bisakodüül	Kõhukinnisus	5–15 mg x 1 pr, po Ö	20 mg, max 5 päeva
Diasepaam	Ärevus Õhupuudus Unehäire	Tilkadena algannus 6 tilka (3 mg) vajadusel	30 mg (28 tilka)
		Tabletina 5–10 mg vajadusel või ööseks	30 mg
		Rektaallahus 5–10 mg x 3	30 mg
		Süstelahus 5–10 mg iv, im vajadusel	30 mg
Deksametasoon	Kahheksia	2–4 mg x 1 H po, iv, sc	4 mg
	Iiveldus Tõusnud IKR	8–16 mg x 1 H iv, po, sc, im	16 mg
	Sooleobstruktsioon	4–8 mg x 1 H iv, sc	16 mg
	Õhupuudus Luksumine	4 mg x 1 H po, sc, iv	16 mg
Drotaveriin	Sooleobstruktsioon	40 mg x 2–3 iv	240 mg
Gabapentiin	Sügelus	300 mg x 1 Ö po	1200 mg
	Luksumine	Algannus 300 mg x 1 po Ö, vajadusel tõsta 300 mg x 3	1200 mg
Ganisetroon	Iiveldus	1 mg x 2 po	2 mg
		1 mg x 2 iv	
Glaubrisool (NaSO₄)	Kõhukinnisus	5 g klaasi vee kohta x 1	20 g
Haloperidool	Iiveldus Luksumine Deliirium	Suukaudne lahus (10 tilka = 1 mg) 5–20 tilka x 3 sl	10 mg
		Süstitav lahus 0,5–2,5 mg sc, im	
		Tabletid 0,75–1,5 mg po algannus	
	Sooleobstruktsioon	1–2,5 mg vaj sc	10 mg
Hüostsiin butüülbromiid	Funktsionaalne sooleobstruktsioon	60–120 mg/24 t sc püsiinfusioon; 20 mg vajadusel 2 tj sc, iv	120 mg
Kvetiapiin	Unehäire	Algannus 12,5 mg x 1 Ö	50 mg
	Deliirium	Algannus 12,5 mg x 1 Ö	100 mg

Laktuloos	Kõhukinnisus	15 ml x 3	45 ml
Loperamiid	Kõhulahtisus	Algannus 4 mg, 2 mg vajadusel lisaks	16 mg
Lorasepaam	Õhupuudus	Algannus 0,5 mg kuni 2–3x / 24 t po või 0,25–2 mg iv, sc	6 mg
	Ärevus/deliirium	0,25–2 mg sc, iv iga 30 minuti järel	6 mg
		0,5–2,5 mg po	
Unehäired	0,5–1 mg Ö	2 mg	
Makrogool	Kõhukinnisus	10–20 mg x 1	20 mg
Megestool	Kahheksia	Algannus 80–160 mg	800 mg
Metoklopramiid	Iiveldus Kahheksia Luksumine	10 mg x 3 po, iv, sc, im	30 mg või 0,5 mg/kg
Metüülalntreksoon- bromiid	Opioid- indutseeritud kõhukinnisus	38–61 kg: 8 mg üle päeva 62–114 kg: 12 mg üle päeva > 114 kg: 150 mcg/kg	12 mg päevas
Midasolaam	Õhupuudus Ärevus Luksumine	1–2 mg iv vajadusel 1 tunni järel	8 mg 1 tunni jooksul iv
		2,5–5 mg sc vajadusel	10 mg sc
		7,5 mg po	15 mg po
Mirtasapiin	Kahheksia Sügelus	7,5–15 mg x 1 Ö	45 mg
	Unehäire	15 mg Ö	45 mg
Mõrusool (MgSO₄)	Kõhukinnisus	10 g klaasi vee kohta x 1	30 g
Naatriumpikosulfaat	Kõhukinnisus	5–10 mg x 1	10 mg
Naloksegool	Opioid- indutseeritud kõhukinnisus	12,5–25 mg x 1	25mg
Nifedipiin	Luksumine	10–20 mg x 3 po, sl	60 mg
Olansapiin	Iiveldus	1,25–2,5 mg x 1–2 sc, im	20 mg
		5–10 mg po	
	Deliirium	5–10 mg vajadusel ja/või Ö	20 mg Ö
	Unehäire	5 mg Ö	10 mg Ö
Oktreetiid	Kõhulahtisus	100–500 mcg x 3 sc või 25–50 mcg/t sc	1500 mcg
	Sooleobstruktsioon	100–300 mcg x 3 sc või 10–40 mcg/kg/t	600–900 mcg
Omeprasool	Sooleobstruktsioon	40 mg x 2 po, iv	80 mg
	Luksumine	20 mg x 2 po, iv	
Ondansetroom	Iiveldus	4 mg x 1–3 iv, sc	16 mg
Paroksetiin	Sügelus	10 mg x 1 Ö	40 mg
Pregabaliin	Sügelus	25–75 mg x 2–3 po	300 mg

Risperidoon	Deliirium	0,5 mg x 2, annust suurendada 1 mg kaupa üle päeva	6 mg
Sertraliin	Sügelus	Algannus 25 mg x 1, edasi 50 mg x 1 Ö	Max annus 100 mg x 1 Ö
Zolpideem	Unehäire	5 mg po Ö	10 mg Ö
Zopikloon	Unehäire	3,75 mg po Ö	7,5 mg

Lühendid: po – suu kaudu; sl – keele alla; sc – nahaalusi; im – intramuskulaarselt; iv – intravenoosselt; pr – rektaalselt; Ö – ööseks; H – hommikul.

Ravimite annused põhinevad uuringute tulemustel (97, 158–161), kasutatud ravijuhendite andmetel (7, 10, 37, 38), palliatiivse ravi käsiraamatul (41), ravimite omaduste kokkuvõtetel ning kliinilisel kogemusel.

Mitut käesolevas ravijuhendis soovitatud ravimit on palliatiivses ravis alternatiivi puudumisel kasutatud väljaspool kinnitatud näidustust. Kui ravimeid kasutatakse väljaspool kinnitatud näidustust või kasutamistingimusi, tuleb patsiente teavitada.

Lisa 2. Õhupuuduse ravi algoritm

Õhupuuduse võimaliku põhjuse selgitamine ja ravi

Aneemia	→	Vereülekanne
Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus	→	Põhihaiguse ravi
Verikõha	→	Hüübimist soodustavad ravimid, kirurgiline ravi, kiiritusravi
Infektsioon	→	Rögalahustid, antibiootikumid
Hingamisteede obstruktsioon tuumoris	→	Bronhoskoopia, kiiritusravi, stentimine
Pleura efusioon	→	Pleura punktsioon
Astsiit	→	Punktsioon
Perikardi efusioon	→	Perikardi punktsioon
Kopsuturse	→	Diureetikumid, põhihaiguse ravi
Ülemise õõnesveeni tromboos	→	Antikoagulandid, stentimine, hormoonravi, kiiritusravi



Õhupuuduse mittefarmakoloogiline ravi

Patsiendiõpetus

- Haiguse olemuse selgitamine
- Hingamistehnikad
- Toimetulekuoskused
- Tegevuste optimeerimine energia säästmiseks: päeva planeerimine, puhkamine, tegevuste prioritseerimine ja etappideks jagamine

Käsiventilaator

Õhuvool suunatud nina ja huulte piirkonda, 15–20 cm näost

Toitumis-soovitused

- Kõrge energiasisaldusega pehme toit, väikesed portsjonid, pigem süüa sagedamini

Hingamist kergendavad asendid

- Voodipeatsi tõstmine 15–45 kraadi
- Voodis patjade abil käte tõstmine
- Küljel lamamine
- Sirge seljaga istumine (vajaduse korral toetada patjadega)
- Toetatud seljaga seistes toetamine ettepoole (nt lauale, rulaatorile)

Abivahendid

rulaator, kepp, haaramisvahendid, funktsionaalne voodi, funktsionaalne ratastool

Rahulik keskkond, jahe ruum

Suitsetamisest loobumine

Hingamishäirete füsioteraapia

Jõukohane kehaline aktiivsus, võimalusel värskes õhus

Vajaduse korral lisada farmakoloogiline ravi



Õhupuuduse farmakoloogiline ravi

Opioiidid

- iv opioidi kasutamise kogemuseta patsientidele 1 mg, korrata 15–30 minuti järel; opioidi kasutavatele patsientidele 2 mg, korrata 15–30 minuti järel
- po kõigile patsientidele 5 mg, korrata 4–6 tunni järel
- sc opioidi kasutamise kogemuseta patsientidele 1 mg, korrata tunni järel; opioidi kasutavatele patsientidele 2 mg, korrata tunni järel
- Annust tuleb korrigeerida 24 tunni järel, vajaduse korral annust suurendada 25%

Kui opioid ei ole efektiivne 24–48 tunni järel

Glükokortikosteroidid

- Deksametason 4 mg x 1 po, sc hommikul või
- Prednisoloon 15 mg x 3 po

Ärevuse korral kaaluda bensodiasepiini kasutamist

- Diasepaam
 - Tilkadena (3 tilka = 1 mg), algannus 6 tilka vajadusel või ööseks, max 28 tilka ööpäevas
 - Tabletinä 5–10 mg po vajadusel ja/või ööseks, max 30 mg ööpäevas
 - Rektaalne lahus 5–10 mg vajadusel, max 30 mg ööpäevas
 - Süstelahus 5–10 mg iv vajadusel, max 30 mg ööpäevas
- Lorasepaam 0,5–2 mg po, iv, sc vajadusel kuni 3 korda ööpäevas ja/või ööseks või
- Midasolaam 7,5 mg või 1–2 mg kaupa 15 minuti järel, max 8 mg ühe tunni jooksul või
- Alprasolaam 0,25–1,5 mg po

**Lisahapnik patsientidele,
kes tunnevad sellest leevendust - kodune hapnikravi**

Lühendid: po – suu kaudu; sc – nahaalusi; iv – intravenoosselt

Lisa 3. Iivelduse, oksendamise ravi algoritm

Iivelduse ja oksendamise võimaliku põhjuse selgitamine ja ravi

Infektsioon	→	Antibiootikum, seeninfektsiooni ravi
Tõusnud intrakraniaalne rõhk	→	Deksametasoon
GERD, haavandtõbi	→	Prootonpumba inhibiitorid
Kõhukinnisus	→	Lahtistid (vt kõhukinnisuse ravi algoritmi lisas 5)
Hüperkaltseemia	→	Rehüdratatsioon, bisfosfonaadid, denosumaab, deksametasoon
Ureemia	→	Rehüdratatsioon
Ravimid	→	Võimalusel vahetamine või annuse vähendamine
Opiaadid	→	Ravimi vahetamine, üleminek plaastrile või parenteraalsele manustamisele
Keemia ja kiiritusravi	→	Antiemetiline ravi vastavalt keemia- või kiiritusravi skeemile
Astsiit	→	Astsiidi punktsioon
Ärevus	→	Rahustamine, informeerimine, bensodiasepiinid
Tugev kõha	→	Pärssimine kodeiiniga
Süljevool	→	Atropiin, hüostsiin-butüülbromiid või hüdrobromiid*
Valu	→	Valu leevendamine



Iivelduse mittefarmakoloogiline ravi

- Ebameeldivate lõhnade, helide, vaadete vähendamine
- Rasvasest, vürtsikast, soolasest toidust hoidumine
- Korraga väikeste toidukoguste tarbimine, sagedamini söömine
- Piisav vedelikutarbimine
- Ravimite võtmise sobitamine toiduga
- Patsiendi iseseisvuse toetamine – käepärast jook, kausid, rätikud
- Jääkuubikute imemine
- Suuhügieen ning regulaarne suu loputamine

Kui iiveldust/oksendamist ei saa kontrolli alla ja muud põhjused on ravitud



Iivelduse ja oksendamise farmakoloogiline ravi

**Infusioonravi
tasakaalustatud
elektrolüütide
lahusega**

- 10–20 ml/kg iv, sc, kui sellest on patsiendile leevendust

Mao staas

- Metoklopramiid 10 mg x 3 po, iv, pr, sc; im 30 minutit enne sööki ja ööseks

**Funktsionaalne
soole
obstruktsioon**

- Haloperidooli suukaudsed tilgad 2 mg/ml (10 tilka = 1 mg) 5–20 tilka x 1–3 sl
- Haloperidooli süstelahus 0,5–2,5 mg x 2–3 (4) sc, im
- Deksametasoon 8–16 mg x 1 hommikul po, sc, im, iv
- Hüostiin-butüülbromiid 60–120 mg / 24 tundi püsinfusioonina sc; vajadusel 20 mg 2 tunni järel sc

**Ravimitest
põhjustatud iiveldus,
hüperkaltseemia,
ureemiline jm
keemiline iiveldus**

- Haloperidooli suukaudsed tilgad 2 mg / ml 5–20 tilka x 1–3 sl
- Haloperidooli tabletid 1,5–3 mg x 2–3 po
- Haloperidooli süstelahus 0,5–2,5 mg x 2–3 sc, im



Keemiaravist tingitud iiveldus	<ul style="list-style-type: none"> • Profülaktika vastavalt keemiaravi skeemile • Deksametasoon 2–16 mg x 1 hommikul po, sc, iv, im
Intrakraniaalse rõhu tõus	<ul style="list-style-type: none"> • Deksametasoon 8–16 mg x 1 hommikul po, im, iv, sc
Ebaselge põhjusega iiveldus	<ul style="list-style-type: none"> • Metoklopramiid 10 mg x 3 po, pr, sc, iv ja/või • Granisetron 1 mg x 2 või 2 mg x 1 po, 1 mg x 2 iv; ondansetron 4–8 mg x 1–3 iv, sc • Deksametasoon 4–8 mg x 1 hommikul po, im, iv, sc

Hüostsiin-butüülbromiid on Eestis saadaval, hüostsiin-hüdrobromiid (skopolamiini plaaster) praegu mitte.

Lühendid: po – suu kaudu; sl – keele alla; sc – nahaalusi; im – intramuskulaarselt; iv – intravenoosselt; pr – rektaalselt

Lisa 4. Pahaloomulise soolesulguse ravi algoritm

Võimalusel pahaloomulise soolesulguse puhul

- Kirurgiline ravi
- Stentimine

Kui kirurgiline ravi ega stentimine ei ole võimalik

Pahaloomulise soolesulguse mittefarmakoloogiline ravi

- Vähendada suu kaudu vedeliku/toidu manustamist
- Vedelikku võtta lonksudena
- Nasogastraalsondi paigaldamine näidustatud ainult juhul, kui esineb sage (rohkem kui 2–3 korda 24 tunni jooksul), suure kogusega ja patsienti väga häiriv oksendamine

Pahaloomulise soolesulguse farmakoloogiline ravi

Iivelduse ravi

- Haloperidool süstelahus 1–2,5 mg vajadusel sc, max 10 mg suukaudsed tilgad 2 mg/ml 5–20 tilka kuni 3 korda ööpäevas
- Metoklopramiid 10 mg x 3 po, sl, sc, iv ainult funktsionaalse soolesulguse korral

Valuravi

- Morfiin 1–3(5) mg iv korduvalt

Spasmolüütik

- Drotaveriin 40 mg x 2–3 iv

Prootonpumba inhibiitorid

- Omeprasool 40 mg x 1–2 iv

Infusioonravi

- 10–20 ml/kg iv või sc
Elektrolüütide korrigeerimine (kaalium, magneesium)

Kui eelnev farmakoloogiline ravi ei anna efekti



Oktreotiid

100–300 µg x 3 sc
10–40 µg/kg/24 tunni jooksul
maksimaalselt 600–900 µg/24 tunni jooksul

**Hüostsiin-
butüülbromiid**

60–120 mg sc püsiinfusioonina või 20 mg sc, iv
vajadusel iga 2 tunni järel

**Glükokortiko-
steroidid**

Deksametason 4–8 mg x 1 sc, iv

Lühendid: po – suu kaudu; sl – keele alla; sc – nahaalusi; iv – intravenoosselt

Lisa 5. Kõhukinnisuse ravi algoritm

Kõhukinnisuse võimaliku põhjuse selgitamine

- Kiudainetevaene toit ja vähene vedelikutarbimine
- Vähene kehaline aktiivsus
- Mõned ravimid
- Seedetrakti mehaaniline sulgus



Kõhukinnisuse mittefarmakoloogiline ravi

- Õige asend ja privaatsus soole tühendamisel
- Õigel ajal WC-sse jõudmine, potitooli ja siibri kättesaadavus
- Toidu kiudainetesisalduse suurendamine
- Piisava vedelikukoguse tarbimine
 - 1,5 liitrit ööpäevas
 - lisaks veele mahlad
- Kehalise aktiivsuse suurendamine
- Kõhumassaaž

Kui kõhukinnisus ei leevendu ja muud põhjused on ravitud

Seedetrakti osalise või täieliku obstruktsiooni korral sooletegevust stimuleerivat või osmootset lahtistit mitte kasutada!



Kõhukinnisuse farmakoloogiline ravi

Sooletegevust stimuleerivad lahtistid

- Bisakodüül 5–15 mg päevas x 1 õhtul po, pr, max 20 mg
- Sennaglükosiidid 15 mg x 1 õhtul po, max 30 mg
- Naatriumpikosulfaat 10–27 tilka x 1 po

Osmootse toimega lahtistid (roojapehmedajad)

- Laktuloos 15–45 ml x 1
- Makrogool 10–20 g x 1

Soolad

- NaSO₄ (glaubrisool) 5–20 g klaasi vee kohta x 1
- MgSO₄ (mõrusool) 10–30 g klaasi vee kohta x 1

Kui valuravi (opioidide) kõrvaltoimena esineva kõhukinnisuse puhul lahtistid ei aita



- Metüülalotreksoonbromiid 8–12mg x 1 sc
- Naloksegool 12,5–25 mg x 1 po,

Kui eelnev farmakoloogiline ravi ei anna efekti või kõht ei ole pikemat aega läbi käinud



Klistiir

-
- Naatriumlaaurüülsulfoatsetaat + sorbitool + naatriumtsitraat 5 ml x 1 rektaalselt

Lühendid: po – suu kaudu; sc – nahaalusi; pr – rektaalselt

Lisa 6. Kõhulahtisuse ravi algoritm

Kõhulahtisuse võimaliku põhjuse selgitamine ja ravi

Infektsioonid

→ Antibakteriaalne ravi

Ravimid

→ Ravimite muutmine, annuste vähendamine

Kaasuvad haigused

→ Põhjuslik ravi

Toidutalumatus

→ Haiguspõhised toitumissoovitused

**Pikaaegsest
kõhukinnisusest tingitud
kõhulahtisus (ülevoolu
kõhulahtisus)**

→ Kõhukinnisuse ravi (vt kõhukinnisuse ravi
algoritmi lisas 5)



Kõhulahtisuse mittefarmakoloogiline ravi

- Toitumise korrigeerimine, lahtistavate toiduainete vältimine (oad, herned, läätsed, puuviljad, alkohol)
- Piisava vedelikukoguse tarbimine
- Nahahooldus pärakupiirkonnas
- Roojakogujate või pärakukorkide kasutamine voodikeskse patsiendi pikaleveninud kõhulahtisuse korral nahakahjustuste vältimiseks

Kui kõhulahtisus ei leevendu ja muud põhjused on ravitud



Kõhulahtisuse farmakoloogiline ravi

Vedelike ja elektrolüütide asendusravi

- Tasakaalustatud elektrolüütide lahus 10–20 ml/kg iv või sc, suukaudsed asenduslahused

Loperamiid

- Algannus 4 mg po
- Lisada 2 mg iga 4 tunni järel või pärast igat roojamist
- Max 16 mg 24 tunni jooksul

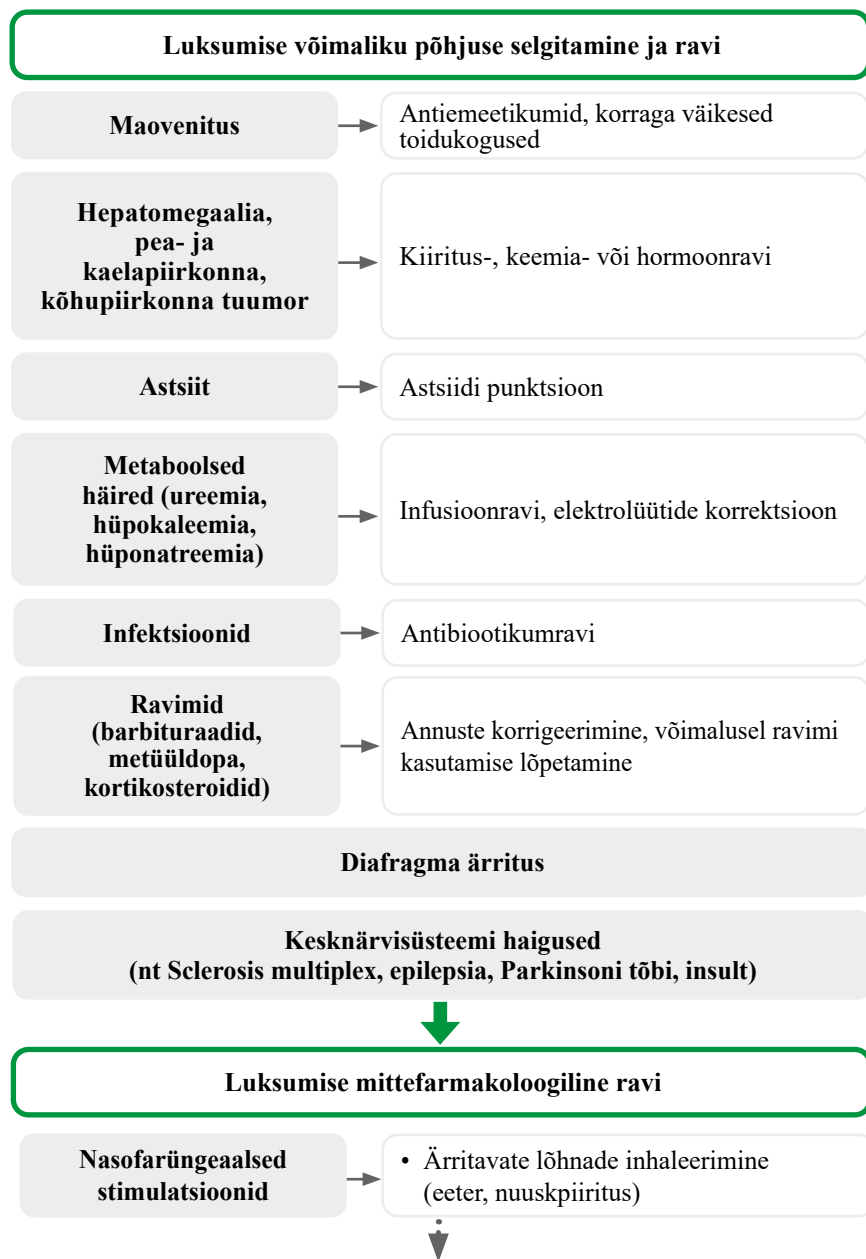
Kui eelnev farmakoloogiline ravi ei anna efekti

Kaaluda oktreotiidi kasutamist

- 100–500 mcg x 3 sc või 25–50 mcg/tunnis iv, sc
- Max 1500 mcg

Lühendid: po – suu kaudu; sc – nahaalusi; iv – intravenoosselt

Lisa 7. Luksumise ravi algoritm



Orofaringeaalne stimulatsioon

- Kuiva leiva neelamine
- Jää, külma vee neelamine lonksudena
- Gaseeritud jookide vältimine

Vagaalsed stimulatsioonid

- Külma kompress näole
- Karotiidmassaaž
- Ehmatamine
- Okserefleksi esilekutsumine

Respiratoorsed manöövrid

- Hinge kinni hoidmine (sisse- või väljahingamisel)
- Paberkotti hingamine
- Valsalva manöövrid

Vajadusel lisada farmakoloogiline ravi

Luksumise farmakoloogiline ravi

Perifeerne, tihti mao-sooletrakti ärritusest tingitud luksumine

- Metoklopramiid 10 mg x 3 po või 5–10 mg x 2–3 iv, sc, im
- Prootonpumba inhibiitorid 20 mg x 2 po

Tsentraalse geneesiga luksumine (nt ajuinsuldi või ajukasvaja korral)

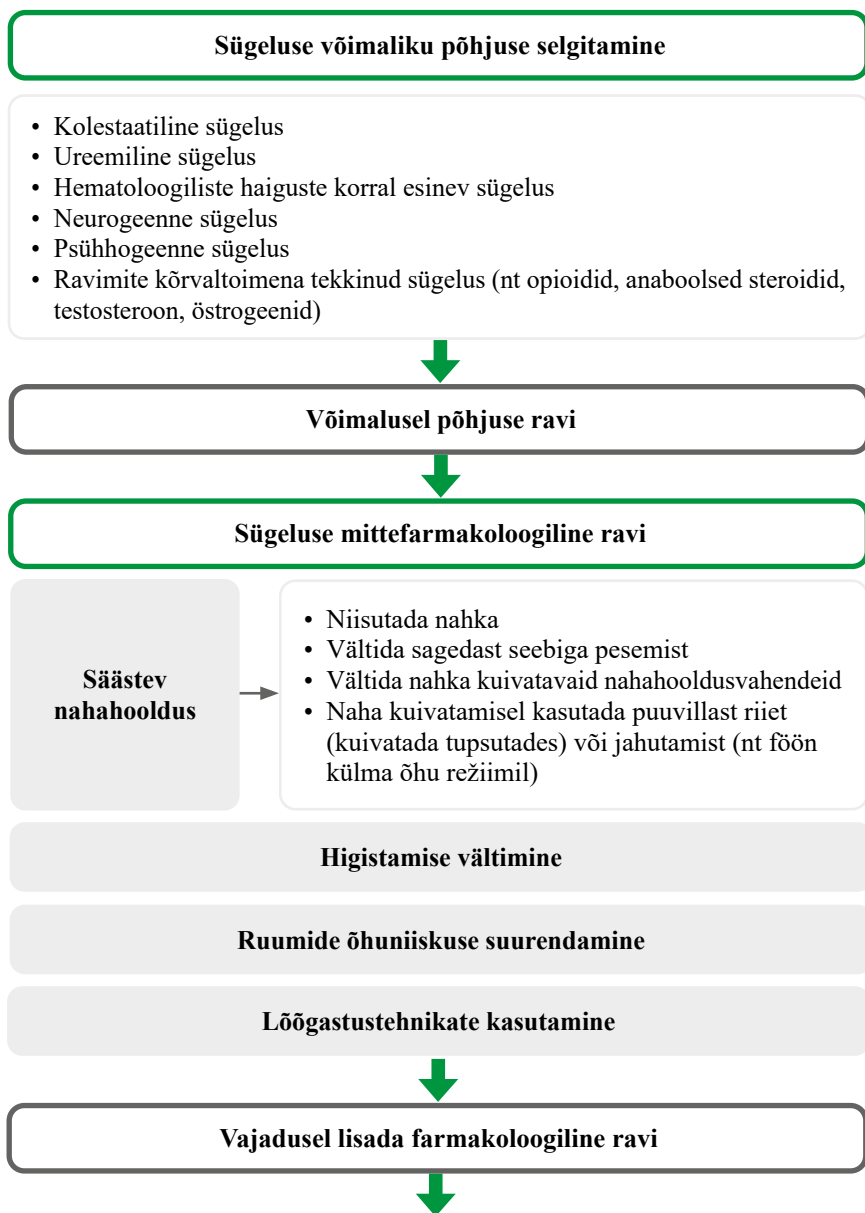
- Baklofeen 5–10 mg x 3 po
- Gabapentiin 300 mg x 1 öhtul po, vajaduse korral suurendada annust 300 mg x3 po

Kui eelnev farmakoloogiline ravi ei ole efektiivne

- Haloperidool
 - Tabletid 5–10 mg x 1 po
 - Suukaudsed tilgad 2 mg/ml 10–20 tilka x 3; 1,5–3 mg säilitusannus ööseks
- Deksametasoon 4 mg x 1 hommikul po, iv, sc
- Nifedipiin 10–20 mg x 3 po, sl
- Midasolaam
 - 2 mg iv iga 15 minuti järel, max 8 mg tunni jooksul
 - 2,5–5 mg x 2 vajadusel sc
 - 7,5 mg x 1 po

Lühendid: po – suu kaudu; sl – keele alla; iv – intravenoosselt; sc – nahaalusi

Lisa 8. Sügeluse ravi algoritm



Sügeluse farmakoloogiline ravi

Paiksed vahendid

- 1% mentoolilahus
- Lidokaiini lahus, geel või kreem (väikesed pinnad)
- Glükokortikosteroidid (ainult põletikulise naha-haiguse korral)

Ureemilise sügeluse korral

- Gabapentiin, algannus 300 mg x 1 õhtul po, tõsta annust kuni 300 mg x 3
- Pregabaliin 25–75 mg x 1 õhtul po, tõsta annust kuni 75 mg x 3

Kolestaatiline, ureemiline, paraneoplastiline, opioididest tingitud sügelus (serotoniini vahendatud)

- Paroksetiin 10–40 mg po
- Sertraliin algannus 25 mg x 1, edasi 50 mg x 1 po, max annus 100 mg
- Mirtasapiin 7,5–15 mg ööseks po
- Pregabaliin 25–75 mg x 2–3 po

Lühendid: po – suu kaudu

Lisa 9. Kahheksia ravi algoritm

Kahheksia võimaliku põhjuse selgitamine

- Põhihaigus (nt pahaloomuline kasvaja, KOK)
- Iiveldus/oksendamine (vt iivelduse ja oksendamise ravi algoritmi **lisas 3**)
- Varajane täiskõhutunne
- Mao staas (vt iivelduse ja oksendamise ravi algoritmi **lisas 3**)
- Suuprobleemid (suukuivus, mukosiit, kandidoos)
- Kõhulahtisus (vt kõhulahtisuse ravi algoritmi **lisas 6**)
- Depressioon



Võimalusel põhjuse ravi/leevendamine



Kahheksia leevendamise võimalused

Seisundile sobiv
toitumine



- Toidu energiasisalduse suurendamine
- Valgurikas toit, nt piima sisaldavate jookide tarbimine (piimaga tee, piimakohv, kakao)
- Kõrge rasva- ja suhkrusisaldusega toidud: koor, või, õlid
- Suukaudsed täisväärtuslikud toitmisravi preparaadid (patsiendi soovil)
- Vajadusel toidutekstuuri muutmine
- Lihtsalt valmistatavad patsiendi lemmiktoidud
- Väikesed portsjonid ja sagedamini söömine

Jõukohane kehaline aktiivsus

Meeleolu parandavad tegevused



Vajadusel lisada farmakoloogiline ravi



Kahheksia farmakoloogiline ravi

Kehakaalu suurendamine

- Megestrol* 80–160 mg po, vähese efekti korral võib kahe nädala pärast tõsta annust kaks korda

Söögiisu tõstmine

- Deksametasoon 2–4 mg x 1 hommikul po, lõpetada, kui efekt ühe nädala möödudes puudub

Kaasuv depressioon

- Mirtasapiin – algannus 15 mg öhtul po, max 45 mg ööpäeva

* Megestrol ei ole ravijuhendi kinnitamise hetkel Eestis kättesaadav.

Lühendid: po – suu kaudu; sc – nahaalusi; iv – intravenoosselt

Lisa 10. Deliiriumi, ärevuse, agiteeritusse ravi algoritm

Deliiriumit ennetavad võtted

- Leevendada valu; kognitiivse defitsiidi korral manustada empiiriliselt valuvaigistit
- Leevendada teised vaevused (näiteks ärevus, vedelikupuudus)
- Lõpetada võimalusel kõrvaltoimena deliiriumit põhjustavate/soodustavate ravimite manustamine (näiteks bensodiasepiinid, antidepressandid, antipsühhootikumid, epilepsiavastased ravimid, kortikosterooidid, kinoloonantibiootikumid)
- Kasutada tubakasõltuvuse korral nikotiiniplaaastreid
- Optimeerida une- ja ärkevelolekuaega
- Parandada patsiendi orienteerumist ajas ja ruumis
- Tagada patsiendile suhtlemiseks vajalikud abivahendid (prillid, kuulmisaparaat, hambaproteesid, paber/pliiats)
- Tagada rahulik keskkond, vältida müra, rääkida patsiendiga rahulikult toonil, korrata olulist informatsiooni
- Soodustada/suurendada päeval liikumise ja/või istumise aega
- Tagada piisav vedelikutarbimine
- Jälgida põie- ja soolestikufunktsiooni
- Manustada ravimeid (deksametasoon, diureetikumid) hommikul

Deliiriumi tekkimisel jätkata ennetavate võtete kasutamist, lisada farmakoloogiline ravi

Deliiriumi korral antipsühhootikumid

Haloperidool

- Suukaudsed tilgad 2 mg/ml 5–20 tilka x 3 sl
- Tabletid 1,5–10 mg po ööpäevas, ühekordse annusena või jagatuna 2–3 annuseks
- Süstelahus 0,5–2,5 mg sc, im

Olansapiin

5 mg po, maksimaalselt 20 mg ööpäevas

Risperidoon

0,5–1 mg x 2 po, maksimaalselt 6 mg ööpäevas

Kvetiapiin

12,5–25 mg x 1 öhtul po, annust võib vajadusel tõsta

Ärevuse ja agiteerituse korral bensodiasepiinid

Diasepaam

- Tilkadena 6 tilka (3 mg) vajadusel, max 30 mg ööpäevas
- Tabletina 5–10 mg po, max 30 mg ööpäevas
- Rektaalne lahus 5–10 mg pr, max 30 mg ööpäevas
- Süstelahus 5–10 mg iv, im vajadusel, max 30 mg

Alprasolaam

- 0,25–1,5 mg ööpäevas po

Midasolaam

- 1–2 mg iv vajadusel 15 minuti järel, max 8 mg tunni jooksul või 2,5–5 mg sc

Lorasepaam

- 0,5–2,5 mg ööpäevas po, jagatuna 2–3 annuseks 0,25–2 mg vajadusel sc, iv



Hüperaktiivse deliiriumi, agiteerituse ja öise unetuse korral haiglaravil olevatele patsientidele selektiivsed alfa-2-agonistid:

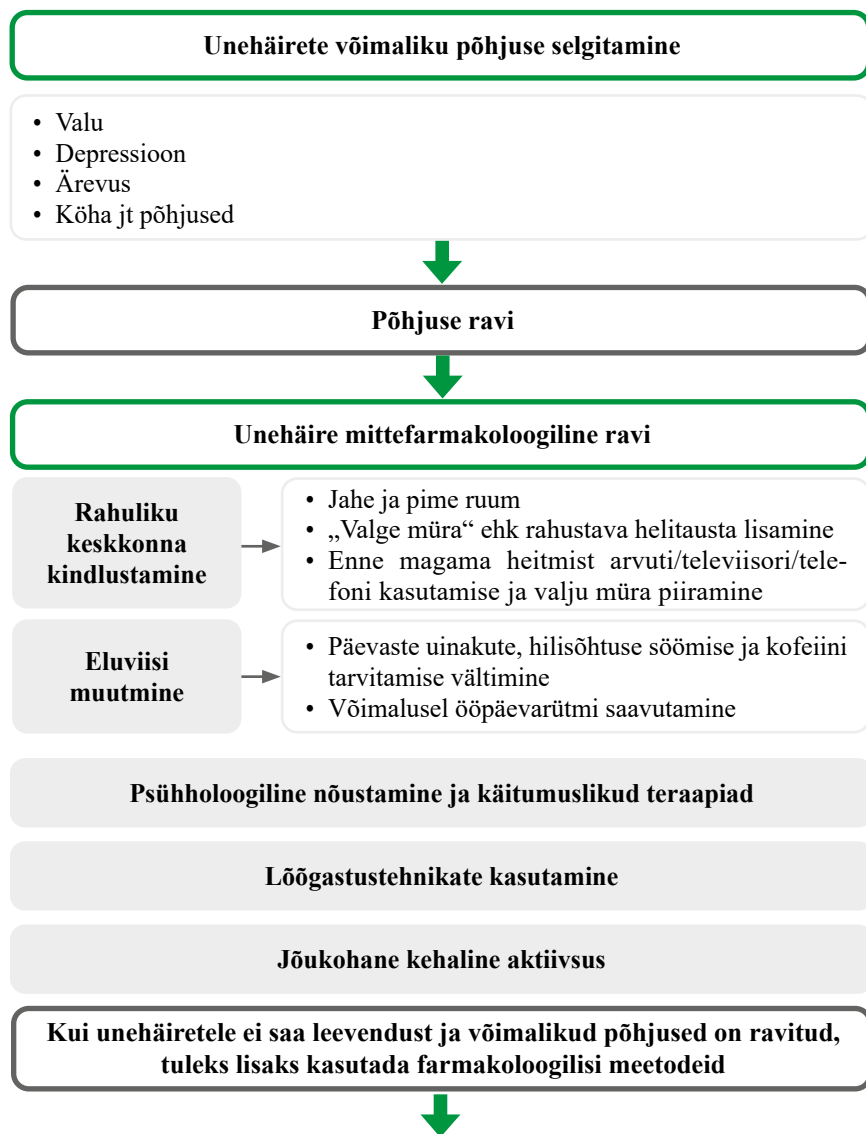
- Deksmetomidin – algannus 0,7 mcg/kg/h iv püsiinfusioonina
- Klonidiin – algannus 0,6 mcg/kg/h iv püsiinfusioonina, vajadusel boolusena 50 mcg iv

Infusioonravi

Otsustamine juhupõhiselt: 10–20 ml/kg iv, sc

Lühendid: po – suu kaudu; sl – keele alla; sc – nahaalusi, iv – intravenoosselt, pr – rektaalselt

Lisa 11. Unehäirete ravi algoritm



Unehäirete farmakoloogiline ravi

Kasutada tavapäraseid uinutavate ravimite annuseid

Bensodiasepiinid ja sarnased ained

- Zopikloon 3,75–7,5 mg ööseks po
- Zolpideem 5–10 mg ööseks po
- Diasepaam 2–5 mg ööseks po
- Lorasepaam 0,5–1 mg ööseks po

Anti- psühhootikumid

- Kvetiapiin 12,5–25 mg ööseks po

Sedatiivse toimega antidepressandid

- Mirtasapiin 15–30 mg ööseks po

Lühendid: po – suu kaudu

Lisa 12. Kurnatuse leevendamise algoritm

Kurnatuse võimaliku põhjuse selgitamine

- Aneemia
- Metaboolsed häired
- Kilpnäärmehormoonide puudulikkus
- Infektsioon
- Ravi ja ravimite kõrvaltoimed
- Ärevus, unetus



Võimalusel põhjuse ravi/leevendamine



Kurnatuse mittefarmakoloogiline ravi

Patsiendiõpetus

- Päeviku pidamine kurnatuse tekkepõhjuste ja leevendavate tegurite selgitamiseks
- Energia säästmine/taastamine (igapäevategevuste planeerimine, ebaoluliste tegevuste vältimine, abivahendite kasutamine)

Psühhosotsiaalsed sekkumised

- Stressi ja ärevuse vähendamine
- Lõõgastustehnikad
- Unehügieen
- Stimuleeriva toimega ainete vältimine

Piisava energiasaldusega toidu tarbimine

- Täisväärtslike suukaudsete toitumisravipreparaatide kasutamine (patsiendi soovil)

Jõukohane kehaline aktiivsus (jalutamine, rattasõit)

Ravimite kasutamine kurnatuse leevendamiseks ei ole tõendatud

Kasutatud kirjandus

1. Radbruch L, Trottenberg P, Strasser F, Fearon K. Clinical practice guidelines on Cancer Cachexia in advanced cancer patients | Literature watch | Cancer Cachexia [Internet]. Tsiteeritud 7. jaanuar 2020; http://www.cancercachexia.com/literature-watch/43_clinical-practice-guidelines-on-cancer-cachexia-in-advanced-cancer.
2. Palliative Care Definition – International Association for Hospice & Palliative Care [Internet]. Tsiteeritud 16. jaanuar 2020; <https://hospicecare.com/what-we-do/projects/consensus-based-definition-of-palliative-care/definition/>.
3. Global Atlas of Palliative Care.pdf [Internet]. Tsiteeritud 8. jaanuar 2020; https://www.who.int/nmh/Global_Atlas_of_Palliative_Care.pdf.
4. Vargas-Bermúdez A, Cardenal F, Porta-Sales J. Opioids for the Management of Dyspnea in Cancer Patients: Evidence of the Last 15 Years – A Systematic Review. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 2015; 29(4): 341–52.
5. Leon-Delgado M. Opioids for the management of dyspnea in patients with heart failure: a systematic review of the literature. *Colombian Journal of Anesthesiology.* 2019; 49–56.
6. Simon ST, Bausewein C, Schildmann E, Higginson IJ, Magnussen H, Scheve C, *et al.* Episodic breathlessness in patients with advanced disease: a systematic review. *J Pain Symptom Manage.* Märts 2013; 45(3): 561–78.
7. Evidenced-based Guideline Palliative Care. 2015; 98.
8. Ekström M, Nilsson F, Abernethy AA, Currow DC. Effects of Opioids on Breathlessness and Exercise Capacity in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. A Systematic Review. *Ann Am Thorac Soc.* 24. märts 2015; 12(7): 1079–92.
9. Uronis HE, Currow DC, McCrory DC, Samsa GP, Abernethy AP. Oxygen for relief of dyspnoea in mildly- or non-hypoxaemic patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer.* 29. jaanuar 2008; 98(2): 294–9.
10. Symptom Management Guidelines – BC Centre for Palliative Care [Internet]. Tsiteeritud 4. jaanuar 2020; <https://bc-cpc.ca/cpc/publications/symptom-management-guidelines/>.
11. Barnes H, McDonald J, Smallwood N, Manser R. Opioids for the palliation of refractory breathlessness in adults with advanced disease and terminal illness. *Cochrane Database Syst Rev.* 31. märts 2016; 3: CD011008.
12. Bausewein C, Simon ST. Shortness of Breath and Cough in Patients in Palliative Care. *Dtsch Aerzteblatt Online* [Internet]. 19. august 2013. Tsiteeritud 16. jaanuar 2020; <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2013.0563>.

13. McCarthy B, Casey D, Devane D, Murphy K, Murphy E, Lacasse Y. Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 23. veebruar 2015; (2): CD003793.
14. Brighton LJ, Miller S, Farquhar M, Booth S, Yi D, Gao W, *et al.* Holistic services for people with advanced disease and chronic breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2019; 74(3): 270–81.
15. Nakano J, Hashizume K, Fukushima T, Ueno K, Matsuura E, Ikio Y, *et al.* Effects of Aerobic and Resistance Exercises on Physical Symptoms in Cancer Patients: A Meta-analysis. *Integr Cancer Ther.* 2018; 17(4): 1048–58.
16. Peddle-McIntyre CJ, Singh F, Thomas R, Newton RU, Galvão DA, Cavalheri V. Exercise training for advanced lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 11 2019; 2: CD012685.
17. Hill K, Cavalheri V, Mathur S, Roig M, Janaudis-Ferreira T, Robles P, *et al.* Neuromuscular electrostimulation for adults with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 29 2018; 5: CD010821.
18. Chin C, Booth S. Managing breathlessness: a palliative care approach. *Postgrad Med J.* Juuli 2016; 92(1089): 393–400.
19. Swan F, Newey A, Bland M, Allgar V, Booth S, Bausewein C, *et al.* Airflow relieves chronic breathlessness in people with advanced disease: An exploratory systematic review and meta-analyses. *Palliat Med.* 2019; 33(6): 618–33.
20. Bausewein C, Booth S, Gysels M, Kühnbach R, Higginson IJ. Effectiveness of a hand-held fan for breathlessness: a randomised phase II trial. *BMC Palliat Care.* 19. oktoober 2010; 9: 22.
21. Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L, Pretto JJ, Brazzale DJ, Sharpe K, *et al.* A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. *Thorax.* Jaanuar 2011; 66(1): 32–7.
22. Abernethy AP, McDonald CF, Frith PA, Clark K, Herndon JE, Marcello J, *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 Lond Engl.* 4. september 2010; 376(9743): 784–93.
23. McDonald CF, Blyth CM, Lazarus MD, Marschner I, Barter CE. Exertional oxygen of limited benefit in patients with chronic obstructive pulmonary disease and mild hypoxemia. *Am J Respir Crit Care Med.* November 1995; 152 (5 Pt 1): 1616–9.
24. Eaton T. Short-burst oxygen therapy for COPD patients: a 6-month randomised, controlled study. *Eur Respir J.* 2. veebruar 2006; 27(4): 697–704.

25. Ekström M, Ahmadi Z, Bornefalk Hermansson A, Abernethy A, Currow D. Oxygen for breathlessness in patients with chronic obstructive pulmonary disease who do not qualify for home oxygen therapy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 25. november 2016. Tsiteeritud 29. desember 2019; 2016(11); <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6464154/>.
26. Bell EC, Cox NS, Goh N, Glaspole I, Westall GP, Watson A, *et al.* Oxygen therapy for interstitial lung disease: a systematic review. *Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc.* Jaanuar 2017; 26(143).
27. Janowiak P, Krajnik M, Podolec Z, Bandurski T, Damps-Konstańska I, Sobański P, *et al.* Dosimetrically administered nebulized morphine for breathlessness in very severe chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled trial. *BMC Pulm Med.* 11. desember 2017; 17(1): 186.
28. Shohrati M, Ghanei M, Harandi AA, Foroghi S, Harandi AA. Effect of nebulized morphine on dyspnea of mustard gas-exposed patients: a double-blind randomized clinical trial study. *Pulm Med.* 2012: 610921.
29. Ferreira DH, Silva JP, Quinn S, Abernethy AP, Johnson MJ, Oxberry SG, *et al.* Blinded Patient Preference for Morphine Compared to Placebo in the Setting of Chronic Refractory Breathlessness – An Exploratory Study. *J Pain Symptom Manage.* Veebruar 2016; 51(2): 247–54.
30. Hui D, Kilgore K, Frisbee-Hume S, Park M, Tsao A, Delgado Guay M, *et al.* Dexamethasone for Dyspnea in Cancer Patients: A Pilot Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *J Pain Symptom Manage.* 2016; 52(1): 8-16. e1.
31. Yennurajalingam S, Frisbee-Hume S, Palmer JL, Delgado-Guay MO, Bull J, Phan AT, *et al.* Reduction of cancer-related fatigue with dexamethasone: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial in patients with advanced cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1. september 2013; 31(25): 3076–82.
32. Simon ST, Higginson IJ, Booth S, Harding R, Weingärtner V, Bausewein C. Benzodiazepines for the relief of breathlessness in advanced malignant and non-malignant diseases in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 20. oktoober 2016; 10: CD007354.
33. Hardy J, Randall C, Pinkerton E, Flatley C, Gibbons K, Allan S. A randomised, double-blind controlled trial of intranasal midazolam for the palliation of dyspnoea in patients with life-limiting disease. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer.* 2016; 24(7): 3069–76.
34. 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.* 1. jaanuar 2006; 31(1): 58–69.

35. Conill C, Verger E, Henríquez I, Saiz N, Espier M, Lugo F, *et al.* Symptom prevalence in the last week of life. *J Pain Symptom Manage.* Detsember 1997; 14(6): 328–31.
36. Glare P, Miller J, Nikolova T, Tickoo R. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. *Clin Interv Aging.* 2011; 6: 243–59.
37. Dans M, Smith T, Back A, Baker JN, Bauman JR, Beck AC, *et al.* NCCN Guidelines Insights: Palliative Care, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw.* August 2017; 15(8): 989–97.
38. Palliatiivinen hoito ja saattohoito [Internet]. Tsiteeritud 4. jaanuar 2020; <https://www.kaypahoito.fi/hoi50063>.
39. Furyk JS, Meek RA, Egerton Warburton D. Drugs for the treatment of nausea and vomiting in adults in the emergency department setting. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015. Tsiteeritud 6. jaanuar 2020; (9); <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010106.pub2/full>
40. Del Fabbro E. Combination therapy in cachexia. *Ann Palliat Med.* Jaanuar 2019; 8(1): 59–66.
41. Twycross RG. Introducing palliative care. 2018.
42. Murray Brown F, Dorman S. Haloperidol for the treatment of nausea and vomiting in palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015. Tsiteeritud 6. jaanuar 2020; (11); <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006271.pub3/abstract>.
43. Hardy J, Skerman H, Glare P, Philip J, Hudson P, Mitchell G, *et al.* A randomized open-label study of guideline-driven antiemetic therapy versus single agent antiemetic therapy in patients with advanced cancer and nausea not related to anticancer treatment. *BMC Cancer.* 2. mai 2018; 18(1): 510.
44. Riechelmann RP, Krzyzanowska MK, O’Carroll A, Zimmermann C. Symptom and medication profiles among cancer patients attending a palliative care clinic. *Support Care Cancer.* 1. detsember 2007; 15(12): 1407–12.
45. Vayne Bossert P, Haywood A, Good P, Khan S, Rickett K, Hardy JR. Corticosteroids for adult patients with advanced cancer who have nausea and vomiting (not related to chemotherapy, radiotherapy, or surgery). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2017. Tsiteeritud 6. jaanuar 2020; (7); <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012002.pub2/abstract>
46. Sutherland A, Naessens K, Plugge E, Ware L, Head K, Burton MJ, *et al.* Olanzapine for the prevention and treatment of cancer related nausea and vomiting in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 21. september 2018 (9). Tsiteeritud 30. detsember 2019; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513437/>.

47. Dzierżanowski T. Prospects for the Use of Cannabinoids in Oncology and Palliative Care Practice: A Review of the Evidence. *Cancers*. Veebruar 2019; 11(2): 129.
 48. 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): 220–34.
 49. 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. *J Pain Symptom Manage*. 1. veebruar 2010; 39(2): 167–79.
 50. Smith LA, Azariah F, Lavender VT, Stoner NS, Bettioli S. Cannabinoids for nausea and vomiting in adults with cancer receiving chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015. Tsiteeritud 30. detsember 2019; (11); <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009464.pub2/full>
 51. Ripamonti CI, Easson AM, Gerdes H. Management of malignant bowel obstruction. *Eur J Cancer*. 1. mai 2008; 44(8): 1105–15.
 52. Ripamonti C, Twycross R, Baines M, Bozzetti F, Capri S, De Conno F, *et al.* Clinical-practice recommendations for the management of bowel obstruction in patients with end-stage cancer. *Support Care Cancer*. 1. juuni 2001; 9(4): 223–33.
 53. Clark K, Lam L, Currow D. Reducing gastric secretions – a role for histamine 2 antagonists or proton pump inhibitors in malignant bowel obstruction? *Support Care Cancer*. 17. märts 2009; 17(12): 1463.
 54. Mangili G, Aletti G, Frigerio L, Franchi M, Panacci N, Viganò R, *et al.* Palliative care for intestinal obstruction in recurrent ovarian cancer: a multivariate analysis. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. Oktoober 2005; 15(5): 830–5.
 55. Currow DC, Quinn S, Agar M, Fazekas B, Hardy J, McCaffrey N, *et al.* Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Trial of Octreotide in Malignant Bowel Obstruction. *J Pain Symptom Manage*. 1. mai 2015; 49(5): 814–21.
 56. Obita GP, Boland EG, Currow DC, Johnson MJ, Boland JW. Somatostatin Analogues Compared With Placebo and Other Pharmacologic Agents in the Management of Symptoms of Inoperable Malignant Bowel Obstruction: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*. 1. detsember 2016; 52(6): 901–919.e1.
 57. Lee C, Vather R, O’Callaghan A, Robinson J, McLeod B, Findlay M, *et al.* Validation of the Phase II Feasibility Study in a Palliative Care Setting: Gastrografin in Malignant Bowel Obstruction. *Am J Hosp Palliat Med*. 1. detsember 2013; 30(8): 752–8.
-
-

58. Clark K, Currow DC. Assessing constipation in palliative care within a gastroenterology framework. *Palliat Med.* September 2012; 26(6): 834–41.
59. Laugsand EA, Kaasa S, de Conno F, Hanks G, Klepstad P, Research Steering Committee of the EAPC. Intensity and treatment of symptoms in 3,030 palliative care patients: a cross-sectional survey of the EAPC Research Network. *J Opioid Manag.* Veebruar 2009; 5(1): 11–21.
60. Panchal SJ, Müller-Schwefe P, Wurzelmann JI. Opioid-induced bowel dysfunction: prevalence, pathophysiology and burden. *Int J Clin Pract.* Juuli 2007; 61(7): 1181–7.
61. Candy B, Jones L, Larkin PJ, Vickerstaff V, Tookman A, Stone P. Laxatives for the management of constipation in people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015; (5); <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003448.pub4/full>.
62. 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. *Ann Oncol.* Oktoober 2018; 29: 111–25.
63. Nee J, Zakari M, Sugarman MA, Whelan J, Hirsch W, Sultan S, *et al.* Efficacy of Treatments for Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2018; 16(10): 1569–1584.e2.
64. Candy B, Jones L, Vickerstaff V, Larkin PJ, Stone P. Mu-opioid antagonists for opioid-induced bowel dysfunction in people with cancer and people receiving palliative care. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018. Tsiteeritud 9. jaanuar 2020; <https://www.readcube.com/articles/10.1002/14651858.CD006332.pub3>.
65. Chamberlain BH, Cross K, Winston JL, Thomas J, Wang W, Su C, *et al.* Methylnaltrexone treatment of opioid-induced constipation in patients with advanced illness. *J Pain Symptom Manage.* November 2009; 38(5): 683–90.
66. Slatkin N, Thomas J, Lipman AG, Wilson G, Boatwright ML, Wellman C, *et al.* Methylnaltrexone for treatment of opioid-induced constipation in advanced illness patients. *J Support Oncol.* Veebruar 2009; 7(1): 39–46.
67. Bull J, Wellman CV, Israel RJ, Barrett AC, Paterson C, Forbes WP. Fixed-Dose Subcutaneous Methylnaltrexone in Patients with Advanced Illness and Opioid-Induced Constipation: Results of a Randomized, Placebo-Controlled Study and Open-Label Extension. *J Palliat Med.* Juuli 2015; 18(7): 593–600.
68. Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, Rosengarten O, Pernot S, Trippa F, *et al.* Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol.* Oktoober 2018; 29: 126–42.

69. Pastrana T, Meißner W. Treatment of diarrhea with loperamide in palliative medicine. A systematic review. *Schmerz Berl Ger*. April 2013; 27(2): 182–9.
70. Good P, Richard R, Syrmis W, Jenkins-Marsh S, Stephens J. Medically assisted hydration for adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014; (4); <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006273.pub3/full>.
71. Sherman D. Double-blind comparison of loperamide and placebo in the treatment of radiation-induced diarrhea. *Adv Ther*. 1989; 6: 103–11.
72. Yeoh EK, Horowitz M, Russo A, Muecke T, Robb T, Chatterton BE. Gastrointestinal function in chronic radiation enteritis-effects of loperamide-N-oxide. *Gut*. april 1993; 34(4): 476–82.
73. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, Catalano G. Octreotide versus loperamide in the treatment of fluorouracil-induced diarrhea: a randomized trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. Jaanuar 1993; 11(1): 148–51.
74. Gebbia V, Carreca I, Testa A, Valenza R, Curto G, Cannata G, *et al*. Subcutaneous octreotide versus oral loperamide in the treatment of diarrhea following chemotherapy. *Anticancer Drugs*. August 1993; 4(4): 443–5.
75. Geller RB, Gilmore CE, Dix SP, Lin LS, Topping DL, Davidson TG, *et al*. Randomized trial of loperamide versus dose escalation of octreotide acetate for chemotherapy-induced diarrhea in bone marrow transplant and leukemia patients. *Am J Hematol*. November 1995; 50(3): 167–72.
76. Saliba F, Hagipantelli R, Misset JL, Bastian G, Vassal G, Bonnay M, *et al*. Pathophysiology and therapy of irinotecan-induced delayed-onset diarrhea in patients with advanced colorectal cancer: a prospective assessment. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. August 1998; 16(8): 2745–51.
77. Hamad A, Fragkos KC, Forbes A. A systematic review and meta-analysis of probiotics for the management of radiation induced bowel disease. *Clin Nutr Edinb Scotl*. Juuni 2013; 32(3): 353–60.
78. SPC_1063606.pdf [Internet]. Tsiteeritud 8. jaanuar 2020; https://www.kliinik.ee/static/ravimid/SPC/SPC_1063606.pdf
79. Whiteley I, Sinclair G, Lyons AM, Riccardi R. A retrospective review of outcomes using a fecal management system in acute care patients. *Ostomy Wound Manage*. Detsember 2014; 60(12): 37–43.
80. Beeson T, Eifrid B, Pike CA, Pittman J. Do Intra-anal Bowel Management Devices Reduce Incontinence-Associated Dermatitis and/or Pressure Injuries? *J Wound Ostomy Cont Nurs Off Publ Wound Ostomy Cont Nurses Soc*. Detsember 2017; 44(6): 583–8.
81. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Ukmar M, Cazzato G, Bava A. Gabapentin As A Drug Therapy of Intractable Hiccup Because of Vascular Lesion: A Three-Year Follow Up. *The Neurologist*. Märts 2004; 10(2): 102.

82. Woelk CJ. Managing hiccups. *Can Fam Physician*. 1. juuni 2011; 57(6): 672–5.
83. Calsina-Berna A, García-Gómez G, González-Barboteo J, Porta-Sales J. Treatment of Chronic Hiccups in Cancer Patients: A Systematic Review. *J Palliat Med*. 14. august 2012; 15(10): 1142–50.
84. Khorakiwala T, Arain R, Mulrow J, Walsh TN. Hiccups: an unrecognized symptom of esophageal cancer? *Am J Gastroenterol*. Märts 2008; 103(3): 801.
85. 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*. 13. märts 2000; 8(3): 175–9.
86. Jeon YS, Kearney AM, Baker PG. Management of hiccups in palliative care patients. *BMJ Support Palliat Care*. 1. märts 2018; 8(1): 1–6.
87. Moretto EN, Wee B, Wiffen PJ, Murchison AG. Interventions for treating persistent and intractable hiccups in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2013. Tsiteeritud 2. jaanuar 2020 (1); <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008768.pub2/full>.
88. Polito NB, Fellows SE. Pharmacologic Interventions for Intractable and Persistent Hiccups: A Systematic Review. *J Emerg Med*. 1. oktoober 2017; 53(4): 540–9.
89. Steger M, Schneemann M, Fox M. Systemic review: the pathogenesis and pharmacological treatment of hiccups. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42(9): 1037–50.
90. Wang T, Wang D. Metoclopramide for patients with intractable hiccups: a multicentre, randomised, controlled pilot study. *Intern Med J*. 2014; 44(12a): 1205–9.
91. Zhang C, Zhang R, Zhang S, Xu M, Zhang S. Baclofen for stroke patients with persistent hiccups: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Trials*. 22. juuli 2014; 15(1): 295.
92. Suurna M, Pärna E, Lember M. Sögelus. *Eesti Arst*. 2013; 92(7): 382–6.
93. Mollanazar NK, Koch SD, Yosipovitch G. Epidemiology of Chronic Pruritus: Where Have We Been and Where Are We Going? *Curr Dermatol Rep*. Märts 2015; 4(1): 20–9.
94. Simonsen E, Komenda P, Lerner B, Askin N, Bohm C, Shaw J, *et al*. Treatment of Uremic Pruritus: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. November 2017; 70(5): 638–55.
95. Wu C-F, Hsiao Y-C, Ko P-C. The Effects of Nonpharmacological Treatment on Uremic Pruritus Patients: A Systematic Review. *Adv Nurs*. 2015: 1–9.
96. Siemens W, Xander C, Meerpohl JJ, Buroh S, Antes G, Schwarzer G, *et al*. Pharmacological interventions for pruritus in adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 16 2016; 11: CD008320.

97. Zyllicz Z, Krajnik M, Sorge AA van, Costantini M. Paroxetine in the treatment of severe non-dermatological pruritus: a randomized, controlled trial. *J Pain Symptom Manage*. Desember 2003; 26(6): 1105–12.
98. Gunal AI, Ozalp G, Yoldas TK, Gunal SY, Kirciman E, Celiker H. Gabapentin therapy for pruritus in haemodialysis patients: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc – Eur Ren Assoc*. Desember 2004; 19(12): 3137–9.
99. Naini AE, Harandi AA, Khanbabapour S, Shahidi S, Seirafiyani S, Mohseni M. Gabapentin: a promising drug for the treatment of uremic pruritus. *Saudi J Kidney Dis Transplant Off Publ Saudi Cent Organ Transplant Saudi Arab*. September 2007; 18(3): 378–81.
100. Kouwenhoven TA, van de Kerkhof PCM, Kamsteeg M. Use of oral antidepressants in patients with chronic pruritus: A systematic review. *J Am Acad Dermatol*. Desember 2017; 77(6): 1068-1073.e7.
101. Seccareccia D, Gebara N. Pruritus in palliative care: Getting up to scratch. *Can Fam Physician Med Fam Can*. September 2011; 57(9): 1010–3, e316-319.
102. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, *et al*. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. Mei 2011; 12(5): 489–95.
103. von Haehling S, Anker SD. Cachexia as a major underestimated and unmet medical need: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. September 2010; 1(1): 1–5.
104. Grande AJ, Silva V, Riera R, Medeiros A, Vitoriano SG, Peccin MS, *et al*. Exercise for cancer cachexia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2014. Tsiteritid 5. januar 2020; <https://www.readcube.com/articles/10.1002/14651858.CD010804.pub2>.
105. Solheim TS, Laird BJA, Balstad TR, Stene GB, Bye A, Johns N, *et al*. A randomized phase II feasibility trial of a multimodal intervention for the management of cachexia in lung and pancreatic cancer. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. Oktober 2017; 8(5): 778–88.
106. Paulsen O, Klepstad P, Rosland JH, Aass N, Albert E, Fayers P, *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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 10. oktober 2014; 32(29): 3221–8.
107. Lundström SH, Fürst CJ. The use of corticosteroids in Swedish palliative care. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2006; 45(4): 430–7.
108. Mirtazapine for Treatment of Cancer Associated Anorexia-cachexia [Internet]. Tsiteritid 16. januar 2020; <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03254173>.

109. Riechelmann RP, Burman D, Tannock IF, Rodin G, Zimmermann C. Phase II trial of mirtazapine for cancer-related cachexia and anorexia. *Am J Hosp Palliat Care*. Märts 2010; 27(2): 106–10.
110. Theobald DE, Kirsh KL, Holtsclaw E, Donaghy K, Passik SD. An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manage*. Mai 2002; 23(5): 442–7.
111. Bruera E, Belzile M, Neumann C, Harsanyi Z, Babul N, Darke A. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. Juuni 2000; 19(6): 427–35.
112. Ruiz-García V, López-Briz E, Carbonell-Sanchis R, Bort-Martí S, González-Perales JL. Megestrol acetate for cachexia-anorexia syndrome. A systematic review. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; 9(3): 444–52.
113. Garcia JM, Friend J, Allen S. Therapeutic potential of anamorelin, a novel, oral ghrelin mimetic, in patients with cancer-related cachexia: a multicenter, randomized, double-blind, crossover, pilot study. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. Jaanuar 2013; 21(1): 129–37.
114. Temel JS, Abernethy AP, Currow DC, Friend J, Duus EM, Yan Y, *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*. Aprill 2016; 17(4): 519–31.
115. Hosie A, Agar M, Lobb E, Davidson PM, Phillips J. Palliative care nurses' recognition and assessment of patients with delirium symptoms: A qualitative study using critical incident technique. *Int J Nurs Stud*. 1. oktoober 2014; 51(10): 1353–65.
116. de la Cruz M, Fan J, Yennu S, Tanco K, Shin S, Wu J, *et al*. The frequency of missed delirium in patients referred to palliative care in a comprehensive cancer center. *Support Care Cancer*. 1. august 2015; 23(8): 2427–33.
117. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *The Lancet*. 8. märts 2014; 383(9920): 911–22.
118. Bush SH, Leonard MM, Agar M, Spiller JA, Hosie A, Wright DK, *et al*. End-of-Life Delirium: Issues Regarding Recognition, Optimal Management, and the Role of Sedation in the Dying Phase. *J Pain Symptom Manage*. 1. august 2014; 48(2): 215–30.
119. Salt S, Mulvaney CA, Preston NJ. Drug therapy for symptoms associated with anxiety in adult palliative care patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 2017; 5:CD004596.
120. Lawlor PG, Bush SH. Delirium in patients with cancer: assessment, impact, mechanisms and management. *Nat Rev Clin Oncol*. Veebruar 2015; 12(2): 77–92.

121. Breitbart W, Alici Y. Evidence-Based Treatment of Delirium in Patients With Cancer. *J Clin Oncol.* 10. april 2012; 30(11): 1206–14.
122. Sher Y, Miller Cramer AC, Ament A, Lolak S, Maldonado JR. Valproic Acid for Treatment of Hyperactive or Mixed Delirium: Rationale and Literature Review. *Psychosomatics.* 1. november 2015; 56(6): 615–25.
123. Tampi RR, Tampi DJ, Ghori AK. Acetylcholinesterase Inhibitors for Delirium in Older Adults. *Am J Alzheimers Dis Other Dement.* 2016; 31(4): 305–10.
124. Van Eijk MMJ, Slooter AJC. Delirium in Intensive Care Unit Patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 1. juni 2010; 14(2): 141–7.
125. Keating GM. Dexmedetomidine: A Review of Its Use for Sedation in the Intensive Care Setting. *Drugs.* 1. juli 2015; 75(10): 1119–30.
126. Agar MR, Lawlor PG, Quinn S, Draper B, Caplan GA, Rowett D, *et al.* Efficacy of Oral Risperidone, Haloperidol, or Placebo for Symptoms of Delirium Among Patients in Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 01 2017;177(1):34–42.
127. Burry L, Mehta S, Perreault MM, Luxenberg JS, Siddiqi N, Hutton B, *et al.* Antipsychotics for treatment of delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2018. Tsiteeritud 10. detsember 2019; (6); <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005594.pub3/abstract>.
128. Lin C-J, Sun F-J, Fang C-K, Chen H-W, Lai Y-L. An Open Trial Comparing Haloperidol with Olanzapine for the Treatment of Delirium in Palliative and Hospice Center Cancer Patients: 10.
129. Grover S, Kumar V, Chakrabarti S. Comparative efficacy study of haloperidol, olanzapine and risperidone in delirium. *J Psychosom Res.* Oktoober 2011; 71(4): 277–81.
130. Han C-S, Kim Y-K. A Double-Blind Trial of Risperidone and Haloperidol for the Treatment of Delirium. *Psychosomatics.* 1. juli 2004; 45(4): 297–301.
131. Grover S, Mahajan S, Chakrabarti S, Avasthi A. Comparative effectiveness of quetiapine and haloperidol in delirium: A single blind randomized controlled study. *World J Psychiatry.* 22. september 2016; 6(3): 365–71.
132. Maneeton B, Maneeton N, Srisurapanont M, Chittawatanarat K. Quetiapine versus haloperidol in the treatment of delirium: a double-blind, randomized, controlled trial. *Drug Des Devel Ther.* 24. juli 2013; 7: 657–67.
133. Kim S-W, Yoo J-A, Lee S-Y, Kim S-Y, Bae K-Y, Yang S-J, *et al.* Risperidone versus olanzapine for the treatment of delirium. *Hum Psychopharmacol.* Juuli 2010; 25(4): 298–302.
134. Bruera E, Hui D, Dalal S, Torres-Vigil I, Trumble J, Roosth J, *et al.* Parenteral Hydration in Patients With Advanced Cancer: A Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 1. januar 2013; 31(1): 111–8.

135. Ferraz Gonçalves JA, Almeida A, Costa I, Silva P, Carneiro R. Comparison of Haloperidol Alone and in Combination with Midazolam for the Treatment of Acute Agitation in an Inpatient Palliative Care Service. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* Oktoober 2016; 30(4): 284–8.
 136. Breitbart W, Jacobsen PB. Psychiatric Symptom Management in Terminal Care. *Clin Geriatr Med.* 1. mai 1996; 12(2): 329–47.
 137. Johnson JA, Rash JA, Campbell TS, Savard J, Gehrman PR, Perlis M, *et al.* A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behavior therapy for insomnia (CBT-I) in cancer survivors. *Sleep Med Rev.* 1. juuni 2016; 27: 20–28.
 138. Papadopoulos D, Papadoudis A, Kiagia M, Syrigos K. Nonpharmacologic Interventions for Improving Sleep Disturbances in Patients With Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Pain Symptom Manage.* 1. mai 2018; 55(5): 1364–1381.e5.
 139. Mercier J, Savard J, Bernard P. Exercise interventions to improve sleep in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 1. detsember 2017; 36: 43–56.
 140. Tang M-F, Chiu H-Y, Xu X, Kwok JY, Cheung DST, Chen C-Y, *et al.* Walking is more effective than yoga at reducing sleep disturbance in cancer patients: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Med Rev.* 1. oktoober 2019; 47: 1–8.
 141. Hasuo H, Fujii R, Uchitani K, Sakuma H, Kanbara K, Fukunaga M. Intravenous Chlorpromazine for the Short-Term Treatment of Insomnia in End-Stage Cancer Patients With Difficulty in Oral Administration. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* September 2018; 32(2–3): 134–40.
 142. Kaneishi K, Kawabata M, Morita T. Single-Dose Subcutaneous Benzodiazepines for Insomnia in Patients With Advanced Cancer. *J Pain Symptom Manage.* 1. juuni 2015; 49(6): e1–2.
 143. Kim S-W, Shin I-S, Kim J-M, Kim Y-C, Kim K-S, Kim K-M, *et al.* Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008; 62(1): 75–83.
 144. Mücke M, Mochamat, Cuhls H, Peuckmann-Post V, Minton O, Stone P, *et al.* Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2015. Tsiteeritud 9. detsember 2019; (5); <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006788.pub3/abstract>.
 145. European Association for Palliative Care, EAPC > About Us [Internet]. Tsiteeritud 16. jaanuar 2020; <https://www.eapcnet.eu/about-us>.
 146. Poort H, Peters M, Bleijenberg G, Gielissen MF, Goedendorp MM, Jacobsen P, *et al.* Psychosocial interventions for fatigue during cancer treatment with palliative intent. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; (7).
-
-

147. Cobeanu O, David D. Alleviation of Side Effects and Distress in Breast Cancer Patients by Cognitive-Behavioral Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Psychol Med Settings*. 2018; 25(4): 335–55.
148. Berger AM, Kuhn BR, Farr LA, Lynch JC, Agrawal S, Chamberlain J, *et al*. Behavioral therapy intervention trial to improve sleep quality and cancer-related fatigue. *Psychooncology*. 2009; 18(6): 634–46.
149. Cohen M, Fried G. Comparing Relaxation Training and Cognitive-Behavioral Group Therapy for Women With Breast Cancer: *Res Soc Work Pract* [Internet]. 4. august 2016. Tsiteeritud 16. jaanuar 2020; <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1049731506293741>.
150. Kessels E, Husson O, van der Feltz-Cornelis CM. The effect of exercise on cancer-related fatigue in cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 9. veebruar 2018; 14: 479–94.
151. Sadjia J, Mills PJ. Effects of Yoga Interventions on Fatigue in Cancer Patients and Survivors: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *EXPLORE*. 1. juuli 2013; 9(4): 232–43.
152. Alcântara-Silva TR, de Freitas-Junior R, Freitas NMA, de Paula Junior W, da Silva DJ, Machado GDP, *et al*. Music Therapy Reduces Radiotherapy-Induced Fatigue in Patients With Breast or Gynecological Cancer: A Randomized Trial. *Integr Cancer Ther*. 1. september 2018; 17(3): 628–35.
153. Yang T, Wang L, Deng X, Yu G. Pharmacological treatments for fatigue in patients with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 15. september 2017; 380: 256–61.
154. Shangyan H, Kuiqing L, Yumin X, Jie C, Weixiong L. Meta-analysis of the efficacy of modafinil versus placebo in the treatment of multiple sclerosis fatigue. *Mult Scler Relat Disord*. 1. jaanuar 2018; 19: 85–9.
155. Jean-Pierre P, Morrow GR, Roscoe JA, Heckler C, Mohile S, Janelins M, *et al*. A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 patients receiving chemotherapy. *Cancer*. 2010; 116(14): 3513–20.
156. Spathis A, Fife K, Blackhall F, Dutton S, Bahadori R, Wharton R, *et al*. Modafinil for the Treatment of Fatigue in Lung Cancer: Results of a Placebo-Controlled, Double-Blind, Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 20. juuni 2014; 32(18): 1882–8.
157. Junior PNA, Barreto CMN, de Iracema Gomes Cubero D, Del Giglio A. The efficacy of placebo for the treatment of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer Off J Multinatl Assoc Support Care Cancer*. 13. juuli 2019.
158. Lee JJ, Girouard SD, Carlberg VM, Mostaghimi A. Effective use of mirtazapine for refractory pruritus associated with carcinoma en cuirasse. *BMJ Support Palliat Care*. märts 2016; 6(1): 119–21.

159. Hundley JL, Yosipovitch G. Mirtazapine for reducing nocturnal itch in patients with chronic pruritus: a pilot study. *J Am Acad Dermatol.* juuni 2004; 50(6): 889–91.
160. Patel T, Yosipovitch G. Therapy of pruritus. *Expert Opin Pharmacother.* Juuli 2010; 11(10): 1673–82.
161. Ständer S, Böckenholt B, Schürmeyer-Horst F, Weishaupt C, Heuft G, Luger TA, *et al.* Treatment of chronic pruritus with the selective serotonin re-uptake inhibitors paroxetine and fluvoxamine: results of an open-labelled, two-arm proof-of-concept study. *Acta Derm Venereol.* 2009; 89(1): 45–51.

