

Terminálne chrčanie. Liečiť, či neliečiť?

MUDr. Eva Kováčová, PhD.

Mobilný hospic Božieho milosrdenstva, Martin

V článku sa venujem častému príznaku, ktorý sprevádza proces zomierania, terminálnemu chrčaniu. Pri pravom terminálnom chrčaní dochádza k nahromadeniu sekrétov, predovšetkým slín v horných dýchacích cestách pri zhoršujúcom sa stave vedomia, keď má pacient oslabený reflex prehltania a kašľa. Zatiaľ čo pre samotného pacienta nemusí terminálne chrčanie predstavovať diskomfort, stresujúce býva pre blízkych pacienta a tých, ktorí sa o pacienta starajú. V liečbe terminálneho chrčania sa v paliatívnej medicíne tradične používajú anticholinergiká. Je ich použitie opodstatnené a vedecky podložené? Na tieto otázky sa pokúsim v článku nájsť odpoveď.

Kľúčové slová: terminálne chrčanie, anticholinergiká, butylskopolamínium bromid

The death rattle. To treat or not to treat?

In the article, I deal with a frequent symptom that accompanies the dying process, the death rattle. During true death rattle, there is an accumulation of secretions, especially saliva in the upper airways, when the patient's state of consciousness is deteriorating and swallow and cough reflexes are weakened. While death rattle may not be uncomfortable for the patient, it is stressful for the patient's loved ones and those, who care for the patient. In the treatment of death rattle, anticholinergics are traditionally used in palliative medicine. Is their use necessary and evidence based? I tried to find the answers to the questions in the article.

Key words: the death rattle, anticholinergics, scopolamine buthylbromide

Paliat. med. liec. boles., 2024;17(1-2e):6-8

Úvod

U 12 až 80 % pacientov sa v posledných troch dňoch života vyskytuje hlučné, chrčivé dýchanie, označované aj ako terminálne chrčanie (1).

Terminálne chrčanie býva známkou blížiacej sa smrti, medián času nástupu je 11 – 28 hodín pred smrťou. Častejšie sa vyskytuje u žien a je slabšie asociované s pľúcnyimi a mozgovými metastázami (1, 2). Ide o zvuk spôsobený oscilujúcimi pohybmi nahromadených sekrétov v horných dýchacích cestách v inspiračnej a expiračnej fáze dýchania. Sekréty v dýchacích cestách pochádzajú z dvoch zdrojov, obsahujúcich muskarínové receptory, zo slinných žliaz a z bronchiálnej sliznice (1).

Na základe toho, ktoré sekrety prevládajú, odlišujeme dva typy terminálneho chrčania. Pri type 1 prevláda produkcia a retencia slín, pri type 2 dominuje tvorba bronchiálnych sekrétov (3).

Pacienti so zníženým vedomím až bezvedomím nie sú schopní prehltáť sliny ani vykašľať hlien, majú oslabené reflexy v dôsledku celkovej slabosti, zníženého stavu vedomia, neurologickej dysfunkcie alebo aj v dôsledku podávania paliatívnej sedatívnej liečby (1). K ďalším faktorom, ktoré sa môžu podieľať na terminálnom chrčaní patrí kongescia pri ľavostran-

nom srdcovom zlyhávaní, gastroezofágový reflux, dysmotilita pažeráka, infekcie horných dýchacích ciest, podráždenie slizníc či zvýšená tvorba slín (sialorea) v dôsledku podávania niektorých liekov (napr. pilokarpínu či klozapínu), sialorrhoea v dôsledku neuromuskulárnej dysfunkcie (3).

Niektorí autori rozlišujú medzi pravým terminálnym chrčaním (typ 1), pri ktorom dochádza k nahromadeniu fyziologicky vytvorených sekrétov v dýchacích cestách, najmä slín pri bezvedomí alebo oslabení prehltacieho reflexu a takzvaným nepravým terminálnym chrčaním (typ 2), ktoré vzniká v dôsledku patologicky zvýšenej bronchiálnej a pľúcnej sekrécie, napríklad pri pľúcnom edéme, či kongestívnom srdcovom zlyhávaní (4). O bronchoarei hovoríme, ak dochádza k produkcii viac než 100 ml spúta denne. Vyskytuje sa pri chronickej obštrukčnej chorobe pľúc, pri rakovine pankreasu, kolorektálnom karcinóme, cervikálnom adenokarcinóme, či pri karcinóme pľúc, predovšetkým pri bronchoalveolárnom karcinóme (BAC). V prípade BAC s vysokou produkciou hlienu bola zistená zvýšená expresia génu MUSC5AC. Ligandy EGF (epidermálneho rastového faktora) stimulujú produkciu hlienu a EGFR-TK inhibíto-

ry (gefitinib a erlotinib) majú potenciál kompletne a rýchlo odstrániť bronchoareu (4). U pacientov s BAC možno potlačiť nadmernú tvorbu hlienu aj inhalačne podávaným indometacínom (5).

Zvukové fenomény pri dýchaní, podobné terminálnemu chrčaniu, sa môžu vyskytnúť aj u pacientov, ktorí bezprostredne nezomierajú. Sú to napríklad pacienti s poranením mozgu alebo s amyotrofickou laterálnou sklerózou (ALS), kde dochádza k sialorei alebo zníženému odstraňovaniu sekrétov pri bulbárnom syndróme (3). V liečbe sa využíva rádioterapia na oblasť slinných žliaz, injekčná aplikácia botulotoxínu do slinných žliaz, perorálny dextrometorfán s chinidínom (DMQ), prípadne skopolamín, pre ktorého účinnosť je zatiaľ málo dôkazov (6).

Manažment pacienta s terminálnym chrčaním

Dá sa predpokladať, že pacienti, u ktorých sa terminálne chrčanie vyskytuje, nevnímajú nepohodlie a nespôsobuje im pocit dýchavičnosti, nakoľko majú výrazne znížené vedomie alebo sú v hlbokom bezvedomí, hoci ich subjektívne prežívanie nie je známe. Nápomocným môže byť hodnotenie neverbálnych prejavov diskomfortu.

Terminálne chrčanie býva zne-pokojujúce predovšetkým pre blízkych pacienta a tých, ktorí sa o pacienta starajú. Mávajú obavy, že sa pacient dusí. Stresujúci môže byť aj pohľad na vytekajúci hlien, či jeho zápach (7). Podľa americkej profesorky Margret L. Campbell je otázne, či je farmakologická liečba terminálneho chrčania, ktoré je bežnou súčasťou zomierania a zomierajúcemu pacientovi nevyvoláva žiadne nepohodlie, oprávnená len „pre dobro blízkych“, kým samotný pacient z nej nebude mať benefit, len mu prinesie riziko potenciálnych nežiaducich účinkov (7). Veľmi dôležitým krokom je, aby sme blízkych pacienta vopred na výskyt terminálneho chrčania pripravili a objasnili im podstatu tohto symptómu (1). Potrebné je blízkych uistiť, že terminálne chrčanie pacientovi v bezvedomí nespôsobuje žiadny diskomfort a utrpenie, a to, či mu budeme podávať lieky na jeho potlačenie alebo nie, nijako neovplyvní pacientovu dĺžku života (4). Margret L. Campbell používa pri objasnení vzniku terminálneho chrčania blízkym pacienta prirovnanie ku sřkavému zvuku, ktorý vzniká pri pití posledných kvapiek tekutiny z dna pohára slamkou. Aj niekoľko kvapiek slín a hlienu v zadnej časti hrdla dokáže spôsobiť bublavý zvuk pri nádychu, podobne ako zvuk kvapiek v slamke (7).

Nadmernej tvorbe a akumulácii sekrétov môžeme predísť tým, že sa vyhneme nadmernej hydratácii u pacienta na konci života (8).

Čo sa týka odsávania sekrétov z dýchacích ciest, nie je odporúčané, nakoľko môže spôsobovať pacientovi bolesť a diskomfort a tvorbu sekrétov môže ešte zvyšovať. Opatrne možno poodsávať len ľahko dostupný hlien. Dôležitá je aj starostlivosť o ústnu dutinu. Prepolohovanie pacienta môže pomôcť v evakuácii hlienov z dýchacích ciest, i keď efektívnosť tohto postupu nebola skúmaná (1, 4).

Na zníženie sekrécie v dýchacích cestách sa v paliatívnej medicíne využívajú **látky s antisekrečným (anticholinergickým) účinkom**. Anticholinergiká kompetitívne antagonizujú účinok acetylcholínu na muskarínových receptoroch, čím znižujú sekréciu slinných, bronchiálnych žliaz i sekréciu v gastrointestinálnom trakte. Patria sem terciárne amíny – hy-

oscín, atropín a hyoscín hydrobromid (skopolamín), ktoré vďaka malej molekule ľahšie prenikajú cez hematoencefalickú bariéru s vyšším rizikom centrálnych nežiaducich účinkov a kvartérne amíny, glykopyrónium a u nás najpoužívanejší butylskopolamínium bromid (skopolamín butylbromid, hyoscín butylbromid, Buscopan®) (1, 4). Butylskopolamínium bromid je na Slovensku dostupný vo forme tabliet (Buscopan®) a v injekčnej forme (Scopolamine butylbromide 20 mg/ml amp.) na intravenózne, intramuskulárne a subkutánne podanie a využíva sa najmä ako spazmolytikum. V súčasnosti má žiadosť o vstup do slovenského úhradového systému podanú glykopyrónium (Sialanar), perorálny roztok na liečbu závažnej sialorey u detí a dospievajúcich. Skopolamín je v zahraničí dostupný aj vo forme transdermálnej náplasti (1 mg/3 dni), ktorá sa aplikuje na kožu v oblasti za ušom. Využíva sa na prevenciu nauzey a zvracania pri kinetóze, či anestézii alebo ako analgetikum. Jeho využitie v hospici na potlačenie terminálneho chrčania je finančne nákladné (9).

Štúdie naznačujú, že medzi jednotlivými anticholinergikami nie sú významné rozdiely v účinnosti na terminálne chrčanie. Wildiers et al. (10) porovnával účinok atropínu (0,5 mg), butylskopolamínium bromidu (20 mg) a skopolamínu (0,25 mg) na terminálne chrčanie u terminálnych pacientov. V štúdiu po podaní bolusu nasledovala kontinuálna infúzia liekov subkutánne. K zmierneniu až vymiznutiu terminálneho chrčania po hodine došlo u 42 %, 42 % a 37 % pacientov v jednotlivých liečených skupinách. V priebehu 24 hodín sa účinnosť ešte zlepšila. Účinnosť jednotlivých látok na terminálne chrčanie bola po 24 hodinách 76 %, 60 % a 68 %, bez štatisticky významných rozdielov medzi liečebnými skupinami. Medián prežívania od začiatku liečby bol 23,9 hodín a neboli zistené významné rozdiely v mediáne prežívania medzi liečenými skupinami. Glykopyrónium je 5- až 6-krát silnejšie ako atropín vo svojom antisialogickom účinku a má selektívny a predĺžený účinok na sekréciu slín. Má pomalší nástup účinku a vyvoláva menej tachykardiu v porovnaní s atropínom a skopolamínom (11). Štúdia Hughes et al. (12) porovnávala

účinok skopolamínu, butylskopolamínium bromidu a glykopyrónia a neznamenala štatisticky významné rozdiely v účinnosti na potlačenie terminálneho chrčania (chrčanie vymizlo u 54 %, 65 % a 63 % pacientov liečených jednotlivými liekmi).

Efektívnosť podávania anticholinergík už pri rozvinutom terminálnom chrčaní skúmali dve placebo kontrolované štúdie. Jedna porovnávala účinok subkutánne podávaného skopolamínu a fyziologického roztoku každé 4 hodiny u 31 terminálnych onkologických pacientov (13), druhá štúdia porovnávala účinok sublinguálne podávaného atropínu a fyziologického roztoku u 137 terminálne chorých hospicových pacientov (14). Prvá štúdia zistila malý (štatisticky nevýznamný) pozitívny účinok skopolamínu na závažnosť tohto symptómu v porovnaní s fyziologickým roztokom (placebom). Ani v druhej štúdiu nebol zaznamenaný štatisticky významný účinok atropínu v porovnaní s placebom. Výsledky nedávnej multicentrickej prospektívnej observačnej štúdie Yamaguchi et al. (15) naznačujú, že anticholinergiká zmierňujú skôr terminálne chrčanie typu 1 (spôsobeného akumuláciou slín). Rozdielne výsledky štúdií zaoberajúcich sa účinnosťou anticholinergík na terminálne chrčanie môžu byť podmienené tým, že nerozlišujú jednotlivé typy terminálneho chrčania, respektíve nerozlišujú medzi pravým terminálnym chrčaním, ktoré dobre reaguje na anticholinergiká a nepravým terminálnym chrčaním spôsobeným nahromadenými bronchiálnymi sekrétmi v dôsledku pľúcnej patológie, ako je infekcia, nádor, zadržiavanie tekutín alebo aspirácia, pri ktorom bývajú anticholinergiká málo účinné. V staršej štúdiu Wildiers a Menten (8) bol skopolamín účinný u viac než 90 % pacientov s pravým terminálnym chrčaním. V prípade nepravého terminálneho chrčania treba zväžiť použitie kauzálnej liečby, napríklad antibiotík pri infekcii, diuretík pri retencii tekutín alebo kortikosteroidov, samozrejme po individuálnom zvážení prínosu a rizík u konkrétneho pacienta (8).

Pri používaní anticholinergík v liečbe terminálneho chrčania treba vziať do úvahy nielen benefit pre pa-

cienta a blízkych, ale aj riziko možného výskytu nežiaducich anticholinergických účinkov (zvýraznenie suchosti v ústach, rozmazané videnie, palpitácie, močová retencia, zápcha, delírium, nepokoj alebo nadmerná sedácia) (1, 3).

To, či je potrebné terminálne chrčanie u zomierajúcich pacientov farmakologicky liečiť, je kontroverzné, pre štandardné podávanie anticholinergík v liečbe terminálneho chrčania je v súčasnosti málo vedeckých dôkazov (1, 2, 16).

Obmedzená účinnosť anticholinergík podávaných už pri plne rozvinutom terminálnom chrčaní môže spočívať v tom, že tieto látky nezabránia chrčaniu v dôsledku už vytvorených hlienov, znižujú len tvorbu nových sekrétov. Včasné, preventívne podávanie anticholinergík by teda mohlo mať väčší zmysel, než ich neskoré použitie pri plne rozvinutom chrčaní (2, 7). Podľa nedávnej holandskej multicentrickej dvojito zaslepanej, placebo kontrolovanej randomizovanej štúdie SILENCE (17), profylaktické subkutánne podávanie butylskopolamínium bromidu 1 amp (20 mg/ml) 4x denne signifikantne znížilo výskyt terminálneho chrčania u pacientov na konci života v porovnaní s placebom. Výskyt terminálneho chrčania bol 27 % v skupine s placebom, verus 13 % v skupine pacientov, liečených butylskopolamínium bromidom ($p = 0,02$). Čo sa týka anticholinergických nežiaducich účinkov, u pacientov liečených butylskopolamínium bromidom nebol zaznamenaný ich významne vyšší výskyt v porovnaní s placebom.

Záver

Terminálne chrčanie je častým a prirodzeným príznakom blížiacej sa smrti. Kým zomierajúci pacient nemu-

sí vnímať diskomfort, stresujúce býva najmä pre blízkych pacienta a tých, ktorí sa o pacienta starajú. Starostlivosť objasnením podstaty tohto príznaku ešte skôr, než nastane, môžeme obavy blízkych z utrpenia pacienta zmierniť. Výskyt terminálneho chrčania môžeme minimalizovať tým, že sa vyhneme nadmernej hydratácii pacienta na konci života a nefarmakologickými opatreniami. Kým účinok subkutánneho podávania butylskopolamínium bromidu v prevencii terminálneho chrčania bol vedecky potvrdený, na použitie anticholinergík v liečbe už rozvinutého terminálneho chrčania máme zatiaľ málo spoľahlivých vedeckých dôkazov.

Autorka článku vyhlasuje, že nemá žiadny potenciálny konflikt záujmov.

Literatúra

1. Crawford GB, Dzierzanowski T, Hauser K, et al. ESMO Guidelines Committee. Care of the adult cancer patient at the end of life: ESMO Clinical Practice Guidelines. ESMO Open. 2021;6(4):100225.
2. Mercadante S, Marinangeli F, Masedu F, et al. Hyoscine Butylbromide for the Management of Death Rattle: Sooner Rather Than Later. J Pain Symptom Manage. 2018;56(6):902-907.
3. Bickel K, Kareem L, Bui T, et al. Death Rattle and Oral Secretions. Palliative Care Network of Wisconsin. Published On: February 11, 2019. Dostupné na internete: <https://www.mypcnow.org/fast-fact/death-rattle-and-oral-secretions/>
4. Mackey R, Loaiciga F. Other Respiratory Symptoms (Cough, Hiccup, and Secretions). In: Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care, 2021, edited by: Bruera E, Higginson IJ, Gunten CHF, Morita T, p. 421-432, 3rd Edition, 2021 Taylor & Francis Group, LLC, ISBN: 978-0-367-22546-9.
5. Tamaoki J, Kohri K, Isono K, et al. Inhaled indomethacin in bronchorrhea in bronchioloalveolar carcinoma: role of cyclooxygenase. Chest. 2000;117(4):1213-4.
6. James E, Ellis C, Brassington R, et al. Treatment for sialorrhea (excessive saliva) in people with motor neuron disease/amyotrophic lateral sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2022;5(5):CD006981.
7. van Esch HJ, Campbell ML, Mori M, et al. Should (Prophylactic) Medications Be Used for the Management of Death Rattle? J Pain Symptom Manage. 2023;66(4):e513-e517.

Epub 2023 Jun 19. Erratum in: J Pain Symptom Manage. 2024 Sep;68(3):326.

8. Wildiers H, Menten J. Death rattle: prevalence, prevention and treatment. J Pain Symptom Manage. 2002;23(4):310-7.
9. Brock C, Cooper S, Herndon CM. An Educational Intervention to Decrease Drug Costs Related to Terminal Secretions in a Hospice Organization. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2017;31(1):66-70.
10. Wildiers H, Dhaenekint C, Demeulenaere P, et al. Atropine, hyoscine butylbromide, or scopolamine are equally effective for the treatment of death rattle in terminal care. J Pain Symptom Manage. 2009;38(1):124-33.
11. Olsen AK, Sjøgren P. Oral glycopyrrolate alleviates drooling in a patient with tongue cancer. J Pain Symptom Manage. 1999;18(4):300-2.
12. Hughes A, Wilcock A, Corcoran R, et al. Audit of clinical guidelines and use of anticholinergic drugs for managing retained secretions in the terminal phase. Free paper 0-20 European Association for Palliative Medicine Conference, 1997, London.
13. Likar R, Molnar M, Rupacher E. A clinical study examining the efficacy of scopolamin-hydrobromide in patients with death rattle (a randomized, double-blind, placebo-controlled study). Palliativmed. 2002;3:15-19.
14. Heisler M, Hamilton G, Abbott A, et al. Randomized double-blind trial of sublingual atropine vs. placebo for the management of death rattle. J Pain Symptom Manage. 2013;45(1):14-22.
15. Yamaguchi T, Yokomichi N, Yamaguchi T, et al. Anticholinergic drugs for death rattle in dying patients with cancer: multicentre prospective cohort study. BMJ Support Palliat Care. 2023;13(4):462-471.
16. Taburee W, Dhippayom T, Nagaviroj K, et al. Effects of Anticholinergics on Death Rattle: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. J Palliat Med. 2023;26(3):431-440.
17. van Esch HJ, van Zuylen L, Geijteman ECT, et al. Effect of Prophylactic Subcutaneous Scopolamine Butylbromide on Death Rattle in Patients at the End of Life: The SILENCE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021;326(13):1268-1276.

MUDr. Eva Kováčová, PhD.

Mobilný hospic Božieho milosrdenstva,
Štvrť Čajkovského 8, 036 08 Martin
eva.hanusikova@gmail.com

