

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

KANCEROLOŠKA SEKCIJA

ONKOLOŠKI INŠTITUT V LJUBLJANI

in

ZVEZA SLOVENSKIH DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

vabijo na

10. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNIK

MEDICINA IN ALTERNATIVA V ONKOLOGIJI

Kulturni center
LAŠKO, 25. in 26. oktober 1996

Pokrovitelj prireditve

 **KRKA**
SLOVENIJA

SLOVENSKO ZDRAVNIŠKO DRUŠTVO

KANCEROLOŠKA SEKCIJA

ONKOLOŠKI INŠTITUT V LJUBLJANI

in

ZVEZA SLOVENSkih DRUŠTEV ZA BOJ PROTI RAKU

vabijo na

10. ONKOLOŠKI VIKEND

ZBORNİK

MEDICINA IN ALTERNATIVA V ONKOLOGIJI

Kulturni center
LAŠKO, 25. in 26. oktober 1996

Pokrovitelj prireditve

 **KRKA**
SLOVENIJA

Recenzenta:

prof. dr. Franc LUKIČ

doc. dr. Igor ŠVAB

Na podlagi mnenja Ministrstva za kulturo Republike Slovenije št. 415-153/96 z dne 6. 8. 1996 sodi Zbornik 10. onkološkega vikenda med proizvode, za katere se plačuje 5-odstotni davek od prometa proizvodov.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-006(063)

ONKOLOŠKI VIKEND (10 ; 1996 ; Laško)

Medicina in alternativa v onkologiji : zbornik / 10. onkološki vikend, Kulturni center Laško, 25. in 26. oktober 1996 ; [organizatorji] Slovensko zdravniško društvo, Kancerološka sekcija [in] Onkološki inštitut v Ljubljani in Zveza slovenskih društev za boj proti raku ; [uredniki J. Lindtner ... et al.] - Novo mesto : Krka, 1996

ISBN 961-90280-2-3

1. Gl. stv. nasl. 2. Lindtner, Jurij 3. Slovensko zdravniško društvo. Kancerološka sekcija 4. Onkološki inštitut (Ljubljana) 5.

Zveza slovenskih društev za boj proti raku
62719744

VSEBINA

RANLJIVOST TUMORSKE CELICE Janez Škrk	7
NASTANEK ZDRAVILA Metka V. Budihna	18
RAZVOJNA POT ZDRAVILA Katja Stražiščar, Jože Drinovec	24
KLINIČNE RAZISKAVE Jurij Lindtner	34
STISKA BOLNIKA IN ISKANJE POTI K ZDRAVJU Marija Vegelj Pirc	40
ETIOLOGIJA, DIAGNOSTIKA, ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE TUMORSKIH BOLEZNI V TRADICIONALNI KITAJSKI MEDICINI Petar Papuga	46
PREHRANA IN RAK Dražigost Pokorn	54
KOMBINIRANO FITOONKOLOŠKO ZDRAVLJENJE S CALITONOM® Stane Potokar	59
PRAVNI OKVIR ALTERNATIVNEGA ZDRAVLJENJA Viktor Planinšec	69
ALTERNATIVNO ZDRAVLJENJE RAKA: ALI »ZDRAVLJENJE«? Miha Debevec	77

Spoštovana bralka in bralec,

za 10. onkološki vikend je prireditelj izbral snov, ki po zanimivosti daleč presega krog onkologov, drugih specialistov in zdravnikov splošne medicine. Presega krog zdravnikov in bolnikov. Zanima bolne in zdrave, strokovnjake in laike.

Alternativa - izraz je prireditelj uporabil po premisleku, ker se marsikateremu strokovnjaku naježijo lasje ob izrazu »alternativna medicina« - v onkologiji živi. Pogosto so slišni samo nejasni namigi o njenem življenju, neredko se tja zateče po pomoč tudi tisti, ki zdrav o njej ni maral slišati. V zadregi so zdravniki, ko jih o alternativni sprašujejo bolniki, in v zadregi so bolniki, ki si ne upajo povedati svojim zdravnikom, da jih kot terapevtom niso "zvesti".

Za 10. onkološki vikend je prireditelj izbral torej snov, o kateri velja govoriti javno, brez predsodkov in pošteno, brez posmeha in brez nadutosti - ob spoštovanju sogovornika. Prireditelj je pripravil predstavitev potov, ki jih ubira medicina do novih zdravil, in področij, ki jih - morda krivično - odrivamo v stran, ker so nam neznana in zato tuja. Nekaj zapisov o tem vsebuje pričujoči zbornik.

Kot vedno - z željo, da bi bil tudi 10. onkološki vikend koristna in prijetna prireditev

V Laškem oktobra 1996

v imenu prirediteljev
Jurij Lindtner

RANLJIVOST TUMORSKE CELICE

Janez Škrk

UVOD

Izraz rak pomeni več kot sto oblik malignih bolezni. Skoraj v vsakem tkivu telesa lahko nastane maligni tumor, v nekaterih tkivih celo več vrst. Vsak rak je edinstven pojav vendar so si osnovni procesi, ki omogočajo tako različno pojavnost, zelo podobni. Trideset trilionov celic normalnega zdravega organizma živi v zapletenem medsebojnem sožitju, ko si medsebojno nadzorujejo proliferacijo. V resnici se normalne celice delijo samo z dovoljenjem drugih celic v njihovi bližini. Ta medsebojni nadzor zagotavlja, da vsako tkivo obdrži svoje področje, velikost in strukturo v taki meri, kot to potrebuje celotni organizem. Tkvino homeostazo lahko torej opišemo kot ravnovesje med celično proliferacijo na eni strani in celično smrtjo in diferenciacijo na drugi strani.

Rakave celice pa nasprotno temu prekršijo ta pravila, postanejo »gluhe« na običajne kontrole procesa proliferacije in sledijo svojim lastnim »internim« programom reprodukcije. Njihova nadaljnja lastnost je, da potujejo iz primarnega mesta, napadajo sosednja tkiva in tvorijo zasevke na oddaljenih mestih v organizmu. Tumor, ki je sestavljen iz takih malignih celic, postane bolj in bolj napadalen in končno, ko poškoduje tkiva in organe, potrebne za preživljanje celotnega organizma, tudi smrten (slika 1).

V zadnjih dvajsetih letih so raziskovalci odkrili serijo osnovnih principov, ki vodijo v razvoj raka. Danes vemo, da celica v tumorju izvira iz skupne primarne celice, ki je v neki časovni točki, običajno pred kakimi desetimi leti, ko tumor še ni bil opazljiv in opazen, začela svoj program nepravilne reprodukcije.

Samo 40 let je minilo, ko sta Watson in Crick razjasnila strukturo dvojne vijačnice DNK, kar je sprožilo nesluten razvoj molekularne biologije, rekombinantne DNK tehnologije in molekularne onkologije. Identifikacija retrovirusnih genov, kot povzročiteljev nastanka raka (n.pr. v-src pri kokoši), se je začela pred dvajsetimi leti. Nadalje, prvi aktiviran gen ali onkogen (ras) raka pri človeku so klonirali v številnih laboratorijih v letih 1980-1982. Od takrat dalje je naše poznavanje molekularnih sprememb, ki povzročajo, da se celice maligno transformirajo, kar pomeni, da postanejo manj diferencirane, posedujejo kromosomsko nestabilnost, se širijo po organizmu in tvorijo zasevke, napredovalo z nesluteno hitrostjo.

Z skrbnim opazovanjem kariotipa pri človeku je bil retinoblastomski gen RB prvi opazen kot supresorski gen, ki so ga klonirali v letih 1986-1987. Nadalje, p53 gen je bil v začetku identificiran kot jedrni protein, pozneje pa se je izkazalo, da deluje kot tumorski supresorski gen. Danes ni več dvoma, da je rak genetska bolezen. Prvenstveno gre za nepravilnosti genetske sestave somatskih celic, čeprav tudi podedovane spremembe genoma prispevajo k pojavnosti različnih sindromov (Li-Fraumeni, nevrofibromatoza, retinoblastom, Wilmsov tumor). Vlogo podedovanih mutacij so opazili tudi pri nekaterih drugih ra-

kih. Danes je že kloniranih več kot 50 onkogenov in manjše število supresorskih genov (okrog 10), poznana je njihova sekvenca, preko 30 pa jih je že kartiranih v človeškem genomu. Večje kromosomske aberacije so znak rakave celice. Strukturne spremembe vključujejo translokacije, inverzije, delecije, insercije in amplifikacije, vendar termin numeričnih abnormalnosti pomeni izgubo ali podvojitve celotnega kromosoma (tabela 1).

Do maligne transformacije celice pride zaradi akumulacije mutacij njenih specifičnih genskih skupin. Ti geni predstavljajo ključ za razumevanje procesov ob začetkih nastanka raka pri človeku. Geni se nahajajo na DNK molekulah kromosomov v celičnem jedru. Gen določa sosledje aminokislin, ki skupaj predstavljajo protein, ta pa opravlja funkcije gena. Ko je gen vključen oziroma delujoč, se celica odziva s sintezo beljakovine, ki jo ta gen nosi zapisano. Spremembe gena lahko zmotijo celico, da spremeni količino ali aktivnost beljakovinskega produkta. Pri sprožitvi nastanka raka, igra ta pomembno vlogo dve skupini genov, ki predstavljajo le majhen del celotne sestave genoma. V normalnih pogojih ti geni skrbijo za izvedbo programa življenjskega ciklusa celice; to je podrobno zaporedje dogodkov, pri katerih celica raste in se deli. Protoonkogeni spodbujajo tako rast, medtem ko tumor inhibitorni geni zavirajo rast. Ko je gen mutiran, spremenjen, lahko postane protoonkogen karcinogeni onkogen. Mutacija lahko povzroči, da protoonkogen zagotavlja preveč v njegovem zapisu shranjenega za rast stimulirajočega proteina ali določeno (normalno) količino kakšnega proteina, vendar s povečano aktivnostjo. Tumor inhibitorni gen pa, nasprotno, prispeva k nastanku raka v trenutku, ko je inaktiviran zaradi mutacije. Izguba funkcije supresorske beljakovine pomeni, da je celica izgubila pomembne zavorne mehanizme, ki preprečujejo nepravilno rast. Za razvoj tumorja je potrebno, da se mutacije pojavljajo vsaj v šestih genih, ki kontrolirajo celično rast. Nadaljnje spremembe v skupinah genov lahko sodelujejo pri oblikovanju stopnje malignosti, posebno pri proliferajočih celicah, da postanejo invazivne in sposobne razširjanja v druge predele organizma.

Med splošnim neredom genoma tumorskih celic, tako je najti specifične DNK spremembe, ki predstavljajo genetsko osnovo za vznik tumorja, kakor tudi za začetke progressa bolezni ter za razvoj in pojavnost rezistence na posamezne droge. Tumor supresorski geni so izključeni zaradi mutacije, delecije ali izgube celotnega kromosoma. Onkogeni pa so lahko aktivirani zaradi kromosomske translokacije, amplifikacije ali točkovne mutacije. Lep primer translokacije je aktivacija c-myc onkogene, kot rezultat recipročnih premestitev dela kromosoma 8 na kromosome 14, 2, in 22 pri Burkittovem limfomu. Te premestitve podvržejo gen pod kontrolo močnih prepisovalnih signalov, ki vodijo v abnormarno ekspresijo. Drug primer, ki nastopi pri kronični mieloični levkemiji, je translokacija, ki prizadene kromosome 9 in 22. Rezultat je nova fuzija abl protoonkogene s sekvenco, ki vsebuje in bcr gen. Posledica tega je nov himerni protein z določeno novo (nenormalno) encimsko in transformacijsko lastnostjo. Spremembe genov raka ali njihovih kontrolnih področij so lahko podedovane ali pa posledica spontanij mutacij oziroma mutacij, induciranih s kemičnimi karcinogeni, sevanjem ali virusi (slika 2).

Genska nestabilnost je stalnica oznake tumorske celice in onkogeneze pri človeku, ki je dejansko vzrok in posledica nakopičenih genetskih abnormalnosti. Ta proces je posebno dobro opisan pri kolorektalnem raku človeka. Pri tej

bolezni so v večkratne zgodnje genetske abnormalnosti vključene mutacije ali izgube ABC (adenomatozni polip črevesa) tumor supresorskega gena, ki se nahaja na dolgem kraku kromosoma 5 (5q21). Aktivacija K-ras onkogene na kromosomu 12 q se pojavlja v času razvoja adenoma. Ras geni sprostitjo zapis za G proteine, ki so soudeleženi pri prenosu zunanjih signalov za rast in za delovanje celice. Mutacija in izguba p53 tumor supresorskega gena na kromosomu 17p pa je, kot se zdi, v povezavi prehoda poznega adenoma v karcinom. Zadnji rezultati tudi kažejo, da je genetska nestabilnost pri kolorektalnem raku povezana z mutiranimi geni, odgovornimi za napačno reparacijo. Nadaljnja nepravilnost v povezavi s kolorektalnim rakom in tudi drugimi raki je povečana izraženost t.i. antiapoptoznega ali gena preživetja bcl-2, ki se nahaja na 18q21 kromosomu. (slika 3)

Prevladuje prepričanje, da bo naslednje obdobje čas izboljšanja učinkovitosti citostatikov, kot posledica novega znanja o identificiranih genih in njihovih dekodiranih proteinskih produktih, ki kontrolirajo celično proliferacijo, napredovanje celic po fazah celičnega ciklusa, diferenciacije in programirane celične smrti ali apoptoze, združenega z razumevanjem nenormalnih funkcionalnih ponašanj maligne celice. Osnovna odkritja zadnjih nekaj let omogočajo torej opisovanje in razumevanje raka zelo podrobno na molekularnem nivoju in ga definirajo kot skupino večstopenjske multigene bolezni. Občudovanje vrednot napredka v molekularni onkologiji lahko uporabimo za definicijo nove centralne dogme oziroma zaporedja principov pri odkrivanju novih drog oziroma najprej novih prijemališč preko formule: NOVA BIOLOGIJA - NOVE TARČE - NOVA TERAPIJA.

Pred letom 1980 je bilo razumevanje raziskovalcev, kako tumorska celica pridobi svoje letalne sposobnosti nekontrolirane rasti in razširjanja, dokaj pomankljivo. Učinke nove droge so identificirali na ta način, da so izpostavili tumorske celice različnim substancam in ugotavljali, kolikšna je njihova stopnja zaviranja celične delitve. Na drugi strani so te substance vbrizgavali živalim, ki so nosile spontane ali presajene tumorje, in opazovali njihovo zmanjšanje ali izginotje. Na žalost je večina teh agensov, ki je poškodovala maligne celice, poškodovala tudi zdravo tkivo in s tem povzročila neprijetne in včasih tudi nevarne stranske učinke. Poznavanje mutiranih genov je omogočilo farmacevtskim raziskovalcem, da so se lotili oblikovanja novih drog, ki bi specifično delovale na poškodovane gene ali njihove proteine. Upati je, da bodo te droge normalizirale maligne celice ali jih usmrtille, brez posebnih škodljivih učinkov na zdravih celicah. Večina teh drog je šele na začetku testiranja, prvi rezultati pa so spodbudni in obetajo prihodnji razvoj zdravljenja raka na molekularnem nivoju.

IZBOR MOLEKULARNE TARČE IN TERAPEVTSKA OBRAVNAVA

Defekte genov, na katere je usmerjena molekularna terapija, lahko najdemo v treh skupinah genov (tabela 2).

Prva skupina (1) so onkogeni, ki stimulirajo celično napredovanje skozi celični ciklus, to je zaporedje dogodkov, pri katerih celica postaja večja, podvoji svojo DNK in se deli, pri čemer prenese na hčerinsko celico kompletno zalogo ge-

nov. Člani druge skupine (2) genov zavirajo to rast. To so tumor inhibitorni geni. Tretja skupina (3) genov vodi podvojevanje in reparacijo DNK. Večina tumorjev poseduje mutacije na eni ali več genskih skupin. Čeprav vsaka poznana genska in molekularna okvara predstavlja občutljivo mesto za zdravljenje, se bomo osredotočili na možnosti zdravljenja tistih okvar, ki imajo stvarne možnosti postati dostopne kliničnemu zdravljenju v okviru naslednjih 10 let.

1. Onkogeni so mutirana verzija normalnih genov, včasih imenovanih proto-onkogeni, ki vodijo celično rast. Razlika med onkogeni in normalnimi geni je lahko zelo malenkostna. Mutiran protein, ki ga končno oblikuje onkogen, se lahko razlikuje od normalne, »zdrave« verzije samo po eni aminokislini. Prav ta sprememba lahko radikalno spremeni proteinsko funkcijo. Najbolj splošna mutacija te vrste, ki povzroča raka, je pojavnost ras gena. Povprečno 20-30% vseh rakov pri človeku vsebuje abnormalnosti tega ras gena. Protein, za katerega je odgovoren ras gen se navadno obnaša kot stikalo za prenos signala v zvezi z delitvijo celice. V odsotnosti zunanega signala ostane ras protein v »izključnem« stanju. Mutiran ras protein pa se obnaša kot »vključeno« stikalo in še dalje daje napačno informacijo celici, t. j., naj se deli, čeprav to ni potrebno. Ta opazovanja odpirajo možnost, da bi spojine, ki bi bile sposobne blokirati delovanje mutiranega ras proteina, bile lahko zelo učinkovite protitumorske droge, imenovane tudi antagonisti. Kako bi lahko mutiran ras protein inaktivirali? Potencialni odgovor bi lahko dobili z razumevanjem zgradbe ras proteina. Novonastala ras molekula je funkcionalno nezrela. Ta predstopenjska oblika mora doživeti še nekaj biokemičnih modifikacij, da bo postala zrela aktivna molekula. Potem se ras protein dotakne notranje površine zunanje celične membrane, kjer lahko reagira z drugimi proteini in uravnava celično rast. Pri prehodu iz nezrele v zrelo obliko je najbolj pomemben specifičen encim, imenovan farnesil transferaza, ki katalizira reakcijo, pri kateri prekursor pridobi 15 ogljikovih atomov. Prav ta encim pa predstavlja občutljivo točko zorenja ras proteina, ki jo lahko prekinemo z inhibicijo tega encima in s tem zaustavimo zorenje.

Druga skupina onkogenov, uporabnih kot protitumorske tarče, so tisti geni, ki kodirajo encime, imenovane proteinske kinaze. V normalnih celicah proteinske kinaze pomagajo uravnovati številne pomembne procese: prenos signalov med celično membrano in jedrom, začetek napredovanja celice skozi celični ciklus in kontrolo različnih metaboličnih funkcij celice. Proteinske kinaze kontrolirajo te procese z aktivacijo drugih proteinov glede na določene signale. Pri nastanku raka kinaze lahko sodelujejo na več načinov. Prekomerna produkcija, kot posledica mutacije v kontrolnem segmentu njihovega gena, je ena od poti. Primerjalno z normalno celico tumorska celica običajno proizvaja izredno velike količine te ali one kinaze. Te velike količine kinaz vzdržujejo celično delitev, čeprav bi se ta morala že ustaviti. Poznamo kinaze pri receptorju za epidermalni rastni faktor (EGF). Veliko tumorjev poseduje proteinske kinaze, ki so zaradi strukturnih okvar stalno v vključenem stanju in tako spodbujajo celice k delitvi. Pri meri kinaz pri človeških tumorjih, ki se nepravilno obnašajo: Abl, Src, ciklin odvisna kinaza. Iz tega logično izhaja, da bi inhibitor katerekoli kinaze lahko predstavljal učinkovit protitumorski agens.

2. Druga glavna skupina genov, odgovorna za rak, so tisti geni, ki ob pravilnem delovanju zavirajo razvoj raka. Pojav mnogih rakov je posledica izgube ali

napačne funkcije ključnih proteinov, ki jih kodirajo ti geni. Dva pomembna tumor supresorska proteina sta pRB in p53 protein. Protein pRb (njegovo ime izvira od retinoblastoma, vrste tumorja, pri katerem so prvič odkrili gen, imenovan RB) sodeluje pri regulaciji celičnega ciklusa. Njegova aktivna oblika služi kot zavora DNK replikacije. Okoli 40% rakov pri človeku ima Rb gen mutiran, pri čemer je njegov protein neaktiven, kar ima za posledico nenehno delitev celice.

Naslednja poznana in pomembna regulacijska molekula je p53 protein, često imenovana tudi kot čuvar genoma, saj preprečuje replikacijo poškodovane DNK v normalnih celicah in stimulira celični samomor ali apoptozo zaradi ne-normalne DNK. (slika 4). Napačne ali poškodovane molekule p53 dovoljujejo celicam s poškodovano DNK preživetje in nadaljnjo delitev. Na ta način poškodovane celice prenesejo vse obstoječe mutacije na hčerinske, ki imajo tako možnost akumulirati še dodatne mutacije, ki jih potrebujejo za oblikovanje letalnega tumorja. Pri večini človeških rakov je p53 gen defekten in tako predstavlja pomembno tarčo za oblikovanje novih terapevtskih prijemov (zamenjava defektnega gena z normalnim). Rezultati poskusov na celicah so spodbudni in protokoli za klinične študije so že v pripravi.

3. Tretja skupina genov, ki bi lahko predstavljala molekularno tarčo, vključuje tiste gene, ki pomagajo kontrolirati in vzdrževati DNK integriteto, ker je ta v času replikacije često poškodovana. Brez teh mehanizmov bi se možnost, da se bo poškodovani gen popravil, drastično zmanjšala, s čemer bi bila dana možnost, da se poškodba dokončno prenese na hčerinske celice kot permanentna mutacija. Dejstvo je, da so pri tumorskih celicah okvare zelo pogosto v njihovem DNK reparacijskem procesu. Na primer: 10-20% rakov debelega črevesa ima mutacijo genov, ki običajno sodelujejo pri reparaciji DNK (NLH1, NSH2, PMS1 in PMS2). Tudi drugi geni posredno sodelujejo pri DNK reparaciji. Med njimi so geni, katerih proteini so odgovorni za monitoring kontrolnih točk, ko se celica pomika skozi celični ciklus; tako preprečujejo prehod v naslednjo fazo, če predhodna faza ni bila uspešna. Najbolj poznana proteina kontrolnih točk sta ATM in ponovno p53. Tumorske celice, ki nimajo normalnega ATM ali p53 gena, nimajo kontrolnih mehanizmov in vsaka poškodovana DNK lahko opravi replikacijski proces in s tem poveča frekvenco naključnih mutacij v hčerinskih celicah. Tumorske celice, ki povečajo svojo mutacijsko stopnjo, plačajo visoko ceno, kajti veliko mutacij je letalnih in vodijo v smrt hčerinskih celic. Tumor si to izgubo lahko privoščiti, če mu na drugi strani pridobljene mutacije povečajo preživetje celic, sicer nobena celica ne bi ostala vitalna. Torej bi bila terapevtska pot taka: hkrati inhibirati mehanizme kontrolnih točk in na ta način preprečiti preživetje tumorskih celic.

Poleg tarč na nivoju celične rasti ostajajo še druge pomembne molekule. Znano je, da različni proteini zadržujejo celice na istem mestu v telesu. Proteazni inhibitorji lahko preprečujejo tumorskim celicam razširjanje po telesu in s tem metastaziranje. Druga substanca bi, na primer, onemogočila delovanje telomeraze, encima, ki omogoča ponovno dograjevanje koncev repliciranih kromosomov in tako omogoči tumorskim celicam, da ostanejo nesmrtni, sicer bi pod normalnimi pogoji morale odmreti.

ZAKLJUČEK

Če poskušamo opredeliti potencialne tarče ali pomembne občutljive točke maligne celice, potem sta to v širokem pomenu besede CELIČNI CIKLUS in APOPTOZA (programirana celična smrt). Tu so vključeni različni onkogeni, tumor supresorski geni, geni, udeleženi pri angiogenezi, invaziji, metastaziranju, genetski nestabilnosti in rezistenci na droge. Pri izboru molekularnih tarč, kar naj bi bila osnova za oblikovanje novih zdravil, moramo upoštevati te kriterije oziroma odgovoriti na ta vprašanja:

- Ali je abnormalnost frekventen pojav pri večini solidnih tumorjev?
- Ali je mesto tarče v povezavi s kliničnim potekom bolezni?
- Ali smo sposobni oblikovati maligni fenotip z mutacijo ali abnormalno funkcijo na modelu bolezni?
- Ali lahko nepravilnost popravimo s korekcijo genske spremembe?
- Ali je oblikovanje modela tarče tehnično možno?

Tarče na področju kontrole celične proliferacije, ki so jih izbrale različne raziskovalne skupine, da bi odgovorile na zgoraj omenjena vprašanja, so predvsem erb skupine receptorjev tirozinske kinaze, ras gen, in p53 tumor supresorski gen.

Poleg izbora tarče moramo upoštevati tudi informacije osnovnih raziskav eksperimentalne onkologije in informacije osnovnih študij celične biologije različnih živalskih vrst: od polžev in vinske mušice do sesalskih sistemov. Vrednost integracije pomembnih informacij o genomih različnih živalskih vrst se združujejo v novonastalih disciplinah: GENOMIKI in BIOINFORMATIKI.

Za doseg ciljev molekularne terapije bi bil ob dosegljivih in razvitih metodoloških in tehničnih postopkih časovni scenarij bližnje prihodnosti takle:

- da se potrdi resničnost tarče, kot kritične točke za razvoj raka, so potrebna 2 do 3 leta študija molekularne genetike in celične biologije,
- nadaljnji postopek so biokemični presejalni testi za izbor najbolj ustreznih spojin, za kar sta potrebni nadaljnji dve leti študija,
- medicinski biokemiki bodo oblikovali drogo z optimalno potenco, specifičnostjo in ustreznimi farmakološkimi lastnostmi. Za to potrebujejo 3-5 let,
- tako izbrano drogo bodo posredovali kliniki, ki bo potrebovala nadaljnjih pet let za tradicionalno trifazno evaluacijo za določitev varnosti, učinkovitosti in pravnega doziranja droge.

Tabela 1 Geni udeleženi pri človeških rakih

ONKOGENI

Geni rastnih faktorjev in njihovih receptorjev

- sis - zapis za trombocitni rastni faktor PDGF (gliomi)
erb - B - zapis za receptor epidermalnega rastnega faktorja (glioblastomi, rak dojk)
erb - B₂ - (HER-2 ali neu) zapis za receptor rastnega faktorja (rak dojk, žlez slinavk in jajčnikov)
RET - zapis za rastni faktor (rak ščitnice)

Geni proteinov G za citoplazmatski prenos stimulatornih signalnih poti

- Ki - ras - udeležen pri raku pljuč, jajčnikov, debelega črevesa in trebušne slinavke
N - ras - udeležen pri levkemijah

Geni za prepisovalne faktorje, ki aktivirajo gene, odgovorne za rast

- C - myc - udeleženi pri levkemijah, raku dojk, želodca in pljuč
N - myc - udeležen pri nevroblastomu in glioblastomu
L - myc - udeležen pri raku pljuč

Geni za druge vrste molekul

- Bcl - 2 - zapis za protein, ki normalno blokira celično smrt (folikularni B limfom)
Bcl - 1 - (PRAD₁) zapis za ciklin, ki je stimulatorna komponenta ure celičnega ciklusa (rak dojk, glave in vratu)
MDM - 2 - zapis za antagoniste p 53 tumor supresorskega proteina (sarkomi vezivnega tkiva)

TUMOR SUPRESORSKI GENI

Geni za proteine v citoplazmi

- APC - udeležen pri raku debelega črevesa in želodca
DPC 4 - zapis za prenosne molekule signalnih poti, ki inhibirajo celično delitev (rak trebušne slinavke)
NF - 1 - zapis za protein, ki inhibira stimulatorni (Ras) protein (nevrofibrom, feohromocitom, mieloične levkemije)
Nf - 2 - udeležen pri meningeomu, ependimomu in švanomu

Geni za proteine v jedru

- MTS 1 - zapis za p 16 protein, komponenta za ure celičnega ciklusa (številni raki)
- B - zapis za p RB protein, glavni zaviralec celičnega ciklusa (retinoblastom, rak mehurja, pljuč, dojk in kosti)
- p 53 - zapis za p 53 protein, ki lahko ustavi celično delitev in sproži nastanek abnormalnih celic, ki preidejo v proces programirane smrti (številni raki)
- WT 1 - udeležen pri Wilmsovem tumorju

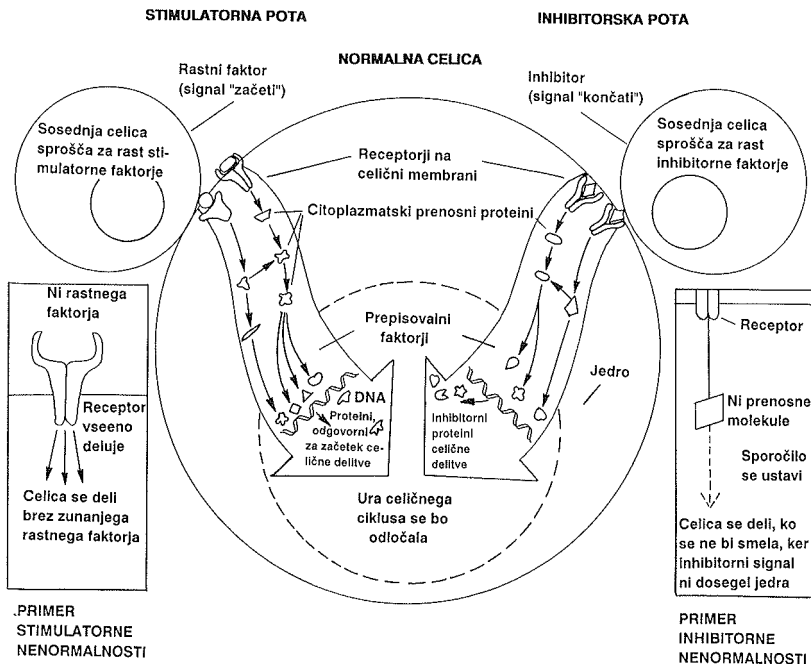
Geni za proteine, katerih mesto v celici še ni določeno

- BRCA 1 - udeležen pri raku dojk in jajčnikov
- BRCA 2 - udeležen pri raku dojk
- VHL - udeležen pri raku ledvičnih celic

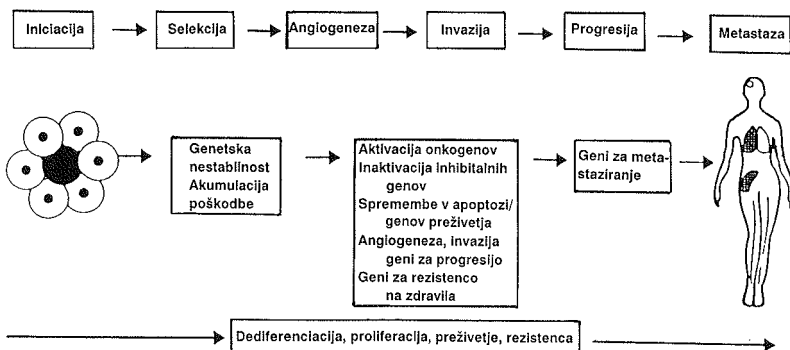
Tabela 2 Molekularna pot k zdravljenju raka

ZNAČILNOST RAKA	MOLEKULARNA TARČA	ZDRAVILA
Aktivacija onkogenov, ki vodi v prebitok Ras proteina	- Ras proteini - Abl, EGF receptor, Erb-B ₂ in Src kinaze - Pkc- α , Raf in ciklin - odvisne kinaze	- Inhibitorji farnezil transferaze - Inhibitorji tirozin kinaze - Protitočni inhibitorji - Serin/treonin kinazni inhibitorji
Izguba tumor supresorskih genov	APC, AT, RB in p 53 geni	- Genska terapija, ki normalizira funkcijo supresorskega gena - Protitočni agensi, ki blokirajo sintezo E ₂ F
Abnormalni mehanizem DNK reparacije	DNK »NAPAČNI« reparacijski encimi MSH ₂ , MLH, PMS ₁ , PMS ₂	- Genska terapija, ki normalizira encimsko aktivnost - Inhibitorji kontrolnih točk, ki spodbudijo občutljivost na agense, ki poškodujejo DNK
Izguba procesa Staranje malignih celic	Telomeraza	Telomerazni inhibitorji
Angiogeneza	- FGF, VEGF rastni faktorji - Integrinski receptorji	- TNP-470, suramin - Antagonisti
Metastaze	Metaloproteaze Kolagenaze	- Proteazni inhibitorji - Kolagenazni inhibitorji

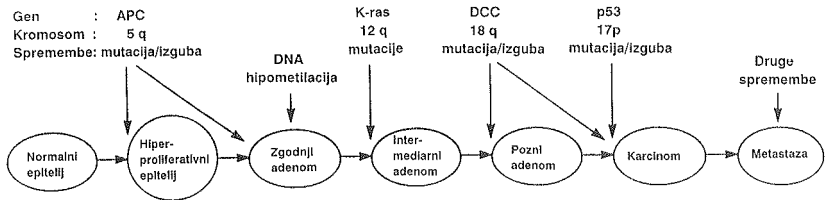
Slika 1 SIGNALNA POTA (stimulacijska in inhibitivna) NORMALNE CELICE



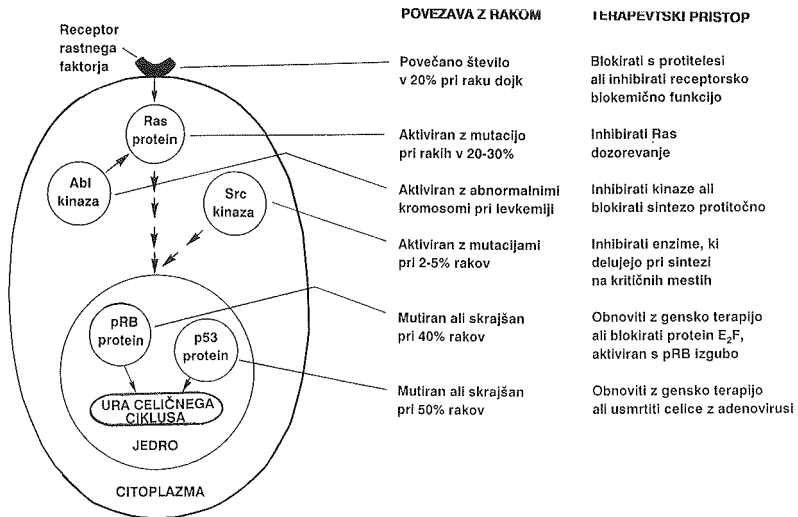
Slika 2 POTENCIALNE TARČE VEČSTOPENJSKE ONKOGENEZE PRI ČLOVEKU



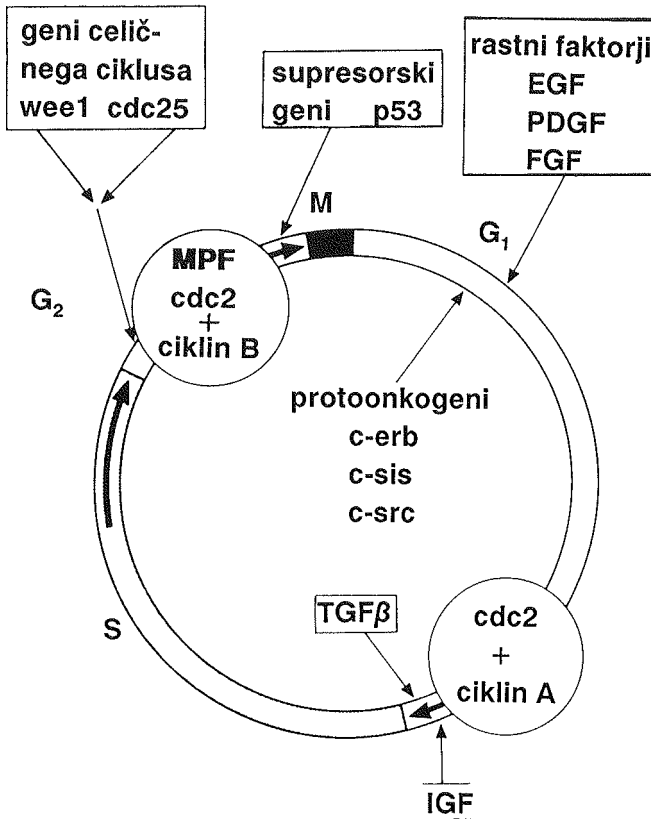
Slika 3 VEČSTOPENJSKA ONKOGENEZA RAKA DEBELEGA ČREVEVA IN DANKE PRI ČLOVEKU



Slika 4 Signalna pota sesalske celice vključujejo številne komponente, ki v slučaju spremembe v količini ali strukturi vodijo v neoplastično rast. Med temi komponentami so receptorji za rastne faktorje, Ras protein in kinazni encimi (Abl, Src). Motnje RB proteina in p 53 proteina lahko prav tako pospešijo nastanek neoplazme. Te spremembe pozročajo tudi nekontroliran potek celičnega ciklusa.



Slika 5 PRIKAZ GENOV IN RASTNIH FAKTORJEV, KI KONTROLIRAJO CELIČNI CIKLUS



NASTANEK ZDRAVILA

Metka V. Budihna

UVOD

Zdravila spremljajo človeka od začetkov civilizacije. Do konca 19. stoletja so nova zdravila odkrivali večinoma slučajno oz. po srečnem naključju. Takrat je Paul Ehrlich objavil svojo misel o selektivni toksičnosti snovi in to je bil začetek usmerjenega iskanja novih zdravil. Zdravila namreč razvijajo na osnovi selektivnega delovanja, ki ga - po poskusih na živalih - predvidevajo pri človeku.

Večino novih zdravil razvijejo v industrijskih laboratorijih. Laboratoriji v industriji in »akademski« laboratoriji (večinoma so na univerzah) se v svojem delovanju dopolnjujejo, čeprav so pristopi različni: v industriji gre za »organizirani oportunitizem«, v akademskih laboratorijih gre za »znanje zaradi znanja« (za razvoj znanja) (1). Raziskovalci v akademskih laboratorijih pogosto uporabljajo odkritja industrijskih raziskovalcev kot orodja za raziskavo osnovnih mehanizmov. Na ta način so industrijski raziskovalci bistveno doprinesli k razvoju bazične farmakologije, kjer so industrijske dosežke preizkusili in definirali, kot je bil primer z aspirinom ali cimetidinom.

V industriji lažje razvijajo nova zdravila, če je poznana osnovna biokemična narava normalnih in patoloških procesov. Tako so, npr., lahko razvili histaminske blokatorje, ko je bilo že znano, da se histamin sprošča v telesu in deluje kot mediator pri urtikariji, pri senenem nahodu in pri normalni želodčni sekreciji. Zdravila za zdravljenje raka pri človeku je lažje razvijati, če so znane biokemične podrobnosti o zdravi in maligni celici, kot pa če bi preizkušali na tisoče zdravil po naključju ali pa zato, ker so sorodna že obstoječim, relativno neselektivnim in neučinkovitim zdravilom proti raku.

Razvoj zdravila je zelo naporen, tehnično zahteven in zelo drag proces. Nastanek enega uspešnega zdravila stane približno pol milijarde ZDA dolarjev. Uspešen razvoj zdravila (<1% spojin, ki jih začnejo testirati, na koncu postane registrirano zdravilo) namreč nosi stroške vseh neuspešnih razvojev (>99%).

Najpogostejši namen industrijskih raziskav na področju zdravil je odkrivanje dobičkanosnih zdravil. Zato, da zdravilo prinaša dobiček, mora biti uporabno in varno, kar na koncu vrednotijo kliniki. Farmakologi morajo predvideti te lastnosti iz poskusov pri živalih in to tako, da je možno, da so zgrešili uporabno zdravilo, minimalna. Zato mora biti program »presejalnih« testov učinkovit.

Za laboratorijskega farmakologa je najtežje načrtovati poskuse pri živalih tako, da dobi z relativno malo živalmi največ možnih informacij, ki so relevantne za fiziologijo in bolezní človeka. Posebno težko je pri živalih načrtovati poskuse, s katerimi bi preizkušali vpliv zdravila na človekove mentalne motnje, dosti lažje pa je preizkušati npr. antiikoagulantne učinke, kajti mehanizmi strjevanja krvi pri živalih in človeku so slični in strjevanje je lahko meriti.

V zadnjem času je raziskovanje molekularnih struktur in farmakološkega delovanja dejansko omogočilo načrtovanje in razvijanje zdravil z vnaprej določenim učinkom.

GLAVNI NAČINI ODKRIVANJA NOVIH ZDRAVIL

1. Sintetizirajo analoge, agoniste in antagoniste naravnih hormonov, avtokoidov in transmiterjev ter molekule za modifikacijo poznanih biokemijskih procesov. Ta način je pripeljal do resničnih novosti v terapijki. Tako so nastali npr. blokatorji histaminskih receptorjev H₂, agonisti in antagonisti dopamina, blokatorji kalcijevih kanalov, prostaglandini. Uspehi pri tem načinu močno govorijo v prid podpori raziskovanja v bazičnih medicinskih znanostih (1). Znanje o tem, kako telo deluje v normalnih razmerah in kako pri bolezni, pomaga, da začnemo racionalno načrtovati poseganje v delovanje telesa z namenom, da bi izboljšali zdravje in srečo človeštva.

2. Predrugečenje strukture že znanih zdravil zelo lahko pripelje do poplave zdravil s podobnimi lastnostmi, ki se med seboj le malo razlikujejo. Načrtovanje molekul z računalniškim modeliranjem se je namreč že tako razvilo, da lahko molekuli odvzamejo nekaj značilnih skupin, vezanih na določen učinek in dodajo druge in tako dobijo novo snov z izbranim delovanjem. Tako so iz sulfonamidov, ki so jih sintetizirali v zgodnjih 30. letih tega stoletja, izpeljali druge sulfonamide z antimikrobnim delovanjem, sulfanilureidne antidiabetike, tiazidne diuretike, acetazolamid za zdravljenje glavkoma.

3. Naključni presejalni testi služijo odkrivanju »zanimivih« učinkov pri popolnoma novih kemikalijah ali pri snoveh, ki so jih izolirali iz naravnih virov. V ta namen so izdelali skupine poskusov na živalih, ki jih uporabljajo pri zelo zapletenih presejalnih postopkih.

4. Odkrivanje novih terapevtskih možnosti za zdravila, ki so že v splošni uporabi, je posledica bistrornega opazovanja in dobre sreče. Tako so začeli uporabljati kininove derivate kot antiaritmike, blokatorje receptorjev β kot antihipertenzive, aspirin kot antitrombotično zdravilo.

POTEK RAZVOJA NOVEGA ZDRAVILA

Ta proces se odvija po tem vrstnem redu:

- osnovna zamisel ali hipoteza
- sinteza snovi
- raziskave pri živalih (miš, podgana, hrček, morski prašiček, kunec, mačka, pes, opica; za eno zdravilo se ne uporabljajo vse naštetе vrste)
- klinično preizkušanje.

Potreba po določenem redu pri predkliničnih in kliničnih poskusih je v državah rasla počasi do polovice tega stoletja, nato pa - vzporedno z eksplozivnim naraščanjem sinteze novih zdravil - z veliko hitrostjo. Vendar so vlade začele sistemsko, z zakoni urejati področje zdravil šele po nekaterih katastrofah. Predvidevanja strokovnjakov in njihova svarila pred katastrofami niso zalegla.

V ZDA je v letih 1937 in 1938 zaradi sulfanilamidu dodanega topila dietilenglikola umrlo več kot sto ljudi. Po tej katastrofi so v ZDA izdali prvi izčrpen zakon o zdravilih.

Po katastrofi s talidomidom v 60. letih tega stoletja so zakone o zdravilih sprejele tudi države, ki jih prej niso imele; že obstoječi zakoni so postali strožji. Takrat se je v mnogih zahodnih državah, predvsem v Zahodni Nemčiji, rodilo veliko število deformiranih otrok s fokomelijo (prirojeno nerazvite dolge kosti udov z drugimi spremljajočimi nepravilnostmi). Veliko otrok je umrlo, več kot 10.000 prizadetih otrok, ki so preživel, pa so ostali trajni težki invalidi. Vzrok je bilo uspavalno in pomirjevalno talidomid, ki so ga uvedli kot varno in prijetno zdravilo. Zaradi svoje kemične strukture obstoji talidomid v dveh enantiomernih oblikah, (+) in (-). Prodajali so ga kot racemat. Precej let kasneje so odkrili, da je samo enantiomer (-) deloval teratogeno, samo enantiomer (+) pa uspavalno (2). Po tej katastrofi je postalo povsod obvezno preizkušanje možnosti toksičnega delovanja zdravil na procese razmnoževanja.

Zakonsko kontrolo zdravil so vzpostavili najprej zaradi zagotovitve **varnosti**, šele nato zaradi **kvalitete**; kot zadnja je prišla na vrsto kontrola **učinkovitosti** (zdravilo mora imeti učinke, zaradi katerih je registrirano; nujna je primerjava učinkovitosti med že obstoječimi, registriranimi zdravili, in novim zdravilom).

RAZISKAVE PRI ŽIVALIH

V okviru teh raziskav preučujejo za vsako zdravilo njegovo

1. farmakodinamiko;

Ugotavljajo predvsem delovanje zdravil v smeri načrtovane terapevtske uporabe, obenem pa tudi druge učinke, pri enakem odmerku.

2. farmakokinetiko;

Ugotavljajo, kako se zdravilo razporedi v telesu in kako telo vpliva na obnašanje zdravila.

3. toksičnost;

Ugotavljajo, ali je zdravilo škodljivo in na kakšen način. To omogočajo raziskave

- a) z enim odmerkom (akutna toksičnost),
- b) s ponovnimi odmerki (subakutna, subkronična in kronična toksičnost),
- c) z različnim trajanjem dajanja ponovnih odmerkov. Poskus, ki pri živalih traja 14 dni, odgovarja enkratni dozi ali več dozam v enem dnevu pri človeku, 28 dni pri živalih odgovarja 10-dnevnu zdravljenju pri človeku, 180 dni pri živalih pa več kot 30-dnevnu zdravljenju pri človeku.

4. posebno toksičnost:

Gre predvsem za interakcijo zdravila z genetsko snovjo.

- a) *Mutagenost*. Bakterijski test mutagenosti, ki pokaže indukcijo točkastih mutacij, se izvaja vedno. Nekatere mutacije vodijo v nastanek raka.
- b) *Testi na karcinogenost (onkogenost)* niso nujni pred začetkom zgodnjih raziskav, razen pri resnem sumu, da je test mutagenosti nezadosten, da je struktura zdravila in verjetnih metabolitov pri človeku sumljiva ali da je histopatologija pri raziskavah s ponovnimi dozami pri živalih sumljiva.

Polni testi na karcinogenost (trajajo večji del življenja ene živali) so potrebni pri zdravilih, ki jih bo prejemal človek več kot eno leto.

Epidemiološki dokaz je ob sumu, da pomeni spojina karcinogeno tveganje, najpomembnejši. Kljub temu, da je večina snovi, ki so karcinogene za človeka, karcinogenih tudi za poskusne živali, je tudi mnogo snovi, ki so karcinogene za živali, za človeka pa se niso pokazale nevarne. V tem pogledu je prenos izsledkov iz živali na človeka težak, včasih celo samovoljen.

Na vprašanje, zakaj se nova zdravila uporabljajo pri človeku, preden so opravljeni vsi polni testi na karcinogenost, lahko odgovorimo, da so poskusi pri živalih v tem pogledu nezanesljivi napovedniki in bi taka zahteva nesprejemljivo (za družbo škodljivo) podražila razvoj potrebnih zdravil ali celo zavrla razvoj. Razvoj zdravil bi se namreč zelo upočasnili, povišala bi se cena zaradi povečanega števila testov pri živalih in mnogo zdravil bi nato opustili - enako kot sedaj - zaradi povsem drugih razlogov.

c) *Vplive zdravil na sposobnost razmnoževanja* preučujejo z namenom, da bi ugotovili

- poškodbo moških ali ženskih spolnih celic,
- učinke na homeostazo znotraj maternice,
- vplive na nastanek in razvoj zarodka,
- toksične učinke na plod,
- učinke na metabolizem matere, ki bi kvarno vplival na plod,
- učinke na rast in razvoj maternice,
- učinke na porod,
- učinke na poporodni razvoj, na sesanje mladičev in dojenje matere,
- kasne učinke na plodnost, obnašanje, rodnost,
- učinke na drugi generaciji.

Seveda tečejo vse te preiskave pretežno v laboratorijih.

Mnoge od opisanih testov opravljajo pri anestetiziranih živalih, mnoge na izoliranih organih predhodno žrtvovanih živali in čedalje več na tkivnih kulturah. Vendar se celice v tkivnih kulturah obnašajo drugače kot v organizmu in razvijejo druge značilnosti, npr. nove receptorje, ki jih prej, ko so bile pod vplivom kontrolnih mehanizmov telesa, niso imele. Nedotaknjena celotnega fiziološkega sistema za sedaj ni mogoče nadomestiti z ničemer.

PRENAŠANJE IZSLEDKOV S POSKUSOV NA ŽIVALIH NA ČLOVEKA

Vsi omenjeni poskusi bi bili nesmiselni, če se izsledkov, dobljenih pri živali, ne bi dalo prenesti na človeka. V mnogočem so živali podobne človeku, v mnogočem ne. Interpretacija izsledkov, dobljenih pri poskusih na živalih, je včasih težka zaradi razlik med posameznimi vrstami živali in, seveda, razlik med živalmi in človekom. Na srečo je razlik v farmakodinamiki zdravila

(učinek zdravila, samega ali v kombinaciji, na telo - mlado, staro, zdravo, bolno) dosti manj kot razlik v farmakokinetiki (vpliv telesa na zdravilo).

Mnogih nezaželenih učinkov, ki omejujejo uporabo zdravila pri človeku, iz poskusov na živalih ni mogoče predvideti, npr. občutka slabosti, znakov prizadetosti s strani srca in ožilja ali osrednjega živčevja, nekaterih alergičnih reakcij.

Z realnimi merili se da iz poskusov na živalih predvideti pri človeku tri vrste nezaželenih učinkov, ki sodijo v **specialno (posebno) vrsto toksičnosti**: to so vplivi na reprodukcijo, mutagenost in karcinogenost. Pri vseh teh učinkih reagirajo zdravila z genetsko snovjo, ali pa se učinek zdravila odraža ob deljenju celic. Posebno zaskrbljujoče je, da se vsi ti učinki lahko pokažejo z zamudo in jih je v začetnem stadiju težko razpoznati. Lahko so učinki enaki kot znaki naravne bolezni, tako da je posebno težko z zanesljivostjo ugotoviti njihov vzrok. Zdravila obvezno preizkušajo z obsežnimi poskusi o možnem toksičnem delovanju na procese razmnoževanja šele po katastrofi s talidomidom v 60. letih.

Ob prenosu izsledkov s preiskav pri živalih na človeka je tveganje pri posameznih vrstah raziskovanja različno, vendar pa vselej obstaja. Pri načrtovanju kliničnih poskusov naj bi to vedno upoštevali (1,3).

KLINIČNO PREIZKUŠANJE ZDRAVIL

Terapevtska vrednost zdravila in z njo povezano tveganje se lahko oceni šele po uporabi pri človeku (4). Potem ko je bila opravljena večina predkliničnih poskusov, lahko glede na rezultate, ki jih je to preizkušanje pokazalo (učinkovitost in varno zdravilo glede na koristi), preidemo na klinično preizkušanje zdravil. Seveda rezultati predkliničnih preizkušanj samo nakazujejo možno delovanje potencialnega zdravila na človekov organizem. Za oceno zanesljivosti prenašanja podatkov s predkliničnih poskusov do uporabe pri človeku so izdelali znanstvene metode, ki vključujejo tudi statistične metode; v večini držav je zanje predpisan postopek ravnanja.

Pri kliničnem preizkušanju so vedno prisotna zakonska, etična in metodološka vprašanja in problemi. Za odgovore na najbolj sporna vprašanja in za rešitev vsaj najpomembnejših problemov so za vse stopnje kliničnega preizkušanja predpisali uradna navodila za raziskave pri človeku. Zdravniki, ki sodelujejo pri kliničnem testiranju zdravil, morajo ta pravila poznati in se po njih ravnati.

Uvajanje novega zdravila v medicino človeka je urejeno po tako imenovanih fazah ali stopnjah kliničnega preizkušanja:

V **prvi fazi** ugotavljajo pri majhni skupini običajno *zdravih prostovoljcev* (20 do 50 ljudi) farmakokinetiko (absorpcijo, razporeditev v telesu, presnovo, izločanje) novega zdravila in obenem beležijo njegovo farmakodinamiko (biološke učinke). Ugotavljajo toleranco, varnost, učinkovitost zdravila.

V **drugi fazi** sodeluje večja skupina (50 do 300) *bolnikov*, pri katerih preiskujejo farmakokinetiko in farmakodinamiko zdravila, določajo območje odmerkov in skrbno kontrolirajo učinkovitost in varnost zdravila.

V **tretji fazi** kliničnega terapevtskega poskusa (kontroliran poskus po slučajnostnem izboru) se pri večji skupini (300 do 1000 ali več) slučajno izbranih *bol-*

nikov skrbno meri učinkovitost in varnost zdravila, in se ga primerja z drugimi zdravili.

V **četrta fazi** je zdravilo registrirano in dano v normalno uporabo na tržišče. Nadzor nad varnostjo in učinkovitostjo opravljajo v uradnih raziskavah, ki zajemajo 2000 do 10.000 ali več bolnikov. V teh terapevtskih raziskavah tudi primerjajo zdravila med seboj.

ZDRAVILA-SIROTE

V ekonomiji prostega trga pustijo brez zdravljenja redke bolezni, kot so nekatere vrste raka (v vseh deželah) in nekatere pogoste bolezni, kot so parazitarne bolezni (v revnih deželah) (5).

Če zdravilne snovi ne razvijejo v uporabno zdravilo, ker stroškov razvoja ne morejo pokriti s prodajo, se ta zdravilna snov imenuje zdravilo-sirota (orphan drug), bolezen je bolezen-sirota, nezdravljeni bolnik pa zdravstvena sirota.

V takem primeru mora vlada pokriti stroške razvoja (česar običajno ne stori) ali pa mora poskrbeti za materialne spodbude farmacevtski industriji, kot so oprostitve davka, izključne tržne pravice. Če gre za revne dežele, svetovne organizacije tam izvajajo mednarodne programe pomoči.

SKLEP

Za celostno vrednotenje učinkov zdravila je neobhodno potrebno, da je zdravilo v redni uporabi (v 4. fazi kliničnega preizkušanja) v več državah več let (vsaj deset), da spremljajo in beležijo vse njegove učinke, da ga je uporabilo vsaj 100 000 bolnikov, za vrednotenje nekaterih redkih stranskih učinkov pa milijon bolnikov. Zdravniki vsega sveta za vsa zdravila javljajo svoja opažanja o stranskih učinkih le-teh, ta pa se zbirajo v informacijskih centrih posameznih držav in kontinentov ter v Svetovni zdravstveni organizaciji.

Menijo, da je vsako zdravljenje poskus (4) in neizogibno tveganje (1). Vendar izbira, ki jo ima zdravnik, ni v tem, ali bo poskus (in s tem tveganje) pri bolniku sploh opravil, ampak v tem, ali ga bo opravil načrtovano ali na slepo srečo, ali bo uporabil svoje znanje tako, da bo koristil svojemu bolniku, sebi in drugim zdravnikom in bolnikom, ali pa bo sledil »kliničnemu vtisu«. To zadnje je etično sporno (1).

Literatura

1. Laurence DR, Benett PN. Clinical Pharmacology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992: 17-67.
2. Bettelheim FA, March J eds. Introduction to general, organic & biochemistry. Fort Worth: Harcourt Brace Jovanovich, 1991: 502.
3. Vrhovac B i suradnici: Kliničko ispitivanje lijekova. Zagreb: Školska knjiga, 1984: 9-59.
4. Fülgraff G, Palm D eds. Pharmakotherapie. Klinische Pharmakologie. Stuttgart: Gustav Fischer, 1995: 1-20.
5. Lasagna L. Will all new drugs become orphans? Clin Pharmacol Ther 1982; 31: 285.

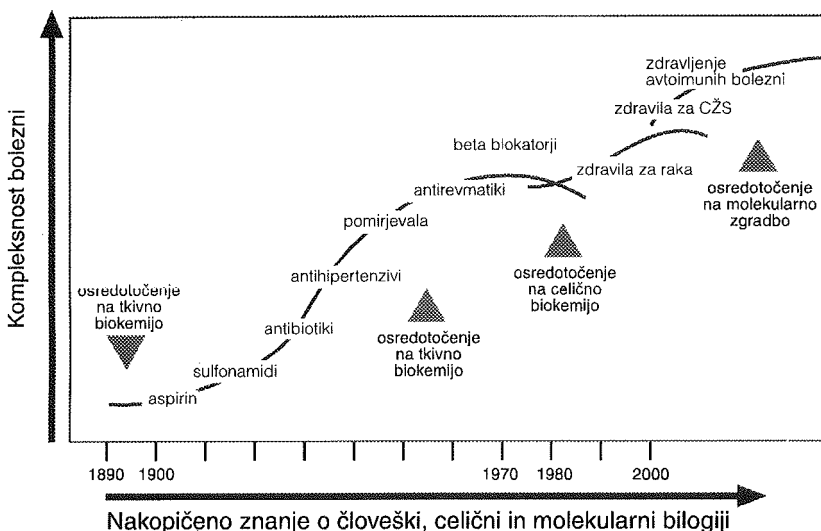
RAZVOJNA POT ZDRAVILA

Katja Stražišar
Jože Drinovec

UVOD

Vzporedno s spremembami v okolju in naravi, v človeku in med ljudmi, v znanosti in tehnologiji, so se porajale tudi zahteve po novih, učinkovitejših, varnejših zdravilih in načinih zdravljenja (1).

Slika 1: Kronologija odkrivanja zdravil

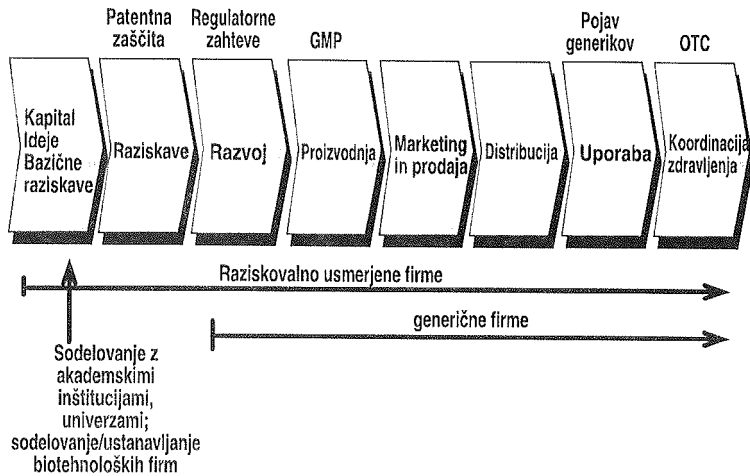


Danes se več kot 90% vseh zdravil razvije v znanstveno raziskovalnih laboratorijih farmacevtskih firm (2,3,4), zahteva prihodnosti pa je, da bodo farmacevtske firme ponudile uporabnikom ne le zdravilne učinkovine temveč tudi možnosti celovitih rešitev zdravstvenih problemov (5,6,7).

Razvoj zdravila

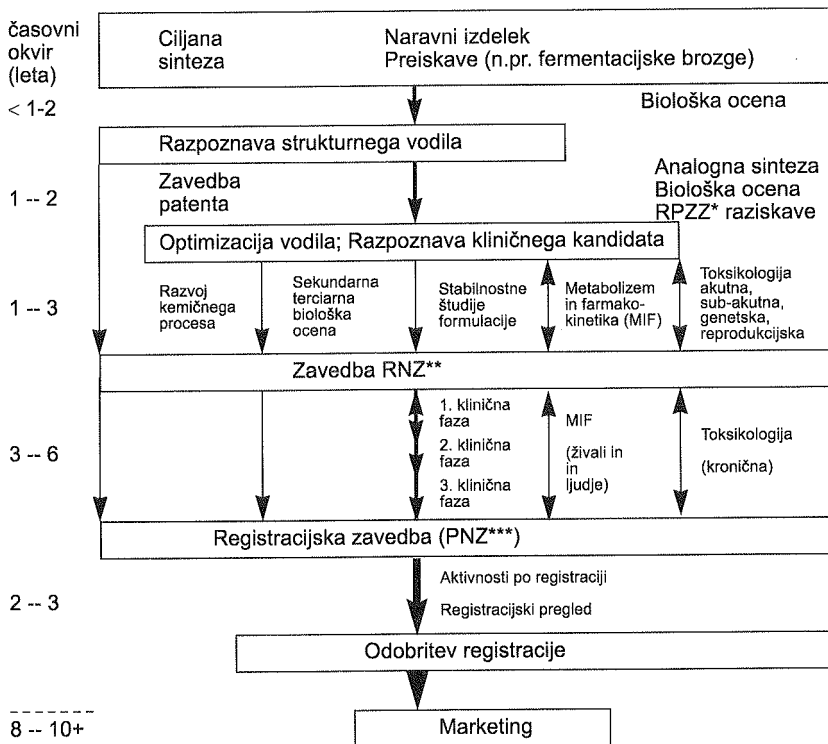
Osnovna strategija razvoja zdravila velikih farmacevtskih firm sledi sledečemu zaporedju aktivnosti (8):

Tabela 1: Zaporedje akcij v razvoju in trženju zdravila



Raziskavi, ki opozori na biološko aktivnost določene učinkovine sledi dolgo obdobje razvoja, ko se oceni terapevtski potencial in varnost učinkovine ter pretehtajo možnosti za humano uporabo.

Tabela 2: Faze v razvoju zdravila



Slika

Razvoj zdravila. Prikazuje različne stopnje različnega razvoja nekega zdravila v približnih časovnih okvirjih. Različne aktivnosti, ki so potrebne za zavedbo RNZ se nadaljujejo še po RNZ in celo po registracijski zavedbi PNZ. Kot prikazujejo dvostanske puščice, rezultati MIF in toksikoloških raziskav vodijo k reformulaciji klinične dozirne oblike ali k sintezi izboljšanih analogov.

* RPZZ - računalniško podprta zasnova zdravila

** RNZ - Raziskovalno novo zdravilo

***VPNZ - Vložena prošnja za novo zdravilo

Opredelitvi optimalnega terapevtskega indeksa (razmerje med dozo, ki daje željeni biološki učinek in dozo, ki je toksična oz. povzroči neželjene sopojava) in poglobljeni biološki evalvaciji, ki daje vpogled v mehanizme delovanja, metabolizem, toksičnost se oceni možnost nadaljevanja raziskav na človeku in hkrati vložiti zahtevo za patentno zaščito (9).

Z odobritvijo ustrezne ustanove (v ZDA je to FDA) za poizkuse pri ljudeh, se začne I. faza kliničnega testiranja. Na zdravih prostovoljcih (20-100 oseb) se določi ustrezna doza potencialnega zdravila in ugotovi varnost uporabe.

V teku II. faze kliničnega testiranja se opredeli terapevtska učinkovitost preizkušane snovi na bolnikih. Biostatistična evalvacija učinkov in sopojavov glede na placebo oz. uveljavljeno zdravilo, omogoči statistično ocenjevanje oz. primerjanje.

Faza III kliničnih testiranj zajame nekaj sto do več tisoč bolnikov. Cilj testiranja v tej fazi je potrditi klinično učinkovitost, ugotoviti možno toleranco ali pojav stranskih učinkov pri dolgotrajnem jemanju, interakcije z drugimi zdravili in /ali obolenji. Po zaključeni III. fazi je zdravilo pripravljeno za registracijo - za zaključni izpit.

Pot skozi vse tri faze uspešno zaključi le 25% testiranih učinkovin.

Najpogostejši vzroki neuspeha so statistično nedokazana učinkovitost, hudi sopojavi ali/in toksični učinki.

Nadzor nad potekom kliničnih testiranj je različen v raznih državah. Na Japonskem in ZDA klinično testiranje nadzira neodvisen strokovnjak, specialist na področju klinične farmakologije ali biostatistike, ki pregleda in odobri protokole, vzorec bolnikov, vključenih v testiranje. Delno je odgovoren za verodostojnost statističnih analiz, pregleda in odobri končno poročilo.

Sponzor kliničnega testiranja nima vpliva na izbor bolnikov za vključitev v študijo in način zdravljenja (4).

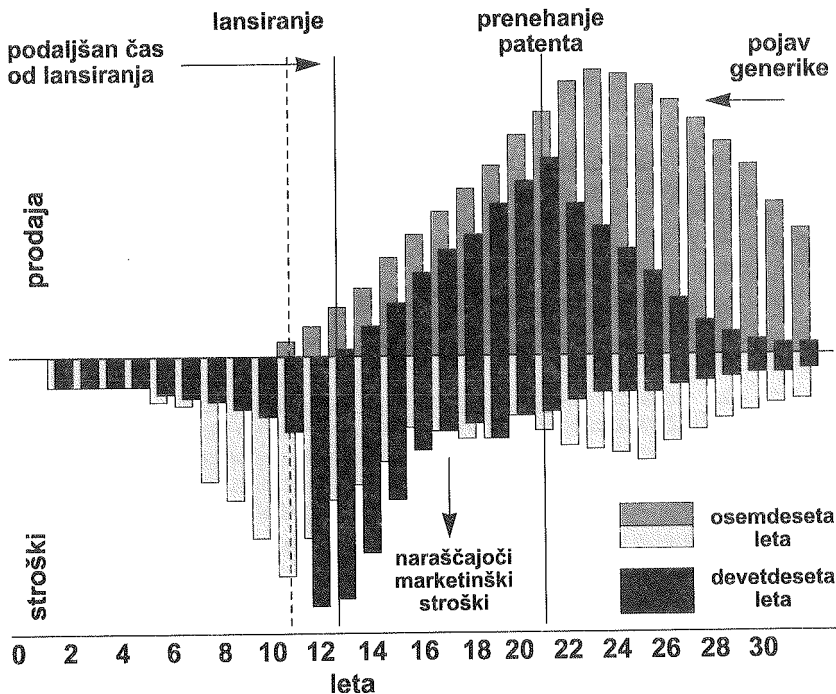
Po registraciji učinkovine, govorimo o zdravilu, le-to vstopi v fazo IV kliničnih testiranj, postregistracijsko oz. postmarketinško testiranje. Osnovni namen te faze je ugotavljanje možnih sopojavov, ki se vsled nizke incidence niso izrazili v prvih 3 fazah, pa tudi ugotavljanje morebitnih novih indikacijskih področij, interakcij itd. (6,10). Novi toksični učinki se lahko pokažejo šele po registraciji zdravila in so vzrok za njegovo smrt npr. (temafloksacin).

Življenjski cikel in materialni stroški posameznih razvojnih faz zdravila.

Ob upoštevanju vse strožjih zahtev za dokaz terapevtske učinkovitosti in varnosti uporabe zdravilne učinkovine, se je podaljšal čas kliničnega testiranja, materialni stroški so izrazito porasli (11,12).

Za razvoj nove biološke aktivne kemijske substance so se stroški v zadnjih 20 letih povečali štirikrat (s 100 milijonov USD na 400 milijonov USD), obdobje razvoja zdravila od predkliničnih raziskav do klinične uporabe traja v povprečju 12 let in terja finančni vložek 300 milijonov USD, kolikor je bila npr. vrednost celotne prodaje Krke v letu 1995.

Slika 2: Življenjski cikel zdravila

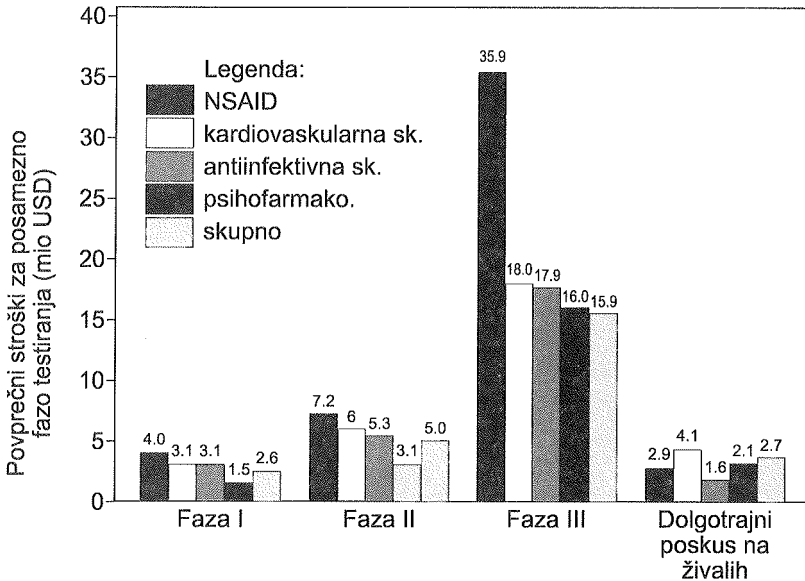


Iz teh nekaj podatkov je razvidno, da ima realno podlago za temeljne raziskave zdravil le nekaj največjih farmacevtskih firm na svetu in še te se združujejo oz. povezujejo za področje raziskav in razvoja med seboj in z zunanjimi znanstveno-raziskovalnimi institucijami s ciljem večje učinkovitosti in boljše izrabe tako materialnih kot intelektualnih resursov. V drugi, po proizvodni moči farmacevtski tovarni na svetu Glaxo Wellcome, teče v letošnjem letu 93 raziskovalnih projektov. Firma sodeluje s 60 univerzitetnimi in znanstvenimi inštitucijami ter proizvodnimi organizacijami po vsem svetu. Samo v letu 1995 so namenili za raziskave in razvoj 3,15 milijard USD (13).

Omeniti velja, da stroški kliničnega testiranja določenih farmakoterapevtskih skupin izrazito presegajo poprečje npr. nesteroidni analgetiki NSAID v fazah I. - III., (14) kardiovaskularni preparati pa v prolongiranem testiranju kronične toksičnosti (A).

Slika 3:

Povprečni stroški za posamezno skupino nove kemične substance, vključeno v razvoj v letih 1970-1982



Patentna zaščita in vrste patentov

Tako velik vložek v raziskave in razvoj novega zdravila farmacevtske firme kompenzirajo z ekskluzivno pravico proizvodnje in marketiranja, zaščiten s patentom. Farmacevtske proizvode ščitijo 3 osnovni patenti (9):

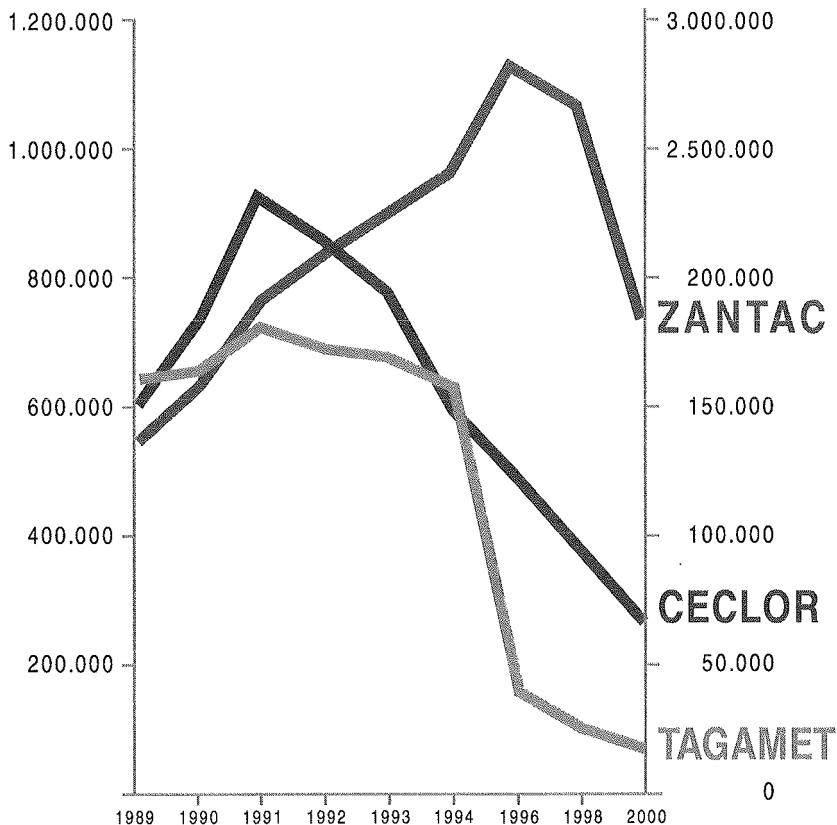
- »Produktni patent« ima najširši obseg zaščite. Nanaša se na samo kemično snov in strukturne analoge, metode priprave in uporabe.
- »Procesni patent« se nanaša na nov in/ali izboljššan postopek sinteze že znane zdravilne učinkovine.
- »Patentna zaščita uporabe« - zaščititi se nov način delovanja, nova indikacija itd. že znane učinkovine.

Novo zdravilo dobi tudi svoje ime, svojo blagovno znamko (Brand name) po kateri se loči od konkurence. Patentna zaščita imena, ohranjanje in krepitev blagovne znamke je sestavni del trženja zdravila.

Patent traja običajno 20 let, lahko se podaljša vsled izjemnih okoliščin.

Po izteku patenta se razmerja na tržišču bistveno spreminjajo; pojavijo se številni konkurenti, ki omajajo položaj originalnega zdravila, pogosto tudi firme. Po izteku patenta za naproksen je npr. firma Sintex zdrsnila na rang lestivici farmacevtskih firm, vrednost delnic se je zmanjšala, združitev s firmo La Roche je postala nuja.

Slika 4: Vpliv prenehanja veljavnosti patenta na prodajo (v\$1000)



Generična zdravila so zdravila, katerih aktivna učinkovina je znana, potekel pa je rok patentne zaščite, odnosno se tržijo v državah, kjer patentne zaščite ni. Če so izpolnjeni kriteriji farmacevtske in terapevtske ekvivalence, je generično zdravilo enakovredno originalnemu.

Nekatere države (npr. Anglija, Danska) s svojo regulativo vzpodbujajo uporabo generičnih zdravil, saj so bistveno cenejša od originalnih.

V Evropi generična zdravila zavzemajo 9% vsega farmacevtskega trga, v letu 2.000 pa bo ta delež že dvakrat večji (15,16).

Farmacevtska enakovrednost: preparat vsebuje enako aktivno substanco, v enaki dozi in koncentraciji ter z enakim načinom uporabe.

Terapevtska enakovrednost: vse zahteve za farmacevtsko enakovrednost ter proizvodnja po standardih dobre klinične prakse (GMP) in klinična enakovrednost, dokazana s testom bioekvivalence (17).

»Orphan drug« (sirota)

Raziskovalni potenciali farmacevtskih firm so usmerjeni predvsem v skupine zdravil za zdravljenje obolenj z visoko prevalenco, kar je s stališča ekonomike razumljivo. Za zaščito skupine bolnikov, katerih prevalenca je nizka (< 200.000 v ZDA n.pr.) firme razvijajo zdravila ob pomoči države, ki krije 50% stroškov kliničnih raziskav na ljudeh in podeljuje ekskluzivo za marketiranje prvih 7 let od registracije tudi če zdravilo ni patentirano.

Od leta 1983 je ameriški kongres to vrsto zdravil uzakonil pod nazivom »Orphan drug« (sirote), primeri pa so: AZT (Retrovir), ki podaljšuje življenje bolnikov z AIDS-om, chenodiol (Chemix), ki raztaplja žolčne kamne, clofazimine (Lamprene) za zdravljenje rezistentne lepore (9).

Registracija zdravila

Zgodovina pravne regulacije razvoja, proizvodnje in trženja zdravil odraža zaskrbljenost družbe spričo epidemije neželenih učinkov novih zdravilnih substanc (18).

Čprav je bil leta 1906 sprejet Pure Food and Drug Act, ki pomeni temelj zakona o zdravilih je upravno-administrativna regulativa zaostajala za inovativnostjo farmacevtskih firm. Edina zahteva prvega uradnega dokumenta je bila, da farmacevtska firma ne sme vedoma navajati neresničnih trditev, oz. hote zavajati uporabnika (19).

Leta 1938 je bil v okviru FDA sprejet naslednji, izpopolnjen dokument, ki v določilih zahteva natančno navedbo načina uporabe zdravila.

Šele po letu 1962 so se regulatorne zahteve razširile tudi na področje trženja zdravil.

V direktivah EEC (Evropske gospodarske skupnosti) je leta 1992 uzakonjena dobra klinična praksa (GCP), ki štiti pravice udeleženca v kliničnem testiranju kot tudi družbo pred nekorektnim prikazom izsledkov in ugotovitev. Pravila dobre proizvodne prakse (GMP) in dobre laboratorijske prakse (GLP), ki zagotavljata neoporečnost pogojev in metod za proizvodnjo in analizo zdravil so bila sprejeta že v 80 letih. Načela GMP, GCP in GLP so brezpogojni princip dela vseh pomembnih farmacevtskih firm in pogoj za udeležbo v mednarodni konkurenčni tekmi.

Tudi trženje zdravil je opredeljeno z zakonskimi akti; v 80 letih je bil sprejet kodeks etike pri promociji zdravil v okviru SZO, leta 1992 kodeks etike promocije pri evropskem združenju proizvajalcev zdravil (EFPIA). Tem osnovnim pravnim aktom so sledili kodeksi etike promocije zdravil v posameznih državah in tudi v farmacevtskih firmah (20,21).

Zakonu o zdravilih bo letos v Sloveniji sledil še Pravilnik o oglaševanju in seznanjanju javnosti o zdravilih, ki opredeljuje načine promocije zdravil in tudi sankcije za kršitelje.

Kaj pričakujemo od zdravil?

Poleg že uveljavljenih zahtev, ki opredeljujejo zdravilo kot so: učinkovitost, uspešnost, varnost, vpliv na kvaliteto življenja, sprejemljivost s strani bolnika,

enostavnost doziranja/aplikacije, se vse bolj vključujejo tudi nova področja, predvsem farmakoepidemiologijo, farmakoekonomike in izobraževanje (19).

Farmakoepidemiologija - uporaba in učinki zdravil v širši populaciji - postaja vse bolj domena tudi dejavnosti v osnovnem zdravstvenem varstvu, kjer se predpiše preko 80% vseh zdravil (23). Redki sopojavi, možne posamezne interakcije in posledice dolgotrajnega jemanja učinkovine, opredelitev novih indikacij in kontraindikacij (npr. ACE inhibitorji), spremenjen način doziranja itd., je možno šele potem, ko več tisoč bolnikov jemlje neko zdravilo.

Poleg tega daje farmakoepidemiologija vpogled v doktrino in uspešnost medikamentozne terapije. Farmakoepidemiološke študije so praviloma dolgotrajne, nepopolni podatki pa dajejo možnost izkrivljenih tolmačenj in zaključkov (npr. razprave v zvezi z Ca antagonistii).

Farmakoekonomika, ocena razmerja med stroški zdravljenja in koristjo ostaja sestavni element ne samo zdravstvene politike, temveč tudi registracijskih zahtev (24) v nekaterih državah npr. Kanadi je treba dokumentaciji za registracijo priložiti tudi podatke o ekonomski koristi, ki jo prinaša novo zdravilo.

Strokovnjaki menijo, da bo izobraževanje (zdravnikov, farmacevtov in tudi prebivalcev nasploh) kvalitetno in kontinuirano, individualno in organizirano, pripomoglo k razumevanju principov varnega in učinkovitega pa tudi racionalnega zdravljenja z zdravili in zmanjšalo potrebo po omejevalnih predpisih.

Zaključek

Pot zdravila od ideje do bolnika je vse daljša, vse dražja in kompleksnejša. Rezultate daje le timsko delo, tvorno povezovanje industrije in (akademičnih) znanstveno-raziskovalnih inštitucij.

Kvaliteta raziskav, proizvodnje, trženje, kvaliteta metodologije in predpisov ter profesionalnost strokovnjakov in njihovega dela je zahteva in pogoj nadaljnje- ga razvoja. Ne nazadnje - zdravilo je tista dobrina, ki bistveno vpliva na kvaliteto življenja človeka.

LITERATURA

1. Emanuel EJ, LL Emanuel. What is accountability in health care? *Ann Intern Med* 1996; 124:229-239.
2. Breitman JA: Topics in clinical pharmacology and therapeutics. In: Maunde R F (ed): *The Pharmaceutical industry: development and marketing of prescription drugs*. New York, Springer 1986: 78-115.
3. Gabbay F. Pharmaceutical medicine. In: Stonier P D (ed): *Discovering new medicines*. Chichester, John Wiley & Sons 1994, 3-24.
4. Griffin Y P. The pharmaceutical industry of the future. *Intern Pharm J* 1995; 9:111-113.
5. Welch HG et al. Estimating treatment benefits for the elderly. *Ann Intern Med* 1996; 124:577-583.
6. Walley T. Drugs, money and society. *Br J clin Pharmac* 1995; 39:343-345.
7. Epstein RS, LM Sherwood. From outcomes research to disease management: a guide for the perplexed. *Ann Intern Med* 1996; 124:832-837.

8. Edwards N. Transforming marketing to a profitable future. *Scrip Magazine* 1994; June: 24-28
9. Yevich JP: Drug development from discovery to marketing In: Krogsgaard-Larsen P, H Bundgaard H (eds): *Chur, Harwood Academic Publisher* 1991: 606-630.
10. Ebihara A et al. Clinical pharmacology and clinical trials in Japan. *J Mol Med* 1996; 74: 479-486.
11. George CF. The contribution of academic clinical pharmacology to medicines research. In: Stonier PD (ed): *Discovering New Medicines*. Chichester, John Wiley & Sons 1994: 48-57.
12. Ellis D, YC Emmett. A career in drug discovery. In: Stonier PD (ed): *Discovering New Medicines*. Chichester, John Wiley & Sons 1994: 71-84
13. Moran N. Glaxo Wellcome gets lean and mean. *Nature medicine* 1996; 2:13-14.
14. Dimasi YA et al. Research and development costs for new drugs by therapeutic category. *PharmacoEconomics* 1995; 7: 152-169.
15. Anderson GM, Lexchin Y. Strategies for improving prescribing practice. *Can Med Assoc J*. 1996; 154:1013-1017.
16. Bloor K et al. Controlling pharmaceutical expenditure III: regulating industry *BMJ* 1996; 313:33-35.
17. *Physicians Gen Rx - The complete drug reference*. Mosby-year book 1996; USA.
18. Blumenthal D et al. Relationship between academic institutions and industry in the life sciences - and industry survey. *N. Engl J Med* 1996; 334:368-373.
19. The regulations: promotional content in N.Rulewski: *Understanding FDA regulations on drug promotion*, Guldford press, Wellesley 1994: 61-91.
20. *Ethical criteria for medicinal drug promotion*. WHO, Geneva 1988: 1-16.
21. *European code of practice for the promotion of medicines*. EFPIA, Bruxelles 1992: 1-17.
22. *Pravilnik o oglaševanju in seznanjanju javnosti o zdravilih (v razpravi)*, 1996
23. Strom BL: What is Pharmacoepidemiology? In: Strom BL (ed): *Pharmacoepidemiology*. Chichester, John Wiley & Sons 1944, 3-13.
24. Cooke J: The practical impact of pharmacoconomics on instituional managers. *PharmacoEconomics* 1994; 6: 289-297.

KLINIČNE RAZISKAVE

Jurij Lindtner

Namen pričujočega zapisa je seznaniti bralca z metodami, s katerimi si v klinični onkologiji pomagamo pri iskanju novega uporabnega znanja in ki jih imenujemo klinične raziskave. Gre za novejše zdravniško početje, s katerim se ne ukvarja mnogo zdravnikov, in ker obdajajo to početje oblaki predsodkov, ne bo odveč nekaj osnovnih sporočil s tega področja.

Najprej: vsako rutinsko zdravljenje zahteva znanje, ki je sad nekega davno opravljenega kliničnega poskusa. Morda se premalo zavedamo, da so bili vsi preizkušeni načini zdravljenja nekoč - nepreizkušeni. Če sprejmemo misel, da je raziskovanje zgolj urejena radovednost, lahko trdimo, da je zavestni klinični raziskovalec zdravnik, ki svojo strokovno radovednost glede novih in morda boljših načinov zdravljenja uredi tako, da bodo odgovori na zastavljena strokovna vprašanja, ki naj bi pomenila tudi novo znanje, dosegljivi kar najhitreje, ob najmanjšem možnem tveganju (za bolnika in tudi zanj).

Takoj se moramo lotiti razmejitev med raziskavami. V nekaterih kliničnih raziskavah raziskovalec samo opazuje potek določene bolezni (raziskave »naravnega poteka bolezni«), pri drugih pa gre za opazovanje sprememb naravnega poteka bolezni zaradi takega ali drugačnega zdravljenja.

Retrospektivna klinična raziskava je - kot ime pove - raziskava, katere predmet so pretekli dogodki, ne glede na to, ali motrimo že **minule dogodke**, ali pa se odločimo, da bomo nekoč razčlenili določene dogodke, ki se še **bodo zgodili**. Pri tem je pglavitno, da se **raziskovalec** ne meša v potek dogodkov (s tem želim povedati, da kot zdravnik uporablja standardno, obče priznано zdravljenje) in je **samo opazovalec**. Pri takih raziskavah je vabljivo dejstvo, da je razi-skava opravljena tako hitro (posebej še, če gre res za pretekle dogodke), kot to določa raziskovalčeva vnema za zbiranje in analizo podatkov. Vabljive pa so take raziskave še drugače: nikoli niso sporne po etični plati, ker je raziskovalec - spet poudarjeno - samo opazovalec. Poleg tega dopušča razlaga izsledkov proste peruti raziskovalčevi domišljiji, mogoče je iskanje najrazličnejših zvez med opazovanimi pojavi. Vendar je edina, toda tudi najhujša pomanjkljivost retrospektivne raziskave prav v dejstvu, da je registracija pojavov, ki bi jih hoteli analizirati, navadno nepopolna. Take raziskave so lahko zelo duhovite, kar za-deva iskanje zvez med določenimi pojavi, njihov pomen pa je v iskanju **novih podmen**.

Prospektivna klinična raziskava je namenjena **preverjanju podmen**. Raziskovalec sodi, da s takim ali drugačnim zdravljenjem (priznanim ali še nepriznanim) lahko vpliva na potek bolezni. Prospektivne klinične raziskave delimo na raziskave

prvega reda (faza I): preskušamo **znosnost** določene snovi (**morebitnega zdravila**), ki se je pri poskusu na živali izkazala kot učinkovita - za tako raziskavo rabimo **nekaj bolnikov**;

drugega reda (faza II): preskus učinkovitosti zdravila - za tako raziskavo rabimo nekaj desetih bolnikov

in

tretjega reda (faza III): ugotavljamo vpliv odmerka in »urnika jemanja« zdravila na njegovo učinkovitost, vpliv hkratne uporabe več zdravil na učinkovitost zdravljenja **pri natančno določeni bolezni in pri natančno določenih bolnikih**; iščemo podskupine bolnikov, pri katerih je določen način uporabe zdravila posebej učinkovit - za tako raziskavo rabimo **nekaj stotin bolnikov**.

Klinične raziskave prvega in drugega reda - o njih bo tekla beseda drugje - potekajo po pravilu pod okriljem farmacevtske industrije, ki zna najti sodelavce. Motiv za raziskave tretjega reda pa je iskrena radovednost klinikov. Ker gre za podvige, ki zajemajo stotine bolnikov, je razumljivo, da mora biti število sodelujočih zdravnikov - raziskovalcev temu primerno (in je težko zbrati toliko »radovednežev«!). Navadno je nujna povezava številnih, v onkologijo usmerjenih ustanov z vsega sveta ali pa vsaj kontinenta. Take klinične raziskave se ne da izpeljati brez določenih kliničnih izkušenj (in tako so najmlajši klinični radovedneži lahko le v pomoč starejšim). Ne nazadnje: vprašanja, na katera naj odgovore izsledki raziskave, morajo biti po sodbi vseh sodelujočih resnično pomembna. Zdravnik, ki odgovore ve že vnaprej (dovolj je, da se mu to samo zdi), ne bo zbral dovolj potrpljenja za raziskavo tretjega reda.

Preden si ogledamo posamezne podrobnosti klinične raziskave tretjega reda, velja posvetiti nekaj pozornosti vprašanjem, ki so osredinjena v pojmu »zavestnega pristanka bolnika za sodelovanje v raziskavi«.

Bolnik se v normalnih okoliščinah zateče po pomoč k tistemu zdravniku, od katerega pričakuje, da ga bo zdravil najustrezneje, in s tem - z izrečeno besedo ali brez nje - soglaša. Načeloma naj bi sledilo soglasje po obvestilu o vseh možnih načinih zdravljenja, njih prednostih in posledicah in tudi o posledicah opustitve zdravljenja. Kadar pa gre za rakavega bolnika, se stvari zapletejo: že obvestilo o vseh možnih načinih zdravljenja, če naj bo res pošteno, mora vsebovati tudi neortodoksna zdravljenja. Kako pa je z napovedovanjem uspešnosti zdravljenja rakavega bolnika, o tem pa... Zdravnikovi dvomi, pomisleki, tehtanja ob izbiri zdravljenja morajo ostati pridržani zdravniku, kot pravica in breme: za bolnika je bolezen sama dovolj velika stiska.

Kako pa se spremenijo ta razmerja, kadar gre za klinično raziskavo? Gre za obveščanje bolnika, da lahko njegovo zdravljenje poteka po preizkušenem, starem vzorcu ali pa po novem, nepreizkušenem, a morda obetavnejšem. Odločitev o tem, kateri vzorec bo uveljavljen, je po raziskovalnem načrtu prepuščena naključni izbiri, po domače žrebu; bolnik naj se odloči, ali je za žrebanje ali ne. Zapisano daje misliti pozornemu bralcu: bolnik z boleznijo, ki mu ogroža življenje, je povabljen k žrebu o zdravljenju, od katerega bosta (naj bi bila) odvisna ozdravitve in preživetje! Zdravnik, h kateremu se je v stiski zatekel po pomoč zato, ker je šolan, učen, moder in ki mu je naklonjen, pa mu bo držal klobuk s srečkami! In da bi bila zadeva še zanimivejša: bolnik bo podpisal listino, da soglaša s takim potekom dogodkov...

Morda je stvar enostavna, čista in neoporečna za pravnika, vprašanje pa je, ali je taka tudi za zdravnika. Saj ni nobenega dvoma, da mora biti bolnik obveščen o različnih možnih zdravljenjih, vendar se zdravnik nikakor ne more otresti odgovornosti glede izbire - to je njegov posej! Prav tako je stvar zdravnika, kako je prišel do izbire, kakšno je v resnici njegovo znanje in kakšne izkušnje. Če se sam zateka k žrebu, kot se dogaja pri klinični raziskavi, je to priznanje njegove pomanjkljive vednosti. Dolžan pa je o vsem tem premisliti že v pripravi raziskave. Če ne bi šlo za raziskavo, bi se mu to sicer lahko dogajalo ob vsakem bolniku posebej. Ni težko uganiti, da je pisec eden tistih, ki mislijo, da je dajanje dokumenta o »zavestnem pristanku« v podpis bolniku vse prej kot priznavanje enakopravnosti bolnika. Na drugi strani pa niso redki, ki se jim zdi tak dokument nepogrešljiv in neoporečen.

Pomudimo se pri obravnavanem predmetu še za hipec, ker stvar res ni preprosta: gre za varnost zdravnikovega delovanja. Gotovo je najvarneje, pri zdravljenju ubirati uhojene poti, priznane v širni zdravniški srenji. Vendar je taka varnost jalova za vsak napredek. Če kdo v zdravilstvu, mora onkolog iskati nove poti pri zdravljenju, ker s starimi ni in ne more biti zadovoljen. Če se vprašamo po vzrokih, ki so pripeljali do pojma zavestnega pristanka, velja upoštevati mnenja z one strani Atlantika: v moderno medicino sta vdrla dve načeli, ki v klasični medicini nista nikoli silili v ospredje. Prvo je načelo nenehnega napredka, drugo pa »zdravje za denar«. Prvo se lahko izrodi v stalno hlastanje po novem (in novo je v zahodnjaški misli napredno in boljše od starega), drugo pa poenostavlja razmerje bolnik - zdravnik v razmerje kupec - prodajalec, v katerem se ne skriva kupec-tožnik, kadar le-ta ni zadovoljen s prodano robo. V stvari se vmeša še dejstvo, da postaja medicinsko znanje drugačno, kot je bilo nekoč: danes spoznavamo bolezni, preden povzročajo težave, napovedujemo jih lahko v prihodnjem rodu (poleg kurativne in preventivne medicine še predikativna!). Včasih sta se srečevala zdravnik in trpeči bolnik, ki mu ni bilo težko razumeti, da so ob njegovem trpljenju nujna tudi »grenka« zdravila, danes pa naj bi bolnik prenašal grenka zdravila tedaj, ko mu bolezen (še) ne dela težav. Klinično raziskovanje res ni lahko opravilo: ni vedno lahko brzdati vneme po novem znanju, za katerega je potrebno izpeljati raziskavo po načrtu, posebno takrat, ko bolnik izbrano zdravljenje težko prenaša in se mu zato izmika, in zatreti nejevolje, kadar se bolnik obnaša po svoje, mimo navodil raziskave. Vendar se moramo zavedati, da ima bolnik **pravico do zdravnika in pravico, izničiti trud raziskovalca.**

NEKAJ PRVIN V KLINIČNI RAZISKAVI TRETJEGA REDA

Delovna podmena

Raziskave, o katerih teče beseda, služijo torej preverjanju podmen, izvirajočih iz novih kliničnih spoznanj in/ali novih spoznanj iz bazičnih ved. Pri tem razumemo podmeno kot trditev, da je določeno zdravljenje, ki ga nakazujejo nova spoznanja, enako učinkovito kot najboljšo, dotlej znano zdravljenje. Torej: pri določeni bolezni velja, da $A = B$, kjer seveda pomeni A najboljšo dotlej znano zdravljenje in B novo. Taka trditev se zdi na prvi pogled preskromna in morda celo napačno zastavljena. Glasiti bi se morala:

B je boljše kot A

Vendar trezen premislek pokaže, da moramo že prvo trditev dokazati s poskusom; izkušnja uči, da je težko prepričati sodelavce (in prav je tako) o taki hipotezi, da se je sploh mogoče lotiti tega poskusa. Za raziskovalca osebno pa velja, da je raziskava neoporečna, če bi se sam znašel v hudi zagati, katero od primerjanih zdravljenj bi uporabil takrat, ko bi šlo za bolnega svojca.

A in B lahko pomenita določeni zdravili ali določeni skupini zdravil ali različne odmerke zdravil, kar ima lahko ugodne posledice (krajše zdravljenje, manj neugodnih stranskih učinkov in podobno). Seveda pa so obrazci redkokdaj tako preprosti.

Določitev opazovane populacije

Pri kliničnih raziskavah tretjega reda pri rakavih bolnikih, moramo upoštevati dejstvo, da rak, čeprav enako imenovan (na primer rak dojke), ni vedno enaka bolezen. Poudarjanje »enakosti boleznih« je nujno, če hočemo, da bi bili **različni načini zdravljenja vsaj najpomembnejše**, če že ne morejo biti edine, **spremenljivke**, ki vplivajo na potek bolezni. Seveda gre za seganje po nedosegljivem, saj je vsak bolnik enkratni stek vseh lastnosti enkratnega gostitelja z enkratno boleznijo. Vse, kar v resnici lahko doseženo, je večja ali manjša podobnost bolnikov. In že stremljenje po taki podobnosti stane mnogo truda!

Določiti moramo, po katerih pomembnih znanih in **pomembnih prognostičnih znamenjih** si morajo biti bolniki podobni. Določiti moramo tudi vse diagnostične postopke, s katerimi bomo ugotavljali omenjeno podobnost bolnikov. Prav tako moramo določiti tudi tiste lastnosti bolnikov, pri katerih lahko pričakujemo, da bodo ovirale ali celo onemogočile izpeljavo raziskave - govorimo o izključitvenih okoliščinah: to so lahko različne spremljajoče bolezni, ki lahko vplivajo na preživetje. Tudi nesposobnost, sodelovati pri zdravljenju, kadar je le-to dolgotrajno, in ovire, zaradi katerih bi bil (tudi nekajletni) nadzor nad opazovanimi bolniki otežen ali nemogoč, moramo predvideti. **Spoštovanje načela NI IZGUBLJENIH BOLNIKOV** pomeni, da se že vnaprej odrečemo možnosti, da bi opazovali samo tiste bolnike, ki bodo redno hodili na pregled (tudi takrat namreč, ko bodo brez težav in bodo hodili v resnici samo »gledat« svojega zdravnika); to pomeni obenem tudi nalogo, da moramo nadzirati potek življenja bolnikov v raziskavi tudi »od daleč«: povezovati se moramo področnimi zdravniki in patronažnimi sestrami ter si dopisovati z bolniki, sorodniki in državnimi ustanovami, kadar osebne vezi niso dovolj.

Biostatistični vidiki

Sodelovanje izkušenega biostatistika v raziskavah, ki o njih govorimo, je *conditio sine qua non*. Upoštevajoč **načrt raziskave** (raziskovalni vzorec $A = B$ je nekaj drugega kot $A = a = B = b$), **naravo bolezni** (bolezen, ki v letu dni ugonobi 90% bolnikov, je nekaj drugega kot bolezen s 50%-nim petletnim preživetjem) in **učinkovitost zdravil** (zdravilo, pri katerem pričakujemo 50%-no učinkovitost, je nekaj drugega kot zdravilo s pričakovanim 15%-nim delovanjem), ki jih primerjamo, svetuje biostatistik potrebno **število opazovancev** in **trajanje opazovanja**, da bi lahko odkrili **statistično pomembne razlike** med posameznimi skupinami bolnikov, **zdravljenih na različne načine**. Izbrati mora ustrezne statistične metode: biostatistika je samostojna veda in časi, ko

so zdravniki sami »knjigovodsko preštevali uspehe svojega zdravljenja«, so nepreklicno minili.

Kar zadeva število bolnikov, je jasno, da mora tudi biostatistik razumeti klinika: število naj bo kar se da majhno (z vsakim »odvečnim« bolnikom je odveč tudi mnogo dela), vendar dovolj veliko za sprejemljivo zanesljivost odgovorov na zastavljena vprašanja (zlogasni »p«!). Tudi opazovanje - tako narekuje raziskovalčeva neučakana radovednost - bodi kar se da kratko!

Randomizacija (žrebanje)

Predvideni načini zdravljenja morajo biti razdeljeni med opazovane bolnike tako, da je nemogoča pristranost raziskovalca, torej po naključni izbiri. Izkušnja kaže da nepristranost ni vedno lahka, četudi si raziskovalec lahko pomaga z različnimi pripomočki. Navadno je dobro, če izbira nekdo, ki ne pozna ne bolnika in ne zdravnika raziskovalca. Pri raziskavah, kjer sodeluje več ustanov, je najboljše, če to opravi osrednja ustanova, ki s tem stalno in neposredno nadzira potek raziskave. Randomizacija bolnikov traja tako dolgo, dokler ni doseženo njihovo število, predvideno v biostatističnem načrtu. To pa lahko traja - leta.

Izpeljava izbranega zdravljenja

Raziskovalec mora bdeti nad izpeljavo zdravljenja vsakega, v raziskavo zajetega bolnika, posebej če je le-to ambulantno in če traja mesece ali leta. Zdravljenje lahko opravi sam ali je v stiku s sodelavci, ki to opravijo kot del svojih vsakdanjih opravil. Vestno mora zapisovati vsa morebitna stranska delovanja zdravljenja in prav tako utemeljitve morebitnih sprememb izžrebanega zdravljenja. Vse to je namreč koristno vedeti: določeno zdravljenje, čeprav strokovno utemeljeno in po vseh pričakovanjih sprejemljivo, se v resnici lahko izkaže kot nezno ali prezapleteno - z eno besedo, neizvedljivo. Tudi to je koristno znanje, ki ga prinese raziskava.

Nadzor nad bolniki v opazovalnem obdobju

V skladu z načrtom raziskave moramo vse opazovalno obdobje vzdrževati stike z bolnikom v rednih časovnih razmikih tudi tedaj, ko je bolnik praktično zdrav (kadar temu ni tako, naveže stike bolnik sam od sebe). Tudi pogostnost teh stikov je namreč predvidena v načrtu raziskave: potrebno je vedeti sproti, kaj se z opazovanimi bolniki dogaja. To omogoči dajanje tako imenovanih »vmesnih poročil«, ki še ne pomenijo končnih izidov raziskave, ki bili vredni objave. Nujna pa so zaradi varnosti, to je, da kar se da hitro spoznamo zmožnost enačbe $A=B$. Ne nazadnje: raziskava, s katero se ukvarjamo, po vsej verjetnosti ni edina na tem področju, če delovna hipoteza sodi med trenutno pomembna strokovna vprašanja. Sprotni nadzor omogoča primerjave s tekočimi sorodnimi raziskavami.

PROTOKOL

Na koncu se moramo ustavitiv pri **temeljnem dokumentu - zapisanem načrtu raziskave ali protokolu**. Ni odveč, če za tak dokument uporabimo strog in skoraj nemedicinski izraz »protokol«. Gre za listino, ki je spričevalo o resnosti nastavljene raziskave. Na podlagi tega sprčevala se odločajo etični odbori in denarni raziskovalni skladi (brez njihove pomoči ne gre) o smiselnosti in spre-

jemljivosti predlagane raziskave. Taka listina sestoji iz nekaterih nepogrešljivih delov, vrednih omembe.

Strokovna podlaga raziskave nas smiselno pripelje z obširnega področja strokovnih vprašanj do tistega povsem določenega, o katerem želimo povedati nekaj novega. To je točka, kjer mora raziskovalec pokazati svojo razgledanost na področju, kamor je umestil svojo raziskavo. To je tudi točka, kjer mora raziskovalec prepričati svoje sodelavce in odgovorne ocenjevalce, da je delo vredno truda, tveganja in denarja.

Namen raziskave mora biti podan kratko, navadno v obliki vprašanj.

Načrt raziskave je običajno mogoče ponazoriti s shemo in z nekaj besedami, tako da je mogoče enostavno razbrati »tire zdravljenja« ali, po tuje, »treatment arms«.

Določila izbire za raziskavo primernih bolnikov morajo veljati za vse pomembne lastnosti bolnikov in njihovih bolezni, v obliki natančno izraženih »inkluzijskih in ekskluzijskih faktorjev«.

Stratifikacija in randomizacija bolnikov, ki jih zajema raziskava, morata biti prav tako natančno določeni. Kar zadeva stratifikacijo, morajo biti določena prognostična znamenja, ki vplivajo na uvrstitev v določen prognostični razred. Kar pa zadeva randomizacijo, morajo biti dana natančna navodila za izpeljavo postopka;

Načini zdravljenja - spremenljivke, katerih vpliv na potek bolezni primerjamo - morajo biti točno določeni glede odmerka, urnika dajanja zdravila, ocene stranskega delovanja in ustreznih ukrepov proti neugodnemu stranskemu delovanju. Vnaprej mora biti sporočeno, kakšna sprememba zdravljenja bo ocenjena kot delno ali popolno zanemarjanje protokola;

Cilj raziskave Kadar gre za ugotavljanje vpliva določenega zdravljenja na ozdravitve, morajo biti tudi natančno določeni načini za potrditev obnove bolezni, torej za konec ozdravitve. Kadar pa gre za ugotavljanje vpliva določenega zdravljenja na preživetje, morajo biti navedeni načini ugotavljanja vzroka smrti.

Statistični vidiki raziskave vsebujejo število opazovanih bolnikov, ki izhajajo iz pričakovanih razlik med različnimi načini zdravljenja, čas, potreben za doseg predvidenega števila enot, ter načine za ugotavljanje statistično pomembnih razlik. Zavedati se moramo, da statistika lahko ugotavlja, kdaj so razlike posledice naključja, nikakor pa ne more ugotavljati biološke pomembnosti razlik (velikosti najdenih razlik). Objavljena morajo biti tudi merila za določanje okoliščin, v katerih moramo raziskavo prekiniti.

Administrativno delo, brez katerega pri takem podjetju na žalost ne gre (in ki marsikaterega sodelavca odvrča od sodelovanja), je prav tako natančno določeno: v protokolu morajo biti vzorci vseh listin, ki bodo služile kot vir podatkov za statistično obdelavo.

Seznam sodelujočih ustanov in imenski seznam odgovornih sodelavcev s posameznih specialnih področij sta nepogrešljiva dela protokola; iz njiju je mogoče razbrati razdelitev odgovornosti za neoporečen potek raziskave.

Zapisano po sodbi pisca zadostuje za vtis o klinični raziskavi tretjega reda kot poti do novega uporabnega znanja v klinični onkologiji. Pisec pušča ob strani tako imenovane »metaanalize«, ker to presega okvir pričujočega zapisa.

STISKA BOLNIKA IN ISKANJE POTI K ZDRAVJU

Marija Vegelj Pirc

Uvod

Bolnik z rakom doživlja najrazličnejše stiske, saj se je srečal z boleznijo, ki vzbuja celo vrsto strahov, bojazni in dvomov. Že sama beseda ima zastrašujoč pomen. Predstavlja grožnjo vrednotam, kot so: samostojnost, neodvisnost, obvladovanje svojega življenja in ohranjanje zdravja. V predstavah večine ljudi velja rak za bolezen, ki je nepredvidljiva in pogosto vodi v smrt, po predhodnem dolgotrajnem trpljenju. Ta predstava je vsesplošna in ni neposredno vezana na dejansko stanje ali na vrsto rakave bolezni.

Bolnikovi problemi posežejo v življenje cele družine, ki nosi velik del bremena zdravljenja in rehabilitacije. Kaj doživljajo v različnih obdobjih bolezni in kako išče vsak svojo pot k zdravju, bomo skušali opisati v nadaljevanju in osvetliti s primeri iz življenja bolnikov.

Prvo soočanje z rakom

Zaradi različnosti pojavljanja in odkrivanja bolezenskih znamenj prihajajo bolniki na prvi pregled k zdravniku z različno stopnjo predpriprave za soočanje z možnostjo rakave bolezni.

Tako si, n.pr. ženske večinoma same odkrijejo zatrdlino v dojki, bodisi pri rednem samopregledovanju ali slučajno. Vsako takoj spreleti grozljiva misel - rak. Ta misel istočasno vzpodbudi cel niz različnih čustvenih reakcij. Nekateri zmotno pričakujejo, da se bodo ženske, ki so bile deležne različnih preventivnih akcij in zdravstvene vzgoje, lažje soočale z lastno boleznijo. Pri tem pa ne upoštevajo, da zdravi ljudje sprejemajo informacije o raku predvsem razumsko in manj prizadeto, ob sočasni čustveni obrambi: »Saj to se meni ne more zgoditi.« Zato ob prvem odkritju bolezenskih znamenj pri sebi, čeprav le-ta predstavlja samo sum na raka, ljudje doživijo povsem novo izkušnjo, ki jih čustveno močno pretrese. To obdobje opisujejo kot eno najtežjih z izrazi kot: »Grozno, strašno brezizhodno. Doživela sem šok. Vse se mi je v trenutku podrlo.«

Postopoma vstopajo v to intenzivno čustveno doživljanje prebliski razumskega ocenjevanja situacije in iskanja možnega ravnanja. Nekateri se odločijo, da bodo takoj poiskali pomoč pri zdravniku, pri tem pogosto odrinejo svoje prve strahove in se prepustijo strokovnjaku. Drugi pa potrebujejo več časa, da najprej uredijo svoja čustva in odnose v okolju ter šele nato poiščejo pomoč pri zdravniku.

To obdobje, ki ga označujemo kot »doba odlašanja«, je različno dolgo. Večkrat ga napačno tolmačijo, kot posledico nevednosti, brezskrbnosti ali malomarnosti. V resnici pa gre za čas intenzivnega čustvenega dogajanja, ki ga je sprožilo doživetje eksistenčne ogroženosti.

Človek je v takih trenutkih preplavljen s čustvi. Za razumevanje situacije in za odločitev potrebuje zato odmik, da se čustva nekoliko poležejo. Ta odmik omogočajo različne reakcije, kot so :

zanikanje, izrivanje iz zavesti, racionalizacija ali omalovaževanje težav ter iskanje alternativnih možnosti.

Na vprašanje: »Zakaj niste šli takoj k zdravniku, ko ste opazili, da je nekaj narobe ?«, zato različno odgovarjajo:

» Mislila sem, da ni nič hudega in da bo samo prešlo.«

» Bil sem sredi odgovornega dela, pod velikimi stresi in sem s tem povezoval težave z želodcem. Užival sem veliko vitaminov in tudi pomirjeval. Včasih me je spreletel strah, da gre za resno bolezen, pa sem ga odrinil. In tako sta minili dve leti.«

» Seveda sem takoj vedela, da je zatrdlina v dojki rak, pa sem se želela pozdraviti po naravni poti. Hčerka me je pri tem vzpodbujala. Skupaj sva prešli na makrobiotično prehrano, hodili na jogo...

Vendar je bolezen napredovala. Zdaj si očitam, da sem zamudila eno leto.«

» Nisem hotela pokvariti družini počitnic, zato nisem nikomur povedala o krvavitvi in sem počakala tri tedne.«

Na prvi pregled k zdravniku prihajajo tako bolniki z različno stopnjo priprave za soočanje z možnostjo rakavega obolenja. Prvi pregled je zelo pomemben. Zdravnik mora resno upoštevati vse izražene strahove in skrbi, ne glede na končni izid preiskav. Z resnostjo in primernim optimizmom glede možnega zdravljenja se vzpostavlja zaupanje, ki je za nadaljnje vodenje nujno potrebno.

Tudi sporočilo negativnega izvida preiskav ni nujno, da bolniku odpravi vse strahove. Tudi v takih primerih je pomemben pogovor o vsem, kar bolnik želi in mora vedeti.

39-letna bolnica je takole reševala svoj strah:

» Ko sem zatipala zatrdlino v dojki, sem šla takoj v ambulanto za boleznijo dojke. Po pregledu, slikanju in punkciji mi je zdravnik rekel, da zatrdlina ni sumljiva in da so bili tudi vsi izvidi negativni; da pa bi bilo dobro, da se enkrat kasneje bulica izreže. Pomirjena in vesela sem bila. Vendar le za kratek čas. Kmalu se je začel strah spet oglašati, me preganjati in begati. Kaj lahko naredim, da preprečim razvoj raka, sem se spraševala. Moja sestra, ki je tudi medicinska sestra, me je odpeljala na drugi konec Slovenije na pregled k bioenergetiku, ki je sicer tudi zdravnik. Rekel je, da me lahko pozdravi z injekcijami v dojko. Plačala sem 1.400 DEM. Hodila sem po injekcije in za vsako plačevala po 500 dinarjev. Po desetem zdravljenju je bila dojka že močno boleča, napeta, vsa vroča in rdeča. Hotela sem se pogovoriti, pa mi je samo rekel, da je to reakcija in da je nujno potrebno z zdravljenjem nadaljevati. Najprej bi morala plačati spet 2.000 DEM in nato za vsako injekcijo sproti v domači valuti po prejšnji ceni. Tudi do petdeset injekcij da je včasih potrebno. Ko sem rekla, da se bojim nadaljevati, mi je kar grozil in me strašil, da imam že skoraj metastaze. Rekel mi je, da bi morala nujno še naprej prejemati injekcije. Sam pripravlja zdravilo in ga še ojača z bioenergijo. Pa stradanje in razne čaje mi je priporočal.

Sedaj sem vsa obupana, vedno bolj me boli, nazaj zagotovo več ne grem, k zdravniku si pa ne upam. Strah me je, zagotovo bo hud, saj sem bila res neumna, da sem takole nasedla; ampak ko je človek obupan in gre za življenje, bi šel tudi na konec sveta in dal vse, kar ima.»

Takoj smo posredovali za pregled pri njenem prvotnem zdravniku, ki je najprej zdravil vneto dojko in nato z operacijo odstranil še vedno prisotno zatrdlino v njej. Histološki izvid je pokazal, da gre za fibroadenom.

Zdravljenje

Ko bolnik prebrodi začetno krizo in sprejme realnost svoje bolezni, sprejme tudi predlagano zdravljenje. Večinoma se bolniki pasivno prepustijo zdravljenju. Dobljene informacije ostanejo v zavesti le po delčkih, ki jih vedno znova poskušajo sestaviti v celovito predstavo. Pri tem se porajajo nova vprašanja, pa tudi dvomi, zato največkrat ne morejo slediti poteku dogajanja. Vsak si želi, da se zdravljenje čimprej prične, vendar še ni sposoben sam prevzeti odgovornosti za izbiro najprimernejše oblike zdravljenja.

O zdravljenju raka obstajajo številne poljudne publikacije, ki pa ne morejo nadomestiti neposrednega pogovora z zdravnikom. Bolnik potrebuje pogovor o sebi, o svoji bolezni in zdravljenju, imeti mora možnost, da se sproti pogovori o vprašanih, ki se mu porajajo.

V večini primerov je prvo zdravljenje operacija. Psihološki pomen operacije je dvojen in ima tako pozitivno kot negativno vrednost. V prvem primeru pomeni najhitrejšo in najbolj zanesljivo zaščito pred rakom, saj si bolnik lahko nazorno predstavlja, kako je bila nevarna tvorba odrezana. Po drugi strani pa ima lahko operacija tudi negativen pomen, ker gre za izgubo dela telesa.

V času okrevanja po operaciji se začno bolniki bolj jasno zavedati dejanskega stanja. Skrbi jih, ali bo potrebno še dodatno zdravljenje in kako bodo živel naprej. V mnogih primerih je zdravljenje kombinirano. Kemoterapija in/ali obsevanje trajata lahko več mesecev in s stranskimi učinki dodatno bremenita bolnika. Opazuje in primerja se s sobolniki, vzbujajo se mu novi strahovi ob spoznanju, da se bolezen pri nekaterih ponavlja. Tudi pogovori med bolniki niso vedno ohrabrujoči. Pretok najrazličnejših informacij o izkušnjah dodatnega in alternativnega zdravljenja lahko bolnika povsem zmede. V tem času je zato potreben osebni pogovor z zdravnikom, da razloži dokončno diagnozo in določeno zdravljenje. Bolnik tako laže zapusti pasivno vlogo in začne prevzemati aktivnejšo soudeležbo v procesu zdravljenja in rehabilitacije.

»Kot večina bolnikov z rakom sem tudi jaz poskusil vse mogoče »terapije«, saj so me prijatelji in znanci kar zasipali z nasveti, naslovi in izrezki iz časopisov. O nujnosti medicinskega zdravljenja nisem nikoli dvomil. Prestal sem operacijo na mehurju, obsevanje in kemoterapijo. Žal pa zdravnica ni imela razumevanja za moja vprašanja, prizadevanja in iskanja. Vsak poskus pogovora v tej smeri je bil ostro in na kratko zavržen. Vse mogoče stvari sem poskusil. Moral sem. Tako sem si krepil moč in voljo do življenja. Mislim, da mi je uspelo. Že pet let živim zadovoljno, zdravo in delovno. Tahebo čaj pa še vedno redno pijem vsak dan, zdaj že kar iz navade.«

» Ko sem prvič zbolela, sem strah odrinila. Zdravljenje sem prestala kar mimogrede. Še bolj sem se posvetila delu in napredovala v službi. Tretji

recidiv je pa že resnejši opomin. Vem, da je melanom huda stvar. Zdravnik mi je tudi rekel, da moram bolezen vzeti bolj zares. Ne vem, kaj je natančno s tem mislil, vendar čutim, da moram tudi sama nekaj narediti.»

Tudi za 44-letno bolnico je bilo soočanje z maligno boleznijo težko. Ob prvem sumu na raka je reagirala s strahom in odklonilno, saj ji negativna predstava o raku iz otroštva zaradi spremljanja mučnega umiranja matere ni dajala nobenega upanja za življenje. Odlasala je s pregledom pri zdravniku dve leti in je skrb za družino, predvsem zaradi tretjega najmlajšega otroka, postavljala na prvo mesto. Na delovnem mestu se je vse bolj izčrpavala in ko je zbolela zaradi pljučnice, je zdravnik pri pregledu ugotovil eksulceriran, eksofitičen tumor dojke in jo takoj napotil na Onkološki inštitut.

»Zdravljenje z operacijo, obsevanjem in kemoterapijo sem kar nekako avtomatično sprejemala, čeprav se mi je zdelo vse brezupno. Potem sem pa začela vse bolj razmišljati o sebi in prebirati vse mogoče pisanje o raku. Ugotavljala sem, da sem narobe ravnala, ko sem kar klonila pod težo hudih stresov na delovnem mestu, v družini, s taščo; sploh sem vseskozi narobe živela. Odlučila sem se, da nekaj zase naredim. Ni mi bilo težko zdržati 42-dnevnega posta po Breussovi metodi, že zaradi občutka krivde in dolžnosti do družine sem morala zdržati. Zdržala sem, ponosna sem bila sama nase, prvič v življenju. Na ponovni redni kontroli je bilo vse v redu. Hotela sem se pred zdravnikom pohvaliti, da sem tudi sama nekaj naredila in mu skušala povedati, kako sem spremenila odnos do življenja, in da spreminjam način življenja. Prizadelo me je, ker me ni hotel niti poslušati, kot da je vse to neumnost. V obvestilo mojemu zdravniku je celo napisal, da je problem moja duša. Kako? Še nikoli ni bila moja duša tako zdrava. Prvič čutim, da zares živim svoje življenje in da je življenje vrednota.»

Stiska umirajočega bolnika

Napredovala bolezen oslabi telo, človek postaja vse bolj odvisen od drugih, potrebuje nego in lajšanje bolečin. Biti ob njem in z njim v duševnem boju in čustvenih stiskah pa je tisto »več«, kar potrebuje in mu pomaga ohranjati človeško dostojanstvo do konca. Umirajoči bo začutil našo pripravljenost za sprejemanje njegove bolečine. Ni treba veliko besed. V molku in tišini mu dajmo čas, da spregovori. Ne segajmo mu v besedo, ne pomagajmo mu dopolnjevati besed in stavkov. Sam naj išče pot besedam, čustvom in mislim. Bodimo kot belo filmsko platno, če želi nanj odsliskavati svoje življenje, da bo izgovorjenega in prikazanega bolj razločno videl.

Kot uči logoterapija, ni smiselno le dejavno življenje in življenje užitka, ampak je življenje smiselno tudi takrat, ko daje le še zadnjo možnost. V načinu kako človek sprejme nase neizogibno usodo in z njo vse trpljenje, je do zadnje minute veliko možnosti, kako smiselno oblikovati življenje.

Telesna nega in sredstva pomoči z zdravili so zelo pomembni, vendar ne smejo imeti prvega mesta in ni jih dovoljeno zlorabljeti z namenom, da bi za vsako ceno hoteli bolnika umiriti, uspravati in mu odvzeti možnost zavedanja njegovega konca.

Mnoge bolnike sem spremljala vrsto let. Strahove pred smrtjo smo skupaj predelovali v različnih fazah bolezni, ob prvem soočanju z rakom, ob ponovitvi in ob napredovanju bolezni.

Nekateri so realno sprejemali svoje stanje in tudi svoj konec, o čemer pričajo naslednje izjave:

» Samo miru si želim in zaspati.«

» Tudi hčerka se bo morala sprijazniti s tem, da mene življenje več ne zanima in da ne morem več slediti njenemu pripovedovanju in vzpodbudam.«

» Dva metra brez geometra«, je večkrat šaljivo izražal slutnjo bližajoče se smrti bolnik s pljučnim rakom in potožil, da se žena še vedno vse preveč trudi in ga sili z vse mogočim, on pa ne more več in si želi le še miru.

» Povejte zdravnikom in v mojem imenu jih prosite, naj me ne mučijo več, vse je zaman. Dovolj dolgo sem se borila, hvaležna sem za vsa ta leta. Doma sem vse uredila, mirna sem. Samo za bolečine mi pomagajte, miru in počitka si želim, rada bi se naspala. Ni me strah, zdaj vem, kaj pomeni »ročiteljica smrt«

O tem, kako doživljajo drugi, naj v nadaljevanju spregovorita primera dveh bolnic, ki sta si bili zelo podobni. Obe sta prispevali svoja pričevanja za knjigo *Živeti z rakom*. Večkrat sta sodelovali na seminarjih iz psihoonkologije in spregovorili o svojem doživljanju bolezni in zdravljenja medicinskim sestram, splošnim zdravnikom in študentom medicine. Odkrito in doživeto sta govorili, tudi o svojih metastazah, ko sta že bili v stanju napredovale bolezni.

Prva bolnica s prispevkom *» Spet svoje duše gospodar »* je zbolela v starosti 54 let zaradi raka na dojki in preživela štiri leta. Ob koncu so ji pljučne metastaze povzročale vedno več težav. Želela je točno vedeti, pri čem je. Zdravnica jo je tekoče seznanjala z vsakim novim izvidom in fotokopije je shranjevala za svojo evidenco.

Ko je bolezen vse bolj napredovala, se je pojavil dvom, iskala je novo upanje. Dobila ga je pri Kitajki. Verjela je, da metastaz ni več in da se slabo počuti le zaradi reakcije. Celo dvakrat dnevno je z zadnjimi močmi hodila na Chi gong.

Vsa slabotna nam je z očmi, ki so žarele v upanju, zagotavljala, da bo še vse dobro in da smo ji vsi veliko pomagali.

En teden pred smrtjo nam je po telefonu sporočila, da je slabotna in da je ne bo v skupino, naslednji teden pa bo zagotovo prišla, ko bo minila reakcija.

» Prednost ima življenje » je naslov pričevanja druge bolnice, ki je zbolela zaradi raka na dojki v starosti 41 let in je ravno tako kot prejšnja preživela štiri leta.

Pogumno se je spopadala s ponovitvami bolezni, čeprav je bila vsakokrat tudi zelo jezna in vsako novo metastazo je natančno registrirala in tekoče spremljala vse izvide. Svoji zdravnici je zaupala in sprejemala je vsako predlagano zdravljenje. Vendar je vse bolj iskala še dodatno pomoč, od bioenergije do obkladkov z ilovico. Vaje sprostitve in vizualizacije so ji pomagale ohraniti notranje ravnovesje, mir in upanje.

Ob koncu so jo mučili plevralni in perikardialni izlivi. Na koncu je odklonila kemoterapijo, saj je ugotavljala neuspešnost, vendar ji to ni vzelo upanja. Nič več ni govorila o metastazah.

Zadnjikrat sva se srečali en teden pred smrtjo in to slučajno na bolniškem oddelku, ko so jo pripeljali ambulantno na punkcijo.

»Tako sem vesela, da vas vidim. Sedaj sem kar pri starših, da ne oviram družine. Tako sem vesela, da gre življenje normalno naprej, kljub moji bolezni. Vsi trije otroci bodo tudi letos odlični. Samo da niso metastaze, to mi bodo že pozdravili. Pozdravite skupino v mojem imenu, naslednji mesec se vam bom že lahko pridružila.«

Stisk roke in poseben žar v očeh sta izražala pogum do konca.

Večkrat se bojimo za bolnike, kako bodo reagirali, ko bo bolezen napredovala; da ne bi obupali, ali si vzeli življenja. Opisana primera in še mnogi drugi nam kažejo prav nasprotno. Pojavi se dvom, iskanje drugega zdravljenja, drugih diagnoz, ki ne ogrožajo življenja. Bolnik si nezavedno laže in se zavaruje proti samemu sebi. Vse to se dogaja ravno zaradi volje do življenja, ki se mu je v zadnjih stadijih okrepila.

To voljo do življenja pa moramo spoštovati. Delovati moramo vedno v službi in v smislu bolnikove volje do življenja in pravice do življenja, ne pa, da bi mu to voljo in to pravico spodbijali, poudarja tudi Frankl v svoji knjigi Zdravnik in duša.

Zaključek

Pri delu z bolnikom sta enako pomembna ustrezna strokovna obravnava kot primeren čustveni odnos. Tak odnos daje bolniku varnost, mu vzbuja zaupanje do posegov in zdravljenja ter ščiti njegovo, z boleznijo ogroženo samozavest. Psihološkim dejavnikom v življenju bolnikov bi morali posvetiti več pozornosti. Za prepoznavanje njihovih stisk, anksioznosti in depresivnosti bi potrebovali tudi več znanja. Prav tako pa je pomembno, da se stalno učimo prepoznavati in ustrezno preoblikovati tudi lastne čustvene stiske. V središču mora biti vedno bolnik in ne le njegova bolezen.

Literatura je na voljo pri avtorici.

ETIOLOGIJA, DIAGNOSTIKA, ZDRAVLJENJE IN PREPREČEVANJE TUMORSKIH BOLEZNI V TRADICIONALNI KITAJSKI MEDICINI

Petar Papuga

Prvi zapisi o rakavih boleznih na Kitajskem segajo v čas dinastije Yin (1700-1100 pr.n.š.). Za njihovo poimenovanje so uporabljali besede: zatrdlina, vneta razjeda in še veliko drugih sopomenk, ki izvirajo iz bogate semantike kitajskega jezika. Leta 1171 n.š. je Donxian Jushi prvič uporabil besedo ai (rak) pri opisovanju vnete razjede, ta je bila v času dinastije Ming uradno sprejeta za poimenovanje rakavih boleznih. Pri razumevanju kitajskega načina opisovanja tumorskih boleznih se moramo zavedati, da temelji na popolnoma drugačnem filozofskem konceptu pojmovanja narave in boleznih. Opisovanje teh podrobnosti bi bilo ob tej priložnosti odveč, je pa nujno poudariti nekaj poglobitvenih razlik, ki lahko pripomorejo k boljšemu razumevanju obravnave rakavih boleznih v tradicionalni kitajski medicini (TKM).

1 ETIOLOGIJA

Posodobljena razlaga tradicionalne etiologije tumorjev upošteva zunanje in notranje povzročitelje mutacij v celični DNK. Kombinacija obojih povzročiteljev patofiziološke spremembe, ki skupaj s predispozicijskimi dejavniki¹ lahko povzročijo nastanek tumorja. Pomembnost zunanjih in notranjih dejavnikov tumorske rasti je načeloma enaka, vendar so mehanizmi vpliva nekoliko drugačni.

1.1 NOTRANJI BOLEZENSKI DEJAVNIKI

Temeljni predispozicijski dejavniki za nastanek tumorskih boleznih so pešanje imunskega sistema, neskladje delovanja notranjih organov, pomanjkanje ali zastoj biopotenciala in krvi, kopičenje sluzi ter dolgotrajno čustveno nelagodje. Poglavitna posebnost TKM je natančno povezovanje organov s čustvi in njihov pomen pri gibanju biopotenciala po tako imenovanih energijskih kanalih in kolateralah ali akupunkturnih kanalih. Ti naj bi bili natančno povezani z notranjimi organi.

Po trditvah TKM so najpomembnejši povzročitelji boleznih motnje v prostem gibanju biopotenciala (»qi«), telesne preobremenitve in napake pri hranjenju. Te motnje so vzrok večine patofizioloških sprememb.

1.2 ZUNANJI BOLEZENSKI DEJAVNIKI (ZBD)

ZBD, ki po prepričanju TKM lahko povzročajo nastanek raka, so bolezenski dejavniki iz okolja: veter, mraz, poletna vročina, vlaga, suhost in vročina-ogenj. Vse zunanje bolezenske dejavnike so v teoriji TKM poimenovali s skupnim izrazom škodljivi biopotencial -xie qi. Danes bi tem lahko prišteli

¹Tudi TKM pozna dedno prirojene bolezni in prizadetosti genetske zasnove, imenovane *Xian tian*.

viruse, bakterije in parazite. To je bila tudi nekakšna podlaga za razumevanje zdravja in bolezni.

Qi ali biopotencial v TKM

V Preprostih vprašanjih² je zapisano: » Človek je združenje biopotenciala neba in zemlje.«, v Težkih vprašanjih³ pa: »Qi je korenina človeških bitij.«

Preprosto povedano je qi funkcionalna zasnova življenja, ki jo vsebujejo vsa živa bitja. V njih se qi neprenehoma preoblikuje, zgineva in ustvarja. Biopotencial naj bi potekal po energijskih kanalih, ki so razporejeni na površju telesa in v njem samem ter so za posamezno vrsto identični .

Biopotencial ima v TKM tele lastnosti: je energija, ki se kaže sočasno na duševni in fizični ravni, se neprenehoma giblje in spreminja agregatno stanje. Ob zgotitvi se energija preoblikuje in zbira v fizični obliki.

Vsaka oblika zaznavnega biopotenciala je le ena od stopenj preoblikovanja izhodiščnega biopotenciala. Biopotencial odseva življenjsko esenco⁴. Vsak notranji organ je nosilec in ustvarjalec posebne oblike biopotenciala in esence. Biopotencial je zaznaven na ravni posamezne celice, organa, vsega bitja in vesolja.

Čeprav je biopotencial iz enega samega vira, spreminja oblike odvisno od umestitve in funkcije v telesu. Nemoteno gibanje biopotenciala pomeni zdravje, njegov zastoj in čezmerna zgoštevitev pa povzročita bolezen.

Pomanjkanje ali zastoj krvi⁵ lahko povzroča primanjkljaj ali zastoj biopotenciala, le - ta pa ovira normalen obtok krvi v posameznem delu telesa.

2 DIAGNOSTIKA

Na opisanih domnevah TKM temelji razlaga vseh patofizioloških sprememb v telesu. Fiziološke motnje se začnejo na ravni biopotenciala in šele kasneje lahko zaznamo organsko bolezen.

Takšno stališče je spodbudilo sodobne znanstvenike, da ob preučevanju dogajanja v akupunkturnih kanalih spremljajo energijsko stanje v notranjih organih. Spremembe električnega upora na nekaterih akupunkturnih točkah so temelj zgodnje diagnostike bolezenskih sprememb v telesu.

Tovrstne spremembe je že leta 1950 nekoliko natančneje preučeval dr. Reinhold Voll ter v ta namen opravil meritve pri bolnikih in pri več kot tisoč zdravih ljudeh. Izmerjene vrednosti je uporabil za določanje fizioloških meja električne prevodnosti kože nad akupunkturnimi točkami. Ugotovil je, da je pri kroničnih in degenerativnih boleznih električni upor nekoliko zvišan in prevodnost kože

² Filozofsko delo - Nei Jing, ki je teoretično izhodišče tradicionalne kitajske medicine - delo neznanega avtorja.

³ Nan Jing, avtorja Qin Yue Rena iz začetka našega štetja, pred časom Vzhodne dinastije Han - l.25-220 n.št.

⁴ Temeljna materialna telesna zasnova, ki se deduje in je večinoma shranjena v ledvicah. Ob skladnem delovanju vseh organov se iz nje oblikuje materialna oblika živih bitij.

⁵ Dolgotrajni zastoj krvi je vzrok za nastajanje strdkov, ti pa so začetek tumorjev v nekaterih delih telesa, na primer mioinov v maternici.

nad akupunktturnimi točkami nekoliko manjša, pri akutnih stanjih pa je upor bistveno manjši in prevodnost večja.

Pri bolnikih, obolelih za rakom, je opazil nekaj posebnosti. Začetni upor na akupunktturnih točkah je bil znižan ali normalen, vendar neobstoje in je v nekaj sekundah zniževanja dosegel zelo nizke vrednosti. Meritve je standardiziral (sila pritiska na kožo je bila določena, sama meritve je potekala v mediju s fiziološko raztopino⁶).

Podoben sistem meritev so izdelali na Japonskem in ga imenovali Ryodoraku. Razlika med metodami je le v izbiri referenčnih akupunktturnih točk⁷.

2.1 Delovanje biopotenciala v notranjih organih po teoriji TKM

Biopotencial jeter zagotavlja prosto porazdelitev biopotenciala po vsem telesu. Motnje v kroženju so najprej vidne na očeh in nohtih. Če se biopotencial ali kri jeter počasneje pretakata, se čuti napetost ali zbadanje v območju rebrnih lokov. Stalno zbadanje pomeni zastoj krvi, napenjanje pa zastoj biopotenciala.

Biopotencial srca upravlja kri in žile, razodeva se na obrazu in vpliva na duševnost. Biopotencial srca je kot sonce in ogreva celotno telo. Če ga primanjkuje, je pulz šibak, človek je bled in preobčutljiv za mraz. Primanjkljaj biopotenciala srca osiromaši duševno dejavnost (mišljenje, pomnjenje, govor, čustvovanje, spanje in zavest). Slabša prekrvavitev srca lahko ovira katero koli od naštetih funkcij.

Biopotencial vranice je tesno povezan z biopotencialom želodca, skupaj pa sta osrednje gibalo življenja zaradi energije, ki jo ustvarjata. Vranica uravnava prenos hrane in vode, iz obeh nastajata kri in biopotencial. Pri normalnem delovanju vranice je tkivo primerno »vlažno«, vendar ne preveč; ob slabem delovanju vranice se vlaga ustavlja in zgošča v sluz, ta pa ovira potekanje biopotenciala in telesnih tekočin. Posledice so: oteklina, driska, zasluzenost pljuč ipd. Teorija TKM pravi, da »ima vranica rada suhost«.

Primanjkljaj biopotenciala vranice lahko povzroči krvavitve iz črevesja, maternice, podkožne krvavitve ipd. Vranica upravlja mišice in ude in če je njeno delovanje pomanjkljivo, so ti bolj ohlapni in brez moči. Biopotencial vranice se odpira v usta in razodeva na ustnicah.

Biopotencial pljuč upravlja in nadzoruje dihanje, hkrati pa so pljuča vir prsnega ali zbiralnega biopotenciala (Zong Qi). Pljuča usmerjajo gibanje biopotenciala navzdol in uravnava »vodne prehode«. Primanjkljaj biopotenciala pljuč se kaže v šibkosti glasu, tihem govorjenju, pretiranem potanju, bledici obraza, zamašenem nosu in nepravilnem dihanju. Ob pomanjkljivem preusmerjanju navzdol se biopotencial pljuč lahko upre, preusmeri navzgor in povzroči astmatični napad ali oteženo dihanje.

⁶ Electro-acupuncture Primer, Fritz Werner, M.Sc., Medizinische Verlagsgesellschaft mbH, Uelzen, 1979, ISBN 3-88136-073-5

⁷ Ryodoraku acupuncture, Yoshio Nakatani, M.D. Ph.D., Kumio Yamashita, M.D.Ph.D., Ryodoraku Research Institute, LTD. Tokyo, 1977

Biopotencial ledvic je najtesneje povezan z biopotencialom sečnega mehurja. Poglavitne naloge ledvičnega biopotenciala so: shranjevanje življenjske esence, uravnavanje in vodenje rasti, razvoja in reprodukcije.

Esenca je materialna podlaga telesa in njegovih funkcij. Izhodiščni del esence je podedovan in se v življenju združuje s pridobljenim biopotencialom (hrana, zrak, voda).

Prirojena esenca že pred rojstvom pripravi materialno podlago za delovanje pridobljene esence. Po rojstvu pridobljena esenca nadomešča prirojeno, se z njo združuje in jo pomaga ustvarjati. Tako druga drugo dopolnjujeta.

Ledvični biopotencial je v mladosti in odraščanju obilen, z leti se zmanjšuje in s starostjo ugaša. Kakovost ledvičnega biopotenciala odsevajo drugotna spolna znamenja, plodnost in spolne funkcije. Esenca izraža jin načelo delovanja ledvic, ledvični biopotencial pa jang. Lahko rečemo, da je ledvični biopotencial najpomembnejša korenina celostnega biopotenciala. Temeljni pogoj normalnega delovanja ledvičnega biopotenciala je ohranjevanje ledvične esence, zato se ledvice imenujejo »hiša vode in ognja«.

Pešanje spolne moči in mrazenje v pasu sta največkrat zgodnji znamenji poslabšanega delovanja ledvic. Doživetje spolnega vrhunca pa je povezano z izgubljanjem količine esence in razprševanjem ledvičnega biopotenciala. Glede na bolezenska znamenja, ki spremljajo oslabele delovanje ledvic, govorimo o pomanjkanju jin - esence ledvic (občutek teže v pasu, utrujenost, šumenje v ušesih, zgodnje iztekanje semenske tekočine, suha usta, rdečica obraza, občutek vročine na dlaneh, podplatih in sredi prs v popoldanskih urah, rdeč jezik, hiter pulz ipd.), slabem delovanju ledvičnega biopotenciala (nehoteno iztekanje semenske tekočine, nenadzorovano uriniranje, pogosto uriniranje ponoči ipd.), primanjkljaju janga ledvic (impotenca, preobčutljivost na mrzlo, predvsem v pasu in nogah, brezvoljnost, jutranje driske, pogosto uriniranje, občutek hlajenja ob hrbtnici, bled in zadebeljen jezik, globok in šibek pulz ipd.).

Poleg temeljnega delovanja biopotenciala upošteva zdravnik TKM še povezave med notranjimi organi, cikle kroženja qija glede na dnevni ritem in letne čase itn.

3. ZDRAVLJENJE TUMORJEV V TKM

Izbira vodilnega načela zdravljenja temelji na bolezenskih znamenjih, ki ustvarjajo klinični sindrom. V sodobnem medicinskem izrazju bi to lahko le delno primerjali s simptomatsko terapijo.

Zdravljenje zapletenih bolezenskih slik v TKM temelji na sočasnem odpravljanju zunanjih in notranjih bolezenskih dejavnikov. Pri zdravem človeku naj bi obstajal tako imenovani **pravi biopotencial - zheng qi**, ki ga varuje pred boleznijo, to je pred škodljivim biopotencialom.

Sodobne metode zdravljenja tumorskih bolezni temeljijo na načelu **fu zheng pei ben**, podpora zdravljenega biopotenciala in utrjevanju splošne odpornosti proti boleznim. To načelo je bilo utemeljeno v tretjem stoletju našega štetja in se je posebno razširilo in postalo uradno priznано tisoč let kasneje, v času dinastije Yuan (1279-1368 n.š.).

Najpogosteje se uporabljajo zeliščne mešanice, ki jih zdravnik TKM določa individualno, med zdravljenjem pa spreminja glede na potek bolezni. Sodobna doktrina TKM zagovarja uporabo tradicionalnih metod le kot dopolnilo temeljnemu zdravljenju. Po diagnostiki TKM gre največkrat za motnje v krvnem obtoku, pešanje varovalnega biopotenciala, motnje v menjavi telesnih tekočin, zastoje in kopičenje vlage in sluzi, ki ovirajo normalen potek biopotenciala in krvi.

Akupunkturno zdravljenje dopolnjuje zdravljenje z zelišči in se uporablja predvsem za lajšanje bolečin in krepitev oslabeledih organov ter imunosti.

Poleg zelišč in akupunkturo se pri okrevanju rakavih bolnikov uporablja še *qi gong*, kombinacija telesnih gibov in dihanja za krepitev telesnega biopotenciala. Zdravljenje z dieto in masaža sta primerna predvsem za preprečevanje bolezni. Zadnja leta se jim pripisuje večji pomen; na Kitajskem ustanavljajo posebna zdravilišča, v katerih poleg temeljnega zdravljenja natančno določijo tudi jedilnik.

3.1 Znanstveno preverjanje zdravljenj raka po TKM

Skupina raziskovalcev⁸ je v dvojno slepem poskusu pri skupini 45 bolnikov po desetih dneh zdravljenja z akupunkturo izboljšala delovanje limfocitov NK, to je bilo zaznavno tudi na ravni interleukina - 2 v omenjenih celicah. Signifikantnost med zdravljenju (n=25) in kontrolno skupino (n=20) je bila $p < 0,01$. Po izidih poskusa domnevajo, da je izboljšanje posledica delovanja akupunkturo na imunski sistem.

Večkrat se sočasno z zeliščno terapijo uporablja stimulacija uhlja. Kitajski zdravstveni vestnik⁹ opisuje primer zdravljenja pooperativnih bolečin in meteorizma pri šestnajstih bolnikih, zbolelih za rakom jeter. V kombinaciji s petidinom in epiduralno apliciranim morfinom se je učinek zelišč in akupunkturo uhlja pokazal kot učinkovita pomožna terapija, ki je pospešila in podaljšala učinek analgetikov. Pri dvojno slepem ortogonalno zastavljenem poskusu je bila signifikantnost $p < 0,05$.

V primerjalni študiji¹⁰ so na Kitajskem preučevali vpliv akupunkturnega zdravljenja na OKT3+, OKT4+ in OKT8+ celice v periferni krvi 51 bolnikov, zbolelih za rakom, in 48 zdravih prostovoljcev. Po akupunkturnem zdravljenju se je povečalo število vseh treh populacij limfocitov T, najbolj pa OKT4+ populacija celic. Med kontrolno skupino in obravnavanimi skupinami ni bilo značilne razlike.

Z razvojem kemije so iz tradicionalnih zelišč na Kitajskem izolirali celo vrsto aktivnih alkaloidov, ki jih po znanih farmakoloških predpisih skušajo uveljaviti kot uradno kemoterapijo. Pripisujejo jim antimitogene in antineoplastične last-

⁸ Wu B., Zhou RX, ZHOU MS: Effect of acupuncture on interleukin-2 level and NK cell immunoactivity of peripheral blood of malignant tumor patients. *Chung-Kuo Chung Hsi i Chieh Ho Tsa Chih*. 14 (9): 537-9, 1994 Sep.

⁹ *Chinese Medical Journal*. 107 (4): 289-94, 1994 Apr.

¹⁰ Yuan J., Zhou R.: Effect of acupuncture on the T-lymphocyte and its subsets from the peripheral blood of the patients with malignant neoplasm; *Chen Tzu Yen Chiu Acupuncture Research*. 18 (3): 174-7, 1993.

nosti. Na začetku kliničnih poskusov jih zmeraj dopolnjujejo z znanstveno utemeljeno kemoterapijo.¹¹

Aktivna snov iz zelišča Chan su, bufalin, je v poskusih in vitro z metodo pretočne citometrije pokazala nižjo stopnjo fragmentacije DNA, v primerjavi s fazo celične rasti G1. Ista snov je pri elektroforetski analizi v agaroznem gelu pokazala *lestvičast vzorec*, ki je značilen za apoptozo HL-60 celic. Prav tako sta se ob večji koncentraciji bufalina zmanjšali sinteza DNA in aktivnost topoizomerase II.⁽¹¹⁾

Učinek izvlečkov iz kitajskih zdravilnih rastlin je spremenil delovanje aflatoksina B1 na salmonello typhi-murium TA100. Izsledki kažejo, da je kitajska zelišča mogoče uporabiti za preprečevanje mutageneze.⁽¹⁸⁾

Posebna pozornost je namenjena zmanjševanju stranskih učinkov in posledic zdravljenja rakavih bolezni. Tovrstno zdravljenje raka jeter je pokazalo, da se pri skupni uporabi zdravilnih zelišč in radioterapije doba preživetja podaljša.⁽¹⁹⁾

Posebnost TKM je prilagajanje zdravljenja klinični sliki, to je bolezenskim znamenjem. Po daljši klinični uporabi določene mešanice zelišč se večkrat uporabljajo tablete, ki jih naredijo iz izvlečkov preverjenih antimitagenih ali imunoprolifaktičnih zelišč, toda pri vsakem posameznem primeru je treba zdravljenje prilagoditi.

4. PREPREČEVANJE TUMORSKIH BOLEZNI

TKM pozna veliko metod, ki naj bi preprečevale zastoje biopotenciala in krvi ter nevtralizirale delovanje škodljivih snovi. Na Kitajskem je zelo razširjena telovadba po različnih šolah taoistov in znanih zdravnikov TKM. Nekatere skupine vaj so bolj podobne telovadbi, druge pa so bolj meditativne. Priporočljivo je vaditi le eno skupino vaj, ker se ob nepravilnem združevanju različnih metod večkrat pojavljajo zdravstvene motnje. Na Kitajskem so tudi posebni oddelki za zdravljenje stranskih učinkov čí gonga in temu podobnih vaj.

Posebno pozornost namenjajo prehrani. TKM razlaga, da nekatera živila, če jih bolnik uživa dalj časa, zdravilno delujejo na organe. Zelo mastna, močnata in sladka hrana ustvarja sluz v telesu, zato jo TKM odsvetuje.

Teorija TKM razlaga, da pri motnjah kroženja biopotenciala nastaja vročina, ki zgosti telesne tekočine v sluz. Zato je med vzhodnjaškim prebivalstvom zelo razširjeno uživanje zdravilnih zelišč, ki odvajajo vročino in raztapljajo sluz.

TKM upošteva vse znanstveno potrjene kancerogene in prilagaja svoje metode nevtralizaciji škodljivih, potencialno kancerogenih snovi.

¹¹ Yu R.: Taking the path of combining traditional Chinese medicine with Western medicine in cancer research in control, Chinese Medical Journal. 108 (10): 732-3, 1995 Oct.

Literatura:

1. Primož Rožman in Jani Osojnik: Tradicionalna kitajska medicina in akupunktura, I del, Slovensko društvo za orientalnno medicino,1993
2. Felix Mann: Scientific Aspects of Acupuncture. Londov, William Heinemann Medical Books,1977.
3. Essentials of Chinese Acupuncture.Compilation.Beijing, Foreign Language Press, 1980.
4. Shao Nian Fang: Diagnostics of Traditional Chinese Medicine. Shandong Science and Technology Press, 1990
5. Maciocia Giovanni: The Foundations of Traditional Chinese Medicine. A Comprehensive Text for Acupuncturist and Herbalists. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1989
6. Reid Daniel: The Tao of Health, Sex and Longevity. London: Simon and Schuster Ltd.,1989
7. Maciocia Giovanni: The Practice of Chinese Medicine Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994.
8. Pan Mingli: Cancer Treatment With Fu zheng Pei Ben Principle, Fujian Science and Technology Publishing House, ISBN 7-5335-0581-6
9. Reinhold Voll, M.D.: Topographic Positions of The Measurement Points in Electro-acupuncture, Medizinisch Literarische Verlagsgesellschaft mbH, Uelzen, 1979, ISBN 3-88136-042-5
10. Tengxiang Y., Zequn Z., Yilin D.: The design and application of microcomputer human ody information balance diagnosis and treatment instrument.; Medinfo. 8 Pt 2: 913, 1995.
11. Jing Y., Ohizumi H., Kawazoe N. et al.: Selective inhibitory effect of bufalin on growth of human tumor cells in vitro: association with the induction of apoptosis in leucemia HL - 60 cells, Japanese Journal of Cancer Research. 85 (6) : 645-51, 1994 Jun.
12. Cha RJ. , Zeng DW, Chang QS.: Non - surgical tretment of small cell lung cancer with chemo - radio - immunotherapy and traditional Chinese medicine, Chung - Hua Nei Ko Tsa Chih (Chinese Journal of Internal Medicine). 33 (7) : 462 - 6, 1994 Jul.
13. Han R. : Highlight on the studies of anticancer drugs derived from plants in China, Stem cells. 12 (1) : 53 - 63, 1994 Jan.
14. Li QS., Cao SH., Xie GM. et al.: Combined traditional Chinese medicine and Western medicine. Releiving effects of Chinese herbs, ear - acupuncture and epidural morphine on postoperative pain in liver cancer, Chinese Medical Journal. 107 (4) : 289-94, 1994 Apr.
15. Xin YL.: Traditional and Western medical treatment of 211 cases of late stage lung cancer, Chung - Kuo Chung Hsi i Chieh Ho Tsa Chih. 13 (3) : 135 - 8, 131, 1993 Mar.
16. Liu LM.: Clinical significance of tumor cell DNA analysis in patients with large hepatocellular carcinoma treated with irradiation combined with traditional Chinese medicine, Chung - Hua Chung Liu Tsa Chih (Chinese Journal of Oncology), 15 (1) : 26 - 29, 1993 Jan.
17. Zhang CP., Lu XY., Ma PC. et Al.: Studies on diterpenoids from leaves of *Tripterygium wilfordii*, Yao Hsueh Hsueh Pao Acta Pharmaceutica Sinica. 28 (2) : 110 - 5, 1993.

18. Wong BY., Lau BH., Tadi PP., Teel RW: Chinese medical herbs modulate mutagenesis, DNA binding and metabolism of aflatoxin B1. *Mutation Research*. 279 (3) : 209 - 16, 1992 Jun 1.
19. Yu EX.: Combined moving strip whole liver irradiation and traditional Chinese medicine for large liver cancer, *Chung - Hua Chung Liu Tsa Chih (Chinese Journal of Onkology)*, 14(1) : 57 - 60, 1992 Jan.

PREHRANA IN RAK

Dražigost Pokorn

Danes razpolagamo že s številnimi epidemiološkimi študijami, ki ugotavljajo, da prehrana z veliko mesa in maščob poveča tveganje za nastanek raka; prehrana z dovolj polnovrednih žitnih izdelkov, sadja, zelenjave in tudi rib zniža tveganje za civilizacijske bolezni, vključno z rakom (tabela 1).

Pravilna prehrana je eden od najpomembnejših dejavnikov pri preprečevanju in tudi zdravljenju raka (1).

Med posebno znane varovalne diete danes štejemo **azijsko dieto**, ki vsebuje veliko riža in drugih žit ter malo maščob. Tej dieti je po sestavi zelo podobna **makrobiotična prehrana**, ki jo lahko sestavljamo le po strogih, predpisanih pravilih. **Vegetarijansko prehrano (vegans)** sestavljajo samo rastlinska živila in je zato zelo podobna azijski in makrobiotični dieti, ki praviloma lahko vsebujeta tudi meso in mesne izdelke. Vse tri diete so ogljikohidratne oblike prehrane, ker vsebujejo več kot 50% dnevnih energijskih potreb v obliki ogljikovih hidratov (2).

Mediteranska dieta vsebuje celo 40% ali več maščob, predvsem iz olivnega olja oziroma mononenasičenih maščobnih kislin, ki grede tudi na račun ribjih maščob. Ta dieta vsebuje tudi veliko sadja, zelenjave, stročnic in rdečega vina ter začimb, v katerih je veliko zaščitnih snovi (tabela 2).

Ribja dieta, s prevladujočo količino rib oziroma morskih sadežev, temelji predvsem na zaščitnih maščobah, ki vsebujejo ω -3 maščobne kisline (1).

Tudi mediteranska in makrobiotična dieta imata v svojem sestavu več morskih sadežev kot mesa klavnih živali, mleka in jajc.

Številne raziskave so danes že potrdile domneve, da nekatere sestavine živil (izoflavoni, inhibitorji proteaz, fitinska kislina, fitosteroli, saponini, balastne in druge snovi) preprečujejo nastanek ali celo rast nekaterih tumorjev (v živalskem poskusu), (tabela 3,4), (3-13).

Avtorji navajajo, da npr. prehrana s stročnicami, predvsem sojo, preprečuje nastanek raka in/ali zavira rast tumorjev. Vzrok za ta pojav iščejo v sestavinah soje (ignani, izoflavonoidi, fitoestrogeni). Rastlinske beljakovine pa vsebujejo tudi malo metionina, kar bi tudi lahko bil vzrok za zaviranje rasti tumorjev (14-17).

Rastlinska živila (soja, čičerika, ginseng itd.) vsebujejo biološko aktivne saponine, ki imajo lahko neposreden citotoksičen učinek (10-18).

Lahko rečemo, da številne epidemiološke študije in klinični poskusi na ljudeh in živalih danes že s precejšnjo gotovostjo zmorejo oceniti vrednost posameznih diet. Temeljijo na upoštevanju dejavnikov iz okolja oziroma načina življenja, s številnimi znanimi dejavniki tveganja, ki pospešujejo nastanek civilizacijskih bolezni (raka, bolezni srca in ožilja in drugih), (19-28).

Vegetarijanska, azijska, makrobiotična, ribja ali sredozemska prehrana so lahko varovalne diete. Sodobna, zdrava prehrana, npr. tista, ki jo priporoča Svetovna zdravstvena organizacija, vsebuje vse tiste dobre sestavine, ki varujejo naše zdravje. Ta »idealna« varovalna dieta, vsebuje do 30% maščob (nad 10% iz mononenasičenih maščobnih kislin) (mediteranska dieta); najmanj 400g sadja in/ali zelenjave ter več kot 50% energijske vrednosti dnevnega obroka iz ogljikovih hidratov, ki izhajajo predvsem iz polnovrednih žitnih izdelkov in sadja ter zelenjave (vegetarijanska, azijska oziroma makrobiotična prehrana), (tabela 5), (1,2).

Med beljakovinskimi živilii imajo posebno mesto ribe in tudi stročnice, ki so obenem tudi ogljikohidratno živilo, z veliko škroba in balasta ter zaščitnih snovi (29).

Literatura

1. **WHO.** Diet, Nutrition, and the Prevention of Chronic Diseases. WHO, Technical Report Series, Geneva 1990:9-203.
2. **Messina M, Erdman JW.** First International Symposium on the Role of Soy in preventing and treating Chronic Disease.
3. **Adlercreutz CHT, Hockerstedt KAV, Hamalainen EK, Markkanen MH, Wahala KT, Fotsis T.** Soybean phytoestrogen intake and cancer risk. *J Nutr* 1995;125:757S-70S.
4. **Adlercreutz H.** Western diet and Western diseases: Some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50(suppl 20):3-23.
5. **Molteni A, Brizio-Molteni L, Persky V.** In vitro hormonal effect of soybean isoflavones. *J Nutr* 1995;125:751S-6S.
6. **Martin OM, Horwitz KB, Ryan DS, Mc Guire WL.** Phytoestrogen interaction with estrogen receptors in human breast cancer cells. *Endocrinology* 1978;103:1860-67.
7. **Adlercreutz H, Fotsis T, Bannwart C, Wähälä K, Mäkela T, Brunow G, Hace T.** Determination of urinary lignans and phytoestrogen metabolites, potential antiestrogen and anticarcinogens, in urine of women on various habitual diets. *J Steroid Biochem* 1986;25:791-7.
8. **Adlercreutz H, Fotsis T, Heikkinen R, Dwyer JT, Woods M, Goldin BR, Gorbach SL.** Excretion of the lignans, enterolactone and enterodiol and of equol in omnivorous and vegetarian women and in women with breast cancer. *Lancet* 1982;2:1295-9.
9. **Barnes S.** Effect of genistein on in vitro and in vivo models of cancer. *J Nutr* 1995;125:777S-83S.
10. **Rao AV, Sung MK.** Saponins as anticarcinogens. *J Nutr* 1995; 125: 717S-24S.
11. **Cheek PR.** Nutritional and physiological implications of saponins. *Nutr Rep Int* 1976;13:315-24.
12. **Odashima S, Ote T, Kohno H, Matsuda T, Kitagawa I, Abe H, Arichi S.** Control of phenotypic expression of cultured B₁₆ melanoma cells by plant glycosides. *Cancer Res* 1985;45:2781-84.
13. **Shamsudden AM.** Inositol phosphates have novel anticancer function. *J Nutr* 1995;125:725S-32S.

14. **Persky V, VanHorn L.** Epidemiology of Soy and Cancer: Perspective and Direction. *J Nutr* 1995;125:709S-12S.
15. **Messina MJ, Persky VP, Setchell KDR, Barnes S.** Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. *Nutr Cancer* 1994;21:113-31.
16. **Kennedy AR.** The evidence for Soybean products as cancer preventive agents. *J Nutr* 1995;125:733S-743S.
17. **Saio K.** Dietary pattern and soybean processing in Japan today. *Trop Agric Res Serv* 1990;17:153-61.
18. **Ha TY, Lee JH.** Effect of Panax ginseng on tumorigenesis in mice. *Net Immun Cell Growth Regul* 1985;4:281 (abstr).
19. **Armstrong AC, Doll R.** Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries with special reference to dietary practices. *Int J Cancer* 1975;15:617-31.
20. **Kolonel LN, Hankin JH, Lee J, Chu SY, Nomura AMY, Ward Hinds M.** Nutrient intakes in relation to cancer incidence in Hawaii. *Br J Nutr* 1981;44:332-9.
21. **Correa P.** Epidemiological correlations between diet and cancer frequency. *Cancer* 1981;41:3685-90.
22. **Doll R, Petro R.** The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1193-308.
23. **Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Esteve J, Lee J, Day NE.** Dietary effects of breast cancer risk in Singapore. *Lancet* 1991;337:1197-200.
24. **Severson RK, Nomura AMY, Grove JS, Stemmerman GN.** A prospective study of demographic, diet and prostate cancer among men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res* 1989;49:1857-60.
25. **Ashendel CL.** Diet, signal transduction and carcinogenesis. *J Nutr* 1985;125:686S-91S.
26. **Alberts DS, Garcia DJ.** An overview of clinical cancer chemoprevention studies with emphasis on positive phase III. studies. *J Nutr* 1995;125:692S-7S.
27. **Swanson CA, Mao BL, LiJY, Lubin JH, Yao SX, Wang JZ et al.** Dietary determinants of lung - cancer risk: results from a case - control study in Yunnann Province. *China Int J Cancer* 1992;50:876-80.
28. **Teppo L, Pukkala E, Hakama M, Hakulinen A, Herva A, Sexén E.** Way of life and cancer incidence in Finland. *Scand J Social Med* 1980;(suppl 19):1-84.
29. **Liener IE.** Possible adverse effect of soybean anticarcinogens. *J Nutr* 1995; 125:744S-50S.

Tabela 1. Nepravilna prehrana, povezana s povečanim tveganjem za nastanek civilizacijskih bolezni

1.	prehrana, bogata energijskih hranil telesna neaktivnost - pozitivna energijska bilanca; debelost
2.	prehrana, bogata z (nasičenimi) maščobami
3.	prehrana, bogata s holesterolom , soljo , sladkorjem in alkoholom
4.	premalo zaščitnih snovi v prehrani: (sadja, zelenjave, polnovrednih žitnih izdelkov) - vlaknin - vitaminov, mineralov - antioksidantov
5.	aditivi in kontaminanti hrane (zdravstveno oporečna hrana)

Tabela 2. Alternativne oblike prehrane (2)

	Oblika	Značilnosti
1. 2.	azijska prehrana vegetarijanska prehrana (vegans)	veliko žit (riža), malo maščob <u>samo rastlinska hrana</u> : meso nadomestimo s stročnicami
3.	makrobiotična prehrana	poseben režim prehrane (jin-jang) žita, stročnice, ribe (malo mesa), malo maščob, sladkorja
4.	sredozemska prehrana	sadje, zelenjava, ribe, olivno olje, česen; rožmarin rdeče vino, žita; mlečni izdelki, jajca

1-3: ogljikohidratna prehrana >50% ogljikovih hidratov

4: beljakovinsko maščobna prehrana < 50% ogljikovih hidratov

Tabela 3. Količina nekaterih zaščitnih snovi v živilih (3-13)

	Sestavina	Soja	Mleko	Tofu	Meso
1.	tripsinski inhibitor (mg/g)	16,7 - 27,2	0,3 - 2,7	0,6	4,1
2.	fitinska kislina (g/100 g suhe snovi)	1,39 - 2,30	1,83	1,96 - 2,88	
3.	saponini (g/100 g suhe snovi)	0,22 - 0,33	0,26 - 0,31	0,30 - 0,33	0,15
4.	izoflavoni (mg/g suhe snovi)	2661 (pražena zrna)	1918	531	647

Tabela 4. Zaščitne snovi v (alternativni) prehrani

Zaščitne snovi	Vir (Avtor)
rastlinske beljakovine	stročnice, žita, semena (Persky V et al. J Nutr 1995;125:209S)
vlaknine	sadje, zelenjava, žita, stročnice, semena (Swain et al. N Engl J Med 1990;322:147)
mikroelementi (Se,Cr,Cu,Zn) makroelementi (Ca, Mg)	sadje, zelenjava, meso, mleko (Willett WC. 1990)
nevitaminski antioksidanti	sadje (jagodičasto, koščeno), zelenjava (pesa), rdeče vino (Hertog MGL. Lancet 1993;342:1007)
fitinska kislina	žita, stročnice (Adlercreutz H et al. Lancet 1982;2:1295)
saponini	soja, ginseng, (stročnice), čičerika (Anderson RL and Wolf WJ. J Nutr 125:717S)
izoflavonski fitoestrogeni	soja, (stročnice) (Adlercreutz CHT et al. J Nutr 1995;125:757S)
ω -3 maščobne kisline	morske ribe (Wood DA et al. Lancet 1987;1:117)
mononenasičene maščobne kisline	olivno olje, morske ribe (Reaven P et al. Clin Invest 1993;91:668)

Tabela 5. EVROPSKI PREHRANSKI CILJI (zgornja meja priporočil)

Celotna energija	Povprečni idealni indeks telesne mase za odrasle je 20-22	Slovenija* (1994) >26 (53% populacije)**
Maščoba (% energije)	30	37
Ogljikovi hidrati (% energije)***	75	49
Beljakovine (g/dan)	15	14
Dietne vlaknine (g/dan)	40	18*
Sol (g/dan)	6	8.8 \pm 2,9****

(WHO 1990; Tehnical Report Series 797, Geneva)

* Statistični letopis Slovenije 1995

** Cindi, ljubljanska populacija, v starosti od 25-64 let (1692 oseb)
Gradišek in sod 1992

*** najmanj 400 g sadja in zelenjave

**** povprečje za 56 vzorcev celodnevni obrokov hrane v domovih
za starejše občane v Ljubljani, Pokorn in sod 1991

KOMBINIRANO FITOONKOLOŠKO ZDRAVLJENJE S CALITONOM®

Stane Potokar

Kombinirano fitoonkološko zdravljenje s Calitonom® je lahko povsem samostojno zdravljenje, ali pa je le dopolnilo k že ustaljenemu načinu zdravljenja.

Samostojno zdravljenje s Calitonom®

prihaja v poštev v primerih, ko ustaljeni način zdravljenja ni možen (npr. zaradi visoke starosti, slabega bolnikovega stanja, dekompenziranih srčnih hib, alergije itd.), ali pa če ga bolnik odkloni.

Naj predstavim nekaj primerov:

1. Bolnik P. M., rojen leta 1916, kmet, je marca 1986 dobil udarec v prsni koš. Težave z dihanjem so bile vse večje, v izmečku je začel kmalu opazati kri, dobil je tudi visoko temperaturo. Po običajnem ambulantnem zdravljenju se stanje ni umirilo, zato je bil od 20.3. do 7.4. 1986 v bolnišnici. Tam so mu opravili vse potrebne preiskave in postavili dve diagnozi:

Ca microcylindrocellulare bronchi invasivum lat. Sin. 162.1 Myocardiopathia chr. comp.

Zdravniki so bolniku svetovali zdravljenje s Calitonom®, ki ga je začel jemati že naslednji dan po odpustu iz bolnišnice, to je 8. 4. 1986. Zaradi jemanja zdravila ni imel nikakršnih težav, na kontrolnih rentgenskih posnetkih, narejenih v času zdravljenja, pa je bilo vidno nazadovanje malignega procesa (diapozitivni na predavnu, v knjigi RTG. posnetki).

Po 115 dneh zdravljenja je bil bolnik brez težav, rentgenska slika pa je pokazala popolno regresijo procesa. Naslednjih pet let je občasno (trikrat na leto) prejel imunostimulativna zdravila. Minilo je 10 let, bolnik pa je še vedno v stanju popolne remisije.

2. Bolnik P. V., rojen leta 1935, ekonomist, je septembra 1987 zbolel. Znaki so kazali začetek neke bolezni. Običajno ambulantno zdravljenje ni bilo uspešno, zdravstveno stanje se je celo poslabšalo. V izmečku je opazil kri, Težave je imel tudi z dihanjem. Oktobra 1987 je bil poslan v bolnišnico, kjer so mu postavili diagnozo:

Neo pulm. microcellulare lat.sin. 162.3

Po nekajkratnem prejemu kemoterapevtikov se je pojavila z zdravili povzročena absolutna aritmija, zato se je odločil za zdravljenje s Calitonom®, ki ga je začel jemati maja 1988. Zdravljenje je dobro prenašal, srčne težave so se umirile, maligni proces na pljučih pa je vidno nazadoval. Po 115 dneh tega zdravljenja

je prišel na občasno imunostimulativno zdravljenje, ki je trajalo do preteka petih let. Zdaj je že 8 let, bolnik pa je še vedno v remisiji.

3. Bolnik M. B., rojen leta 1932, trgovec. Prebolel je srčni infarkt, boleha za kroničnim pielonefritisom. V začetku septembra 1989 so se mu pojavile težave z grlom: hripavost in bolečine. Ugotovljena je bila diagnoza:

Ca planocellulare laryngis

Priporočeno operacijo je bolnik odklonil. Začel se je zdraviti s Calitonom[®], po katerem se je dobro počutil. Kontrolni ORL pregled je pokazal nazadovanje procesa. Od bolezni je preteklo že 7 let, bolnik pa je še vedno v remisiji.

4. Bolnik L. I., rojen leta 1929, kovač, kadilec (30 do 40 cigaret na dan, je v začetku leta 1988 postal hripav. Težave z govorom so se stopnjevale, zato je bil od 20. 9. do 10. 10. 1988 na pregledu v bolnišnici. Diagnoza:

Ca planocellulare laryngis

Predlagali so mu operacijo, na katero ni pristal. Odločil se je za zdravljenje s Calitonom[®], ki ga je začel jemati 19. 10. 1988. Kmalu po zdravljenju se je njegovo zdravstveno stanje normaliziralo, glas se mu je povrnil, na ORL pregledu so ugotovili nazadovanje procesa. Po 115-dnevnem zdravljenju je nadaljeval z občasno imunostimulativnim zdravljenjem do preteka petih let. Minilo je 8 let in bolnik je še vedno v remisiji.

5. Bolnici C. F. N., rojeni leta 1960, dr. biologije, so v začetku leta 1991 ugotovili maligni melanom. Diagnoza je bila:

Melanoma malignum

St. P. Exisionem reg. Interscapularis

Bolnica je odklonila predlagano dogovorno onkološko zdravljenje in se odločila za zdravljenje s Calitonom[®], ki ga je jemala 115 dni. Po vsem telesu je imela številna melanomska znamenja. Po slabih treh mesecih jamanja Calitona[®] se je na svojo pobudo odločila za izrez melanoma, zaradi histološkega pregleda. Izvid histologa:

»Jasne diagnoze ne morem postaviti, pač pa lahko opišem spremembe. Pod hiperkeratotičnim epidermisom je v nekaterih poganjkih viden zelo obilen melaninski pigment, ki leži pretežno ekstracelularno. Sicer so visoko v papilarnem dermisu konfluentni otočki, zbrani predvsem ob drobnem žilju, vendar se raztezajo tja do epidermisa in so sestavljeni iz mononuklearnih celic limfocitov in limfoplazmocitoidnih celic, le znotraj, v drobnem žilju vidim tudi posamezne granulocite. Ves preostali infiltrat je izključno mononuklearn in je 'zažrt' očitno neko preeksistentno lezijo pigmenta; le tu in tam so vidni posamezni melanociti, morda nekoliko atipični, ki se nahajajo vzdolž dermoepidermalne meje. Robovi ekscizije potekajo v zdravu. 18. 2. 1992.«

Tri leta po zdravljenju je bolnica rodila zdravo deklico. Preteklo je pet let in bolnica je še vedno v remisiji.

6. Bolnica H. S., rojena leta 1934, gospodinja, je bila leta 1977 operirana na kliniki za plastično kirurgijo zaradi pigmentirane spremembe na levi spodnji veji. Leta 1984 so jo ponovno operirali zaradi pigmentnega areala v stari operacijski brazgotini. Izvid:

Lentigo maligna

Ob koncu leta 1989 je bolnica pod levo spodnjo čeljustjo opazila zatrdlino, ki je bila nekoliko boleča. V začetku januarja 1990 je bila poslana v bolnišnico in operirana. Patohistološko je bila ugotovljena metastaza malignega melanoma (izvid št. 93/90). Bolnica je v začetku leta 1990 začela jemati Caliton®. Po običajni štirimesečni imunosupresivnimi terapiji s Calitonom® smo prešli na imunostimulativno zdravljenje, ki še vedno traja. Po šestih letih zdravljenja s Calitonom® je bolnica zdaj v stanju remisije. Redno opravlja kontrolne preglede na kliniki v Ljubljani.

Dopolnilno zdravljenje s Calitonom®

Dopolnilno zdravljenje s Calitonom® je po mojem mnenju za bolnike koristno v vsakem primeru. V poštev prihaja tako pred operacijo kot po njej, pa tudi v času obsevalnega zdravljenja ali med dvema terminoma kemoterapije. Pri takšni kombinaciji zdravljenja sem prišel do zanimivih ugotovitev. Pozitiven psihičen vpliv se kaže v tem, da bolniki bolj sodelujejo pri konvencionalnem zdravljenju, stranski učinki slednjega so manjši, bolezenski proces nazaduje hitreje, ponovitve so redke, odmerek kemoterapevtika oziroma obsevane doze pa je lahko za 50 % manjši. To je za bolnika bistvenega pomena, saj se ob tem v večji meri ohranjajo vegetativne funkcije, dokaj hitreje pa tudi ustavimo napredovanje procesa in remisijo bolezní. Navedel bom zanimiv primer:

Bolnica D. Z., stara približno 40 let, se je zdravila zaradi karcinoma dojke na onkološkem oddelku splitske bolnišnice. Patohistološko je bil ugotovljen invazivni duktalni karcinom. Bolnico so zdravili z operacijo, obsevanjem in kemoterapevtiki. Podatkov o morebitni hormonski terapiji nimam. Kljub vsemu so se pojavile metastaze v hrbtenici, rebrih, medenici in še kje. Bolnica je postala nepokretna in je imela močne bolečine. Bolničin mož in onkologinja sta me prosila za zdravljenje s Calitonom®. Po pregledu bolnice in dokumentacije sem predlagal, naj bi dobivala 50 % dosedanje količine kemoterapevtikov in poln odmerek Calitona®. Po šestih tednih dobivanja Calitona® sem od onkologinje dobil naslednje pismo:

'Cenjeni dr. Potokar!

V naši ustanovi smo od 26. 8. do 1. 9. 1986 zdravili bolnico D. Z. Bolnica nisem videla, ker sem bila odsotna, vendar so mi kolegi povedali, da je v odličnem splošnem stanju in nima nobenih težav. Opravljena je bila laboratorijska obdelava. Pošiljam Vam prepis izvidov. Kontrolno rentgensko slikanje okostja je pokazalo regresijo posameznih metastaz; izvid Vam posredujem v celoti.

- V primerjavi s starimi posnetki medenice in obeh kolkov je na levem stegnu vidna osteoplastična metastaza proksimalne metafize; senca je znatno manjše gostote. Kolčna ponvica (levo) kaže močnejšo sklerozacijo, ostale spremembe pa so istovetne starim. Omeniti je treba, da je v levem delu medenice in v levem stegnu vidna izrazita regresija, tako v obsegu kot v intenzivnosti senc. Na torakalni hrbtenici je na Th XI, ki je bilo prej izrazito sklerotično (eburnacija), intenzivnost sence izrazito manjša. Na posnetku lumbalne hrbtenice ni sprememb. -

Tokrat je bolnica dobila kemoterapijo po Cooperjevi shemi, zmanjšano za 50 %. Na naslednji cikel je naročena 1. 10. 1986.

V Splitu, 10. X. 86.
Prisrčno Vas pozdravlja

Bobanj dr. Smilja, I.r.

Mislim, da komentar ni potreben. Takšnih in podobnih primerov je kar precej. Tudi sodelovanje bolnišnic je bilo po vsej nekdanji Jugoslaviji vzorno. Za uspeh zdravljenja je zelo pomembno zaupanje bolnika v zdravnika in zdravljenje. Če tega ni, je bolnika oziroma bolnico nesmiselno siliti v neko terapijo. Sam pravim, da je onkološki bolnik specifičen bolnik. Tak bolnik potrebuje dolge pogovore, še posebno na začetku, pred zdravljenjem. Običajno ga spremlja majhna četica svojcev ter znancev in prijateljev. Zelo negativno je, če te spremljevalce pustite zunaj, pred ordinacijo. V svoji ordinaciji imam zato dolgo mizo in pet stolov. Ponavadi vsak hoče kaj vprašati ali povedati, zato pogovor traja vsaj poldruge uro. Seveda takšen način na klinikah in inštitutih skoraj ni mogoč. Je pa zelo pomemben za izid zdravljenja.

Kaj je Caliton® in kakšno je fitoonkološko zdravljenje z njim?

Caliton® je tinktura iz zdravilnih snovi in cvetov, skorij, korenin in semen; sestavljena je tako, da so zdravilne snovi v določenem medsebojnem razmerju in pripravljene po posebnem tehnološkem postopku. Rastline, ki so potrebne za izdelavo Calitona®, so: bela omela, hrastova skorja, češminovo lubje, seme jesenskega podleska, zimzelen in hermelika.

Povedati moram, da analize trajajo že več kot deset let in še niso gotove. Prvo resno raziskavo Calitona® je napravil Zavod za farmacijo in kontrolo zdravil v Ljubljani, pod vodstvom mag. sc. Romana Dobrovoljca, dipl. ing. farmacije in direktorja tega zavoda, ter mag.sc. Vilija Pavlija, specialista za zdravila, dipl.ing.farmacije. Opravljena je bila septembra 1985 in ima naslov *Analitske raziskave Calitona® in možni farmakodinamski mehanizmi delovanja*. Kmalu za tem se je tega dela lotil prof. dr. H. Wagner s sodelavci z inštituta za bio-loško farmacijo Univerze v Münchnu.

Poročilo raziskave, opravljene na Zavodu za farmacijo in kontrolo zdravil, obsega preko 60 strani. Povzemam bistvene sklepe:

'Nobene od ugotovljenih oziroma navedenih učinkovin, prisotnih v Calitonu[®], ne moremo imeti za terapevtsko uspešno, če bi jo uporabljali samostojno, ker so vse razmeroma neučinkovite ali pa preveč toksične. Povsem nekaj drugega je, ko gre za kombinacijo številnih inhibitorjev tumorogeneze v nizkih koncentracijah, ki delujejo po različnih mehanizmih.

Razlago za farmakodinamsko delovanje Calitona[®] v kombinaciji z vitamini A, E in C najdemo v izsledkih Nigra in sodelavcev. Menimo, da je pri biološkem oziroma kliničnem vrednotenju Calitona[®] treba upoštevati celotno zasnovano zdravljenje s parenteralno aplikacijo vitaminov antioksidacijskega značaja A, E in C. Mehanizem delovanja poteka verjetno prek imunskega sistema, v smislu povečane diferenciacije epiteljskih tkiv. Na podlagi naših raziskav zaključujemo, da je preparat Caliton[®] standardiziran s kvalitativnega in kvantitativnega stališča do take mere, da se lahko pride na biološko oziroma klinično vrednotenje.

Predvidevamo, da bi lahko Caliton[®] glede na sestavo in skupaj z vitamini A, E in C deloval najmanj po teh mehanizmih:

- a) Inhibitorno delovanje na celično delitev (antimitotsko, citostatsko, citotoksično) je posledica vsaj teh učinkovin:
 - kolhicina in semena *Colchicum aut.*,
 - lektinov, lignanov (?), viskotoksinov... iz listov *Viscum album*,
 - berberina in ostalih alkaloidov berberinske zgradbe iz korenin *Berberis vulg.*
- b) Imunostimulacijsko delovanje je posledica najmanj teh učinkovin:
 - lektinov, viskotoksinov, polisaharidov... iz listov *Viscum album*,
 - vitamina A (ki deluje tudi v smislu pojačane diferenciacije epiteljskih tkiv).
- c) Antiradikalno in antioksidacijsko delovanje (nekateri spojine iz te skupine so tudi hepatoprotektivi ter zaviralci kemičnih kancerogenov in mutagenov) je posledica najmanj teh učinkovin:
 - rastlinskih spojin fenolne strukture z antioksidacijskimi lastnostmi (npr. rastlinske fenolne kisline, flavonoidi, čreslovine...).

Glede na obširno analitsko proučevanje Calitona[®] zaključujemo, da obstajajo dovolj tehtni razlogi, na podlagi katerih lahko preparatu pripisujemo protitumorsko delovanje. Pri tem ne smemo prezreti dejstva, da se sočasno s Calitonom[®] parenteralno aplicirajo vitamini A, E in C, kar je s teoretičnega stališča smotno in opravičljivo. To je tudi razlog, da je omenjeno kombinirano zdravljenje malignih bolezni treba obravnavati integralno in ne ločeno.'

Na tem mestu velja omeniti, da Zavod za farmacijo in kontrolo zdravil v Ljubljani ni podrobneje opredelil in analiziral pripravkov iz vrbovca in hermeliike. Po petletni pripravi vzorcev je to delo dobro opravil prof. dr. H. Wagner s sodelavci z Inštituta za biološko farmacijo Univerze v Münchenu. Njuna monopreparata (tinktura hermeliike in raztopina vrbovca) sta v postopku registracije. V nadaljevanju navajam njune sestavine in delovanje:

Tinktura hermeliike je rastlinski monopreparat iz *sedum telephium*, v katerem so zanjo značilni flavonoglikozidi. En mililiter hermeliikine tinkture vsebuje

0,422 mg flavonoidov; delež kaferol-3,7-diramnozida znaša eno tretjino vsebnosti flavonoidov. Delovanje hermelike se pri peroralnem jemanju kaže z visokim protivnetnim potencialom, spodbuja makrofage k izločanju TNF (tumorskega nekrotičnega faktorja alfa) in znižuje hemolizo po klasični poti dopolnilnega sistema.

Raztopina vrbovca je monopreparat *Epilobium angustifolium*. V enem mililitru vsebuje 0,5 mg kvercetin-3-O-glukoronida. Deluje inhibitorno, antioksidativno, protibakterijsko in protivirusno. Raztopina vrbovca pomembno zavira izločanje prostaglanidov in se uporablja pri kroničnem obolenju prostate (v smislu kroničnega prostatitisa) in prostatičnega adenoma (benigna hiperplazija prostate). Kot klinično učinkovit se je pokazal tudi pri vnetju celotnih sečil.

Zdravljenje s Calitonom[®] traja 115 dni. Podaljša se le izjemoma, v primeru generaliziranih kostnih metastaz. Pri 115-dnevni, tako imenovani busterski terapiji preidemo na občasno imunostimulacijo (3- do 4-krat na leto enome-sečno jemanje 2 x 15 kapljic Calitona[®]). Več bom o kapljicah Calitona[®] kot imunostimulansa povedal nekoliko kasneje. Običajen dnevni odmerek Calitona[®] je 2 ml na 10 kg telesne teže. Caliton[®] se jemlje peroralno pred jedjo, običajno v treh dnevni obrokih. Poleg tinkture Calitona[®] obstaja tudi katranska mast. To uporabljamo lokalno pri kostnih metastazah, tumorskih bulah, za mazanje pooperativnih brazgotin in pri limfnem zastoju po operacijah dojke oziroma odstranitvi pazdušnih bezgavk. V terapevtski protokol skoraj vedno damo tudi hermelikino tinkturo, ki jo bolniki jemljejo peroralno, in sicer pred Calitonom[®], se pravi, na tešče oziroma prazen želodec.

Vrbovec priporočamo pri bolnikih z boleznimi sečil: ledvice, mehur, prostata itd. Skoraj vedno vključimo v zdravljenje s Calitonom[®] tudi antioksidacijsko zdravljenje z vitamini A, E, C, B1 in B12 (tablete Neurobion vsebujejo vitamine B1, B6 in B12). Kako bo bolnik prejemal antioksidacijsko terapijo, je odvisno od njegovega stanja. Če je brez teka, vročinski, itd., priporočam, naj jo dobiva parenteralno kot infuzijski koktejl (npr. 500 ml 5% glukoze s 1500 mg vitamina C, 500 mg Bedoxina, 100 mg Aneurina, 10 ml Calcihepta ali Dimidril Calciuma ali 10% Calcium Sandoz). Priporočam, da se vsake tri dni količina vitamina C za 500 mg, do maksimalne količine 50 odstotkov bolnikove teže (telesna teža x 50 v miligramih). Bolnik s telesno težo 80 kg naj bi, npr., tako dobil maksimalno 4000 mg vitamina C na dan. Odrediti je treba, kako naj infuzija teče; dati je treba od 45 do 50 kapljic v minuti. Po desetih dneh takšne terapije se bolnikovo stanje običajno normalizira, tako da preidemo na tablete ali injekcije Neurobion. Običajno priporočam, naj bolnik en dan dobi injekcijo Neurobiona, drugi dan pa eno tableto na dan po jedi. Morebitna, že ordinirana hormonska terapija, obsevanje ali kemoterapija ne izključujejo fitoonkološkega zdravljenja s Calitonom[®].

Če ima bolnik oziroma bolnica odprte, gnojne, boleče in smrdeče rane, s sekrecijo, priporočam mazanje celotnega predela s hermelikinim mazilom enkrat do dvakrat na dan.

Marca leta 1989 je prof. dr. H. Wagner opravil preizkus imunostimulacijskega učinka kapljic Caliton[®]. Iz priloge Inštituta za biološko farmacijo Univerze v Münchenu je razvidno, da so opravljali imunološke *in vivia in vitro* preiskave z izvlečki ehinaceje ter da so preočevali vpliv na fagocitno sposobnost granuloc-

itov. S temi postopki so ugotovili, da kapljice Caliton® delujejo imunostimulacijsko.

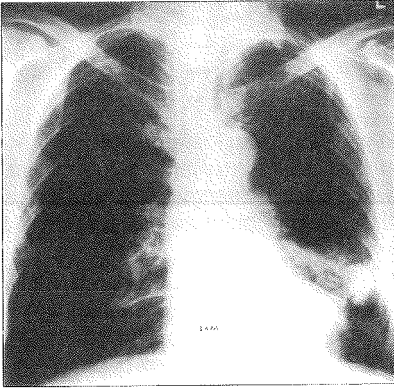
Razprava

Glede na znana merila biološkega testiranja možnih antikancerogenih učinkovin in tudi glede na temeljna načela onkološkega zdravljenja lahko rečem, da je preparat Caliton® po sestavi edinstven. Celotno zasnovano kombiniranega fitoonkološkega zdravljenja s Calitonom® pa imamo lahko za nov terapevtski pristop.

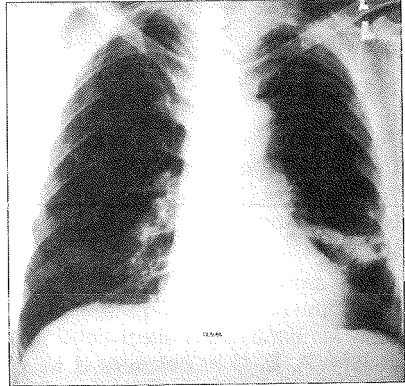
Bistvo kombiniranega fitoonkološkega zdravljenja s Calitonom® je prejetje tega pripravka (ki vsebuje kompleks naravnih inhibitorjev tumorogeneze) v nizkih koncentracijah skozi daljši čas. Hkrati s Calitonom® predpisujemo še vitamine A, E, C in nekatere iz skupine B; po potrebi jih sprva dajemo parenteralno, kasneje pa peroralno. Pri dolgotrajni in dosledni uporabi kombiniranega fitoonkološkega zdravljenja s Calotonom, nisem opazil nobenih škodljivih stranskih pojavov, ki so običajni pri uporabi citostatikov ali pri obsevanju. Skoraj pri vseh bolnikih, deležnih kombiniranega fitoonkološkega zdravljenja s Calitonom®, smo opazili, da se je njihovo počutje naglo izboljšalo. Vročica je minila, spanje se je normaliziralo, tek se jim je povrnil, uravnovesile so se tudi vse druge somatske oziroma vegetativne funkcije. Vzporedno z regresijo tumorja so se normalizirali tudi biokemični izvidi, tumorski markerji in klinično stanje.

V številnih primerih zgodnje faze raka smo s kombiniranim fitoonkološkim zdravljenjem s Calitonom® dosegli naglo remisijo, s popolno regresijo primarnega tumorja in metastaz.

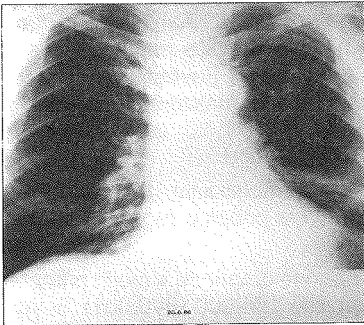
Če bi hipotetično rekli, da je bila verjetnost napačne diagnoze v mojih primerih $1/1000$ ($p = 0.001$) in verjetnost spontane remisije $1/10000$ ($p=0.001$), bi verjetnost za pojav obeh možnosti hkrati pri istem primeru znašala $0.001 \times 0.0001 = 10$ na -7 . Verjetnost v primeru, da bi kar trije takšni primeri prišli pod mojo kontrolo in se spontano zazdravili, brez posredovanja s kombiniranim fitoonkološkim zdravljenjem s Calitonom®, pa bi znašala $0,0001$ na 3 , to je 10 na -12 .



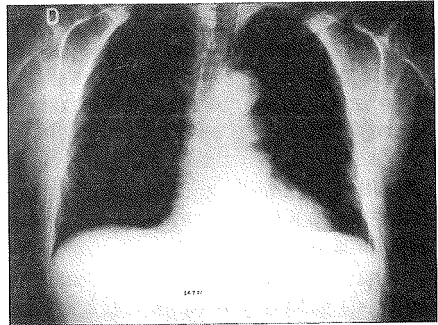
1. *Diagnoza: 2.4. 1986*



2. *Mesec dni po začetku zdravljenja (13.5.1986)*



3. *72 dni po začetku zdravljenja (20.6.1986)*



4. *9,5 meseca po začetku zdravljenja (24.2. 1987)*

Literatura:

1. Analitske raziskave Calitona[®] in možni farmakodinamski mehanizmi, Zavod za farmacijo in preizkušanje zdravil, Ljubljana 1985
2. Averett J., Raven P.H., Becker H.: Amer. J. Bot 66 (10):1151-1155; 1979
3. Avramović, V: Dermatovenerološka terapija, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 251-52; 1960
4. Bauer, R. in sod.: Immunologische in-vivo und in-vitro Untersuchungen mit Echinacea Extrakten. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 38:276-81; 1988
5. Denford K.E., *Experientia* 36: 229-230; 1980
6. Ducrey B., Wolfender L.J., Marston A., Hostettmann K., *Phytochemistry* 38 (1):129-137; 1995
7. Gumbinger H.G., Winterhoff H., Wylde R., Sosa A., *Planta Med.* 58:49-50; 1992
8. Hager, E.D.: Biomodulation und Biotherapie des Krebses 1, 1985
9. Hiermann A., Juan H., Sametz W. J., *Ethnopharmacol.* 17:161; 1986
10. Hiermann A., *Sci. Pharm* 52:124-126; 1984
11. Hiermann A., *Sci. Pharm* 55:111; 1987
12. Hiermann A., *Sci. Pharm* 51:158-167; 1983
13. Kambič, V. in sod.: Hripavost, Lek Ljubljana, Ljubljana, 5-23, 41-46; 1986
14. Kellis J.T., Vickerry L.E., *Science*, 225:1032; 1984
15. Klinični primeri 1 do 7 - medicinska dokumentacija pri avtorju
16. Komoda Y., *Chem. Pharm. Bull.* 37:3128; 1989
17. Lastić, S.: Histološka študija, Institut za patologiju Medicinskog fakulteta, Beograd, 2.12. 1987
18. Likar, M.: Študija o delovanju Calitona[®] na celične kulture, Inštitut za mikrobiologijo Medicinske fakultete, Ljubljana, 10.3.1981.
19. Loeb, C.: Udžbenik interne medicine, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 550-68; 1960
20. Wolbič, M.: Flavonol glycosides from *Sedum album*, *Phytochemistry* 28 (8):2187-2189; 1989
21. Martindale: The extra Pharmacopeia, 28th edition. The pharmaceutical Press, London, 1636-1657; 1982
22. Petković, S.: Urologija, Medicinska knjiga Beograd-Zagreb, 596-623; 1984
23. Potokar, S., Janžekovič, S.: Caliton[®] Onkotherapie bei Larynx-und Blasen-Karzinomen, *Dtsch. Zsch. Onkologie* 6; 1989
24. Potokar S.; Pavli, V.: Kombinierte Caliton[®] Onkotherapie. Hager, E.D. Hager, E.D. Biomodulation und Biotherapie des Krebses 1. Verlag für Medizin Dr. Ewald Fischer, Heildeberg, 213-224; 1986
25. Sendl, A.: Chemisch-Analytische und Pharmakologische Untersuchungen von *Allium ursinum* L. und *Sedum telephium* L., München 1992
26. Sendl, A., Mulinacci, N., Vincieri, F.F., Wagner, H.: Antiinflammatory and immunologically active polysaccharides of *Sedum telephium*, *Phytochemistry*, 34 (50):1357-1362; 1993
27. Vegelj-Pirc, M.: Psiho-onkologija, *Med. razgl.* 3:449-458, 1987
28. Vozelj, M.: Temelji imunologije, Ljubljana, 1972
29. Wagner, H.: Analytische und immunologische Caliton[®] Untersuchungen, Institut für pharmazeutische Biologie der Universität München (ni še objavljeno)
30. Wagner H., in sod. Die Beeinflussung der Phagozytosefähigkeit von Granulozotten durch homeöpatische Arzneipreparate. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 36:1421-1425; 1986
31. Wagner, H., Dokumentation zur Registrierung von Hermelika Tinktura Fitolab. Fito-ter. Dr. Stane Potokar, Universitäts Institut für Pharmazeutische Biologie München, 1995 (dokumentacija ni še objavljena)

32. Wagner, H.: Dokumentation zur Registrierung von Vrbovec (Weidenröschenextrakt)
Fitolab. Fitoter. Dr. Stane Potokar, Universitäts Institut für Pharmazeutische Biologie
München, 1995 (dokumentacija ni še objavljena)
33. Wichtl M., Tadros W., Dtsch. Apoth. Ztg 122 (50):2593-2598; 1982

PRAVNI OKVIR ALTERNATIVNEGA ZDRAVLJENJA IUS SEMPER LOQUITUR

Viktor Planinšec

Izvlaček:

Prikazana je pravna ureditev pogojev za opravljanje alternativne zdravstvene dejavnosti : alternativne diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije po zakonih o zdravstveni in lekarniški dejavnosti, za proizvodnjo in promet z zdravili pa po zakonu o zdravilih. Avtor ugotavlja, da alternativno zdravljenje in posredovanje alternativnih zdravilnih izdelkov zunaj okvira navedenih zakonov nista dopustna in se torej takšno zdravljenje ne sme opravljati. Izpopolnjevanje in izboljševanje uradne medicine oz. zdravstvene doktrine je urejeno v okviru zakonsko dopustnega poskušanja. Za nezakonito izvajanje alternativnega zdravljenja je predpisano kaznovanje za prekrške in kazniva dejanja po kazenskem zakoniku Republike Slovenije, za povzročeno škodo pa zakon zahteva civilno-pravno odškodninsko odgovornost.

1. Uvodna beseda

Ni odveč povedati nekaj besed o pravu, ki sega na vsestrana področja človekovega bivanja, ker si pravo ponekod napačno predstavljajo kot nestvarno paragrafarstvo, čeprav v svojem bistvu pomeni sprejemljivo, praktično sredstvo reševanja najrazličnejših življenjskih situacij.

Iz narave ljudi izhaja, da so o različnih življenjskih dogodkih in razmerjih različnih pogledov in mnenj, kar nujno izhaja iz usodne samostojnosti in osamljenosti vsakega posameznika v svetu: »Vsakdo sam stoji na srcu zemlje, s sončnim žarkom preboden ...« (Salvatore Qasimodo). Toda zaradi nujnosti sožitja med ljudmi je treba najti modus vivendi. Ob razvoju človekove zavesti in osveščenosti v davni preteklosti se je kot nasprotje elementarni selekciji pojavilo pravo, kot civiliziran in kultiviran uravnavalec nasprotij med ljudmi, kot spontan družbeni pojav, ki temelji na imanentnem etičnem načelu pravičnosti. Pravo obstoji tam, kjer se pojavijo neskladja med interesi in razumevanji ljudi. »Ubi homines, ibi ius«. Za razrešitev sporov med ljudmi je poklican pravnik - sodnik, kot veja oblasti. Z zaupanjem se človek obrača na sodnika, da mu pomaga »proti krivicam sveta«. Sodnik mora zavzeto in odgovorno razsoditi o stvari, saj njegovi sodbi sledijo civilne, kazenske ali druge sankcije. Pri tem mora razrešiti neskladja tako, da bo človeško sprejemljivo. Ne sme se kriti za nestvarnimi formalističnimi razlogi. Pokazati mora poznavanje ne le prava kot institucionalizirane oblike volje, temveč mora odločati po pravu ob poglobljenem razumevanju življenja in sveta. Pri tem ponovimo nastopno besedo prvega dekana juridične fakultete v Ljubljani, dr. Leona Pitamica iz 1920. leta: »Ne bomo ustvarjali, ne bomo delili in ne bomo našli pravice, če ni pravičnosti v nas«.

Ob zastavljenem vprašanju pravne dopustnosti alternativnega zdravljenja omenimo, da bi se v tujini ne znašli pred tako »ledino«, ker bi podlago za razlago našli v medicinskem pravu (Arztrecht, Medical Law, Droit medical), ki se poučuje kot obvezen ali izbirni predmet v razvitejšem svetu in ki celovito zajema medicinsko dejavnost (morda se o tem kaj razmišlja že tudi pri nas, iniciativa je bila že večkrat dana na tradicionalnih srečanjih Medicina in pravo v Mariboru).

Ne bomo se spuščali v človeško ozadje in družbene razmere, ki pogojujejo razmah ali vsaj vztrajanje alternativnega zdravljenja (ki ga je zdravnik v sobotni prilogi Dela imenoval moderno čarovništvo). Morda ga lahko pravno opredelimo kot poskus zdravljenja, ki se ne izvaja po zakonskih določilih, se pravi, po strogih pogojih iz zakonov o zdravstveni dejavnosti, lekarniški dejavnosti in o zdravilih in ki ga ne izvajajo z zakonom pooblaščen osebe, v posebej določenem obsegu in načinu.

2. Pravni viri

Iskani pravni okviri izhajajo predvsem iz zakona o zdravstveni dejavnosti (kratko: ZZD, Ur. l. RS, št. 9/92, 37/95, 8/96), zakona o lekarniški dejavnosti (kratko: ZLD, Ur. l. RS, št. 9/92), zakona o zdravilih (kratko: ZZ, Ur. l. RS, št. 9/96, popr. 19/96) in glede kazenskopravne ureditve iz kazenskega zakonika Republike Slovenije (kratko: KZRS, Ur. l. RS, št. 63/94, popr. 70/94). De lege ferenda pa bo vsekakor pomemben zakon o zdravnikih, ki je še v parlamentarnih klopeh (glej Poročevalec Državnega zbora, št. 10/96). Osnovo seveda predstavlja Ustava Republike Slovenije, zlasti z določitvijo človekovih pravic. Pomembni so tudi podrobnejši izvršilni podzakonski predpisi (pravilniki), predvsem ministrstva za zdravstvo.

3. Organizacijski in strokovni pogoji za izvajanje zdravstvene dejavnosti

3.1. Po določbi prvega odst. 1. čl. ZZD obsega (na primarni ravni, kamor spada tudi lekarniška dejavnost, in na sekundarni ter terciarni ravni) zdravstvena dejavnost ukrepe in opravila, ki jih po medicinski doktrini in ob uporabi medicinske tehnologije opravljajo zdravstveni delavci in zdravstveni sodelavci za varovanje zdravja, preprečevanje in odkrivanje bolezni ter zdravljenje bolnikov in poškodovancev. S tem je ostvarjeno načelo iz 51. čl. Ustave Republike Slovenije o pravici vsakogar do zdravstvenega varstva pod pogoji, ki jih določa zakon Republike Slovenije. In po določbi prvega odst. 3. čl. ZZD lahko opravljajo zdravstveno dejavnost na podlagi dovoljenja ministrstva, pristojnega za zdravstvo, domače in tuje pravne in fizične osebe, če izpolnjujejo s tem zakonom določene pogoje. Tako se po prvem odst. 25. čl. ZZD javni zdravstveni zavod ustanovi, spremeni, razširi dejavnost ali preneha delovati le s soglasjem ministrstva za zdravstvo po predhodnem mnenju Zavoda za zdravstveno zavarovanje Slovenije.

- Zasebni zdravstveni delavec, ki izpolnjuje pogoje glede izozbrazbe in druge pogoje, lahko prične po drugem odst. 35. čl. ZZD opravljati zasebno zdravstveno dejavnost z dnem izdaje odločbe o vpisu v register zdravstvenih delavcev, ki ga vodi Ministrstvo za zdravstvo.

- Javno službo v zdravstveni dejavnosti lahko po prvem odst. 4l. čl. opravljajo le na podlagi koncesije domače in tuje pravne in fizične osebe, če izpolnjujejo posebej predpisane pogoje.
- 3.2. Zdravstveni delavci in sodelavci neposredno izvajajo zdravstveno dejavnost pod določenimi pogoji, pri čemer predloži minister za zdravstvo po tretjem odst. 62. čl. ZZZ seznam poklicev, njihovo delovno področje in stopnjo zahtevnosti dela. Opraviti morajo pripravništvo, zdravniki pa še sekundariat, nakar se po uspešno opravljenem preskusu usposobljenosti zaposlijo kot specializanti ali kot sekundarji in delajo pod vodstvom mentorja. Za samostojno delo z bolniki je zdravnik usposobljen šele po uspešno opravljenem preskusu oz. specialističnem izpitu. Za samostojno delo pa rabijo zdravniki in zobozdravniki še posebno dovoljenje Zdravniške zbornice (licenca).
- 3.3. Pogoji za strokovno delo so še nadalje strogi, saj se morajo zdravstveni delavci po 70. čl. stalno strokovno izpopolnjevati in spremljati razvoj zdravstvenih ved ter vsakih sedem let dokazati svojo strokovno usposobljenost (sicer se jim lahko odvzame dovoljenje za samostojno delo). Za to so na razpolago strokovni organi iz 74. čl. ZZZ, interni strokovni nadzor, zbornični strokovni nadzor in ministrski upravni nadzor.
- 3.4. Za opravljanje zdravstvene dejavnosti so torej predpisani posebno strogi strokovni in organizacijski pogoji. Pri tem naj opozorimo še na Zakon o gospodarskih družbah (Ur. l. RS, št. 30/93, 29/94 in 82/94). Zdravstveno dejavnost namreč lahko opravljajo tudi gospodarske družbe in samostojni podjetniki (ob določenih pogojih); nanje se nanaša določba tretjega odst. 4. čl., da smejo te osebe opravljati samo tiste storitve, za katere so vpisani v register, in določba šestega odstavka, da nihče ne sme začeti opravljati svoje dejavnosti, preden ni vpisan v register in ne izpolni z zakonom določenih pogojev, kar mora ugotoviti pristojen organ. Dovoljenje za to daje ministrstvo za zdravstvo.

4. Pogoji za opravljanje lekarniške dejavnosti.

Ker je lekarniška dejavnost del zdravstvene dejavnosti, veljajo spredaj opisani pogoji smiselno tudi zanjo. Omenjamo le nekaj posebnosti iz ZLD. Opravlja se kot javna služba v javnih zavodih, ki jih ustanovi občina ali mesto v soglasju z ministrstvom za zdravstvo: to mora dati soglasje tudi h koncesiji za tiste dejavnosti, ki jih opravljajo zasebniki. Dejavnost se lahko prične opravljati, ko ministrstvo za zdravstvo ugotovi, da so izpolnjeni kadrovski in drugi zakonski pogoji (6. čl.). Pri istem ministrstvu se tudi vodi register lekarnarjev. Skrb za učinkovitost in strokovnost ter za druge naloge prevzame Lekarniška zbornica (38. čl.)

5. Opravljanje zdravstvene dejavnosti

- 5.1. Po dol. 45. čl. ZZZ opravljajo zdravstveno dejavnost zdravstveni delavci in sodelavci v skladu s sprejeto zdravstveno doktrino in kodeksom medicinske deontologije oziroma z drugimi strokovnimi in etičnimi kodeksi (ker so nekateri sodelavci s področja nezdravstvenih strok). Strokovno doktrino oblikujejo po 74. čl. v medsebojnem sodelovanju razširjeni strokovni kolegij, medicinska fakulteta in zdravstveni svet, ki ga

ustanovi ministrstvo za zdravstvo, kodeks medicinske deontologije pa sprejme po 85. čl. Zdravniška zbornica Slovenije.

- 5.2. Zdravstvena dejavnost se lahko opravlja le v skladu z ZZZ (oz. ZLD) in to v skladu z zdravstveno doktrino in kodeksom o deontologiji. Zdravstveni delavec v tem okviru nastopa samostojno (po bodočem zakonu o zdravnikih neodvisno) in prevzema v skladu s 55. čl. ZZZ etično, strokovno, kazensko in materialno odgovornost. Toda po 58. čl. sme uporabiti preverjene in strokovno neoporečne dopolnilne tradicionalne in alternativne oblike diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije, ki ne škodujejo zdravju ljudi in ki jih odobri minister za zdravstvo s soglasjem medicinsko-etične komisije (ki jo pri ministrstvu sestavljajo priznani strokovnjaki in zdravstveni delavci). Ministrstvo za zdravstvo mora dati posebno dovoljenje za opravljanje te oblike zdravljenja, izvajalec pa mora voditi o njej posebno dokumentacijo.

Iz te temeljne določbe izhaja, da lahko izvajajo zdravju neškodljivo dopolnilno tradicionalno in alternativno medicino le zdravstveni delavci, če imajo za to dovoljenje ministrstva; to pa se izda le pod navedenimi pogoji in po posebnem postopku (po zakonu o zdravnikih se bo moral zdravnik za posebna znanja - npr. za akupunkturo - najprej dodatno izpopolnjevati, vrsto izpopolnjevanja pa bo določila zbornica, ki bo dala tudi dovoljenje za izvajanje take zdravniške storitve). Izven teh okvirov alternativno zdravljenje ni dopustno, alternativci ga ne smejo izvajati. Omenimo, da so dopustne alternativne oblike zdravljenja predvidene v Uredbi o uvedbi in uporabi standardne klasifikacije dejavnosti (Ur. l. RS, št. 34/94), in to pod šifro N. 85 I42, s posebej omenjeno akupunkturo, optometrijo, homeopatijo in kiropraktiko.

- 5.3. Tudi preskušanje nepreverjenih metod preprečevanja, odkrivanja, zdravljenja in rehabilitacije ter preskušanja zdravil in opravljanje drugih biomedicinskih raziskav je po 57. čl. dovoljeno le s soglasjem ministrstva za zdravstvo ter s pisnim soglasjem bolnika, oz. za mladoletne osebe in osebe pod skrbništvom, s pisnim soglasjem staršev ali skrbnika. Razumljivo, da je to mogoče izvajati le, če ni večje nevarnosti za zdravje bolnika in če je bolnik temeljito in ustrezno seznanjen z vsemi dobrimi in morebitnimi slabimi stranmi preskušanja. Po določbi 18. čl. Ustave RS je na človeku prepovedano delati medicinske in druge znanstvene poskuse brez njegove svobodne privolitve.

Ti poskusi predstavljajo možnost »predora« šolske medicine in uveljavljanja novih in izboljšanih metod, ki so strokovno utemeljene. Tu je odprta pot novim spoznanjem in napredku in to le na utemeljeni strokovni podlagi in zakonski ureditvi. Zakonu ni mogoče očitati, da podpira zaprto dogmatičnost. Tudi neortodoksne metode se lahko uveljavijo. Tudi stališča uradne medicine so se že velikokrat dopolnila oz. menjala (primer Paracelsusa).

6. Izdelava zdravil in promet z zdravili

- 6.1. Obravnavani zaključki se nanašajo tudi na zdravila in medicinske pripomočke za humano uporabo, kot to navaja Zakon o zdravilih. Zdravila in

medicinski pripomočki so definirani. Razvrščeni so v štiri skupine. Izdeluje jih lahko in jih daje v promet le tista pravna in fizična oseba, ki poleg splošnih pogojev izpolnjuje tudi posebne pogoje po ZZ, potrebne za vpis v sodni register oziroma, če gre za samostojnega podjetnika, za prijavo pri davčni upravi (8. čl.). Tako morajo biti zdravila in medicinski pripomočki predhodno laboratorijsko, farmakološko-toksikološko in klinično preizkušeni, za kar izda odločbo ministrstvo za zdravstvo. Urad Republike Slovenije za zdravila mora dati na podlagi mnenja komisije za zdravila dovoljenje za promet z zdravili in mora preveriti, če je bila vsaka serija predhodno posebej nadzirana. Pri navedenem uradu se tudi vodi register zdravil.

- 6.2. O dopustnosti dajanja zdravil v promet obstaja pomembna določba 73. čl. ZZZ, po kateri je prepovedano dajati v promet izdelke in jim pripisovati zdravilni ali zdravilski učinek, če se po tem zakonu ne štejejo za zdravila. To velja seveda tudi za »alternativce« in njihova zdravila. Iz časopisov je znano, da morajo trgovske poslovalnice odstraniti iz prodaje vse tiste izdelke, npr. čaje, ki imajo na embalaži naveden zdravilni učinek, niso pa registrirani kot zdravila. Poslovalnica pri prodaji teh izdelkov ne izpolnjuje predpisanih pogojev.
- 6.3. V tej zvezi se vprašamo, ali potemtakem znane zeliščarke na tržnicah ne bodo smele ponujati številnim, že tudi stalnim kupcem preverjenih zdravilnih zelišč v okviru ljudskega zdravilstva? Normalno je, da mora zeliščarka seveda marsikomu razložiti zdravilski oz. zdravilni učinek zdravilne rastline.

Po črki zakona naj bi to ne bilo dovoljeno. Toda, stvar bi s tem verjetno prignali predaletč. Zeliščarke prihajajo s kmetov, z dežele, kjer se rastline tudi nabirajo. Ali bi ne mogli šteti za naravno, da tudi zeliščarke lahko prodajajo svoje »rože« prosto (tudi brez prometnega davka), kot lahko to zakonito počno kmetje s svojimi pridelki. Zelišča bi lahko šteli za lasten pridelek, saj se tudi po zakonu o gozdovih lahko nabirajo (in prisvojijo) gozdni sadeži, torej tudi zdravilne rastline. Zeliščarke spadajo na tržnice že po navadi in običaju. Njihov pravni položaj ni posebej urejen, razen s tržnim redom (vsega v predpise ni potrebno pripeti). Sicer pa velja kot eno od načel pravnega reda načelo razumnosti in sorazmernosti (in s tem pravičnosti) med dejanjem in sankcijo (Angleži rečejo rule of reason); po drugi strani pa vsaj v civilnem pravu veljajo kot podredni pravni vir dobri običaji, ki so moralno neoporečni. Pa še to. V kazenskem pravu poznamo institut dejanja majhnega pomena iz 14. čl. KZ RS, po katerem se ne šteje za kaznivo dejanje tisto dejanje, katerega nevarnost je neznatna, bodisi zaradi narave ali teže dejanja ali zaradi tega, ker so škodljive posledice neznatne ali jih ni, ali zaradi okoliščin, v katerih je bilo storjeno, in zaradi nizke stopnje storilčeve kazenske odgovornosti ali njegovih osebnih okoliščin. Zeliščarke bi si zlahka našle mesto v teh beneficijah. Koncem koncev je kazensko pravo s kaznimi v demokratični državi ultima ratio samo, kadar je nujno treba uveljaviti oblast prava zaradi nasilja nad ljudmi (in okoljem).

Vprašanje nedopustnosti zeliščarstva s pripisovanjem zdravilnih učinkov izdelkom pa bi se utemeljeno lahko postavilo pri poklicnem, obsežnejšem in škodljivem trgovanju z zelišči (siva ekonomija). Pravo mora vedno odločiti, ius semper loquitur.

7. Kazenskopravna ureditev

7.1. Do uveljavitve zares prvega popolnega kazenskega zakonika v zgodovini slovenskega naroda s 1. prosincem 1995 je kazenska zakonodaja štela mazaštvo za posebno kaznivo dejanje, ki ga je zagrešil, kdor se je protipravno in na škodljiv način ukvarjal z zdravljenjem ali drugo zdravstveno dejavnostjo. Novi KZ RS tega kaznivega dejanja več ne pozna, ker je prevladalo stališče, da dejanja, ki pomenijo le golo kršitev predpisa, ne morejo biti kazniva dejanja, temveč le prekrški. Tako se sedaj po 9l. čl. ZZD kaznuje z denarno kaznijo najmanj 50.000,00 SIT za prekršek izvajalec dopolnilne tradicionalne in alternativne oblike diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije, ki svojo dejavnost opravlja brez predpisanega dovoljenja ali v nasprotju s predpisanimi pogoji. Strožje se kaznuje prekršek iz 16. točke prvega odstavka 10l. čl. Zakona o zdravilih, ki ga zagreši pravna ali fizična oseba, če daje v promet izdelke, ki se jim pripisuje zdravilni učinek, pa se po tem zakonu ne štejejo za zdravila (kazen najmanj 500.000 SIT za pravno oz. fizično osebo in najmanj 100.000 SIT za odgovorno osebo). V okviru varstvenega ukrepa se kršilcu izdelki odvzamejo.

7.2. KZ RS obravnava v dvajsetem poglavju kazniva dejanja zoper človekovo zdravje. Po 190. členu, z marginalnim naslovom Malomarno zdravljenje, se kaznuje z zaporom do enega leta zdravnik, ki pri opravljanju zdravniške dejavnosti iz malomarnosti ravna v nasprotju s pravili zdravniške znanosti in stroke in tako povzroči, da se komu občutno poslabša zdravje (analogno velja to tudi za zdravstvenega delavca in lekarnarja). Po 193. čl., z naslovom Proizvodnja in promet škodljivih sredstev za zdravljenje, se kaznuje z zaporom do enega leta tisti, ki proizvaja, prodaja ali kako drugače daje v promet zdravila ali druga sredstva za zdravljenje, ki so škodljiva za zdravje.

Če zdravnik ali kdorkoli drug pri izvajanju zdravstvene dejavnosti naklepno povzroči telesno poškodbo ali smrt, odgovarja za klasično kaznivo dejanje zoper življenje in telo, kot to navaja petnajsto poglavje KZ RS. Pri tem je pri telesnih poškodbah posebej omenjena kot škodljiva posledica okvara oškodovančevega zdravja.

Alternativci torej zaradi nezakonitega ukvarjanja z zdravljenjem odgovarjajo za navedena kazniva dejanja, če pride do okvare zdravja.

Menimo, da teče pred okrajnim sodiščem v Ljubljani kazenski postopek proti neki Kitajki (tudi za tujce veljajo naši predpisi), zaradi kaznivega dejanja posebno hude telesne poškodbe, storjene iz malomarnosti (glej tretji odstavek v zvezi s prvim odstavkom 135. čl. KZ RS), ki naj bi ga storila s tem, da je vletih 1991 in 1992 ob izvajanju kitajske metode Qi Gong udeležencem navajala, da je ob vsakodnevnih vajah mogoče ozdraviti brez zdravil; tako jim je svetovala, naj po lastnem občutku

zmanjšujejo dozo zdravil, ne glede na vrsto bolezni. Iz tega razloga so trije bolniki zaradi opuščanja jemanja zdravila oz. zaradi odsotnosti zdravniške kontrole utrpeli hudo škodo na zdravju in je bilo njihovo življenje v nevarnosti, tako da bi bili umrli, če jim ne bi bili v bolnišnici nudili takojšnje pomoči.

8. Civilnopravna ureditev

Na odškodninsko odgovornost, kot civilnopravno sankcijo za napake pri zdravljenju, do katerih pride tudi zaradi nedopustne ali nestrokovne uporabe dopolnilne tradicionalne in alternativne oblike diagnostike, zdravljenja in rehabilitacije, samo opozarjamo. Ta zadene seveda predvsem samozvane zdravnice. Več strokovnih prispevkov o tem občutljivem vprašanju je v knjigi »Medicina in pravo II, Odgovornost zdravnika, medicinska napaka« v izdaji Slovenskega zdravniškega društva in Pravniškega društva v Mariboru, 1994. leta.

Na koncu: Pravna ureditev daje kar zanesljivo podlago za opredelitev nedopustnosti alternativnega zdravljenja. Toda prava ne smemo idealizirati. Če hočemo preprečiti alternativno zdravljenje ali ga vsaj znatno omejiti, je treba vplivati na družbeno klimo in še na druge morebitne faktorje, ki imajo svoje korenine v nestrokovnosti, pri tem pa upoštevati: *lus spectat naturam ordinem*.

LITERATURA:

1. Deisinger M.: Kazenski zakon SRS s komentarjem in sodno prakso, Ljubljana, 1981
2. Dolenc A.: Medicinska etika in deontologija, dokumenti s komentarjem, Ljubljana, 1993
3. Dvoršak A: Padarske bukve, tisočletja ljudskega zdravstva, Ljubljana, 1995
4. Ihan A.: Postmoderno čarovništvo kot zrcalo moderne znanosti, Delo, 10. februarja 1996
5. Medvidović L.: Neki pogledi u krivičnopravnu odgovornost u medicini, Zakonitost št. 78/90, Zagreb
6. Milčinski J.: Medicinska deontologija, Ljubljana, 1982
7. Nikolič J.: Vpis dejavnosti v sodni register, Podjetje in delo, št. 1/96
8. Plauštajner K.: Zdravnikova odgovornost pri predpisovanju zdravil (neobjavljeno)
9. Predin Š.: Theophrastus von Hohenheim Paracelsus, Maribor, 1993
10. Šeparović Z.: Granice rizika - etničkopravni pristupi medicini, Zagreb, 1987
11. Enciklopedija Slovenije, zvezka št. 6 in 7, Ljubljana, 1992
12. Kazenski zakonik Republike Slovenije z uvodnimi pojasnili, Ljubljana, 1994
13. Medicina in pravo I, Maribor, 1993
14. Medicina in pravo II, Odgovornost zdravnika, Medicinska napaka, Maribor, 1994
15. Medicina in pravo III, Pojasnilna dolžnost, Maribor, 1995
16. Medicinska enciklopedija, zvezek 4, Zagreb, MCMLXIX
17. Poročevalec Državnega zbora, št. 29/94: Predlog zakona o zdravilih

18. Poročevalec DZ, št. 10/96: Predlog zakona o zdravnikih
19. Zdravje in bogastvo, Človekov boj proti boleznim in pomanjkanju, MK, Ljubljana, 1968
20. Zdravstveni vestnik, št. 4/89, tematska številka o " Alternativna

ALTERNATIVNO ZDRAVLJENJE RAKA: ALI »ZDRAVLJENJE«?

Miha Debevec

Pri iskanju odgovora na vprašanje v naslovu moramo najprej določiti, kaj razumemo pod pojmom »alternativno« in kaj pod »zdravljenje raka«, pregledati, kaj vse se danes ponuja kot alternativno zdravljenje, in razmisliti, zakaj bolnik in njegovi svojci tako zdravljenje želijo, da se bomo na koncu lažje odločili, kakšen naj bo naš odnos do alternativnega zdravljenja.

Alternativen pomeni drugačen. Vendar drugačen od česa? Zdravniki več ali manj verjamemo v medicino, kot jo imamo danes, torej v standardno, uradno, šolsko medicino, ki smo se je naučili v letih študija ter dopolnjevali in spreminjali v letih svojega zdravniškega dela. Pozabljamo pa, da je skoraj vsaka sprememba te medicine šla nekoč skozi stopnjo drugačnega, alternativnega. V začetku je pač nekdo pričel zdraviti drugače: poizkusil je novo zdravilo, način ali poseg in dokazal, da je novo zdravljenje bolj učinkovito, manj nevarno, ali da ga vsaj bolniki lažje prenašajo. Vendar pa ne moremo trditi za vsako zdravljenje, ki je iz alternativnega postalo del standardne medicine, da je res bistveno boljše od prejšnjega. Del novega zdravljenja, predvsem nekatera nova zdravila se lahko uveljavijo predvsem po zaslugi nasilnega trženja. Čeprav so bile sicer korektno opravljene vse stopnje postopka, ki je običajen za dokaz učinkovitosti novega zdravljenja, je lahko tista razlika v uspešnosti, strokovno jo označujemo kot statistično signifikantno, včasih privlečena za lase. Zvenече ime raziskovalca in ustanove, v kateri je bila raziskava opravljena, ali velikost in finančna moč firme, ki novo zdravilo izdeluje, sta lahko vzrok tolikšnemu zaupanju, da verjamemo, da so razlike med krivuljama preživetja in med narisi odstotkov odgovorov na novo zdravljenje dovolj velike, da lahko opustimo staro in preidemo na novo.

Za ilustracijo naj spomnim na primer Sandozovega citostatika prorevida. V poznih šestdesetih letih smo ga pod imenom SPI in SPG preizkušali tudi pri nas. Ugledna farmacevtska firma je finansirala posebne simpozije o prorevidu. Pri nas je bil tak simpozij leta 1966 v Opatiji. Hvalili smo ga in verjeli v njegovo učinkovitost. Po nekaj letih so ga prenehali izdelovati, ker se je pokazalo, da ne dosega osnovnega odstotka citostatskega učinka. Več let kasneje se je uveljavila sorodna spojina etopozid, pri nas registriran kot Vepezid, ki se je izkazal kot učinkovit citostatik za raka različnih organov.

Alternativno je lahko povsem novo ali pa staro, že opuščeno zdravljenje, ki se v drugačnih okoliščinah, ki jih prej ni bilo, pokaže kot boljše. Tudi taka »renesansa« opuščenega zdravljenja je nekaj časa alternativno zdravljenje. Kot primer za to naj navedem operacijo drobnoceličnega pljučnega raka. Preživetje po operaciji tovrstnega tumorja je bilo sila skromno, nič boljše kot po samem obsevanju. V obeh primerih je kaj hitro prišlo do razsoja in smrti. Zato so v večini onkoloških centrov tega raka prenehali operirati in so ga zdravili samo z

obsevanjem, ker je bilo to ob enakem preživetje manjša cena. V sedemdesetih letih pa so ugotovili dober učinek polikemoterapije. Vendar pa se je kljub dobremu in hitremu učinku po nekajkratni aplikaciji kemoterapevtikov pogosto pojavljal lokalni recidiv, ki ga ni bilo mogoče obvladati ne s spremenjeno kemoterapijo, ne z obsevanjem. Zakaj ne bi odstranili primarni tumor in morda še hilusne bezgavke, vse morebitne zasevke drugod pa zatrli s kemoterapijo in, če je treba, še z obsevanjem? V začetku osemdesetih let še neke vrste alternativno zdravljenje je danes že uveljavljena in standardna kombinacija pri začetnem drobnoceličnem raku pljuč. Tudi mi smo od leta 1980 sodelovali v mednarodni študiji ISC-LCSG, ki jo je vodil prof. K.Karrer z Dunaja, s katero smo se prepričali o smotrnosti takega zdravljenja.

Vsako novo ali že opuščeno zdravljenje, je torej lahko alternativno, dokler se ne pokaže kot uspešno in postane del standardnega zdravljenja, ali pa se izkaže kot neučinkovito in gre v pozabo. Možno je tudi, da nekateri verjamejo v učinkovitost takega zdravljenja, drugi pa ne. Prihaja do rivalstva, katerega ceno pa dobesedno in v prenesenem smislu besede plačuje bolnik. Ne samo da mora iz žepa plačevati stroške takega zdravljenja, ki ga plačnik, pri nas Zavod za zdravstveno zavarovanje, ne prizna, ampak se lahko zameri tudi svojemu zdravniku in od tedaj njun odnos ni več tak kot prej. Predmet nesoglasij so npr. različni tuji, sicer registrirani preparati, ki jih dobivajo bolniki predvsem iz Nemčije. Stimulirali naj bi imunski sistem proti raku in lajšali težave zaradi kemoterapije in obsevanja, vendar zanesljivih podatkov o njihovi uspešnosti v strokovni literaturi ni.

Alternativno zdravljenje je torej lahko zelo obsežno, odvisno pa je seveda od tega, katero zdravljenje imamo za standardno.

Drugi pojem, ki ga moramo opredeliti, predno zavzamemo svoj odnos do alternative pri raku, je zdravljenje raka. Ali je to samo tisto zdravljenje, ki tumor in njegove zasevke odstrani, uniči ali zaustavi, ali pa je to tudi vse tisto, kar bolniku pomaga prenašati breme rakave bolezni? Če je zdravljenje samo prvo, potem je situacija dokaj jasna: operacija, obsevanje, kemoterapija, hormonsko in imunsko, pa morda še s tem povezano simptomatsko zdravljenje. Če pa priznamo, da je zdravljenje raka vse, kar pomaga prenašati to bolezen, tudi če zato bolnik ne živi prav nič dlje, potem je pojem zdravljenja sila širok in zajema vse mogoče alternativne metode, čeprav so videti še tako nenavadne in za nas zdravnike nesprejemljive.

Vemo, da zdravje ni samo odsotnost bolezni ali invalidnosti, ampak da je telesno, duševno in družbeno, pa tudi duhovno blagostanje. Tako pojmovanje zdravja zahteva v primeru bolezni zdravljenje telesnih, duševnih, socialnih in duhovnih težav, ki se pojavijo v zvezi z njo. Če jemljemo zdravljenje raka tako, potem lažje razumemo vse tisto, kar srečujemo kot alternativno zdravljenje raka v pravem pomenu besede. Težko je narediti celovit pregled vseh alternativnih načinov zdravljenja, ker se pojavljajo vedno novi, stari pa gredo v pozabo. V grobem jih lahko razdelimo takole:

- čudežna zdravila in metode
- diete za zdravljenje raka
- različne manipulacije
- čudežna ozdravljenja.

Čudežna zdravila so različni pripravki, katerih sestava ali vsaj postopek priprave niso deklarirani. O njih se pojavljajo in širijo informacije, da pomagajo pri zdravljenju raka vseh vrst, ne glede na histološko vrsto ali na organ, ki ga rak prizadene. Včasih imajo ime, ki zavaja. Tako je pred leti nekdo pripravil rastlinski izvleček, ki ga je poimenoval limfa.. Starejši se še dobro spominjamo petroleja pred približno 40 leti, pa sarajevskega HTS, hermeline in madžarskih kapljic, v zadnjih letih pa pesnega soka in taheeo čaja. Pred desetletji je bilo popularno zdravljenje dveh zdravnikov v tujini. Dr Issels iz Bavarske je odstranjeval fokuse, uporabljal fizikalno terapijo in celo citostatike (njegovo zdravljenje je podlaga za Konsalikov roman »Diagnoza rak« iz leta 1961). Dr Bala iz Libanona naj bi po pisanju nemške revije Stern uporabljal serum bolnika z rakom, ki ga je sam »predelal« in z njim uspešno zdrvil raka. Danes je oboje že zgodovina, spominjam pa se svojcev bolnikov, ki sem jih prepričeval, naj ne tvegajo takega zdravljenja. V zadnjih mesecih je tako čudežno »zdravilo« melatonin. To je hormon epifize, ki ga je mogoče v ZDA kupovati v samopostrežnih trgovinah z živili, ker ni registriran kot zdravilo. Prodajajo ga kot afrodisiak in kot sredstvo za ohranitev mladosti. Po pisanju revije Spiegel naj bi ga uporabljali tudi za zdravljenje pljučnega raka. V strokovni literaturi o tem ni podatkov. Vendar to ne moti nekaterih naših bolnikov s pljučnim rakom, da ga ne bi jemali.

Bolj škodljive so lahko nekatere diete za zdravljenje raka. Razmah različnih diet na splošno dokazuje visok življenski standard. Dokler hrane primanjkuje, so diete zaradi različnih bolezni, npr. zaradi sladkorne in ulkusne bolezni, nujno zlo. Ko pa je hrane v izobilju in je veliko ljudi predebelih, postanejo popularne različne diete. Pri raku je pogost problem pomanjkanje teka, motena prebava in hujšanje, in to kljub temu, da se bolnik in njegova okolica trudijo, da bi ostal pri močeh. Zato težko razumemo, da ljudje verjamejo v zdravljenje z dieto, ki propadanje organizma lahko le še pospeši. Zloglasna Breussova dieta dobesedno izstrada in tudi oslabi zdrav organizem, ker je praktično brez beljakovin in ima premajhno hranilno vrednost. Dieta s povsem surovo hrano je neprimerena celo za mnoge zdrave starejše ljudi, kaj šele za rakavega bolnika. Med diete lahko štejemo tudi pretirano uživanje vitaminov. Pred leti so bile v modi visoke doze C vitamina, tudi po 20 g dnevno. K sreči je to že mimo. Vitamin A, ki ga preizkušajo kot preventivno zdravljenje drugega primarnega raka pri bolnikih z radikalno operiranim pljučnim rakom, ne spada k takim dietam.

Med manipulacije lahko štejemo zdravljenje raka z bioenergijo, masažami (na Bledu so rekli taki masaži »sekanje«), magnetizmom ali kiropraktiko. Pri marsikaterem bolniku imajo ti postopki lahko blagodejen učinek, lahko pa povzročijo veliko škodo (npr. mehanska manipulacija kiropraktika pri zasevkih v hrbtenici).

Nekaterih dokazanih ozdravitev raka si z današnjim znanjem medicine ne znamo razložiti in jih lahko imenujemo »čudežne«. V strokovni literaturi so opisane spontane ozdravitve. So zelo redke in si jih skušamo razlagati s hormonskimi in imunskimi dogajanjem v telesu. Najpogostejše so pri hipernefromu, nevroblastomu, melanomu in horiokarcinomu. Še redkeje so ozdravitve, ki jih lahko povezujemo z močnimi religioznimi doživetji. Mehanizmov vpliva močnega verovanja na organizem ne poznamo. Neverni pripisujejo ozdravitev močni avtosugestiji, verni pa božji milosti.

Razlogov, zaradi katerih se rakav bolnik in njegovi svojci odločajo za alternativno zdravljenje, je več. Na prvem mestu so prav gotovo sedanji nezadovoljivi uspehi zdravljenja raka. Čeprav zdravniki radi poudarjamo napredek pri zdravljenju nekaterih vrst raka, ki ga odkrijemo dovolj zgodaj, je dejstvo, da več bolnikov zaradi raka umre kot pa se jih pozdravi. V zadnjem objavljenem poročilu Registra raka za Slovenijo za leto 1993 so podatki o 7195 novo registriranih bolnikih, v Statističnem letopisu pa o smrti 4636 bolnikov zaradi raka v istem letu. Zgovoren podatek o tem, koliko smo dejansko sposobni raka pozdraviti.

Prepričanje nekaterih, da obstaja za prav vsako bolezen, tudi za raka, zdravilo, le odkrili ga še nismo, je tudi eden od razlogov za zatekanje k drugačnemu zdravljenju. Zakaj pa ne bi bilo ravno to tisto pravo? K takemu upanju pripomorejo informacije, ki krožijo med ljudmi. Slonijo lahko na trdnem prepričanju tistih, ki jih širijo, pa tudi na senzacionalističnem poročanju neodgovornih novinarjev. Če se potem izkaže, da je bilo zdravljenje neuspešno, tega nihče javno ne razglaša. Alternativno zdravljenje se bolniku in njegovim svojcem razumsko često upira, čustveno pa jih privlači: bolnika zaradi strahu pred neuspehom standardnega zdravljenja, svojce zaradi strahu pred očitki, da niso poskusili prav vsega, kar bi utegnilo bolniku pomagati. Na splošno bi lahko rekli, da je vrednost alternativnega zdravljenja v očeh bolnika in njegovih svojcev premo sorazmerna s težavnostjo, kako priti do njega, in obratno sorazmerna s dosegljivostjo standardnega zdravljenja. Sodobno drago in zahtevno onkološko zdravljenje je marsikdaj manj cenjeno samo zato, ker je zlahka dostopno in ga ni treba neposredno plačati. Enako zdravljenje pa je mnogo bolj cenjeno, če je potrebno zanj plačati, poiskati zveze in če je bilo priporočeno od laikov. O tem smo se pogosto prepričali pri bolnikih iz drugih republik nekdanje države.

Strah pred težavami in posledicami onkološkega zdravljenja, zlasti strah pred opazno izgubo kakega organa ali pa samo las, je pomemben razlog za zatekanje k alternativnim načinom zdravljenja, ki nikoli niso tako težavni in zahtevni.

Eden od razlogov, da se bolnik odloči za alternativno zdravljenje, je tudi odnos lečečega zdravnika do bolnika in do svojcev, saj ta ni vselej najbolj primeren za tako težko stisko, kot jo doživlja bolnik z rakom. Premalo je časa za razgovor, za pozorno poslušanje vseh težav, za pojasnjevanje dogajanja v toku zdravljenja, predvsem pa je premalo prepričljivo zagotavljanje bolniku, da se bo pozdravil. Vse to je lahko razlog, da se bolnik zateče še k alternativnemu zdravljenju, ki se vedno trudi biti pozoren, prepričljiv in samozavesten, ne glede na to ali samo proda svoj pripravek, ali čara s svojimi manipulacijami in pripomočki.

Odnos posameznega zdravnika do konkretnega načina alternativnega zdravljenja je različen. Dokler gre za odnos zdravnika do bolnika kot stranke, je odnos do alternativnega zdravljenja neproblematičen. Kadar pa je zdravnik z bolnikom čustveno povezan, kot prijatelj, sodelavec ali sorodnik, bolnik pa si takega zdravljenja želi in vanj verjame, postane to mnogo težje. Tudi delovno mesto in stroka, v kateri zdravnik dela, vplivata na odnos do drugačnega zdravljenja. Onkolog prav gotovo bolj skeptično ocenjuje vrednost takega zdravljenja, poleg tega pa bi njegovo toleranco do takih načinov zdravljenja lahko razumeli kot odobravanje ali bi jo celo zlorabili, češ da onkolog sodeluje pri takem zdravljenju. Zakonodajca, ki ureja proizvodnjo in prodajo pomožnih pripomočkov za zdravljenje in izvajanje manipulacij, ki se formalno ne deklarirajo

kot zdravljenje, je dokaj ohlapna in nedorečena in nadzorne inštitucije nimajo pravega interesa, drezati v to področje. Z druge strani pa Kodeks medicinske deontologije v 3. členu zahteva od zdravnika, »da uporablja le tiste terapevtske metode, ki so znanstveno utemeljene in strokovno sprejete«. V 14. členu ugotavlja, da je »zdravnik svoboden v izbiri metod in načinov zdravljenja, pri tem pa je dolžan dosledno upoštevati dosežke medicinske znanosti in načela strokovnega ravnanja«. V 2. členu celo zahteva, da »je zdravnik dolžan odkrivati zdravnike, ki delujejo nestrokovno in se poslužujejo prevar in pridobitništva«.

Kako torej ravnati v primeru, ko bolnik hoče alternativno zdravljenje, zdravnik pa v takšno zdravljenje ne verjame? Vsekakor mora vsak zdravnik vedno upoštevati osnovno načelo medicine: *Primum nil nocere*. Vse, za kar ve, da utegne škodovati, mora nedvoumno in odločno odsvetovati. Če je bolnikova stiska huda in upanje na uspeh zdravljenja raka omajano, tako da želi poskusiti še z enim od načinov alternativnega zdravljenja, potem bo zdravnik iz humanosti to toleriral, vendar pod pogojem, da bolnik ne bo opustil, odložil ali zanemaril standardnega zdravljenja ter da alternativnega zdravljenja glede na svoje materialne možnosti ne bo preplačal.

Odgovor na vprašanje, zastavljeno v naslovu, ali je alternativno zdravljenje raka zdravljenje ali »zdravljenje«, je torej: oboje. Alternativno zdravljenje je popularno predvsem pri tistih boleznih, ki jih medicina ne zna dovolj uspešno zdraviti. Upajmo, da bo nekoč zdravljenje raka toliko napredovalo, da nobeno »zdravljenje« ne bo več zanimivo.

Proti bolečini, vnetju in vročini

Malgesin

Nalgesin[®]

naproksen natrij

tablete po 275 mg
in 550 mg

Hitro odpravi akutno bolečino

Naprosyn[®]



naproksen

tablete po 375 mg
in 500 mg

*Primeren zlasti za kronično zdravljenje
bolečine in vnetja*

Naprosyn[®]



naproksen

suspenzija, 125/5 ml

Odpravi vročino in bolečino pri otrocih

Naprosyn[®]



naproksen natrij

injekcije

*Proti močnejšim bolečinam
in kadar oralno zdravljenje ni možno*

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

 **KRKA**
SLOVENIJA

**AVTORJI PRISPEVKOV ZA ZBORNIK
10. ONKOLOŠKEGA VIKENDA**

prof. dr. **Metka Budihna**, dr. med.,
Inštitut za farmakologijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

prof. dr. **Miha Debevec**, dr. med., spec. radioterapevt, zasebnik

prof. dr. **Jože Drinovec**, dr. med., spec. internist,
KRKA Slovenija

doc. dr. **Jurij Lindtner**, dr. med., spec. kirurg,
Onkološki inštitut Ljubljana

Petar Papuga, dr. med.,
BION, Inštitut za bioelektromagnetiko in novo biologijo, Ljubljana

mag. **Viktor Planinšec**, dipl. iur.,
Vrhovno sodišče Republike Slovenije

prof. dr. **Dražigost Pokorn**, dr. med.,
Inštitut za higieno Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani

Stane Potokar, dr. med., zasebnik

prim. **Katja Stražišcar**, dr. med., spec. šolske medicine
KRKA Slovenija

prof. dr. **Janez Škrk**, dipl. biol.,
Onkološki inštitut Ljubljana

prim. **Marija Vegelj Pirc**, dr. med., spec. nevropsih.
Onkološki inštitut Ljubljana

DEVET ONKOLOŠKIH VIKENDOV

I.

ONKOLOŠKI DIAGNOSTIČNI MOZAIK
ZDRAVLJENJE OPERABILNEGA RAKA DOJK
6. IN 7. MAREC 1992

II.

RAK MATERNIČNEGA TELESA
MALIGNI TUMORJI MEHKIH TKIV
20. IN 21. NOVEMBER 1992

III.

MALIGNI EPITELNI TUMORJI KOŽE
HODGKINOVA BOLEZEN
2. IN 3. APRIL 1993

IV.

POKLICNE BOLEZNI IN RAK
ZDRAVLJENJE BOLEČINE
22. IN 23. OKTOBER 1993

V.

NE-HODGKINOV LIMFOM
MALIGNI TUMORJI NA MODIH
8. IN 9. APRIL 1994

VI.

KOLOREKTALNI RAK
SPREMLJANJE UMIRAJOČEGA BOLNIKA
21. IN 22. OKTOBER 1994

VII.

RAK GLAVE IN VRATU
31. MAREC IN 1. APRIL 1995

VIII.

Okrogli mizi
DETEKCIJA RAKA DOJK
DETEKCIJA GINEKOLOŠKEGA RAKA
24. IN 25. NOVEMBER 1995

IX.

DIAGNOSTIČNI ALGORITMI RAKA
V AMBULANTI SPLOŠNE PRAKSE
12. IN 13. APRIL 1996

SPONZORJI

X. onkološki vikend so gmotno podprli:

poleg pokrovitelja

KRKA, p.o. Novo mesto

še

FONDACIJA »DOCENT DR.J.CHOLEWA«

KEMOFARMACIJA

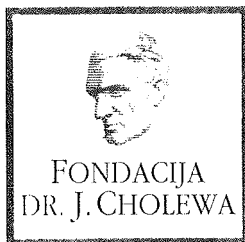
PIVOVARNA LAŠKO

SANOLABOR

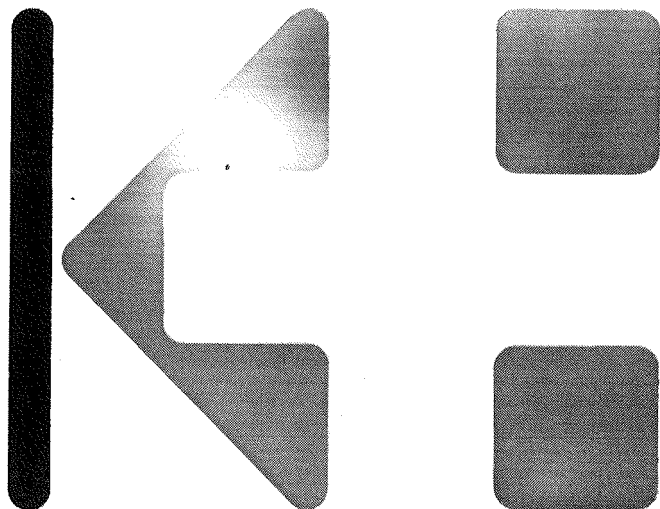
SALUS LJUBLJANA d.d.

VALENCIA STOMA-MEDICAL d.o.o.

ZZZS Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije



*Za
raziskovanje
rakastih
bolezni je treba
veliko naporov,
sposobnosti
in sredstev*

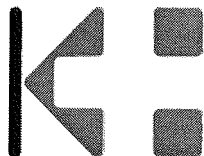


KEMOFARMACIJA

Lekarne, bolnišnice, zdravstveni domovi
in veterinarske ustanove večino svojih
nakupov opravijo pri nas.

Uspeh našega poslovanja temelji na kakovostni ponudbi,
ki pokriva vsa področja humane medicine in veterine, pa
tudi na hitrem in natančnem odzivu na zahteve naših
kupcev.

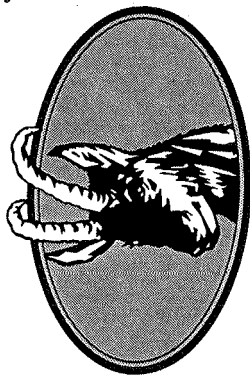
KEMOFARMACIJA – VAŠ ZANESLJIV DOBAVITELJ!



KEMOFARMACIJA

Veletrgovina za oskrbo zdravstva, d.d. / 1001 Ljubljana, Cesta na Brdo 100
Telefon: 061 12-32-145 / Telex: 39705 KEMFAR SI / Telefax: 271-588, 271-362

PIVOVARNA LAŠKO



10. ONKOLOŠKI VIKEND
(Zbornik)

Uredniki:

J. Lindtner, M. Budihna, F. Marolt, J. Škrk, B. Štabuc, B. Zakotnik, J. Žgajnar

Izdali:

Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva in Zveza slovenskih
društev za boj proti raku

Založila:

KRKA, p.o. Novo mesto

Lektorici:

Ksenija Kosem
Mira Šekoranja

Naklada:

400 izvodov

Računalniški prelom:

Fotokopirnica Špela

Natisnil:

Nejc d.o.o., Ljubljana, oktober 1996

Utrdimo obale življenja

*najbolj preizkušen med
bisfosfonati*

zavira izgubo kostne mase

zmanjšuje hiperkalcemijo

*lajša bolečino bolnikom
s kostnimi metastazami*

zaviralec resorpcije kosti

Pleostat®

tablete po 400 mg

etidronat

Indikacije in doziranje: *Pomenopavzalna, senilna in s kortikosteroidi povzročena osteoporoza.* Dnevna doza je 400 mg Pleostata. Dajemo ga 14 dni, zdravljenje ponovimo vsake tri mesece. **Pagetova bolezen:** Dnevna doza je 5 do 10 mg/kg telesne mase. Dajemo ga šest mesecev. **Hiperkalcemije pri malignih obolenjih:** Dnevna doza je 20 mg/kg telesne mase. Dajemo ga 30 dni. **Heterotopične osifikacije:** Dnevna doza je 20 mg/kg telesne mase. Dajemo ga nekaj tednov. **Kontraindikacije:** preobčutljivost za bisfosfonate, osteolitične lezije dolgih kosti, huda vnetja v prebavilih, ledvična insuficienca, osteomalacija. **Oprema:** 14 tablet po 400 mg.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.

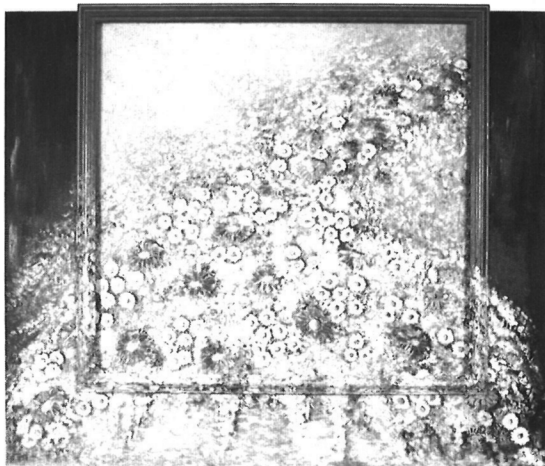
 **KRKA**
SLOVENIJA

TADOL[®]

injekcije, kapsule, kapljice, svečke

tramadol

Povrne mik življenja



Moč opioidnega analgetika brez opioidnih stranskih učinkov

- centralno delujoči analgetik za lajšanje zmernih in hudih bolečin
- učinkovit ob sorazmerno malo stranskih učinkih

Kontraindikacije: Otroci do 1 leta starosti, akutna zastrupitev z alkoholom, uspavali, analgetiki in drugimi zdravili, ki vplivajo na CŽS, zdravljenje z inhibitorji MAO. **Interakcije:** Pri sočasni uporabi zdravil, ki delujejo na osrednje živčevje, je možno sinergistično delovanje v obliki sedacije pa tudi močnejšega analgetičnega delovanja. **Opozorila:** Pri predoziranju lahko pride do depresije dihanja. Previdnost je potrebna pri bolnikih, ki so preobčutljivi za opiate, in pri starejših osebah. Pri okvari jeter in ledvic je potrebno odmerek zmanjšati. Bolniki med zdravljenjem ne smejo upravljati strojev in motornih vozil. Med nosečnostjo predpišemo tramadol le v nujni indikaciji, enako v obdobju laktacije. Bolnike s krči centralnega izvora skrbno nadzorujemo. **Doziranje:** Odrasli in otroci, starejši od 14 let: 50 do 100 mg 3- do 4-krat na dan. *Otrokom od 1 do 14 let* dajemo v odmerku 1 do 2 mg na kilogram telesne mase 3- do 4-krat na dan. **Stranski učinki:** Znojenje, vrtoglavica, slabost, bruhanje, suha usta in utrujenost. Redko lahko pride do palpitacij, ortostatične hipotenzije ali kardiovaskularnega kolapsa. Izjemoma se lahko pojavijo konvulzije. **Oprema:** 5 ampul po 1 ml (50 mg/ml), 5 ampul po 2 ml (100 mg/2 ml), 20 kapsul po 50 mg, 10 ml raztopine (100 mg/ml), 5 svečk po 100 mg.

Podrobnejše informacije so na voljo pri proizvajalcu.