

**18. IZOBRAŽEVALNI DAN IZ ONKOLOGIJE
ZA MEDICINSKE SESTRE**

**NOVOSTI V SISTEMSKEM
ZDRAVLJENJU IN
PRI ZDRAVLJENJU KRONIČNE
BOLEČINE**

**ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
MAREC, 1996**

**18. IZOBRAŽEVALNI DAN IZ ONKOLOGIJE
ZA MEDICINSKE SESTRE**

**NOVOSTI V SISTEMSKEM
ZDRAVLJENJU IN
PRI ZDRAVLJENJU KRONIČNE
BOLEČINE**

**ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
MAREC, 1996**

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

616-006(082)

IZOBRAŽEVALNI dan iz onkologije za medicinske sestre (18 ; 1996 ;
Ljubljana)

Novosti v sistemskem zdravljenju in pri zdravljenju kronične
bolečine / 18. izobraževalni dan iz onkologije za medicinske sestre
; [uredili Jožica Bostič-Pavlovič, Marina Velepič]. - Ljubljana :
Onkološki inštitut, 1996

ISBN 961-6071-14-9

1. Gl. stv. nasl. 2. Bostič-Pavlovič, Jožica 3. Velepič, Marina. -
I. Pavlovič, Jožica Bostič- glej Bostič-Pavlovič, Jožica
57831936

Recenzenti za področje ZN:

Marina Velepič, VMS
Jožica Bostič-Pavlovič, VMS

Uredili:

Jožica Bostič-Pavlovič, Marina Velepič

Izdal:

Onkološki inštitut Ljubljana

Lektorica:

Mira Šekoranja

Tehnično oblikovala:

Slavica Hodžić

Natisnil: Formatisk, Ljubljana

Na podlagi mnenja Ministrstva za kulturo sodi ta publikacija med
proizvode, za katere se plačuje 5-odstotni davek od prometa proizvodov.

VSEBINA

ZDRAVLJENJE RAKA Z MODIFIKATORJI BIOLOŠKEGA ODZIVA Borut Štabuc	5
G-CSF DEJAVNIK, KI SPODBUJA RAST GRANULOCITOV Janja Ocvirk, Borut Štabuc	20
ANEMIJA PRI BOLNIKI Z RAKOM Borut Štabuc	24
REKOMBINANTNI HUMANI ERITROPOETIN ZA ZDRAVLJENJE ANEMIJE RAKAVIH BOLNIKOV Borut Štabuc, Janja Ocvirk	35
ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIKA, KI PREJEMA NOVA ZDRAVILA Brigita Skela-Savič	41
POMEMBNOST OPIATNIH ANALGETIKOV PRI ZDRAVLJENJU KRONIČNE BOLEČINE Drago Ažman	59
VLOGA MEDICINSKE SESTRE V ŠODOBNEM ZDRAVLJENJU KRONIČNE BOLEČINE Mira Logonder	69
ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIKOV Z BOLEČINO ZARADI RAKA V PODROČJU GLAVE IN VRATU Branka Senič	76

ZDRAVLJENJE RAKA Z MODIFIKATORJI BIOLOŠKEGA ODZIVA

Borut Štabuc

Odnos med tumorjem in bolnikovim imunskim sistemom je kompleksen in danes še ne popolnoma poznan. Običajno je pri rakavih bolnikih imunski sistem okvarjen: zaradi tumorskih dejavnikov, ki zavirajo imunski odgovor, zaradi okvarjene humoralne in celično pogojene imunosti, motenj v nastanku citokinov in zaradi specifičnega zdravljenja s citostatiki in obsevanjem. Modifikatorji biološkega odziva (MBO) uravnavajo in povečujejo imunski odgovor. Zato je zdravljenje z MBO, ob kirurškem in obsevalnem zdravljenju ter ob zdravljenju s citotoksičnimi zdravili in hormoni, pomemben četrti način zdravljenja rakavih bolnikov. V nasprotju s citotoksičnimi zdravili in obsevanjem, ki učinkujejo neposredno na tumorske celice, je protitumorski učinek MBO posreden, saj MBO spodbudijo bolnikov imunski sistem za boj proti tumorju. Zdravljenje z MBO imenujemo zaradi delovanja na celice imunskega odziva imunsko zdravljenje. Zadnja leta imunsko zdravljenje hitro napreduje tako zaradi novih spoznanj v imunologiji in tumorski biologiji kot zaradi napredka v biotehnologiji, ki je omogočil klinično uporabo mnogih laboratorijsko pridobljenih učinkovin.

IMUNSKI SISTEM

Imunski sistem se razlikuje od drugih organskih sistemov, saj imunske celice (limfociti, monociti, makrofagi, bazofilci, eozinofilci, dendritične celice, endotelne celice idr.) niso v stalnem tesnem stiku, temveč prosto krožijo po krvi, limfi in izven krvnega obtoka. Imunske celice so nakopičene v limfnem sistemu (mandlji, priželjci, vranica, bezgavke), v kostnem mozgu in deloma v jetrih.

Naslov avtorja: doc. dr. Borut Štabuc, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Med belimi krvnimi celicami je 20% limfocitov. Limfociti, ki jih glede na ontogenezo in funkcijo delimo v B celice, T celice in ničelne celice, imajo v imunskem sistemu osrednjo vlogo. Po specifičnih membranskih proteinih na površini celice, ki jih prepoznajo specifična monoklonska protitelesa, označujemo bele krvne celice z oznako CD.

Antigeni

Vse celice v našem telesu imajo na svoji površini proteine, ki jih imenujemo antigeni. Antigeni človeku lastnih celic (lastni antigeni) se razlikujejo od antigenov drugih celic (človeku tuji antigeni). Človeku tuji antigeni pri zdravem človeku sprožijo imunski odgovor. Med diferenciacijo propadajo v priželjcu vse T celice, ki so specifične za lastne antigene, in ostanejo celice, ki so specifične za človeku tuje antigene. Kadar imunski sistem ne prepozna lastnih antigenov, nastane avtoimuna bolezen. Rak običajno nastane zato, ker imunski sistem ne prepozna človeku tujih antigenov na novo nastalih rakavih celicah.

B celice

Pri ljudeh nastajajo B celice najverjetneje v kostnem mozgu. B celice imajo na svoji površini imunoglobuline (protitelesa), ki prepoznajo antigene. B celice se po stiku z antigenom, ob podpori posebnega podtipa T celic (celice pomagalk) delijo in prično izdelovati in izločati specifična protitelesa (imunoglobuline). Zato je B celica osrednja celica humoralne imunosti. B celice izdelujejo 5 tipov imunoglobulinov (IgA, IgD, IgE, IgG, IgM). Imunoglobulini so proteini, sestavljeni iz težkih in lahko verig, ki so sposobni spoznavati različne antigene. IgA protitelesa so v slini in na sluznicah dihal in prebavil. IgE protitelesa so mediatorji alergičnih in anafilaktičnih reakcij. Pomen IgD še ni razjasnjen, morda so receptorji za limfocite. IgM predstavljajo 5 do 10% serumskih imunoglobulinov in so pomembni za zgodnji imunski odgovor. IgG je v serumu največ. Pomembni so za sekundaren imunski odgovor.

T celice

T celice se v kasnem obdobju razvoja zarodka diferencirajo v priželjcu in se nato naselijo v limfnih tkivih. Glede na specifične membranske molekule, ki so sposobne prepoznati molekule glavnega histokompatibilnostnega kompleksa (MHC) tipa I ali II, delimo T celice v T celice pomagalke (sodelujejo pri aktivaciji B celic) in T celice zaviralke (zavirajo aktivacijo B celic).

Ničelne celice

Ničelne celice na svoji površini nimajo specifičnih molekul, s pomočjo katerih bi jih lahko uvrstili med B ali T celice. Mednje prištevamo naravne celice ubijalke (NK celice) in z limfokini aktivirane celice ubijalke (LAK celice). NK celice so sposobne brez poprejšnje senzibilizacije ubijati tumorske celice. LAK celice ubijajo sveže tumorske celice le ob prisotnosti limfokina interlevkina-2. Ničelne celice in T celice so osrednje celice celično pogojene imunosti.

Monociti in makrofagi

Monociti in makrofagi so celice retikuloendotelijskega sistema. Monociti so v krvnem obtoku. So predhodniki tkivnih makrofagov. Fagocitirajo (odstranjujejo) tuje in okvarjene lastne celice ter prenašajo predelane antigene do limfocitov. Tako sodelujejo pri aktivaciji limfocitov.

Citokini

Citokini so majhne proteinske molekule, ki nastajajo v mononuklearnih celicah, predvsem v limfocitih in monocitih. Uravnavajo delovanje imunskega sistema in delujejo na podoben način kot hormoni. Ker povečajo imunski odgovor, jih imenujemo MBO. Delimo jih v dve skupini. Monokini nastajajo v monocitih

oz. tkivnih makrofagih. Mednje uvrščamo interferone alfa in beta, interleukin-1, TNF (tumorski nekrozni faktor) in rastne dejavnike (kolonije vzpodbujajoči dejavniki). Limfokini nastajajo v limfocitih, predvsem v T celicah. Najpomembnejši limfokini so interferon gama, interleukini (IL-2 do IL-13), limfotoksin in nekateri rastni dejavniki (rastni dejavnik za makrofage in granulocite).

Imunski odgovor

Makrofagi prvi spoznajo, napadejo in fagocitirajo človeku tuje celice. Antigene človeku tujih celic predelajo in jih prenesejo na svojo površino. Na te antigene na membrani makrofaga se vežejo T celice. T celice, ki neposredno uničijo antigen na tarčnem makrofagu, imenujemo citotoksični limfociti. T celice lahko uničijo antigene tudi posredno s tem, da aktivirajo nasajanje in razmnoževanje novih T celic, NK celic in mononuklearnih fagocitov, ki neposredno uničijo tuje antigene, in B celic. Zaradi razmnoževanja B celic se poveča količina protiteles, ki se vežejo z antigeni v kompleks antigen-protitelo. Te komplekse fagocitorajo makrofagi oz. se raztopijo zaradi aktivacije komplementa.

Po uspešni obrambi pred tujimi antigeni ostanejo v krvnem obtoku spominske T in B celice. Spominske celice živijo več let in stalno krožijo po krvnem obtoku. Ob ponovnem srečanju z istim antigenom se te celice pričnejo razmnoževati, zato pride do takojšnjega imunskega odgovora.

Citokini ne samo da uravnavajo imunski odgovor, temveč ga tudi povečajo in pospešijo. Interferon alfa in beta povečata število in aktivnost citotoksičnih limfocitov in aktivnost NK celic, interferon gama pospeši fagocitozo, interleukin-2 zviša proliferacijsko in citolitično aktivnost Nk celic, rastni dejavniki pospešijo proliferacijo in diferenciacijo celic kostnega mozga.

IMUNSKO ZDRAVLJENJE

Imunsko zdravljenje delimo v specifično, ki je usmerjeno neposredno na tumorske celice, in v posredno, ki povečuje bolnikovo imunsko odzivnost. Nadalje ločimo aktivno in pasivno imunsko zdravljenje. Pri aktivnem zdravljenju bolnik prejema učinkovine, kot so interferoni, interlevkini in drugi, ki sprožijo željeni imunski odgovor. Pri pasivnem ali adoptivnem zdravljenju bolnik prejema snovi z znanim imunskim učinkom, npr. monoklonska protitelesa ter imunske celice, kot so LAK celice in TIL celice. Specifično imunsko zdravljenje je bolj zaželeno kot nespecifično, saj je bolj selektivno. Zaradi težavne priprave tumorskih vakcin in njihove kratkotrajne biološke aktivnosti, zaradi selektivnega delovanja na tumorske antigene in zaradi heterogenosti tumorjev, se v kliničnem delu bolj kot specifične uporabljajo nespecifične učinkovine. Za sedaj v kliničnem delu v glavnem uporabljamo aktivno nespecifično imunsko zdravljenje s citokini (interferon, interlevkin itn.).

Tabela 1. Vrste imunskega zdravljenja

Imunsko zdravljenje	specifično	nespecifično
AKTIVNO	tumorska vakcina	BCG levamisol interferon interlevkin - 2 limfokini (drugo)
PASIVNO	monoklonska protitelesa, imunotoksini TIL (tumor-infiltrating lymphocytes)	PHA-stimulirani limfociti LAK celice (lymphokyne activated killer cells)

MODIFIKATORJI BIOLOŠKEGA ODZIVA V ONKOLOGIJI

MBO, ki jih uporabljamo pri zdravljenju raka, pridobivamo v zadostnih količinah po rekombinantni DNA tehnologiji. V laboratorijih pridobivajo MBO tako, da delček DNA molekule (gen), ki kodira specifični modifikator biološkega odziva na kromosomu človeške celice, vstavijo v bakterijsko molekulo DNA. Takšno hibridno molekulo DNA potem vstavijo v bakterijo, npr. v *Escherichia coli*, ki se v ugodnih pogojih hitro razmnožuje. Ob bakterijskih delitvah nastane velika količina zelenega citokina, ki ga odstranijo iz bakterijske kulture. MBO, nastale po rekombinantni DNA tehnologiji iz humanih celic, označujemo s črko "r" (rekombinant) pred imenom. rIL-2 pomeni, da smo interleukin-2 pridobili po rekombinantni tehnologiji iz humanih celic.

MBO uravnava, povečujejo in pospešujejo imunski odgovor. V nasprotju s citostatskim zdravljenjem in obsevanjem, ki delujeta neposredno na tumorske celice, MBO aktivirajo bolnikove naravne obrambne mehanizme (imunski sistem) in posredno pomagajo pri uničevanju tumorskih celic. Nekateri imajo neposreden citotoksični ali citostatični učinek na rakave celice. Lahko zavirajo metastaziranje in diferenciacijo rakavih celic.

MBO, predvsem interferone, interleukin-2, TNF, rastne dejavnike (GM-CSF, G-CSF) in monoklonska protitelesa uporabljamo za diagnostiko in zdravljenje raka. Bolnikom jih dajemo intravensko, intramuskularno, subkutano, intrakavitarno (intratorakalno, intraabdominalno ali intratekalno), intravezikalno (v sečni mehur), intralezijsko (neposredno v tumor), intralimfatično, intraarterijsko in topično.

Nekatere MBO (interferone in rastne dejavnike) lahko dajemo ambulantno, saj je pri tem zdravljenju malo stranskih učinkov. IL-2 in TNF dajemo le v bolnišnici, saj je pri dajanju le-teh veliko nevarnih stranskih učinkov.

Med stranskimi učinki MBO je najbolj pogost gripozni sindrom (vročina, mrzlica, utrujenost, bolečine v mišičju in altralgija, glavobodl in anoreksija). Stranski učinki se po dolgotrajnem dajanju običajno zmanjšajo oziroma izginejo (tahifilaksija).

INTERFERONI (IFN)

Prvi citokin, interferon, so odkrili 1957. leta v celicah, okuženih z virusi. Glede na obstojnost v kislem pH jih delimo v dve skupini. V prvo skupino uvrščamo IFNalfa in IFNbeta. Nastaneta lahko v katerikoli celici. IFNalfa nastaja v levkocitih in makrofagih, IFNbeta v epitelnih celicah in fibroblastih. Poznamo več kot dvajset podtipov IFNalfa in najmanj dva podtipa IFNbeta. IFN gama, ki je neobstojen v kislem okolju, nastaja v celicah pomagalkah, citotoksičnih limfocitih, NK celicah in LAK celicah. Mehanizem delovanja IFN še ni popolnoma pojasnjen. IFN alfa ima mnoge biološke učinke, kot so antivirusni, antiproliferativni, citotoksični in imunomodulatorni.

- Antivirusni učinek: Nastajanje in izločanje IFN se v celicah, okuženih z virusi, bakterijami, rikecijami in glivami, močno poveča. IFN posredno in neposredno preprečuje nastanek beljakovin, potrebnih za razvoj in nastajanje novih mikroorganizmov.

- Antiproliferativni učinek: IFN zavira rast in razvoj zdravih in malignih cleic, saj upočasni oz. zavre delitev celic. V pomitotski G1 fazi celičnega cikla zavira sintezo ribonukleinskih kislin (RNK), rastnih dejavnikov in proteinov, nujno potrebnih za pričetek sinteze deoksiribonukleinske kisline (DNK).

- Imunomodulatorni učinek: IFN učinkuje na večino celic imunskega sistema; poveča citotoksično učinkovitost makrofagov in citotoksičnih limfocitov, zviša število in aktivnost NK celic. Zaradi prisotnosti antigenov, glavnega kompleksa histo-

kompatibilnosti (MHC) na tumorskih celicah, poveča antigenost celic. Poveča tudi od protiteles odvisno, celično pogojeno citotoksičnost.

- Ekspresija onkogenov: Onkogene nahajamo v vsaki celici. Kodirajo nastajanje peptidnih rastnih hormonov (mic, ras, mos) in njihovih receptorjev. Ti geni uravnavajo rast in razvoj celice. IFN preprečuje ekspresijo onkogenov in upočasnjuje rast in razvoj celice, morda lahko tudi prepreči maligno alteracijo zdravih celic.

IFN alfa uporabljamo pri zdravljenju dlakastocelične levkemije, Kaposijevga sarkoma, kondilomov, multiplegije mieloma, nekaterih limfomov, kronične mieloidne levkemije, raka ledvic, melanoma in površinskega raka sečnega mehurja ter pri zdravljenju okužb s hepatitis B in C virusom. Običajno ga dajemo subkutano in intramuskularno, redkeje intravensko, intraperitonealno ali intravezikalno, v dnevni dozi 3 do 9 MIE, 2- do 3-krat tedensko. Pri zdravljenju bolnikov z dlakastocelično levkemijo, kronično mieloidno levkemijo, kožnimi limfomi, bazaliomom, površinskim rakom sečnega mehurja, intraepitelijskim rakom cerviksa in nekaterimi nevroendokrinimi tumorji ugotavljamo objektivni odgovor na zdravljenje (popolne in delne remisije) pri 70 do 80% bolnikov. Pri bolnikih z solidnimi tumorji, kot so melanom, ledvični rak, rak jajčnikov v 10 do 20%, pri bolnikih z rakom dojke, pljuč in prebavil ugotavljamo objektivni odgovor na zdravljenje pri manj kot 10% bolnikov.

Stranski učinki so odvisni od velikosti doze danega zdravila. Najpogostejši so gripozni sindrom, nespečnost, nemir in slabost. Običajno so stranski učinki prehodni in izzignejo pri nadaljnjem dajanju IFN. Mrzlica nastopi 3 do 6 ur po aplikaciji IFN. Eno uro po nastopu mrzlice dobi bolnik visoko vročino do 40^o C, ki traja od 2 do 24 ur. Stranski učinki so prikazani v tabeli 2.

Tabela 2. Stranski učinki interferona alfa

Stranski učinki	Bolniki (%)
gripozni sindrom mrzlica, vročina, utrujenost, bolečine v mišicah	75 - 100
srbež	40 - 50
gastrointestinalni: slabost, bruhanje, anoreksija, driska, suha usta	15 - 40
nevrolški: zmedenost, zaspanost, razdražljivost, epilepsija, prehodna afazija, halucinacije, paranoja, psihoza	5 - 20
srčno/pljučni: tahikardija, hipotenzija, spremembe v EKG, tahipnea, bledica, cianoza	5 - 10
ledvični: proteinourija, blago povišanje kreatinina in sečnine v serumu	10 - 20
jetrni: povišanje aminotferaz	20 - 80
hematološki blaga nevtropenija, trombocitopenija	10 - 20

INTERLEVKIN-2 (IL-2)

Z vezavo antigena na limfocit, ki jo pospeši interlevkin-1, nastane aktivirani limfocit. Aktivirani limfocit proizvaja in izloča limfokin IL-2, ki ima osrednjo vlogo v imunskem odgovoru. IL-2 poveča rast in delitev T celic. Zato ga imenujemo rastni dejavnik za T celice. IL-2 pospeši rast in nastajanje citotoksičnih limfocitov, NK celic in LAK celic, ki spoznajo in neposredno uničijo tumorske celice. Ker IL-2 aktivira celice pomagalke (CD4 limfocite), posredno preko B celic, poveča nastajanje protiteles. V drugih celicah posredno poveča nastanek in izločanje citokinov, kot sta IFN gama in TNF, ki neposredno uničujejo tumorske celice. Poveča nastajanje in učinkovitost skoraj vseh interlevkinov in rastnih dejavnikov. Zaradi kratke razpolovne dobe ga običajno dajemo intravensko, v 4-do 5-dnevnih neprekinjenih infuzijah, redkeje subkutano, regionalno ali intratekalno. Cikel zdravljenja ponavljamo vsake 3 tedne.

V okviru kliničnih raziskav zdravimo z IL-2 samim ali skupaj z LAK celicami bolnike z metastatskim melanomom, ledvičnim rakom, kolorektalnim rakom. Tovrstno zdravljenje je bilo uspešno tudi pri nekaterih bolnikih s Hodgkinovo boleznijo, z limfomi, s tumorji glave in vratu in pri bolnicah z rakom jajčnikov ter dojke. Pri zdravljenju z IL-2 samim ali skupaj z LAK celicami ugotavljamo objektivni odgovor na zdravljenje (popolne in delne remisije) pri 10 do 25% bolnikov z metastatskim rakom.

Zaradi stranskih učinkov, ki so odvisni od velikost doze in trajanja zdravljenja, lahko IL-2 dajemo le hospitaliziranim bolnikom v specializiranih bolnišnicah. Stranski učinki so prehodni. Izginejo nekaj minut po prenehanju dajanja IL-2. Najbolj pogosti stranski učinki so: gripozni sindrom, hipotenzija, periferni in pljučni edem, povečanje telesne teže zaradi povečane prepustnosti kapilar, bruhanje, driska, srbež in luščenje kože, glavobol, motnje zavesti, afazije, psihoze. Pogoste, vendar klinično

nepomembne so povišane vrednosti serumskih jetrnih encimov, kreatinina in sečnine. Motnje srčnega ritma in ishemija ter anemija in trombocitopenija so redke komplikacije zdravljenja z IL-2.

MONOKLONSKA PROTITELESA

Protitelesa (imunoglobulini) so beljakovinske molekule, sestavljene iz težke in lahke verige, ki v prisotnosti tujih antigenov nastanejo v B limfocitih. Nastanek protiteles in njihova vezava na antigen sta specifična za vsak posamezen antigen. En B limfocit proizvede samo eno specifično protitelo. Zaradi raznolikosti antigenov na membranah tuje celice in specifičnosti posameznih protiteles za antigene se mora aktivirati več klonov B limfocitov, ki proizvajajo več vrst imunoglobulinov. Danes že lahko osamimo enojno populacijo B limfocitov, ki proizvaja samo en tip protiteles. S kloniranjem (B limfocite združimo s hitro rastočimi malignimi B celicami ali z mielomskimi celicami) osamljene, enojne populacije B limfocitov lahko napravimo veliko količino specifičnih protiteles. Tako pridobljena protitelesa, ki so specifična za en antigen, imenujemo monoklonska protitelesa.

Ker se monoklonska protitelesa lahko vežejo na posamezne tumorske antigene, jih uporabljamo pri odkrivanju in zdravljenju nekaterih vrst raka. Ko se monoklonsko protitelo veže na antigen tumorske celice, se sproži imunski proces, ki uniči rakavo celico. Na protitelesa pogosto vežemo radioizotope, toksine, citotoksična zdravila in druge citokine. S takimi, konjugiranimi monoklonskimi protitelesi lahko odkrivamo in posredno, zaradi učinkovin, ki jih prenašajo, uničujemo tumorske celice. Monoklonska protitelesa ne okvarjajo zdravih tkiv, saj so specifična za antigen in se zato ne vežejo na zdrave celice, ki nimajo takega antigena. Za sedaj monoklonskih protiteles v vsakodnevni klinični praksi ne uporabljamo. V kliničnih raziskavah so ugotovili, da so konjugirana monoklonska protitelesa učinkovita

v zdravljenju nekaterih bolnikov z levkemijami, limfomi, metastatskim rakom dojke, metastatskim kolorektalnim rakom, rakom jajčnikov, ledvic, sečnega mehurja in prostate. Običajno dajemo bolnikom monoklonska protitelesa intravensko, v kratkotrajnih infuzijah, ki trajajo od 30 min. do 2 uri.

Najpomembnejši stranski učinki so: anafilaktična reakcija (generalizirana rdečica, koprivka, bledica, cianoza, bronhospazem, hipotenzija, nezavest), subakutne alergične reakcije, ki se pojavljajo v prvih 24 urah, gripozni sindrom, bruhanje, driska, slabost, generaliziran eritem in pruritus, dispneja in hipotenzija. 2 - 4 tedne po dajanju monoklonskih protiteles lahko nastanejo: serumska bolezen, urtikarija, srbež, generalizirane adenopatije, pljučni edem in ledvična okvara.

TUMORSKI NEKROZNI FAKTOR (TNF)

Tumorski nekrozni faktor je protein, ki nastane v aktiviranih makrofagih (TNF alfa) in v manjših količinah v drugih imunskih celicah-limfocitih (limfotoksin ali TNF beta). Veže se na celice, ki imajo specifične receptorje za TNF. V in vitro pogojih deluje citotoksično na tumorske celice. Mehanizem njegovega delovanja pri ljudeh še ni popolnoma poznan. TNF okvari endotelne celice kapilar in povzroči krvavitev in nekrozo v tumorju, lahko pa uniči tumorsko celico neposredno, z vezavo na TNF receptor. TNF poveča citotoksično učinkovitost NK celic, citotoksičnih limfocitov in makrofagov.

V prvih kliničnih raziskavah rekombinantni TNF ni bil učinkovito zdravilo, saj ga zaradi stranskih učinkov, ki so podobni stranskim učinkom IL-2 (gripozni sindrom, slabost, bruhanje, nizek pritisk, oteklina, huda bolečina na mestu tumorja, glavobol idr.), niso mogli dati v zadostni dozi. V zadnjih kliničnih raziskavah so ugotovili visok odstotek objektivnih odgovorov, tudi do 90%, če so ga dali v visokih dozah, v izolirani perfuziji okončin,

bolnikom z metastatskim melanomom, ali če so zdravljenje s TNF kombinirali z drugimi MBO.

RASTNI DEJAVNIKI ZA KRVNE CELICE

Citokine, ki uravnavajo rast in razvoj matičnih celic kostnega mozga, imenujemo rastni dejavniki ali dejavniki, ki spodbujajo nastanek celičnih kolonij (CSF). 1976. leta so ugotovili, da se v kostnem mozgu matične celice delijo in dozorevajo samo v prisotnosti nekega glikoproteina. Snov so imenovali dejavnik, ki spodbuja nastanek celičnih kolonij (Colony Stimulating Factor-CSF). Rastni dejavniki so majhne beljakovinske molekule, ki nenehno nastajajo v mnogih celicah in vplivajo na delovanje in razmnoževanje teh in matičnih celic. Skupina rastnih dejavnikov je velika in raznolika. Vsak deluje le na eno vrsto matičnih celic. Razvrščamo jih glede na mesto nastanka in glede na to, na katere matične celice krvnega mozga delujejo. S pomočjo genskega inženiringa, to je postopka, da določenim bakterijam in kvasovkam spremenimo dedno osnovo tako, da so sposobne izdelovati človeške rastne dejavnike, lahko nekatere farmacevtske tovarne izdelujejo rastne dejavnike v takih količinah, da jih lahko uporabljamo v kliniki. Najbolj poznani rastni dejavniki, ki so pomembni za nastanek in zorenje krvnih celic in jih uporabljamo v kliniki, so:

- eritropoetin (EPO), ki nastaja v ledvicah in vpliva na dozorevanje eritrocitov,
 - interleukin-3 (IL-3), ki spodbudi dozorevanje pluripotentne matične celice in posredno nastajanje trombocitov, levkocitov in eritrocitov,
 - rastni dejavnik za granulocite in makrofage (GM-CSF), ki spodbudi nastajanje granulocitov in delno tudi makrofagov,
 - rastni dejavnik za granulocite (G-CSF), ki spodbudi nastanek in zorenje granulocitov,
 - rastni dejavnik za makrofage (M-CSF), ki spodbudi nastanek in učinkovitost monocitov in makrofagov.
-

Kljub temu, da rastni dejavniki ne uničujejo tumorskih celic, jih pri zdravljenju raka vse bolj pogosto uporabljamo, ker zmanjšujejo stranske učinke citostatikov na krvne celice in omogočajo varno dajanje citostatikov v visokih odmerkih.

Rastne dejavnike dajemo neposredno po citostatikih, z namenom, spodbuditi rast in delitev matičnih celic. Ker citostatiki ne okvarijo zrelih krvnih celic, temveč samo hitro se deleče celice, predhodnice zrelih krvnih celic, se neposredno po kemoterapiji število krvnih celic ne spremeni. Zaradi kratke življenjske dobe zrelih krvnih celic in zaradi uničenja nezrelih celic, ki nastajajo iz matične celice v kostnem mozgu, se v krvi zniža število levkocitov in trombocitov po sedmih do desetih dneh, število eritrocitov, ki živijo 120 dni, pa več tednov po kemoterapiji. Fiziološko se prično izločati rastni dejavniki, ki spodbudijo delitev matičnih celic v kostnem mozgu šele, ko se zniža število zrelih krvnih celic. Ker je za nastanek zrele krvne celice potreben določen čas, nastopi obdobje pomanjkanja zrelih krvnih celic, ki ga imenujemo levkopenija in/ali trombocitopenija. V tem obdobju bolnik nima zadostnega števila levkocitov in trombocitov, ki ga varujejo pred bakterijami in drugimi mikroorganizmi ter pred krvavitvami. Z rastnimi dejavniki, ki jih damo podkožno ali intravensko, enkrat dnevno, več dni zapored, neposredno po kemoterapiji spodbudimo nastajanje levkocitov in trombocitov takrat, ko njihovo število v krvi še ni zmanjšano in tako preprečimo ali zmanjšamo nastanek hudih levkopenij in trombocitopenij.

Pri nekaterih bolnikih dajemo rastne dejavnike ob nastanku levkopenije in trombocitopenije, ki je posledica delovanja citostatikov na kostni mozeg, z namenom, skrajšati to, za bolnika nevarno obdobje oziroma preprečiti nastanek zelo hudih levkopenij in okužb.

Rastni dejavniki omogočajo zdravljenje s kombinacijami citostatikov, ki so dani v višjih odmerkih, in zdravljenje z

visokimi odmerki brez strahu pred nevarnimi zapleti. Bolniki lahko prejemajo citostatike ambulantno in tako dolgotrajno bivanje v bolnišnici ni potrebno. Rastni dejavniki omogočajo učinkovitejše zdravljenje in bolj kakovostno življenje bolnikov, saj preprečujejo hude okužbe in krvavitve. Zmanjšujejo tudi potrebo zdravljenja z antibiotiki. Zdravljenje z rastnimi dejavniki je varno in neboleče. Lahko jih dajemo ambulantnim bolnikom, saj so stranski učinki prehodnega značaja in redki. Najpomembnejši stranski učinki so: gripozni sindrom, anoreksija, slabost, bruhanje, rdečica obraza in dihalne motnje.

Literatura

1. Altman A, Coggeshall M, Mustelin T. Molecular events mediating Tcell activation. *Adv Immunol* 1990; 48: 227-60.
 2. Balch CM, Houghton A, Peters L. Cutaneous melanoma. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer principles & practice of oncology*. Vol 2. 4th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 1612-61
 3. Ellis M, McKenzie RS, Simms PE, Helfrigh BA, Fisher RI. Induction of human lymphokine-activated killer cells by IFN-alpha and IFN-gamma. *J Immunol* 1989; 143: 4282-4.
 4. Richards JM, Gilewski TA, Ramming K, et al. Effective chemotherapy for melanoma after treatment with interleukin-2. *Cancer* 69: 427-9, 1992.
 5. Rosenberg SA, Longo DI, Lotze MT. Principles and applications of biologic therapy. In: *Cancer: Principles and practice of oncology*. Vol 1. 4th ed. Philadelphia: Lippincott, 1993: 293-324.
 6. Stobo JD. T Cells. In: Stites DP, Stobo JD, Wells JV eds. *Basic & clinical immunology*. 6th ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1987: 65-72.
 7. Wadler S, Schwartz EL. Principles in the biomodulation of cytotoxic drugs by interferons. *Semin Oncol* 19: 45-8, 1992.
-

G-CSF DEJAVNIK, KI SPODBUJA RAST GRANULOCITOV

Janja Ocvirk, Borut Štabuc

Bele krvne celice so odgovorne za obrambo telesa pred okužbami in tujimi snovmi. Pri zdravljenju rakavih obolenj s citotoksičnimi zdravili in obsevanjem se število teh celic pogosto zmanjša, zaradi česar bolniki pogosteje obolevajo za okužbami, zdravljenje le-teh pa je dolgotrajno. V preteklosti so morali odmerke citostatikov pogosto prilagoditi posameznim bolnikom. Pred nekaj leti pa smo začeli uporabljati rekombinantne humane rastne faktorje za krvne celice, ki nam omogočajo varno zdravljenje s citostatiki tudi v večjih količinah, zaradi česar sta uspešnost in učinkovitost zdravljenja večja.

Zrele oblike krvnih celic živijo različno dolgo: eritrociti 120 dni, trombociti 8 dni, nevtrofilci 7-8 ur, monociti 3 dni, limfociti T in B pa lahko živijo tudi do nekaj let.

Krvne celice nastajajo neprekinjeno. Pri zdravem odraslem jih vsako uro nastane 10 bilijonov. Če je potrebno, se to število lahko nekajkrat poveča. Nastajanje krvi uravnavajo številne snovi, ki jih imenujemo hematopoetski rastni dejavniki - citokini.

G-CSF DEJAVNIK, KI SPODBUJA RAST GRANULOCITOV

G-CSF je glikoprotein, ki uravnava nastajanje in delovanje nevtrofilnih granulocitov. Nastaja v različnih celicah: nevtrofilcih, fibroblastih, endotelnih celicah in stromalnih celicah kostnega mozga. Nastajanje poveča stimulacija z endotoksini TNF, IL-2, GM-CSF. Gen za G-CSF je na dolgem kraku kromosoma 17 v eni sami kopiji.

*Naslov avtorjev: mag. Janja Ocvirk, dr. med., doc. dr. Borut Štabuc, dr. med.,
Onkološki inštitut Ljubljana*

Pri normalnem odraslem človeku je v krvi 20 - 95 pg/ml G-CSF, ki je odgovoren za uravnavanje in nastajanje nevtrofilcev. Pri bakteriemiji, ki se odraža z nevtrofilno levkocitozo zrastejo vrednosti endogenega G-CSF do 2000 pg/ml, kar še dodatno potrjuje, da G-CSF uravnava nastajanje nevtrofilcev v organizmu.

G-CSF omogoča preživetje, spodbuja rast in širjenje nezrelih prekursorjev nevtrofilnih granulocitov, večja število promielocitov in mielocitov. G-CSF spodbuja tudi endotelne celice žil, da se množijo in emigrirajo.

Pri bolnikih z malignimi obolenji, ki so prejeli kemoterapevtike, je to naravno, uravnoteženo nastajanje zrelih oblik celic kostnega mozga spremenjeno, porušeno. Citotoksična zdravila uničujejo vmesne, hitro se deleče oblike celic kostnega mozga. Zaradi tega in zaradi kratke življenjske dobe zrelih oblik kostnega mozga se v nekaj dneh po kemoterapiji zniža število zrelih celic v krvi. Življenjska doba krvnih celic je različna. Najkrajšo imajo nevtrofilci, zato kemoterapija najbolj prizadene ravno te. Zaradi znižanja števila celic se začno izločati rastni dejavniki, ki spodbudijo delitev matične celice kostnega mozga in zorenje dokončnih oblik. Za nastanek zrele oblike je potrebnih nekaj dni, zato se število krvnih celic po kemoterapiji normalizira šele po tem obdobju. Ves ta čas pa so bolniki mnogo bolj dovzetni za okužbe, saj je njihov obrambni mehanizem močno oslavljen. Vendar pa to obdobje, ko je nevarnost okužbe zelo velika, lahko skrajšamo z uporabo rekombinantnega G-CSF.

Že nekaj let je na tržišču humani rekombinantni G-CSF, ki ga pridobivajo z genskim inženiringom, s pomočjo E.coli. Njegova farmakološka učinkovitost je podobna tisti pri naravnem G-CSF. Humanai rekombinantni G-CSF je pripravljen tako za i.v. kot za s.c. dajanje. Aplikacija G-CSF skrajša čas nastajanja zrelih oblik nevtrofilcev in zveča njihovo število v krvi. Nevtrofilni granulociti, ki se izplavljajo v periferno kri po stimulaciji z G-CSF, so funkcionalno normalni, tako v fagocitiranju, migraciji

in aktivaciji. Po i.v. dajanju G-CSF dosežemo najvišje vrednosti nevtrofilcev v periferni krvi že po 4 - 6 urah, medtem ko je pri subkutanem dajanju vrh pomaknjen na 10 - 12 ur po dani dozi G-CSF. Povečanje števila nevtrofilcev je odvisno od doze danega G-CSF. Ponavljajoča se doza, večja od 3.5 mcg/kg na dan, podvoji število nevtrofilcev vsak dan. Po dajanju G-CSF lahko v diferencialni krvni sliki opazimo nezrele oblike celic, od paličastih granulocitov do mielocitov in promielocitov. G-CSF učinkuje tudi na funkcijo nevtrofilcev; zvišana je zmožnost fagocitiranja pa tudi kemotaksa, celična citotoksičnost in direktno ubijanje. Znotrajcelična razgradnja nevtrofilcev ostaja nespremenjena.

Dvojne slepe klinične raziskave so pokazale, da dodajanje G-CSF pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, zmanjša število okužb in vročinskih nevtropenij. Nevtropenij je manj, njihovo trajanje je krajše, bolniki pa so zato manj ogroženi. Vse skupaj pa zmanjšuje smrtnost zaradi nevtrofilnih okužb, čas bivanja v bolnišnici in potrebo uporabe antibiotikov.

Bolnikom, ki jih zdravimo z visokimi odmerki citostatikov, in bolnikom, pri katerih zaradi izbora citostatikov obstaja večja verjetnost hujše levkopenije, dajemo rastne faktorje neposredno po kemoterapiji. Tedaj število krvnih celic še ni znižano, mi pa že spodbudimo nastajanje novih. Tako omilimo ali preprečimo nevtropenijo in nastajanje okužb, vse to pa omogoča, da pri bolniku lahko pravočasno in v polni dozi izvedemo naslednje zdravljenje s citostatiki ter s tem dosežemo izboljšanje končnih rezultatov zdravljenja rakavega obolenja in tudi izboljšanje kakovosti življenja bolnikov z rakom.

Zdravljenje z G-CSF bolniki običajno dobro prenašajo. Med najpogostejše stranske učinke tega zdravljenja sodijo bolečine v kosteh, v križu, medenici ali prsnici, ki se pojavijo v prvih 24 urah. V posameznih primerih zapažamo še rdečino kože, gastrointestinalne težave in blago povišano telesno temperaturo.

ZAKLJUČEK

Zdravljenje z G-CSF zmanjšuje število, stopnjo in trajanje levkopenij po KT. Delovanje nevtrofilcev, ki ob tem nastanejo, je normalno. Bolniki zdravljenje dobro prenašajo, to pa nam omogoča, da jim lahko izpeljemo zdravljenje, ki zagotavlja boljše rezultate in bolj kakovostno življenje.

Literatura

1. Crawford J, Ozer H et al. Reduction by granulocyte colony stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer. *N Engl J of Med* 1991; 325: 164-170.
2. Gabrilove JL. Clinical applications of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF). *Growth Factors* 1992; 6: 187-91.
3. Gabrilove JL, Golde DW. Hematopoietic growth factors. In: De Vita VT et al. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 4th ed. Philadelphia: JB Lippincott Co, 1993; 2275-91.
4. Roilides E, Walsh TJ, Pizzo PA, Rubin M. Granulocyte colony stimulating factor enhances the phagocyte and bactericidal activity of normal and defective human neutrophil. *J Infect Dis* 1991; 163: 579-83.
5. Takaola M et al. The use of granulocyte colony - stimulating factor to shorten the interval between cycles of mitomicyn C, vindesine and cisplatin chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1992; 31: 182-6.
6. Thiller-Lenoir V et al. Recombinant granulocyte stimulating factor reduces the infections complications of cytotoxic chemotherapy. *Focus Growth Factors* 1993; 4: 14.

ANEMIJA PRI BOLNIKIHZ RAKOM

Borut Štabuc

Kri bi lahko imenovali tekoče tkivo. V krvni plazmi (medcelična snov) prosto plavajo rdeče in bele krvne celice. Hemoglobin, ki prenaša kisik, daje rdečim krvnim celicam (eritrocitom) značilno rdečo barvo. Krvne celice nenehno odmirajo in nastajajo iz matičnih celic predvsem v kostnem mozgu. Matične celice z delitvijo ohranjajo svoje število, saj po delitvi ena celica ohrani lastnosti matične celice, druga pa dozori v zrelo krvno celico.

Pri zdravih osebah nastajajo rdeče krvne celice samo v kostnem mozgu, iz matične celice, usmerjene v rdečo celično vrsto. Pod vplivom citokina (eritropoetina) se dele in dozorevajo v eritroblaste. Eritroblasti so nezrele celice rdeče vrste. V kostnem mozgu se delijo in dozorevajo v retikulocite. Retikulociti prehajajo iz kostnega mozga v kri, kjer v dveh do treh dneh dozoriijo v eritrocite. Življenjska doba eritrocitov je omejena na 120 dni. Ko ostare, jih fagocitirajo makrofagi, predvsem tisti v kostnem mozgu, vranici in jetrih. Nastajanje in odmiranje eritrocitov sta v ravnotežju. Če se zniža število eritrocitov in s tem tudi koncentracija hemoglobina v krvi, govorimo o anemiji. Zaradi manjše količine hemoglobina se zmanjša sposobnost krvi, da prenaša kisik do tkiv. Po vzrokih oziroma nastanku (patogenetska razvrstitev) razvrščamo anemije v:

1. anemije zaradi krvavitve,
2. anemije zaradi pomanjkljivega nastajanja eritrocitov in
3. anemije zaradi hitrejšega in čezmernega razpada eritrocitov.

Po povprečnem volumnu eritrocitov (morfološka razvrstitev) razdelimo anemije v:

1. mikrocitne,
2. normocitne in v
3. makrocitne.

Naslov avtorja: doc. dr. Borut Štabuc, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

Anemijo ugotavljamo pri več kot 50% bolnikov z rakom. Ugotovimo jo lahko že ob diagnozi, ali pa kasneje, med zdravljenjem raka. Pri rakavih bolnikih je običajno več vzrokov za nastanek anemije. Nastane zaradi slabše prehrane, krvavitev, zmanjšanega nastajanja eritrocitov, okvare kostnega mozga zaradi zdravljenja s citostatiki in obsevanjem, tumorske infiltracije kostnega mozga, manjšega izločanja eritropoetina in povečanega odmiranja eritrocitov. Pri rakavih bolnikih razdelimo anemije v tri skupine:

1. anemije zaradi krvavitev,
2. anemije zaradi zmanjšanega nastajanja eritrocitov (hipoproliferativne) in
3. anemije zaradi povečanega razpada eritrocitov (hemolitične anemije) (tabela 1).

Tabela 1. Razdelitev anemij pri rakavih bolnikih

Anemije zaradi krvavitev

Anemije zaradi pomanjkljivega nastajanja eritrocitov

- anemija zaradi pomanjkanja železa
- anemija pri kroničnih boleznih
- anemija zaradi zdravljenja s citostatiki in obsevanjem
- anemija zaradi zasevkov raka v kostnem mozgu
- nutricijska anemija

Anemije zaradi povečanega razpada eritrocitov

- avtoimuna hemolitična anemija
 - mikroangiopatska hemolitična anemija
 - hemolitična anemija zaradi toksičnega učinka citostatikov
-

Anemije zaradi pomanjkljivega nastajanja eritrocitov (hipoproliferativne anemije)

1. Anemije zaradi pomanjkanja železa

Prikrite (okultne krvavitve) so skoraj vedno iz prebavil in sečil in so največkrat vzrok anemije, do katere pride zaradi pomanjkanja železa. Neredko je anemija prvi znak bolezni. Ugotovimo jo pri 30 do 80% bolnikov z rakom prebavil in pri 60 do 75% bolnikov z rakom sečil. Zaradi dolgotrajnih, neopaznih krvavitev iz tumorja bolnik neprestano izgublja železo, ki ga z običajno prehrano ne more nadomestiti. Pomanjkljiva absorbcija železa iz hrane je le redko edini vzrok tovrstne anemije, ki nastane po resekciji želodca ali pri bolnikih, ki nimajo dovolj želodčne kisline, pri katerih hrana pospešeno prehaja skozi tanko črevo, ki imajo vnetje želodčne in črevesne sluznice.

Anemija zaradi pomanjkanja železa nastane neopazno. Znaki, ki jih opažamo, so odvisni od stopnje anemije in od bolnikove starosti. Hitra utrujenost že ob lažjem fizičnem delu, tahikardija, tahipnoe in glavobol so prvi znaki, zaradi katerih bolnik pride k zdravniku. Pri kliničnem pregledu ugotovimo bledico vidnih sluznic in kože, pri dolgotrajni anemiji še ragade v ustnih kotih, atrofijo papil jezične sluznice in spremembe na nohtih, ki postanejo krhki in prečno brazdasti.

Pri laboratorijskem pregledu krvi (v krvni sliki) je anemija, do katere pride zaradi pomanjkanja železa, sprva še normocitna in normohromna, postopoma pa nastane mikrocitna hipohromna anemija, za katero sta značilna majhen volumen eritrocitov in zmanjšana količina hemoglobina v eritrocitih. Število levkocitov je v normalnem obsegu, število trombocitov je lahko rahlo zvišano. Serumsko koncentracija železa in feritina (uskladiščeno železo) se zniža, zviša pa se serumsko koncentracija transferina in celotna sposobnost vezave železa (TIBC).

Transferin je plazemska beljakovina, ki prenaša železo. Pri zdravem človeku je v povprečju 40% transferina nasičenega z železom. Sposobnost vezave železa in transferin imenujemo TIBC (Total Iron Binding Capacity). Ob vnetjih in tumorjih je koncentracija serumskega feritina lahko zvišana. Zato pri rakavih bolnikih z anemijo zaradi pomanjkanja železa pogosto, ob znižani serumski koncentraciji železa, ugotovimo normalno ali celo zvišano serumsko koncentracijo feritina (tabela 2).

Tabela 2. Značilnosti anemije, nastale zaradi pomanjkanja železa

PVE (MCV)	znižan
PHE (mch)	znižan
Serumsko železo	znižano
TIBC	zvišan
Feritin	znižan

PVE=MCV povprečni volumen eritrocitov,

PHE=MCH povprečna količina hemoglobina v eritrocitih,

TIBC= sposobnost vezave železa

Pri rakavih bolnikih z anemijo, nastalo zaradi pomanjkanja železa, je najbolj učinkovito zdravljenje anemije odstranitev tumorja. Transfuzije krvi takim bolnikom praviloma ne dajemo, dokler hematokrit ni nižji od 25% oziroma serumski hemoglobin nižji od 75 mmol/L. Transfuzijo dajemo anemičnim bolnikom pred operacijami, pred zdravljenjem s citostatiki in obsevanjem in pri hujših akutnih okužbah. Običajno zdravimo rakave bolnike s tovrstno anemijo s peroralnimi, redkeje s parenteralnimi pripravki železa.

2. Anemija pri kroničnih boleznih

Anemija pri kroničnih boleznih je ob anemiji, ki jo povzroča pomanjkanje železa, najbolj pogosta anemija pri rakavih bolnikih,

Običajno je blaga in se ne poslabšuje. Hematokrit je višji od 30%. Število belih krvnih celic je v normalnem obsegu. Ta anemija nastane zaradi povečanega razpada in zmanjšane nastajanja eritrocitov. Skrajšana življenjska doba eritrocitov od 120 na 60 do 90 dni ni zadostna razlaga za nastanek anemije, saj jo kostni mozeg lahko nadomesti. Za nastanek anemije je najpomembnejše zmanjšano nastajanje eritrocitov v kostnem mozgu. Na to vpliva več dejavnikov, med katerimi je na prvem mestu motnja v sproščanju uskladiščenega železa. Železo se kopiči v makrofagih kostnega mozga. V serumu se znižata koncentracija železa in TIBC. Nastane hipokromna mikrocitna anemija, ki jo lahko zamenjamo z anemijo, nastalo zaradi pomanjkanja železa, in pričnemo zdraviti s pripravki železa. Ker je uskladiščenega železa dovolj, je feritin povišan in tako zdravljenje s pripravki železa neučinkovito. Drugi vzrok za anemijo je zmanjšano nastajanje eritropoetina, ali pa zmanjšana občutljivost matičnih celic na eritropoetin. Med drugimi dejavniki so za nastanek anemije pri kroničnih boleznih najpomembnejši citokini, kot so: interferon alfa, interferon beta in interferon gama, interlevkin-1 in tumorski nekrozni faktor. Ti citokini, ki nastajajo kot odgovor imunskega sistema na tumor, zavirajo eritropoezo, preprečujejo sproščanje železa iz makrofagov in eritropoetina iz ledvic, zmanjšajo občutljivost matičnih celic za eritropoetin in skrajšajo življenjsko dobo eritrocitov. Značilnosti anemije pri kroničnih boleznih so prikazane v tabeli 3.

Tabela 3. Značilnosti anemije pri kroničnih boleznih

PVE (MCV)	normalen (redkeje znižan)
PHE (MCH)	normalen (redkeje znižan)
Serumsko železo	znižano
TIBC	znižan
Feritin	zvišan
Eritropoetin	znižan (normalen)

PVE=MCV povprečni volumen eritrocitov,

PHE=MCH povprečna količina hemoglobina v eritrocitih,

TIBC= sposobnost vezave železa

Anemija se popravi in izgine po uspešnem zdravljenju raka. Zadnje klinične raziskave so pokazale, da s humanim rekombinantnim eritropoetinom lahko uspešno zdravimo tovrstno anemijo pri rakavih bolnikih. Zdravljenje z železom je neučinkovito. Za nadomestno zdravljenje s transfuzijami eritrocitov se odločimo pri hujši anemiji.

3. Anemija zaradi zdravljenja s citostatiki in obsevanjem
Citostatiki zavirajo nastanek deoksiribonukleinske kisline, ribonukleinskih kislin in proteinov, potrebnih za rast in razvoj celice. Ker se krvne celice zelo hitro delijo in dozorevajo, so zelo občutljive za citostatike. Citostatiki ne okvarjajo zrelih celic, zato se anemija pojavi več tednov po začetku zdravljenja, saj je življenjska doba eritrocitov 120 dni.

Dva do štiri tedne po obsevanju, predvsem medenice in hrbtenice, lahko nastane anemija. Nastanek anemije je odvisen od velikosti obsevanega polja in od skupne obsevalne doze. Med obsevanjem nastajajo prosti radikali, ki okvarijo deoksiribonukleinsko kislino in druge sestavine kostnega mozga.

Pri bolnikih, zdravljenih s citostatiki in obsevanjem, je anemija pogosto združena z levkopenijo in trombocitopenijo. takrat

govorimo o pancitopeniji. Vzrok pancitopenije je okvara ali zmanjšanje števila matičnih celic v kostnem mozgu in njihovo okrnjeno dozorevanje. Taka anemija je navadno normocitna in normohromna. Lahko je mikrocitna, če gre za hkratno pomanjkanje železa in za motnjo v sproščanju železa, ali pa makrocitna, če bolnik nima dovolj folatov ali vitamina B-12. Zdravljenje moramo prekiniti. V nadaljnjem zdravljenju moramo zmanjšati doze zdravil.

4. Anemija zaradi zasevkov raka v kostnem mozgu

Anemija je lahko eden prvih znakov zasevkov v kosteh. Že majhno število tumorskih celic lahko okvari hematopoezo. Mehanizem, ki zavre nastanek hematopoeze, še ni poznan. Tumorske celice lahko okrnijo razvoj nezrelih celic, npr. eritroblastov, in/ali zmotijo izplavljanje krvnih celic iz kostnega mozga. Zasevke v kosteh oz. kostnem mozgu običajno spremljajo anemija, levkopenija in trombocitopenija. Število levkocitov in trombocitov je lahko normalno ali zvišano. V krvi pogosto najdemo nezrele rdeče krvne celice, različno velike eritrocite, kar imenujemo anizocitoza in nezrele bele krvne celice (blaste). Tako krvno sliko imenujemo levkoeritroblastna krvna slika. Pri asimptomatskem rakavem bolniku nam levkoeritroblasti zbudijo sum na tuberkulozo, glivične infekcije ali zasevke raka v kosteh.

Anemija se z uspešnim zdravljenjem rakave bolezni popravi. Zdravljenje anemije zaradi zasevkov raka v kostnem mozgu je simptomatsko, običajno s transfuzijami koncentriranih eritrocitov in s humanim rekombinantnim eritropoetinom.

5. Prehrambene (nutricijske) anemije

Pri rakavih bolnikih prihaja tako zaradi bolezni same kot zaradi zdravljenja pogosto do anoreksije in pomankljive absorpcije hranilnih snovi v prebavnem traku. Ker vnos beljakovin in vitaminov ni zadosten, se matične celice kostnega mozga ne morejo deliti in dozorevati. Čiste prehrambene anemije niso pogoste. Običajno so združene z drugimi vrstami anemij. Med

nutricijskimi anemijami pri rakavih bolnikih, predvsem pri tistih, ki smo jim odstranili želodec, je najpogostejša anemija zaradi pomanjkanja folatov in vitamina B-12, redkejša pa je anemija, ki nastane zaradi pomanjkanja beljakovin. Zaloga folatov in vitamina B-12 v našem telesu zadostuje za nekaj mesecev. Če jih iz različnih vzrokov (atrofični gastritis, bolezen tankega črevesa) ne moremo nadomestiti, se razvije megaloblastna anemija zaradi pomanjkanja vitamina B-12 (perniciozna anemija) in megaloblastna anemija zaradi pomanjkanja folatov.

Ob znakih anemije bolniki tožijo zaradi pekočega jezika, parestezij v spodnjih udih, motenj vida, pozabljivosti, razdražljivosti, prebavnih motenj idr. V krvni sliki je PVE običajno višji od 110 fl, PHE je nad 32 pg, PKHE (povprečna koncentracija hemoglobina v eritrocitih) pa je v normalnem obsegu. Pri hujši anemiji je zmanjšano število levkocitov in trombocitov, v krvi pa najdemo nezrele bele krvne celice.

Megaloblastno anemijo zdravimo s parantalnimi injekcijami vitamina B-12 ali s tabletami folne kisline.

Anemije zaradi povečanega razpada eritrocitov (hemolitične anemije)

1. Avtoimuna hemolitična anemija

Avtoimune hemolitične anemije (AHA) uvrščamo med ekstrakorpuskularne hemolitične anemije, saj je vzrok hemolize zunaj eritrocitov. Povečano razpadanje eritrocitov je posledica učinka avtoprotiteles na antigene lastnih eritrocitov. Glede na temperaturo, pri kateri se avtoprotitelesa vežejo na antigene eritrocitov, razlikujemo AHA s toplimi in AHA s hladnimi avtoprotitelesi. Toplota protitelesa so največkrat iz skupine IgG; vežejo se z antigeni eritrocitov pri 37^o C. Hladna protitelesa so običajno iz skupine IgM; ta se vežejo z antigeni pri nižji temperaturi. Prisotnost avtoprotiteles dokažemo s Coombsovim testom.

Simptomatska AHA nastane zaradi okužb z virusi (mikoplazma pneumonije, mononukleoza) in pri bolnikih z rakom, predvsem pri kronični limfatični levkemiji, limfomih, Hodgkinovi bolezni, redkeje pri napredujajočih solidnih tumorjih.

Glede na stopnjo hemolize je AHA lahko blaga ali huda. Prične se postopoma ali iznenada. Znaki anemije se običajno pojavijo vzporedno z osnovno boleznijo. Bolniki so subikterični in imajo povečano vranico.

V krvni sliki ugotovimo normocitno anemijo, ki je včasih zaradi povečanega števila retikulocitov nekoliko makrocitna. V razmazu krvi najdemo nepravilno oblikovane eritrocite (sferociti). Pri kronični AHA je število belih krvnih celic zmanjšano, pri akutnih AHA pa je število nevtrofilcev lahko povečano.

Prognoza bolnikov z AHA je odvisna od poteka osnovne bolezni. Pri rakavih bolnikih je slaba, saj se tudi po popolni remisiji anemija lahko ponovi, predvsem pri bolnikih s še vedno pozitivnim Coombsovim testom.

Najboljše zdravljenje AHA je zdravljenje osnovne bolezni. Kadar to ni mogoče, prihajajo v poštev načini zdravljenja:

1. z glukokortikoidi,
2. s splenektomijo,
3. z imunoglobulini,
4. s citostatiki.

Ker avtoprotitelesa učinkujejo tudi na antigene tujih eritrocitov, dajemo transfuzije opranih eritrocitov le pri zelo hudi anemiji.

2. Mikroangiopatska hemolitična anemija

Mikroangiopatska hemolitična anemija je najbolj pogosta pri bolnikih z adenokarcinomom želodca. Nekatere tumorske snovi lahko povzročijo diseminirano intravaskularno koagulacijo (DIC), ki okvari arteriole in kapilare. Pri obtoku skozi obolele žilice se odtrgajo delci membrane eritrocitov in eritrociti (shistociti) hitreje odmrejo.

Mikroangiopatska hemolitična anemija nastane pri 4% bolnikov, zdravljenih z mitomicinom-C, zaradi neposrednega toksičnega učinka mitomicina na žilice. Anemija se zaradi okvare žilic v ledvicah pojavlja skupaj z uremijo in trombocitopenijo. Zdravljenje hemolitično-uremičnega sindroma zaradi mitomicina-C je običajno neučinkovito. Prognoza je odvisna od stopnje okvare ledvic.

Anemija je normocitna ali nekoliko makrocitna zaradi zvišanega števila retikulocitov. V krvnem razmazu najdemo številne shistocite. Zaradi povečanega razpada eritrocitov najdemo v urinu hemosiderin in hemoglobin. Pri DIK najdemo v serumu znižan nivo fibrinogena, podaljšan protrombinski in tromboplastinski čas in zvišano laktat dehidrogenazo (LDH).

Uspešno zdravljenje raka je najbolj učinkovit način zdravljenja mikroangiopatske hemolitične anemije.

3. Hemolitična anemija zaradi toksičnega učinka citostatikov
Nekateri citostatiki, npr. cisplatin, mitomicin, metotreksat in melfalan, lahko povzročijo imunsko hemolizo eritrocitov. Z vezavo citostatika na membrano eritrocita imunski sistem ne prepozna lastnih eritrocitov. Zato nastanejo protitelesa za zdravilo, ki je kot haptent vezano na eritrocitno membrano. Ko se protitelesa vežejo na haptent, nastane imunska hemoliza eritrocitov. Protitelesa so iz skupine IgG.

Hemoliza je včasih zelo huda in lahko ogroža bolnikovo življenje. Običajno je anemija normocitna. Coombsov test je pozitiven. Anemija mine, ko zdravljenje s citostatikom prekinemo oziroma ko se ves citostatik izloči iz telesa. Coombsov test postane sčasoma negativen. Zdravljenje z glukokortikoidi je učinkovito.

Literatura

1. Cozma g, ed. *Abstract on rHUEPO from the International Society of Hematology. Cancum, 1994.*
2. Bohinjec J. *Temelji klinične hematologije. Ljubljana: Dopolna delavska univerza Univerzum 1983.*
3. Petersdorf RG, Raymond DA, Braunwald E. In: *Harrison's Principles of internal medicine. 10th ed. New York: McGraw-Hill 1983: 1848-94.*
4. *Product Information: Epogen(R), epoetin alfa. Amgen, Inc, Thousand Oaks, 1989.*
5. *Product Information: Procrit(R), epoetin alpha. Ortho Biotech, Raritan, 1991.*
6. Wallerstein RO, Deisseroth AB. *Use of blood and blood products. In: DeVita VT JR, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer principles & practice of oncology. Vol 2. 4 th ed. Philadelphia: Lippincott 1993: 2262-74.*

REKOMBINANTNI HUMANI ERITROPOIETIN ZA ZDRAVLJENJE ANEMIJE RAKAVIH BOLNIKOV

Borut Štabuc, Janja Ocvirk

Eritropoetin je glikoproteinski hormon, ki ga uvrščamo med citokine. Devetdeset odstotkov humanega eritropoietina nastane v celicah, ki so nameščene v peritubularnem intersticiju ledvične skorje. Deset odstotkov ga nastane v hepatocitih, Kupfferjevih celicah v jetrih, v makrofagih in eritroidnih celicah v kostnem mozgu. Dražljaj, ki povzroči izločanje eritropoietina, je hipoksija tkiva, v katerem nastaja eritropoetin. Je rastni in transformacijski dejavnik za rdeče krvne celice. Poveča mitotsko aktivnost matičnih celic za rdeče krvne celice in njihovo transformacijo v proeritroblaste.

Najpomembnejši vzrok za zmanjšano nastajanje eritropoietina so ledvične bolezni, kronična vnetna stanja in maligne bolezni. Zaradi zmanjšane nastajanja eritropoietina je motena oziroma zmanjšana eritropoeza in nastane anemija.

Od anemij pri kroničnih boleznih je poleg anemije zaradi pomanjkanja železa najbolj pogosta anemija pri rakavih boleznih. Za nastanek anemije je najpomembnejše zmanjšano nastajanje eritrocitov v kostnem mozgu. Na to vpliva več dejavnikov:

1. motnja v sproščanju uskladiščenega železa,
2. zmanjšano nastajanje eritropoietina ali zmanjšana občutljivost matičnih celic na eritropoetin in
3. učinek citokinov na eritropoezo.

Značilnosti anemije pri kroničnih boleznih so: Povprečni volumen eritrocitov in povprečna količina hemoglobina v eritrocitih sta normalna, le redko znižana, železo v serumu in nasičenost transferina sta znižana, feritin je povišan, eritropoetin pa znižan ali normalen.

Zadnje klinične raziskave so pokazale, da s humanim rekombinantnim eritropoietinom (EPO-R) lahko uspešno zdravimo anemijo pri rakavih bolnikih. V Sloveniji poznamo dva tipa EPO-R: Eporex, ki ga izdeluje firma Cilag-Jansen, in Epomax, ki ga izdeluje firma Lek, v sodelovanju s firmo Elanex. Za sedaj sta zdravili registrirani le za zdraavljenje kronične anemije pri boleznih ledvic.

EPO-R je sestavljen iz enojne polipeptidne verige, ta pa je sestavljena iz 165 aminokislin. Čistost EPO-R je 98%. Pri subkutanem ali intravenskem dajanju EPO-R ugotovimo najvišjo koncentracijo v plazmi po 5 do 24 urah. V plazmi ga lahko ugotovimo 24 ur po intravenskem in 4 dni po subkutanem dajanju. Kje in kako se učinkovina presnavlja, ni poznano. Le male količine dane učinkovine se izločijo z žolčem in sečem. Ker še ni dokazano, da se EPO-R ne izloča z mlekom, ga doječim materam ne dajemo.

Odraslim običajno pričnemo dajati EPO-R v dozi 50 do 100 IE/kg telesne teže, trikrat tedensko. Dozo znižamo, če se hematokrit po dveh ali osmih tednih zviša za več kot 30%. Doziranje je individualno. Čeprav je rast hematokrita odvisna od doze EPO-R, po dozi, višji od 300 IE/kg telesne teže, dani trikrat tedensko, niso ugotovili povišanja hematokrita. Maksimalna doza ni določena. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo v dozi, višji od 1500 IE/kg telesne teže, trikrat tedensko, niso opazili neposrednih stranskih učinkov.

V mnogih kliničnih raziskavah so ugotovili, da z EPO-R učinkovito zdravimo anemije, nastale pri kroničnih ledvičnih okvarah in med dializnim zdravljenjem. tako zdravljenim bolnikom se zaradi izboljšanja hematokrita oz. anemije izboljšajo kakovost življenja, aerobna zmogljivost, tek in spolne funkcije, lažje prenašajo mraz, poveča se rast nohtov in las.

Pred kratkim so ugotovili, da imajo bolniki pred odvzemom krvi za avtotransfuzijo statistično značilno višji nivo hemoglobina, če so pred tem vsaj en teden dobivali EPO-R. Opisani so primeri učinkovitega zdravljenja porfirije kutane tarde. Pri 200 nedonošenčkih so v dvojno slepi raziskavi ugotovili, da EPO-R zviša število retikulocitov in hematokrit in zmanjša potrebo po transfuzijah.

Zaradi uspešnih načinov zdravljenja ob uporabi novih zdravil se življenjska doba rakavih bolnikov daljša. Anemija je pri rakavih bolnikih vse pogostejša. Nastane zaradi bolezni ame ali zaradi zdravljenja. Znano je, da lahko mnoge protitumorske učinkovine (cisplatin) zmanjšajo nastajanje endogenega eritropoetina.

S transfuzijo koncentriranih eritrocitov lahko anemijo najhitreje popravimo in s tem izboljšamo kakovost življenja bolnikov. Zaradi možnih stranskih učinkov transfuzij dajemo le-te samo hospitaliziranim bolnikom. Kakovost bolnikovega življenja se zaradi pogostih hospitalizacij poslabša. Vpliva transfuzije na raka še ne poznamo. Poročajo, da so pri rakavih bolnikih preživetje, število lokalnih recidivov in število infekcij višji pri tistih bolnikih, ki so med operacijo ali po njej prejeli transfuzijo, kot pa pri bolnikih, ki so dobili avtotransfuzijo ali transfuzije niso prejeli.

Zaradi pogosto znižanega endogenega eritropoetina pri rakavih bolnikih, bodisi zaradi maligne bolezni, ali zaradi stranskih učinkov specifičnega zdravljenja, je EPO-R izdelano zdravilo za zdravljenje anemije pri kroničnih boleznih.

Bolniki si ga lahko dajejo sami, saj je subkutani način najboljši način dajanja. Dajemo ga v dozi 100 do 150 IE/kg telesne teže, 3-krat tedensko. Če v 14 dneh ne opazimo izboljšanja anemije, se doza poveša na 300 IE/kg telesne teže. Dajanje višjih doz ni smiselno. Zdravljenje traja do izboljšanja hematokrita

oz. anemije. Pri 3000 rakavih bolnikih s tumorji glave in vratu, rakom pljuč, požiralnika, želodca, črevesja, jajčnikov ali dojke, s plazmocitomom, limfomi ali Hodgkinovo boleznijo se je po dajanju EPO-R hematokrit hormiliziral pri več kot 50% bolnikov. EPO-R je neučinkovit pri zdravljenju anemije, ki nastane zaradi pomanjkanja železa, anemije ob vnetnih procesih, zaradi talasemije, mielodisplastičnega sindroma, hemolize, ter pomanjkanje folne kisline in vitamina B-12.

EPO-R ne smemo dajati bolnikom z hudo neurejeno arterijsko hipertenzijo in bolnikom, pri katerih vemo, da so preobčutljivi na albumine in na druge biološke učinkovine sesalcev. Ne dajemo ga bolnikom s hudimi in hitro nastalimi anemijami. Če pri bolnikih ugotovimo hiter porast hematokrita s posledičnim zvišanjem krvnega pritiska je potrebno dozo zdravila znižati. Pri bolnikih, ki so na dializi, moramo prvih devetdeset dni zdravljenja z eritropoietinom računati na nevarnost epileptičnih napadov oziroma krčev. Zato tem bolnikom odsvetujemo vožnjo z avtomobilom in druga nevarna opravila. Bolnikom na dializi moramo dajati večje odmerke antikoagulantov, npr. Heparina, da preprečimo po eritropoietinu bolj pogoste tromboze v arterijsko-venski fistuli in v umetni ledvici. Včasih se pojavi kratkotrajen srbež kože, hujše alergične in anafilaktične reakcije po EPO-R pa niso opisane.

Leta 1992 in 1993 smo v Onkološkem inštitutu v Ljubljani v multicentrični, prospektivni klinični raziskavi faze II dajali EPO-R 21 rakavim bolnikom z anemijo pri kroničnih boleznih. V skupini je bilo 12 žensk in 9 moških; srednja starost je bila 51 let. 9 bolnikov je imelo napredovali melanom, 3 bolnice rak jajčnikov, 3 rak dojke, 4 rak želodca in 2 rak širokega črevesa. Pri nobenem bolniku ni bila vzrok anemije akutna krvavitev iz prebavil, pa tudi ne pomanjkanje železa ali folatov. Vsem smo pred začetkom zdravljenja odvzeli serum za kompletno krvno sliko, feritin, železo, TIBC in eritropoietin. Pri vseh je bil hemoglobin nižji od 105 g/L, serumsko železo in TIBC sta bila

znižana, feritin pa povišan. Vsi so bili zdravljeni po načelih polikemoterapije s cisplatinom. EPO-R smo dajali v dozi 100 IE/kg telesne teže, subkutano, trikrat tedensko. Zdravljenje smo pričeli v bolnišnici, doma so ga nadaljevali bolniki sami. Zdravljenje je pri 14 bolnikih trajalo 4 mesece, pri 4 bolnikih 3 mesece in pri 3 bolnikih 1 meseca. Stranskih učinkov nismo opazili pri nobenem bolniku. Pri vseh bolnikih smo po enem mesecu dajanja ugotovili izboljšanje hematokrita in anemije. Po enem mesecu zdravljenja je bila srednja vrednost hemoglobina 124 g/L, ob začetku zdravljenja pa 97g/L). Pri 17 bolnikih smo med zdravljenjem odvzeli kri za določitev serumskega nivoja eritropoietina. Žal še nimamo končnih rezultatov.

ZAKLJUČEK

Zaradi vse bolj učinkovitega specifičnega onkološkega zdravljenja, bolj agresivnih kemoterapevtskih shem in daljših preživetij je anemija pri rakavih bolnikih vse bolj pogosta. Anemija zmanjšuje kakovost življenja rakavih bolnikov in pogosto predstavlja oviro za specifično onkološko zdravljenje. EPO-R je učinkovito in varno zdravilo za zdravljenje anemije pri kroničnih boleznih, nastalih zaradi maligne bolezni ali specifičnega zdravljenja; zmanjša anemijo in posredno izboljša kakovost življenja bolnikov. Bolniki si ga lahko dajejo sami. Lahko ga dajemo ob specifičnem onkološkem zdravljenju. Ker je EPO-R varno zdravilo in ker zmanjša potrebo po dajanju transfuzij, ga, glede na zadnje rezultate kliničnih raziskav, danes vse češče predpisujemo rakavim bolnikom z anemijo, ki spremlja kronične bolezni.

Literatura

1. Anon: *Erythropoietin*. *Lancet* 1987; 1: 781-2.
 2. Anon *Corection of anemia by r-Hu Epo*. *Monograph of 15 th International Cancer Congres, Hamburg, 1990*.
 3. Cozma G, ed. *Abstracts on rHUEPO from the International Society of Hematology*. Cancum, 1994.
 4. *Product Information. Epogen(R), epoetin alfa*. Amgen, Inc, Thousand Oaks, 1989.
 5. *Product Information: Procrit(R), epoetin alpha*. Ortho Biotech, raritan,, 1991.
 5. Quinn-Cefaro R, Lundin AP, Delano BG et al. *Subjective benefits of recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients*. *Dialysis Transplantation* 1989.
 6. Quinn P, Acchiardo S, Cockrell S et al. *Response to erythropoietin (EPO) in patients (Pts) on conventional and high flux dialysis (HF) (abstract)*. *The American Society of Nephrology, 21st Annual Meeting, San Antonio, 1988*.
 7. Raine AEG. *Hypertension, blood viscosity, and cardiovascular morbidity in renal failure: implications of erythropoietin therapy*. *Lancet* 1988; 1: 97-100.
 8. Rosenlof K, Gronhagen-Riska C, Sovijarvi A et al. *Beneficial effects of erythropoietin on haematological parameters, aerobic capacity, and body fluid composition in patient on haemodialysis*. *J Intern Med* 1989.
 9. Štabuc B. *Rekombinantni humani eritropoetin (Eprex) za zdravljenje kronične anemije rakavih bolnikov*. Ljubljana: Onkološki inštitut. 1994.
 10. Zanjani ED, Ascensao JL: *Erythropoietin*. *Transfusion* 1989; 29: 46-57.
 11. Walker RH. *Transfusion risks*. *Am J Clin Pathol* 1987; 88: 374-8.
 12. Watson AJ. *Adverse effects of therapy for the correction of anemia in hemodialysis patients*. *Semin Nephrol* 1989; 9: 30-4.
-

ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIKA, KI PREJEMA NOVA ZDRAVILA

Brigita SKELA-SAVIČ

UVOD

Danes se v sistemskem zdravljenju rakavih bolezni uporabljajo različne kemične snovi. V prvi vrsti so to zdravila, imenovana citostatiki, poleg njih pa so še hormoni in snovi, ki delujejo na bolnikov imunski sistem in jih imenujemo modifikatorji biološkega odziva ali, kakor jih drugače imenujemo, rastni dejavniki.

Citostatiki delujejo na hitro rastoče rakave celice, prav tako pa okvarjajo tudi zdrave celice v organizmu, zlasti tiste, ki se hitro dele. Najbolj so prizadete hitro se deleče oblike celic kostnega mozga. To je osnova za razumevanje številnih toksičnih pojavov, ki jih povzročajo ta zdravila.

Sistemsko zdravljenje je pri nekaterih vrstah raka za bolnika zelo naporno in nasilno, vendar je to edini način, ki obeta, da bomo bolezen uspeli zazdraviti. Skladno s tem so zaradi velikih doz kemoterapevtikov tudi stranski učinki zelo izraziti, zlasti aplazija kostnega mozga z vsemi njenimi posledicami:

- nevtropenijo,
- trombocitopenijo,
- anemijo in
- znižano odpornostjo proti okužbam.

Novost v sistemskem zdravljenju rakavih bolezni je uporaba modifikatorjev biološkega odziva ali, skrajšano, imunomodulatorjev, ki spodbujajo imunske sposobnosti organizma in s tem zmanjšujejo stranske učinke kemoterapije, zlasti tiste, do katerih prihaja zaradi aplazije kostnega mozga.

Naslov avtorice: Brigita Skela-Savič, višja medicinska sestra, Onkološki inštitut Ljubljana

Zdravljenje z modifikatorji biološkega odziva postaja ob kirurškem in obsevalnem zdravljenju ter zdravljenju s citostatiki in hormoni, pomemben način zdravljenja raka. Rastni dejavniki aktivirajo bolnikov imunski sistem in s tem posredno pomagajo pri uničevanju tumorskih celic.

V Onkološkem inštitut v Ljubljani uporabljamo naslednje modifikatorje biološkega odziva:

1. Neupogen,
2. interferone,
3. Eritropoetin,
4. Leukomax in
5. interlevkine.

Modifikatorje biološkega odziva ali rastni dejavniki so majhne beljakovinske molekule, ki nenehno nastajajo v mnogih celicah in vplivajo na delovanje in razmnoževanje krvnih celic. Tako nenehno uravnavajo število krvnih celic v krvnem obtoku. Rastne dejavnike uvrščamo med citokine, to so snovi, ki prenašajo sporočila od celice do celice. Skupina rastnih dejavnikov je velika in raznolika. Razvrščamo jih glede na mesto nastanka in po tem, na katere matične celice kostnega mozga in krvne celice delujejo.

Groba razdelitev citokinov:

CITOKINI

skupina A

spodbujajo delitev matičnih celic v kostnem mozgu (Neupogen, Leukomax)

skupina B

uravnavajo diferenciacijo in zorenje krvnih celic (interferoni, interlevkini)

Rastne dejavnike iz skupine A uporabljamo za preprečevanje in zdravljenje stranskih učinkov citostatikov na krvne celice. Rastne dejavnike iz skupine B uporabljamo pri zdravljenju nekaterih vrst raka, saj zaradi posrednega in neposrednega delovanja na limfocite povečajo bolnikove naravne obrambne sposobnosti. S pomočjo genskega inženiringa lahko nekatere farmacevtske tovarne izdelujejo rastne dejavnike, primerne za uporabo pri človeku. Te že nekaj časa uporabljamo za zdravljenje onkoloških bolnikov. Tako so rastni dejavniki postali sestavni del sistemskega zdravljenja nekaterih rakavih bolezni.

Sistemsko zdravljenje rakavih bolezni postaja vedno bolj obsežno in zahtevno. Za izvajanje tega zdravljenja je potreben strokovno usposobljen tim zdravnikov in medicinskih sester ter morajo biti dani ustrezni pogoji za delo.

ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIKA, KI PREJEMA RASTNE DEJAVNIKE

Hospitaliziranemu bolniku daje predpisani rastni dejavnik medicinska sestra. Ta mora vedeti,

- kakšne vrste zdravilo je to,
- kako se ga daje,
- kateri so možni stranski učinki zdravila,
- kako mora ravnati pri pojavu stranskih učinkov,
- kakšno specifično zdravstveno nego potrebuje bolnik, ki dobiva to zdravilo,
- kakšne psihične in fizične spremembe lahko povzroči zdravilo pri bolniku med zdravljenjem.

Na osnovi tega znanja bo medicinska sestra to aplikacijo rastnega dejavnika izvedla zares strokovno. Ob pripravljanju načrta zdravstvene nege za posameznega bolnika, ki naj bi zajel osnove aktualnih, potencialnih in prikritih problemov zdravstvene nege, pa naj nujno upošteva in vnese v program tudi ta poseg.

NEUPOGEN

(G-CSF = Granulocyte colony stimulating factor)

Nastanek nevtropenije pri onkoloških bolnikih povzroča največkrat kemično zdravljenje rakave bolezni, to je zdravljenje s srednje visokimi in visokimi dozami citostatikov.

Febrilna nevtropenija se na zunaj kaže kot stanje stalnih življenjskih ogrožajočih okužb, s povišano telesno temperaturo, občutkom splošne slabosti, vnetjem ustne sluznice v različnih stadijih in driskami, zaradi česar je močno ogrožena kakovost bolnikovega življenja.

V končni fazi nevtropenija onemogoča nadaljnje zdravljenje rakave bolezni po načrtani shemi zdravljenja, zahteva večjo intenzivnost dela negovalnega tima in povečuje stroške zdravljenja zaradi potrebe po antibiotičnih zdravilih in zaradi podaljšanega bivanja v bolnišnici.

Kako posamezni citostatiki vplivajo na nastanek nevtropenije:

STOPNJA NEVTROPENIJE	CITOSTATIK
je ni	L-asparaginaza Bleomicin
mila	Vincristine MTX Cytosine arabinoside (bolus)
zmerna	Cisplatin Procarbazine Dacarbazine VP - 16 VM - 26 Vindesine

	MTX
	5 - FU
	Carboplatin
izrazita	Vinblastine
	Nitrosoureas
	Ifosfamide
	Cyclophosphamide
	Cytosine arabinoside (inf.)
	Doxorubicin
	Epirubicin
	Mitoxantrone

(po Gurney H., 1989)

Pred nekaj leti odkriti rekombinantni humani rastni faktorji omogočajo, da omilimo pojav nevtropenije, ki je nastala zaradi zdravljenja s citostatiki; omogočajo pa tudi varno zdravljenje po začrtanih shemah.

V Onkološkem inštitutu najpogosteje uporabljamo rastni faktor Neupogen ali G-CSF.

NEUPOGEN je glikoprotein, ki uravnava produkcijo, zorenje in funkcijo neutrofilcev v kostnem mozgu.

Neupogen je sterilna, čista, brezbarvna tekočina, pakirana v prozornih sterilnih stekleničkah:

po 1 ml = 30 milijonov I.E.,

po 1 ml = 48 milijonov I.E.

Dajemo ga podkožno (subkutano) ali v žilo (intravensko).

Način in čas uporabe

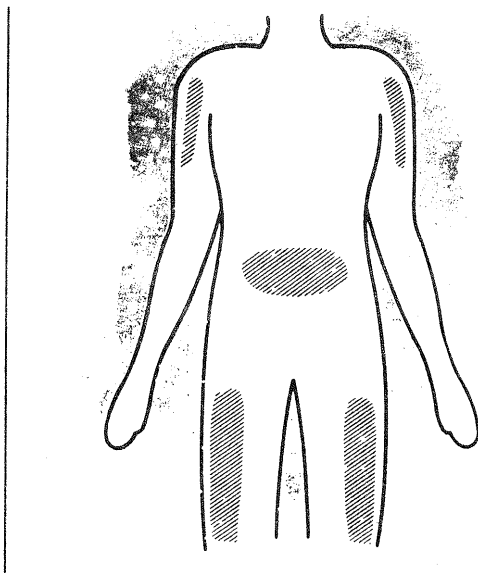
V onkološkem inštitutu dajemo Neupogen samo podkožno. Dovajanje zdravila v žilo je indicirano pri bolnikih, ki imajo trombocitopenijo (tr. pod 20) in pri bolnikih po alogeni ali avtologni transplantaciji kostnega mozga ter po transplantaciji perifernih matičnih celic.

Pomembno je vedeti, da lahko bolniku dajemo Neupogen šele 24 ur po končani kemoterapiji.

Neupogen dajemo vedno samo 1 x/dan in to ob približno isti uri. Bolnik naj ga dobiva vse do takrat, ko absolutno število levkocitov doseže 50×10^9 /L. O tem odloča zdravnik. Pri bolniku, ki prejema Neupogen, moramo krvno sliko (KKS, DKS) pogosteje preverjati.

Pri pripravi zdravila in pri aplikaciji le-tega uporabljamo vselej aseptično metodo dela. Mesta, primerna za subkutano aplikacijo zdravila, so prikazana na sliki 1.

Slika 1.



Ob subkutani aplikaciji zdravila bolniki največkrat čutijo bolečino na mestu vboda. Zato je pomembno, da zdravilo vbrizgavamo počasi, ker je potem bolečina manjša. Mesto vboda sterilno pokrijemo.

Pri intravenski aplikaciji Neupogen razredčimo z 20-50 ml 5% glukoze. Infuzija teče 30 minut, pripravljamo pa jo vedno sproti.

NEUPOGENA NIKOLI NE REDČIMO Z 0,9% NACL.

Ko bolnik dobi Neupogen prvič, moramo računati z možnostjo nastanka alergične reakcije. Zato dobi bolnik Neupogen prvič vedno v bolnišnici in nikoli doma. Takšnega bolnika opazujemo in skupaj z zdravnikom nadziramo pri njem vitalne znake (RR, pulz, telesna temperatura).

Stranski učinki Neupogena

Neupogen ima malo stranskih učinkov in ga večina bolnikov dobro prenaša. Možni stranski učinki so:

1. Lažje bolečine v kosteh, najbolj pogosto v tistih, kjer se proizvajajo kostni mozeg;
2. bolečine v mišicah, ki jih obvladujemo z običajnimi analgetiki;
3. bolečina na mestu vboda pri aplikaciji zdravila.

Redki stranski učinki so še:

1. povišana telesna temperatura,
2. padec krvnega pritiska
3. zastoj telesnih tekočin, s porastom telesne teže,
4. huda alergična reakcija.

Glede na to, ali Neupogen dajemo podkožno ali v žilo, ni razlik v pojavljanju stranskih učinkov.

Posebna opozorila

Neupogen hranimo v hladilniku na +2 do +8 stopinj C. Nikoli ga ne smemo zamrzniti.

Vsako ampulo Neupogena uporabimo samo za enega bolnika. Rok trajanja Neupogena je 24 mesecev od datuma proizvodnje, ki je označen na steklenički. Po tem roku ga ne smemo več uporabljati.

Ampule morajo biti vedno spravljene v originalni kartonasti škatlici, ker je na zunanji strani škatlice pokazatelj, ki pokaže, če so bile ampule pravilno shranjene.

V povezavi z drugimi citokini Neupogen ne ustvarja toksičnih reakcij.

Dajanje Neupogena na bolnikovem domu

Bolnik, ki prejema Neupogen preventivno, ob hkratnem intenzivnem zdravljenju s kemoterapevtiki, in ki je v dobrem splošnem stanju in brez povišane telesne temperature, lahko prejema Neupogen na domu. V tem primeru je zelo pomembno zdravstveno vzgojno delo medicinske sestre tako pri bolniku kot pri njegovi družini.

Bolnik mora vedeti:

- kakšno zdravilo dobiva,
- zakaj ga bo dobival,
- kako ga bo dobival,
- koliko časa ga bo dobival,
- kdo mu ga bo dajal,
- kakšni so stranski učinki zdravila idr.

Pri nas dajejo Neupogen bolnikom, ki se zdravijo doma, patronažna medicinska sestra, njihov osebni zdravnik ali dežurni zdravnik, včasih tudi sorodniki, ki imajo ustrezno izobrazbo (zdravnik, medicinska sestra). Bolnikom odsvetujemo, da bi

hodili po injekcije Neupogena v svoj zdravstveni dom, ker je za bolnike v nevtropeniji nevarno, če se zadržujejo med bolanimi ljudmi in v zaprtih prostorih, saj je njihova odpornost proti okužbam močno zmanjšana.

Patronažno službo obvestimo z "obvestilom službi zdravstvene nege". Na ta list zapišemo natančna navodila o načinu prejemanja zdravila, poleg tega pa službo opozorimo tudi na vse ostale bolnikove potrebe po zdravstveni negi.

Zaključek

Študije v svetu so pokazale, da zdravljenje z Neupogenom bistveno vpliva na potek zdravljenja rakavih bolezni. Poglejmo si nekatere ugodne rezultate:

- Zniža se število dni bolnikovega bivanja v bolnišnici,
- poraba antibiotikov,
- incidenca in jakost nevtropenij,
- incidenca febrilnih nevtropenij,
- število dni bivanja v zaščitni izolaciji,
- jakost vnetja sluznic,
- potreba po popolni parenteralni prehrani,
- smrtnost bolnikov na račun okužb,
- intenzivnost dela tima zdravstvene nege.

Bolniki vidijo v Neupogenu pogosto rešilno bilko za svoje zdravljenje, kar ugodno vpliva na njihovo psihično stanje. Ena od ugodnosti je tudi ta, da se po Neupogenu bolniku hitro dvigne število nevtrofilcev v periferni krvi, to pa vpliva na zmanjšanje pojavljanja vnetja ustne sluznice, ki je eden najbolj neprijetnih stranskih učinkov visokodozne kemoterapije, saj otežuje bolnikovo prehranjevanje in znižuje kakovost njegovega življenja.

INTERFERON

Intron A je interferon, s katerim zdravimo nekatere vrste raka. Lahko ga uporabljamo samostojno, ali pa skupaj s citostatiki. Interferon povečuje učinek citostatikov, zviša bolnikovo imunsko odpornost in spodbudi aktivnost imunskih celic, ki posredno in neposredno uničujejo rakaste celice.

Interferon se uporablja tudi pri zdravljenju okužb s hepatitisom B in C.

Biološki učinki Introna A so:

- antivirusni,
- antiproliferativni,
- citotoksični,
- imunomodulatorni.

Z Intronom A zdravimo dlakastocelično levkemijo, Kaposijev sarkom, kondilome, multipli mielome, nekatere limfome idr.

Intron A je pakiran v obliki belega prahu v ampulah po
3 milijone IE
5 milijonov IE
10 milijonov IE.

Zdravilo predpiše zdravnik, prav tako način in čas dajanja ter velikost doze. Intron A lahko apliciramo v podkožje, v mišičje ali v žilo.

Način in čas dajanja zdravila

V Onkološkem inštitutu v Ljubljani največkrat dajemo Intron A v podkožje, in to 3x/teden, skozi približno dva meseca.

Ampula vsebuje prah, ki ga razredčimo z 1 ml sterilne redestilirane vode. Tako pri pripravi zdravila kot pri njegovi

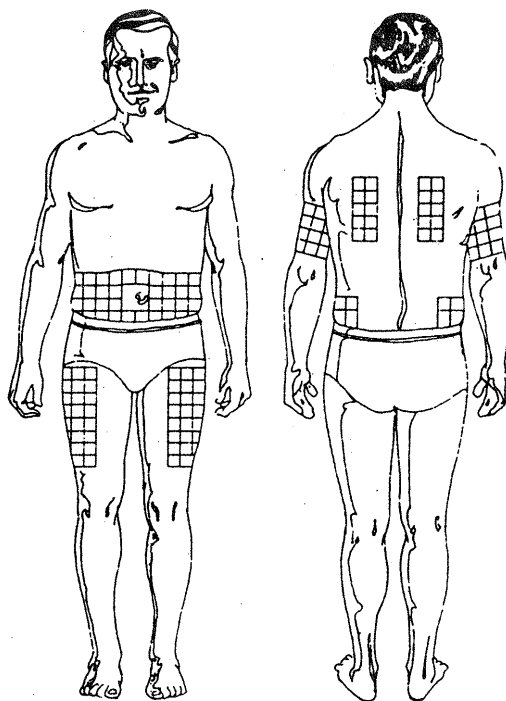
aplikaciji se držimo aseptične tehnike dela. V stekleničko vbrizgamo 1 ml sterilne redestilirane vode ter nežno potresemo, da se ves prah raztopi. Nato aspiriramo predpisano količino zdravila iz ampule.

Ko smo zdravilo razredčili, je raztopina v steklenički stabilna 24 ur. Razredčeno zdravilo je prozorno in rahlo rumene barve. Hranimo ga v hladilniku.

Predno bolniku zdravilo vbrizgamo, mu damo premedikacijsko terapijo, ki jo predpiše zdravnik. Največkrat je to paracetamol, ki se je izkazal za zelo uspešnega tudi pri preprečevanju gripoznega sindroma.

Mesta, kjer je mogoče dati zdravilo podkožno, so prikazana na sliki 2.

Slika 2



V primeru dovajanja zdravila v žilo Intron A pripravimo tik pred aplikacijo. Zdravilo v ampuli razredčimo z 1 ml sterilne redestilirane vode, aspiriramo predpisano količino in jo injiciramo v 50 ml sterilne 0,9% NaCl. Infuzija teče 30 minut. V tem času ne smemo dati bolniku v žilo nobenega drugega zdravila.

Stranski učinki Introna A so odvisni od njegove količine.

1. Vročina in utrujenost, ki sta reverzibilna 72 ur po koncu terapije.
2. Anoreksija, driska, slabost, mišični revmatizem, glavoboli, trombocitopenija in granulocitopenija.

Manj pogosti stranski učinki so: zvišan ali znižan pritisk, bruhanje, zmedenost, srbež, neusklajenost gibov idr.

Redki stranski učinki so: koprivnica, naglo utripanje srca, vnetje ustne sluznice, dehidracija, motnje v koagulaciji idr.

Posebna opozorila

Intron A hranimo v hladilniku pri +2 do +8 stopinjah C.

Resnih alergičnih reakcij še niso opazili, če pa bi do njih prišlo, je treba takoj prekiniti z dovajanje zdravila.

Bolnik, ki prejema Intron A, mora dobiti dovolj tekočine. To moramo upoštevati tudi pri načrtovanju zdravstvene nege.

Bolnike, ki imajo v anamnezi miokardni infarkt ali druge kardiovaskularne težave in prejemajo Intron A, morata tako medicinska sestra, ki zdravilo aplicira, kot tudi zdravnik, ki ga predpiše, skrbno nadzorovati.

Dajanje Introna A na bolnikovem domu

Intron A si lahko bolniki dajejo sami, ko se naučijo aseptične tehnike priprave zdravila in tehnike vbrižgavanja. Ko se odločamo o tem, ali si bo bolnik lahko dajal zdravilo sam, moramo presoditi,

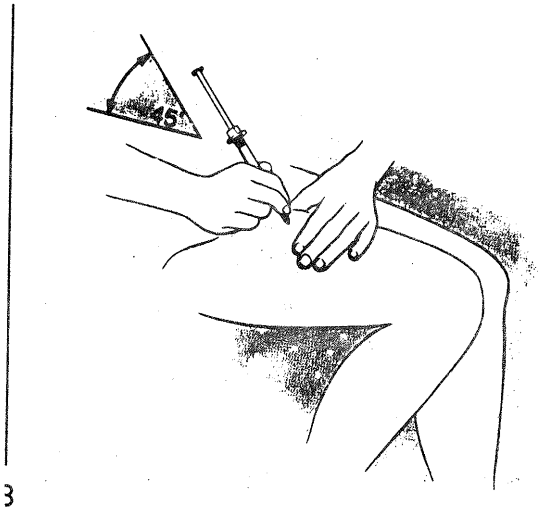
1. kateri je motivacijski faktor pri bolniku,
2. koliko je sposoben, da bo pravočasno zaznal nepravilnosti (rdečino na mestu vboda, lokalno okužbo) in stranske učinke zdravila,
3. kakšne mehanične in motorične sposobnosti ima bolnik za pripravo zdravila,
4. kakšna je bolnikova čustvena stabilnost,
5. kakšne pogoje za življenje ima bolnik doma,
6. kako daleč je oddaljen zdravstveni dom, kjer bi bolnik lahko v primeru komplikacij poiskal pomoč.

Če se skupaj z bolnikom odločimo, da si bo sam dajal Intron A na domu, obvestimo o tem pristojno patronažno službo, zato da patronažna medicinska sestra bolnika občasno obišče in mu pomaga reševati morebitne probleme.

Bolnik mora vedeti:

- katero zdravilo si bo dajal,
- zakaj si ga bo dajal,
- kako si ga bo dajal,
- koliko časa,
- kje bo dobil zdravila in vse ostalo, kar je potrebno za aplikacijo le-tega,
- kateri so stranski učinki zdravila.

Slika 3.



NAČRT ZDRAVSTVENE NEGE ZA BOLNIKA, KI DOBIVA RASTNE DEJAVNIKE

Primeri:

1. Ukrepi medicinske sestre za zagotovitev bolnikove varnosti

Cilji zdravstvene nege:

- da pri bolniku ne bo prišlo do okužbe ob vbodnem mestu,
- da bo imel bolnik ustrezno zdravstveno oskrbo, če bo prišlo do stranskih učinkov zaradi dane terapije,
- da bo medicinska sestra izvajala nadzor nad bolnikom, ko bo prejemal zdravilo, če bo to potrebno,
- da bo bolnik poučen o stranskih učinkih terapije.

Načrt zdravstvene nege:

- A Uporabljamo aseptično tehniko pri pripravi zdravila in pri njegovi aplikaciji
- B Upoštevamo pravilo 5 P.
- C Zagotovimo usposobljenost reanimacijskega vozička in osebja v timu zdravstvene nege v primeru alergičnih reakcij po prejemu zdravilu.
- D Bolniku damo premedikacijsko terapijo, ki jo predpiše zdravnik.
- E Bolnika poučimo o stranskih učinkih zdravila in o njihovih znamenjih.
- F Bolnika skrbno opazujemo.

2. Ukrepi medicinske sestre za pravočasno prepoznavanje stranskih učinkov rastnih dejavnikov

Cilj:

- Bolnik bo obravnavan strokovno, če bo prišlo do stranskih učinkov.

Načrt zdravstvene nege:

- A Merjenje vitalnih znakov (RR, pulz, temperatura) v časovnih intervalih, ki jih določi zdravnik, ali pa tudi pogosteje, če je to potrebno.
- B Dnevno opazovanje bolnika:
 - pretirana, prekomerna utrujenost,
 - izrazite bolečine v mišicah in kosteh,
 - izguba teže ali pridobitev na teži,
 - psihično stanje,
 - kardiovaskularni simptomi,
 - neravnovesje v bilanci tekočin,
 - spremembe na mestu vboda.
- C Zaznavanje kritičnih sprememb v laboratorijskih izvidih, ki jih naroči zdravnik.

3. Ukrepi medicinske sestre za zagotovitev bolnikovega boljšega počutja, kadar se pojavijo stranski učinki

Primer: gripozni sindrom pri Interferonu

Cilji zdravstvene nege:

- čim bolj omiliti stranski učinek zdravila,
- pomiriti psihično vznemirjenega bolnika.

Načrt zdravstvene nege:

- A Bolniku razložimo, da se stranski učinki po dajanju teh zdravil običajno pojavljajo.
- B Preverimo vitalne znake (RR, pulz, temperatura).
- C Bolniku dajemo ponovno antipiretična sredstva, vendar po predhodnem dogovoru z zdravnikom.
- D Bolniku ponudimo tekočino in ga spodbujamo k pitju.
- E Ob mrzlici ga dodatno pokrijemo, ob potenju pa zagotovimo sveže perilo.
- F Poskrbimo za mir v bolniški sobi in bolnika še skrbneje opazujemo.

4. Prizadevanje medicinske sestre za zmanjšanje pojavljanja stranskih učinkov, potem ko je bolnik odpuščen v domačo oskrbo.

Primer: Bolnik si bo sam dajal Intron A.

Cilji zdravstvene nege:

- Bolnik si bo samostojno dajal Intron A.
- Bolnika in njegovo družino podučimo, kako naj doma živi in v katerih primerih mora poiskati zdravniško oz. sestrsko pomoč.

Načrt zdravstvene nege:

- A Po predhodnem pogovoru in razmisleku bolnika naučimo aseptične priprave zdravila in razkužitve vbodnega mesta.

- B Bolniku damo seznam komplikacij, ki se pri zdravljenju z Intronom A lahko pojavijo takoj ali kasneje.
- C Bolnika poučimo, naj dnevno preverja:
- RR, telesno temperaturo in težo,
 - količino popite in izločene tekočine,
 - prekomerno utrujenost,
 - izgubo teka, bruhanje,
 - spremembe v počutju idr.
- D Z družinskimi člani se pogovorimo o možnosti nastanka stranskih učinkov, zlasti o možnosti sprememb v bolnikovem vedenju.

Literatura

1. Bostič-Pavlovič J, Koblar O. Zdravstvena nega bolnikov, ki prejemajo sistemsko terapijo. In: Velepič M, Bostič-Pavlovič J, eds. Zbornik predavanj za višje medicinske sestre. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995: 149-65.
2. Brophy L, Rieger PT. Implications of biological response modifier therapy for nursing. In: Clark JC, McGee RF, eds. Core curriculum for oncology nursing. Philadelphia: Saunders WB, 1992: 346-58.
3. Cerar O: Sistemsko zdravljenje rakavih bolnikov. In: Velepič M, Bostič-Pavlovič J, eds. Zbornik predavanj za višje medicinske sestre. Ljubljana: Onkološki inštitut, 1995: 143-8.
4. Neupogen nurses guide. Basle: Roche.
5. Roferon-A: interferon alfa-2a. Basle: Hoffmann-La Roche.
6. Štabuc B. Rekombinantni humani eritropoietin (EPREX) za zdravljenje kronične anemije rakavih bolnikov. Ekspertno mnenje. Ljubljana: Onkološki inštitut 1994.
7. Štabuc B. Nova zdravila z rastnimi dejavniki za vzpodbujanje rasti rakavih celic. Okno 1995; 9: 31-3.

8. Tenebaum L. *Principles of preparation, administration, and disposal of antineoplastic agents*. In: Clark JC, McGee RF, eds. *Core curriculum for oncology nursing*. Philadelphia: Saunders WB, 1992: 341-5.
9. *The use of intron A in oncology*. Lucerne: Essex Chemie AG.
10. Thomas HC, Cavali F, eds. *Interferons today and tomorrow*. London: Mediscript.
11. traynor B. *Consequences of febrile neutropenia - the nursing perspective*. *Clinician* 1992; 10: 18-25.

POMEMBNOST OPIATNIH ANALGETIKOV PRI ZDRAVLJENJU KRONIČNE BOLEČINE

Drago AŽMAN

Ne samo rakave bolezni, tudi revmatično bolezen, poškodbe živcev ali živčnih pletežev in druge bolezni pogosto spremlja bolj ali manj stalna bolečina različne jakosti. Če je zelo ostra, bolnika hudo moti. Ovira ga pri počitku, spanju, vske danjih opravilih, pa tudi pri opravljanju poklica.

O nastanku in vrstah bolečine ter o mehanizmih dojetanja bolečine imamo v današnjem času dokaj jasne razlage. Z razumevanjem mehanizma nastanka bolečine pa bolečino lahko tudi že uspešno zdravimo.

Za zdravljenje bolečine imamo na voljo različne metode in sredstva, ki vsako po svoje prispevajo k zmanjšanju bolečine, posebej še kronične.

Ker bolečina tako čutno kot čustveno obvladuje bolnika, prizadetega zaradi okvare določenih tkiv ali organskih sistemov, ne smemo pri presoji jakosti bolečine pozabiti na čustveno komponento bolnikove bolečine, posebej še pri bolniku z rakom, ki ga pogosto spremljajo tesnoba, strah in zaskrbljenost zaradi njegove bolezni. Vsi ti dejavniki bolnikovo počutje lahko zelo poslabšajo. Zaradi tega moramo biti pri zdravljenju bolečine na to pozorni, z odkritim pogovorom prisluhniti bolniku in najti zanj razumevajočo besedo. Težave te vrste pogosto olajša bolnikovo sodelovanje v skupini enako prizadetih, razne fizikalne metode zdravljenja in podobno.

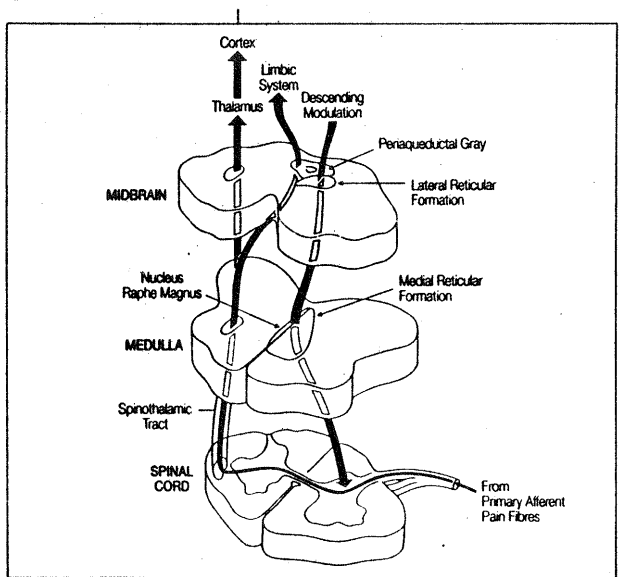
Kronična bolečina, posebno še pri bolniku z rakom sama po sebi običajno ne popušča, zlasti še, če bolezen napreduje. Bolnik potrebuje medikamentozno zdravljenje z analgetičnimi

Naslov avtorja: prim. Drago Ažman, dr. med., Onkološki inštitut Ljubljana

zdravili. Po farmakoloških lastnostih delimo ta zdravila na periferne in centralne analgetike. Centralni analgetiki so najmočnejša protibolečinska zdravila, s katerimi zdravimo srednje močno in hudo bolečino. Za zmerno bolečino pa uporabljamo periferne analgetike.

Če hočemo razumeti delovanje centralnih analgetikov, si najprej oglejmo, po kakšnih mehanizmih bolnik dojema bolečino. Okvara tkiva zaradi vnetja, tumorja ali česa drugega sprošča v tkivu algogene substance, ki vzdražijo čutne živčne končiče - nociceptorje. Ti prevajajo dražljaj po senzoričnem živčevju v zadešnji rog hrbtenjače, kjer se dražljaj po dokaj kompliciranem mehanizmu v internevronalni sinapsi prevaja po naslednjem nevronu preko spinothalamične, spinoretikularne in drugih prog v višje možganske centre in do skorje, kjer se izrazi kot bolečina. Govorimo o nociceptivni bolečini, ki je lahko somatična ali pa visceralna, odvisno od organov, ki so prizadeti.

Slika 1.



Bolečinski dražljaj sproži zaščitne mehanizme; v centralnem živčevju se začnejo izločati endogeni opiatni, ki se vežejo na opiatne receptorje in s tem sprožijo mehanizem zmanjšanja bolečine. Sproži pa se tudi še drug, tako imenovan descendenti inhibitorni mehanizem, ki v obratni smeri dovajanja bolečinskih dražljajev v centralno živčevje, preko morfinskega in monoaminskega nitja vpliva zaviralno na internevrionalno sinapso in tako zavira dotok bolečinskih dražljajev do višjih možganskih centrov. Sproži se naravna analgezija, zaradi izločanja in vezave neurotransmiterjev na nivoju hrbtenjače in višjih centrov-področja periakveduktalne sive substance. Če bolniku, ki trpi bolečino, dodamo zunanje opiate, se ti vežejo na te receptorje podobno kot telesu lastni opiatni in sprožijo mehanizem analgezije. Poznamo več vrst opiatnih receptorjev, npr. Mu, Kappa, delta, vendar so za zdravljenje bolečine pomembni le Mu, ker se na te vežejo vsa najbolj učinkovita opiatna zdravila, ki jih imenujemo tudi Mu agonisti.

Poleg nociceptivne bolečine poznamo tudi nevropatsko bolečino zaradi okvare posamičnih živcev ali živčnih pletežev. Pri tej obliki bolečine nocieptorji niso prizadeti, bolečinski dražljaji nastajajo v prevodnem živcu ali hrbtenjači. Za to obliko bolečine pa je primerno zdravljenje z opiatnimi analgetiki samo v omejenem obsegu.

Najpogostejši vzrok za bolečino pri bolniku z rakom je primarni tumor, ki vrašča v okolno tkivo, ali pa so to zasevki v kosti in ostale organe.

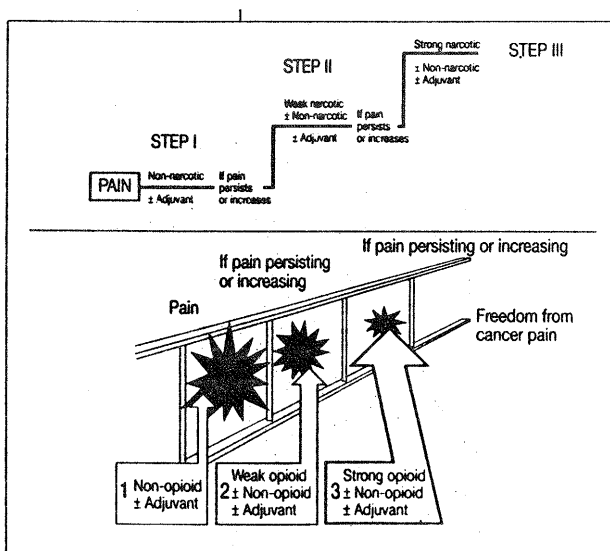
Drugi, nič manj pomemben vzrok za bolečino so posledice specifičnega zdravljenja s kemičnim in obsevalnim zdravljenjem. Pri bolniku z rakom pa se lahko pojavljajo tudi hude bolečine, ki niso povezane z njegovo osnovno boleznijo.

Bolečina je različno močna. Pri napredovali bolezni se ponavadi stopnjuje in je stalna. Za uspešno zdravljenje je potrebno, da

pri merjenju jakosti bolečine upoštevamo tudi bolnikovo oceno. Bolnikovo bolečino ocenjujemo z vizuelno analogno skalo-VAS, ali pa z verbalno skalo. Na ta način lahko bolečino opredelimo v zmerno, srednjo ali močno, kar nam je vodilo za pravilno izbiro ustreznega analgetika.

Svetovna zdravstvena organizacija je za uspešno zdravljenje bolečine pri raku izdelala posebno tristopenjsko lestvico, ki določa izbiro analgetika za posamezno jakostno stopnjo bolečine. Za srednjo in močno bolečino pridejo v poštev predvsem opiatni analgetiki, medtem ko za zmerno bolečino v začetku zadošča periferni analgetik. V programu protibolečinskega zdravljenja uporabljamo tudi koanaalgetike, kot so to steroidi, antidepresivi, antikonvulzivi, antiemetiki, bifosfonati in psihofarmaki.

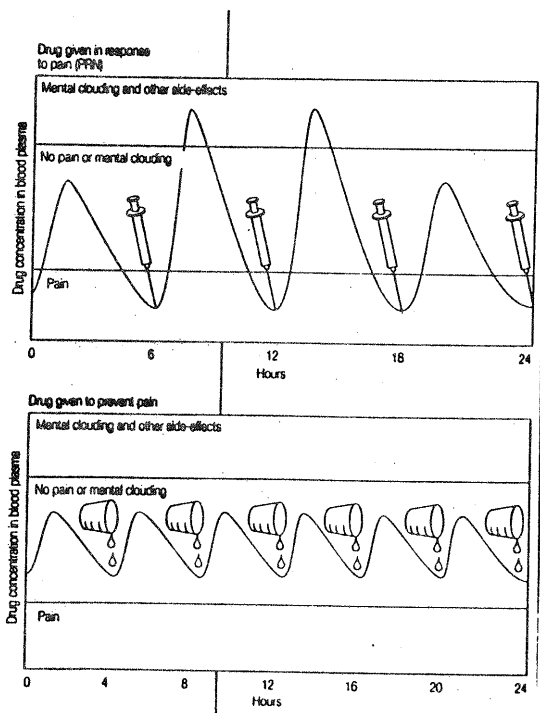
Slika 2.



Za obvladovanje srednje in močne bolečine moramo bolniku predpisati opiatni analgetik. Za zdravljenje bolečine pri bolniku z rakom pridejo v poštev samo tisti opiatni analgetiki, ki se vežejo na Mu receptor. To pa so vsi pomembni analgetiki, ki jih uporabljamo v naši vsakdanji praksi.

Kadar bolniku predpišemo analgetična zdravila, je najbolj pomembno, ne glede na sestavo zdravila, da bolnik jemlje zdravilo v časovno določenih intervalih, tako da je koncentracija zdravila v serumu vedno nad bolečinskim pragom in da ne presega toksičnih koncentracij v serumu. S tem zagotavljamo najbolj optimalni učinek posmeznega zdravila. Jemanje zdravila po potrebi je najmanj učinkovito. Pri močnih zdravilih je pri takem načinu jemanja zaradi nenadnih visokih koncentracij zdravila v serumu veliko večja nevarnost življenjsko nevarnih komplikacij, ki prizadenejo vitalne življenjske funkcije.

Slika 3.



Če bolnikovo stanje dovoljuje, naj analgetično zdravilo jemlje skozi usta (peroralno). ta način jemanja zdravila omogoča bolniku dolgo časa samostojnost; pri zdravljenju ne rabi zunanje pomoči. Druga pomembna ugotovitev pa je, da morfij v procesu presnove sprošča aktivne metabolite, ki so še mnogo močnejši analgetiki kot matična substanca. Če bolnik zdravilo prejema parenteralno, je teh metabolitov znatno manj, ker v glavnem nastajajo v jetrih in tankem črevesu, pri parenteralnem dajanju pa del učinkovine jetra obide.

Analgetična zdravila bolnik lahko poleg kapljic in tablet sprejema tudi v svečkah ali pa v obliki injekcij, podkožno ali venozno, v bolusu ali v infuziji, s črpalko ali brez nje. V zadnjem času imamo poleg hitro učinkujočih kapljic in tablet vse več tablet ali kapsul s podaljšanim delovanjem. Z le enim odmerkom zdravila umirimo bolečino za 12 do 24 ur. Takšno dajanje zelo poenostavlja postopek, kar je za bolnika zelo ugodno, po drugi strani pa je s tem zagotovljen bolj enakomeren nivo zdravila v krvi in zato boljši analgetični učinek, ob minimalnih stranskih pojavih analgetika.

Kadar pri bolniku ne prihaja v poštev nobena od opisanih načinov vnosa analgetika ali če je stopnja bolečine zelo visoka, potem opiatni analgetik, posebno morfin, lahko apliciramo v spinalni prostor s spinalnim katetrom, epiduralno ali subarahnoidalno. S tem načinom dosežemo najboljši analgetični učinek, odmerki analgetika pa znašajo 40-10% sistemske doze. Tudi stranski pojavi so manj izraženi. Ker pa so pri aplikacijah v kateter možni tudi zapleti, posebno še okužbe ali mehanski problemi pri vbrizgavanju, se te metode poslužujemo le v izbranih primerih.

Farmacevtska industrija je v zadnjih letih ponudila še eno možno pot za vnos analgetikov v telo, in sicer z analgetičnimi obliži, kjer se kot analgetik uporablja Fentanyl, resorbira pa se skozi kožo. Obliž začne učinkovati po 8 urah, deluje pa 72 ur.

Vsi opiatni analgetiki imajo podoben mehanizem presnove: čas biotransformacije traja od 4-6 ur, odvisno od učinkovine. Nekateri od njih pri presnovi prehajajo v aktivne metabolite (morfin), pri drugih so ti metaboliti lahko toksični in prisotni v serumu dolgo, tudi do več dni, zato so za starejše bolnike posebno neprimerni (metadon). Če je koncentracija metabolitov višja (tramadol), prihaja do več stranskih pojavov.

Večina analgetičnih zdravil ima stranske pojave. Pri perifernih analgetikih, kamor prištevamo Paracetamol in nesteroidne analgetike, nesteroidni analgetiki dražijo želodčno sluznico, povzročajo hemoragični gastritis in ulkusne komplikacije.

Opiatni analgetiki imajo ne glede na njihovo jakost tudi precej skupnih stranskih učinkov: slabost, bruhanje, zastoj seča, potenje, srbež kože, zapeko. Vsi ti pojavi so najbolj izraziti v začetku zdravljenja in prej ali slej minejo ali se ublažijo. Največji problem dolgotrajnega analgetičnega zdravljenja pa predstavlja zaprtje. Zaradi tega mora imeti tak bolnik stalen čas rednega odvajanja. To dosežemo občasno z močnejšimi odvajali, kot je sena čaj, sicer pa mora bolnik redno prejemati laktulozo (Portalak sirup), da ohrani normalno prebavo. Najbolj nevarni stranski učinki opiatnih analgetikov pa so, s prekoračitvijo varne doze izzvani centralni toksični pojavi: zastoj dihanja, nezavest in tudi smrt.

Pri opiatnih analgetikih moramo upoštevati tudi bolnikovo toleranco do analgetika. Pri posameznih bolnikih je različna, kar pomeni, da predpisani odmerek zdravila različno dolgo deluje. Bolniki s stabilno toleranco do opiatnega analgetika so za dobro vodenje analgetičnega zdravljenja bolj primerni. Pri ocenjevanju tolerance posameznega bolnika moramo upoštevati tudi dinamiko bolnikove bolezni, če se ta slabša, postaja bolečina intenzivnejša, kar se lahko odraža v spremenjeni toleranci do opiatnega analgetika.

Največ problemov in nepotrebnih pomislekov pri zdravljenju bolečine z opiatnimi analgetiki pa predstavlja strah pred zasvojitvijo bolnika z opiati. Prav ta strah povzroča v večini primerov bolnikom veliko škodo, če se zdravnik ne more pravočasno odločiti o izbiri učinkovitega analgetika. Zasvojenost pri bolniku z rakom je po obširnih statističnih raziskavah in naših izkušnjah zanemarljiva, posebno še pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo peroralno, pretežno v retardni obliki. Nevarnost zasvojitve je največja, če bolnik dobiva analgetik venozno v bolusu. Poznamo dve vrsti zasvojenosti: psihično, ko gre za posebno vedenjsko motnjo, in fizično zasvojenost, ob zmanjšanju odmerka ali ukinitvi zdravila, ko opažamo abstinenčno simptomatiko.

V praksi se ti problemi odražajo v nezadostni oskrbi bolnikov z opiatnimi analgetiki, posebno še, ko se bliža bolnikov konec. Ti bolniki prejemajo pogosto nezadostne odmerke zdravil in po nepotrebnem trpijo.

Iz porabe količine morfina na milijon prebivalcev lahko dobimo sliko, koliko je pri posameznih narodih zdravljenje bolnikov, ki trpe bolečino, zadovoljivo.

V Sloveniji smo v lanskem letu porabili po približnih cenitvah (poraba na OI) okoli 1.6 kg morfina na milijon prebivalcev, kar nas uvršča po porabi med dežele s slabo analgetsko oskrbo, zlasti če se primerjamo z Dansko, ki daleč prednjači pred vsemi deželami s skoraj 35 kg morfina na milijon prebivalcev. V ZDA porabijo skoraj 10 kg, Nemčiji 4 kg na milijon prebivalcev. Podobno situacijo kot pri nas je v Franciji, Italiji, Japonski in Mehiki. V ostalih deželah je stanje še mnogo slabše. V svetovnem merilu (podatki iz leta 1988) porabi Evropa 42% (780 milij.), Azija 16% (2996 milij.), Amerika 33% (702 milij.), Afrika 4,6% (610 milij.), Oceanija 3,2% (26 milij.) medicinski oskrbi namenjene kvote opiatnih analgetikov.

Na kratko preglejmo opiatne analgetike, ki so nam dosegljivi na našem tržišču in ki jih priporočajo za zdravljenje bolečine pri bolniku z rakom:

ZMERNI - SREDNJE MOČNI OPIATI:

1. Kodein - je približno 5-krat manj učinkovit od morfina, deluje pa tako, da se metabolizira v morfin. Dosegljiv je samo v tabletah.

2. Tramadol (Tramal - Bayerfarma, Tadol-Krka) je analgetik z dvojnimi učinkovanjem: kot μ agonist se veže na opiatne receptorje in sproži mehanizem centralne analgezije, njegov drugi učinek pa je preprečevanje vezave monoaminov na serotoninško in adrenalinsko nitje v descendečnih progah, podobno kot triciklični antidepresivi; na ta način aktivira descendenčni inhibični mehanizem. Glede na farmakološke lastnosti povzročajo najmanj stranskih učinkov. Je 5-10 x manj učinkovit od morfina. Tramal je na voljo v vseh farmacevtskih oblikah, tudi v retard tabletah.

MOČNI OPIATI:

1. Morfin je najmočnejši analgetik; uporabljamo ga v kapljicah, ampulah in retard tabletah. Učinkuje v hitroučinkujoči obliki 4 ure, v retard obliki do 24 ur.

2. Metadon spada med močne analgetike, analgetični učinek traja okoli 6 ur, to je v času reabsorpcije in distribucije. Njegovi metaboliti pa dolgo časa ostanejo v serumu in povzročajo neprijetne stranske učinke. Na voljo je v vseh farmacevtskih oblikah.

3. Tilidin je analgetik, ki je najmanj priporočljiv zaradi zasvojitve, na tržišču je v kombinaciji z antidotom dosegljiv v kapljicah in ampulah.

Pri zdravljenju bolečine z protibolečinskimi zdravili je najbolj pomembno, da bolnika pogosto kontroliramo in mu omogočimo da se lahko z zdravnikom posvetuje, če ima določene probleme ali težave. Pri odločanju, kakašen analgetik naj bolnik dobi, so stranski učinki dokaj pomemben kriterij. Posebno pomembno je to pri bolečini ki je na meji med srednjo in močno bolečino. Tu odločajo predvsem stranski učinki, zlasti prebava. V praksi se moramo pogosto vračati k uporabi analgetikov za zmerno bolečino, ker ti včasih v najvišjih odmerkih povzročajo veliko manj stranskih učinkov kot morfin v manjših odmerkih. V praksi tudi vemo, da je bolnikov s srednjo močno bolečino okoli 70%, bolnikov z močno bolečino pa okoli 30%.

Zdravljenje bolečine z opiatnimi analgetiki pri bolniku z rakom je najvažnejši del paliativnega zdravljenja. Z individualno obravnavo vsakega posameznega bolnika, z dobrim poznavanjem bolnikovih problemov in ob upoštevanju možnih stranskih učinkov opiatnih analgetikov lahko bolniku izberemo najbolj primerno vrsto zdravljenja za lajšanje bolečin.

Literatura

1. Koeller JM. *Understanding cancer pain. Am J Hosp Pharm* 1990; 47:3-6
 2. *Comprehensive management of cancer pain. WHO Meeting, Geneva* 1984.
 3. Schug SA, Dunlop R, Zech D. *Pharmacological management of cancer pain. Drugs* 1992; 43: 44-53.
 4. Le Bars D, Willer JC, De Broucker T. *Morphine blocks descending pain inhibitory controls in humans. Pain*, 1992; 48. -3-20.
 5. Ashburn MA, Lipman AG. *Management of pain in the cancer patient. Anesth Analg* 1993; 76: 402-41.
 6. Patt RB. *Cancer Pain. In: Opioid analgesics for cancer pain: toxicities and their treatments. Philadelphia: Lippincott JB. 1993: 185-93.*
-

VLOGA MEDICINSKE SESTRE V SODOBNEM ZDRAVLJENJU KRONIČNE BOLEČINE

Mira LOGONDER

Bolečina še vedno, kljub prizadevanju številnih strokovnjakov z različnih področij, predstavlja nekaj neprijetnega in motečega. Še toliko bolj velja to za onkološke bolnike, ki bolečino pogosto enačijo z diagnozo in z napredovalostjo bolezni.

Nepravilen odnos zdravstvenega osebja do bolnika, nerazumevanje njegovih problemov in neustrezno lajšanje bolečin lahko privede bolnike in njihove svojce do izbruhov obupa, jeze in nezadovoljstva. To pa lahko, zaradi posledičnega nezaupanja zdravstvenim delavcem, ogrozi uspešnost celotnega zdravljenja.

V literaturi navajajo, da se z bolečino sreča od 60 do 90% rakavih bolnikov. Z bolečino se pri onkoloških bolnikih lahko srečamo povsod in v različnih fazah bolezni. Pri manjšem številu bolnikov sovpada zdravljenje bolečine s specifičnim zdravljenjem osnovne bolezni. Pri večini bolnikov z bolečinami gre za napredovalo bolezen, kjer so možnosti specifičnega zdravljenja že izčrpane in nam ostaja le simptomatsko zdravljenje.

Bolečine pri onkoloških bolnikih so najpogosteje kronične in spremljajo bolnike skozi daljše obdobje. Bolniki so največkrat prestrašeni, psihično in fizično izčrpani, apatični, depresivni in brez volje do življenja. Nekateri postanejo nasilni, drugi imajo občutek osamljenosti in odvečnosti.

Pomembno vlogo pri delu z bolnikom, ki trpi bolečine, ima tudi medicinska sestra. Le-ta ima pri svojem delu največ stika z bolnikom, tako da lahko prva oceni bolnikovo stanje. Bolnik mora ob njej začutiti, da mu verjame, ga razume ter mu želi in zna pomagati. S svojim odnosom mora medicinska sestra

Naslov avtorice: Mira Logonder, višja medicinska sestra, Onkološki inštitut Ljubljana

doseči bolnikovo zaupanje in mu vrniti upanje.

Medicinska sestra je pri svojem delu v marsičem samostojna, pri nekaterih stvareh pa je odvisna od drugih članov zdravstvenega tima. Delo opravlja po procesu zdravstvene nege tako, da obravnava bolnika kot enkratno in celovito osebnost.

Cilj sester in celotnega zdravstvenega tima mora biti med drugim tudi lajšanje bolnikove bolečine, ki bo izražena z verbalnimi in neverbalnimi znaki, kar bo močno vplivalo na bolnikovo zaupanje v zdravljenje in na njegovo pripravljenost za sodelovanje v procesu zdravljenja, hkrati pa pripomoglo k njegovi večji socializaciji.

Če hoče biti medicinska sestra pri svojem delu uspešna, mora vedeti:

- * kaj je bolečina in od česa je odvisna
- * kakšno je bolnikovo individualno doživljanje in izražanje bolečine
- * kolikšna je pri njem stopnja prenašanja bolečine (toleranca)
- * kakšen je osebni odnos sestre do bolečine
- * kakšna je njena vloga pri zdravljenju bolečine
- * k sodelovanju mora pritegniti tudi svojce in prijatelje
- * doseči mora sodelovanje med medicinsko sestro v bolnišnici in na terenu.

Vloga medicinske sestre v zdravljenju bolečine onkološkega bolnika

1. Ugotavljanje potreb in ocenjevanje bolnikovega doživljanja bolečine.
 2. Postavitev negovalne diagnoze glede na spremenjeno udobje bolnika.
 3. Izdelava sistematičnega načrta zdravstvene nege.
 4. Izvajanje opravil po zastavljenem načrtu, dajanje predpisanih zdravil in sodelovanje pri izvajanju medicinsko-tehničnih posegov.
-

5. Ocenitev uspešnosti zdravljenja bolečine in pobuda zdravstvenemu timu za uporabo novih metod zdravljenja in zdravstvene nege.

Ugotavljanje potreb in ocenjevanje bolnikovega doživljanja bolečine obsega:

- * ugotavljanje bolnikovega odziva na bolečino
- * ocenitev odnosa svojcev do bolečine in zdravljenja
- * prepoznavanje verbalnih in neverbalnih znakov bolečine
- * presoja bolnikove zaznave bolečine glede na lokalizacijo, intenzivnost, čas trajanja in značaj bolečine
- * ocenitev postopkov, ki bolečino povečajo ali jo ublažijo.

Pri ocenjevanju so nam v pomoč podatki, ki jih dobimo s pomočjo negovalne anamneze, ocene bolnikovega psihofizičnega stanja in vprašalnika za oceno bolečine.

Načrt zdravstvene nege mora biti zaradi kompleksnosti bolečine sistematično pripravljen. Zajeti mora tudi bolnikove sposobnosti in zmožnosti. Načrt nege tako zajema:

- * prizadevanja za zmanjšanje dejavnikov, ki vplivajo na človekovo doživljanje bolečine, strahu in groze
- * čimprejšnje ukrepanje ob prepoznavi znakov bolečine
- * izbiro najprimernejše terapije za lajšanje bolečin.

Izvajanje zdravstvene nege obsega:

- * zdravstveno vzgojno delo (pogovor)
 - * izvajanje oz. pomoč pri izvajanju nefarmakoloških zdravnih metod, ki zmanjšujejo bolečino (kožne stimulacije, sprostitvene tehnike, položaj in pogovor)
 - * dajanje predpisanih zdravil
 - * ocenitev analgetičnega učinka dane terapije, stranskih učinkov in reakcije bolnikov (poznati mora zdravila, njihovo delovanje,
-

stranske učinke, postopke naročanja in nabave)

* ukrepanje ob pojavu komplikacij zaradi zdravlil

* poučevanje bolnikov, svojcev in zdravstvenih delavcev o novih tehnikah in pripomočkih za lajšanje bolečine

* sodelovanje pri izvajanju medicinsko-tehničnih posegov.

Ocenitev uspešnosti dela

Narava bolezní onemogoča objektivno ocenjevanje. Kazalci pravilnega načrtovanja našega dela so:

- ob lajšanju bolečin smo ohranili bolnikovo zavest in dostojanstvo
- bolečino smo preprečili
- bolečino smo povsem odstranili oz. jo omilili
- bolečina je znosna
- bolniku smo omogočili stanje brez bolečin oz. miren počitek.

Medicinska sestra ima pomembno vlogo pri izvajanju zdravljenja, ki ga začrta in predpiše zdravnik.

Medicinska sestra predpisano zdravljenje izvaja sama ali pa samo sodeluje pri izvanju le-te. To pa zahteva od nje dobro poznavanje metod zdravljenja in načinov izvajanja.

Metode zdravljenja bolečine:

1. Sistemsko medikamentozno zdravljenje
2. Regionalne blokade
3. Spinalna analgezija po epiduralnem ali subarahnoidalnem katetru
4. Ostalo (nevrostimulacije, akupunktura)

Sistemsko medikamentozno zdravljenje je najpogostejše in najprimernejše. Uspešno je v skoraj 70%.

Načini dajanja zdravil:

- peroralno,
- sublingualno,
- rektalno,
- subkutana aplikacija analgetika v bolusu preko i.v. kanile ali kontinuirano preko črpalke,
- kontinuirana subkutana aplikacija lokalnega anestetika,
- intravenozna v obliki injekcij (i.v. testi) ali kontinuirane protibolečinske infuzije,
- lokalne aplikacije mazil (EMLA, ZOSTRIX) ali spinalna aplikacija preko epiduralnega (EDK) ali pa subarahnoidalnega katetra (SAK) v enkratnih odmerkih ali kontinuirano preko črpalke.

Pri izvajanju zdravljenja je pomembno, da dobi bolnik pravo zdravilo na pravilen način, ob pravem času in v pravih odmerkih, to pa je odvisno od biotransformacije zdravila in od bolnikove individualne potrebe.

Bolnika moramo po aplikaciji zdravila opazovati, da ugotovimo:

- učinkovitost dane terapije,
- stranske pojave zdravil (slabost, bruhanje, vrtoglavica, zaspanost, zaprtje idr.) ali
- pojave, ki niso posledica dane terapije.

Da bi lahko govorili o uspešni in dobro vodeni bolečinski terapiji, je potrebno vse faze našega dela dokumentirati. Dobra dokumentacija onemogoča nepravilnosti in nejasnosti ter omogoča terapevtu najti najustreznejšo shemo zdravljenja.

Pogosta in uspešna metoda zdravljenja bolečine je tudi spinalna analgezija preko EDK ali pa preko SAK.

To metodo uporabimo v primeru, ko zdravljenje po drugih metodah ne zadošča več oz. ko druge metode niso več izvedljive. S to metodo dosežemo:

- dober analgetični učinek z minimalnimi količinami analgetika v rednih intervalih,
- bolniku omogočimo ustrezno zdravljenje doma,
- dolgotrajno analgezijo,
- bolniku zagotovimo večje udobje in večje možnosti gibanja, večje zaupanje v ozdravljenje in bolj optimistično razmišljanje.

Pri doseganju teh ciljev ima pomembno vlogo medicinska sestra, ki s svojim delom skrbi za:

- pravilno oskrbo katetra glede na način vstavitve,
- pravilno in pravočasno pripravo zdravilne mešanice,
- pravilno dajanje zdravila glede na vrsto in način vstavitve katetra,
- prepoznavanje komplikacij in za
- hitro in pravilno ukrepanje ob pojavu le-teh.

Pomemben del delovanja medicinske sestre v zdravljenju bolečin je tudi seznanjanje bolnikov, svojcev in osebja z novimi načini zdravljenja, z uporabo novih in izpopolnjenih pripomočkov ter z uporabo različnih aparatov.

V svetu se pojavljajo vedno novi in novi pripomočki, ki naj bi bolnikom izboljšali higienski standard in kvaliteto življenja. Vedno bolj se poudarja vrednost kontinuirane analgezije. V ta namen so bile izdelane različne črpalke (PCA, črpalke za neprekinjeno dajanje zdravil, Home pump ipd.), ki omogočajo učinkovitejšo, varnejšo in trajno analgezijo.

Vse naštetu kaže, kako široko polje delovanja se odpira medicinski sestri in vsem sodelavcem na področju preprečevanja in lajšanja bolečin. Bolečina mora biti obravnavana prednostno, saj neupoštevanje bolnikovega neprijetnega počutja in s tem povezanega strahu ob bolezni privede do hudih notranjih stisk. Pri tem moramo uporabiti vsa sredstva, od pogovora, ki je eden od najpomembnejših dejavnikov, do najnovejših elektronskih pripomočkov. Onkološki bolniki so pogosto prestrašeni, kar je

pogosto posledica nepoučenosti o naravi bolezni, o možnostih njenega uspešnega zdravljenja ter lajšanja in preprečevanja bolečin. Bolniki se boje umiranja v hudih bolečinah, boje se časa, ko bodo nesposobni skrbeti sami zase in bodo v napoto sebi, svojcem in osebju. Zato je še toliko bolj potrebno za pomoč pri zdravljenju pridobiti in poučiti tudi svojce in prijatelje, da se pri skrbi za bolnike ne bodo čutili odrinjeni in nemočni.

Bolniki, ki jih mučijo bolečine, so željni pozornosti in pogovora. Bolnikom moramo dati občutek, da jim bomo stali ob strani vse do konca življenja.

ZDRAVSTVENA NEGA BOLNIKOV Z BOLEČINO ZARADI RAKA V PODROČJU GLAVE IN VRATU

Branka SENIČ

Pojem rak "glave in vratu" predstavlja heterogeno skupino malignih tumorjev, ki so v največji meri domena otorinolaringologije. Številni bolniki, ki so zboleli za rakom v tem področju v določenih obdobjih bolezni, trpijo bolečine. Zdravljenje bolečine pri teh bolnikih je večkrat zelo težka in zahtevna naloga. Poseben problem predstavlja kronična huda bolečina v času napredovale bolezni in proti koncu bolnikovega življenja.

Bolečine povzročajo osnovna bolezen, pa tudi nasilne metode zdravljenja z obsežnimi kirurškimi posegi, obsevanjem in toksičnimi kemoterapevtiki, ki so lahko vzrok za težko ozdravljive bolečinske sindrome, tako da je kakovost življenja često vprašljiva tudi po uspešnem zdravljenju.

Poglavitni vzroki bolnikovih težav so predvsem okvare ustne sluznice po obsevanju, pomanjkanje sline, ovire pri požiranju in pitju, lokalne okužbe pri ponovitvi bolezni v ustni votlini in žrelu, na vratu pa fibroza, kontrakture in nekroza po obsevalnem zdravljenju metastaz. Z napredovanjem bolezni se dinamično prepletata akutna in kronična bolečina. Številni psihološki in socialni faktorji še dodatno znižujejo prag za bolečino.

Učinkovito načrtovana in sistematično izvajana zdravstvena nega (v nadaljevanju ZN) je zelo pomemben dejavnik za obvladovanje bolečine. Osnovno vodilo medicinske sestre je znanstveno dognanje, da je bolečina kompleksen in enkraten pojav, ki jo vsak doživlja in izraža na svoj način. Temeljne strokovne naloge, ki jih medicinska sestra (MS) izvaja v medsebojni odvisnosti od drugih članov zdravstvenega tima so usmerjene k realizaciji predpisanega diagnostično terapevtskega programa.

Naslov avtorice: Branka Senič, višja medicinska sestra, Onkološki inštitut Ljubljana

Te naloge so:

- zbiranje informacij za ocenitev bolečine
- aplikacija predpisane analgetske in adjuvantne terapije
- spremljanje in vrednotenje analgetičnega učinka, stranskih učinkov in reakcije bolnika na analgetsko terapijo.

Medicinska sestra samostojno ugotavlja potrebe po ZN, ki so posledica bolečine, načrtuje, izvaja in vrednoti postopke ZN, ki peljejo k tem ciljem:

- preprečiti bolečino,
- bolniku olajšati trpljenje in doseči najvišjo stopnjo udobja
- doseči, da bo bolnik lahko opravljal dnevna življenska opravila in imel miren počitek,
- doseči, da bo bolnik samostojen - sposoben skrbeti sam zase.

Za doseg postavljenih ciljev, ki so vedno usmerjeni k varovancu, mora medicinska sestra:

- pravi čas prepoznati rizične dejavnike, ki lahko peljejo v bolečino in jih minimalizirati,
- pravi čas zaznati bolečino in je ovrednotiti,
- ugotoviti psiho-socialne dejavnike, ki bolečino lahko dodatno poslabšajo,
- ovrednotiti vpliv bolečine na izvajanje štirinajstih dnevnih življenjskih opravil (teorija V. Henderson),
- oceniti stopnjo neugodja, ki je posledica bolečine,
- sistematično načrtovati in izvajati negovalne postopke, ki zmanjšujejo bolečino,
- bolnika in njegove svojce motivirati, izobraževati ter aktivno vključevati v proces ZN in zdravljenja,
- nuditi vsestransko podporo in pomoč.

Ugotavljanje potreb po ZN v zvezi z bolečino je pogosto težavna in zahtevna naloga. Hospitalizacija je tudi situacijski stres za marsikaterega naših bolnikov. Po prihodu v bolnišnico

so običajno zelo zaskrbljeni, prestrašeni, premalo poučeni o naravi bolezni ter zelo nezaupljivi. Veliko je odvisnikov od alkohola, pri katerih je izražena zmanjšana sposobnost razumevanja. Komunikacijo lahko otežkočajo tudi motnje v govoru in naglušnost.

Na tej stopnji dela potrebujemo še posebej sposobnosti opazovanja in komuniciranja. Posameznega bolnika moramo dobro spoznati. Spoznati moramo njegovo zdravstveno stanje, možnosti za samooskrbo, za družinsko ali sosedsko pomoč, pa tudi potrebe po zdravstveni negi. To nam delno omogoča diagnoza bolezni, zdravljenje in prognoza. Ocenimo bolnikov odnos do bolečine, osebno občutljivost, odnos do kulturne vrednote, in njegove nazore ter čustveno stanje.

Naš bolnik ni vedno prvi in najboljši vir podatkov. Zato smo pozorni na nekatere druge kazalce, ki nakazujejo bolečino: na boleč izraz, kremženje obraza, napadalno vedenje, egocentričen odnos, zmanjšano sposobnost za izvajanje dnevnih opravil, jezo, vzdražljivost. Podatke zbiramo organizirano in postopoma, bolnika ne smemo utrujati in mu vedno znova zastavljati ista vprašanja.

Bolniki najpogosteje navajajo:

- bolečino pri požiranju,
- glavobol,
- zobobol,
- bolečine v ušesih.

Bolečino občutijo kot pekočo bolečino, trganje, kljuvanje, krčevito bolečino. Glede na jakost ocenjujemo kot rahlo, zmerno, hudo in neznosno.

Odzivi posameznega bolnika na bolečino so sicer lahko zelo različni, vendar so spremljajoče težave običajno tako hude, da zelo poslabšajo zdravstveno stanje. Neobvladana bolečina je

lahko vzrok za marsikatero zdravstveno težavo ali negovalni problem, iz katerih izhajajo negovalne diagnoze:

- nezadostna prehrana in hidracija,
- neučinkovito dihanje,
- otežena verbalna komunikacija,
- spremenjen ritem spanja,
- slabša fizična mobilnost,
- oslabljeni socialni stiki,
- spremenjena telesna podoba,
- strah,
- depresivna stanja,
- odklanjanje postopkov ZN.

Lajšanje bolečine in skrb za bolnikovo psihofizično ugodje vedno obravnavamo kot prioriteten cilj ZN. Sistematično načrtovanje ZN vključuje opredelitev kratko- in dolgoročnih ciljev, predvidene rešitve in premišljen izbor najboljših negovalnih postopkov.

Za uresničevanje načrta ZN izvajamo preventivne, terapevtske paliativne in zdravstvenovzgojne negovalne postopke. Zaradi kompleksnosti problema je nujno redno posvetovanje s sodelavci znotraj negovalne skupine, pa tudi z drugimi člani multidisciplinarnega zdravstvenega tima.

Izvajanje ZN ne sme biti togo uresničevanje določenih navodil. Potrebno je sprotno kritično presojanje in osebni odnos do bolnika. Izbiramo najprimernejše negovalne postopke, ki bodo bolnika najmanj obremenili. Izvajamo jih zelo obzirno.

Posebno pozornost posvečamo negovalnim postopkom, ki lahko zmanjšajo jakost in pogostnost bolečine:

- redna in pravilna ustna nega,
 - zadostna hidracija,
 - inhalacijska terapija,
-

- redna in pravilna nega poškodovane kože,
- dodatno ogrevanje ali hlajenje,
- informativni, sprostitevni in izobraževalni pogovori z bolnikom,
- delovna in sprostitevna terapija,
- aplikacija analgetikov in lokalnih anestetikov pred jedjo.

Zagotoviti moramo nepretrgano ZN z dokumentiranjem in razpravami v negovalnem timu.

V fazo vrednotenja vključujemo bolnika, celoten negovalni tim in službo za zdravljenje bolečine. Bolečino redno spremljamo in ugotavljamo vse pričakovane in nepričakovane odzive, vse posebne znake in znamenja, izraz razumevanja ali čustev in varovančeve sposobnosti v smislu samooskrbe. Akutna stanja je treba spoznati in nadzirati tudi vsako uro, vse drugo ocenimo ob zaključku izmene.

Odpust iz bolnišnice skrbno načrtujemo. Takrat v celoti ovrednotimo rezultate ZN. V središču pozornosti je končni dosežek, usmerjen k izpolnitvi bolnikovih pričakovanj in želja. Za uspešno delo je potrebna velika mera "diplomacije", taktnosti, strpnosti in razumevanja. Bolniku moramo pokazati, da mislimo resno, da mu verjamemo in da smo mu pripravljene pomagati. To je edina pot, ki vodi do zaupanja. Kljub dobrim strokovnim prijemom pa pogosto ne dosežemo pričakovanih rezultatov.

Veliko je dejavnikov, ki negativno vplivajo na uspešnost zdravljenja in ZN bolnikov z bolečino zaradi raka v ORL področju. Omenila bom le nekatere:

- težko sporazumevanje z bolnikom, njegova nemotiviranost in nepripravljenost za sodelovanje pri zdravljenju,
- bolnikovi predsodki in miselnost v zvezi z bolečino,
- neučinkovita pomoč družine,
- oteženo dajanje zdravil skozi usta zaradi težav s požiranjem,

- nezadostna strokovna usposobljenost negovalnega osebja za zdravljenje bolečine,
- neobvladljiva bolečina pri umirajočem bolniku.

Trpljenje umirajočega bolnika medicinsko sestro pogosto spravlja v hudo čustveno stisko. Kljub temu ostaja z njim, mu prisluhne, vliva upanje in vero.

Medicinska sestra opravlja kot enakovreden član zdravstvenega tima enkratne naloge in prispeva pomemben delež k zdravljenju bolečine. Bolniki z bolečino potrebujejo vsestransko ZN, kar od medicinske sestre terja strokovno znanje, spretnost in etičen odnos.

Tiskanje knjižice Novosti v sistemskem zdravljenju in pri zdravljenju kronične bolečine je finančno omogočila Kancerološka sekcija Slovenskega zdravniškega društva.

Najlepša hvala

*Služba zdravstvene nege
Onkološkega inštituta*

ISBN 961-6071-14-9



9 789616 071147