

Analgetične raztopine pri zdravljenju paliativnega bolnika

Analgesic solutions for the treatment of the palliative patient

Andreja Eberl

Povzetek: Podkožna kontinuirana infuzija zdravil s pomočjo infuzijskih črpalk predstavlja učinkovit pristop simptomatskega zdravljenja pri bolnikih z napreduvalno neozdravljivo boleznijo in terminalnih bolnikih, ki zaradi kakršnih koli razlogov ne morejo uživati zdravila skozi usta. S črpalko dovajamo zdravila kontinuirano, enakomerno, enostavno in neboleče. Z zdravili učinkovito lajšamo bolečino in druge simptome, kot so slabost, bruhanje, nemir, strah in težko dihanje.

Ključne besede: Podkožna infuzija, paliativna oskrba, mešanica zdravil, bolečina zaradi raka

Abstract: Continuous subcutaneous infusion supported by an infusion pump is an effective approach for symptomatic treatment of patients with advanced incurable disease and terminally ill patients who are for any reason not able to receive medicines orally. The medicines are delivered by the pump continuously, steadily, easily and painless. The drugs effectively relieve the pain and other symptoms such as nausea, vomiting, restlessness, anxiety, and difficult breathing.

Key words: Subcutaneous infusion, palliative care, drug mixture, cancer pain

1 Paliativna oskrba bolnika

Celostna skrb za bolnika s kronično neozdravljivo boleznijo se stopnjuje z napredovanjem bolezni. Z lajšanjem bolečine in drugih simptomov ter duševnih, socialnih in duhovnih problemov, bolniku in njegovi družini omogočimo najboljšo možno kvaliteto življenja (1).

Bolniki z napreduvalim rakom pogosto doživljajo številne moteče in neprijetne simptome, kot so bolečine, nemir, bruhanje, slabost, težko dihanje in drugi. Simptome lahko povzroča neposredno bolezen ali pa so povzročeni posredno, z zdravili ali drugimi vzroki, ki niso povezani z osnovno boleznijo. Če bolniki zdravil za lajšanje omenjenih simptomov ne morejo zaužiti, jih je potrebno bolniku aplicirati parenteralno. Za bolnika najenostavnejši način dajanja zdravil je trajna podkožna infuzija s pomočjo infuzijske črpalke, saj bolnika ni potrebno za vsako aplikacijo zdravila zbadati, hospitalizirati in lahko prejema terapijo doma.

Podkožna infuzija je indicirana v primeru, ko bolnik ni zmožen zaužiti zdravil skozi usta zaradi slabosti, bruhanja, intestinalne obstrukcije, motenj pri požiranju, motenj zavesti, malabsorpcije in pri zdravljenju nevropatske bolečine, ki ni odzivna na peroralno aplicirana zdravila (2).

2 Zdravljenje bolečine

Bolečina je neprijetno čutno in čustveno doživetje, ki je povezano z neposredno ali možno poškodbo tkiva (3). Pri bolnikih z napreduvalim rakom je bolečina eden najpogostejših simptomov. Za lajšanje srednje

močne in močne bolečine uporabljamo opioide. Bolnik naj jih zaužije, če je to mogoče, ker je tako zdravljenje bolečine preprosto, učinkovito in tudi najcenejše (4, 5).

Pri bolnikih, ki bruhamo, imajo zaporo črevesja, ne morejo zaužiti tablet ali so zmedeni, moramo izbrati drugo pot vnosa zdravil. V terminalnem obdobju rakave bolezni je primerno podkožno dajanje opioidov v obliki trajne infuzije, ker lahko v infuzijo dodamo tudi zdravila za lajšanje drugih simptomov napreduvalne bolezni (4).

Pri podkožni aplikaciji opioidov je pomembno poznavanje ekvivalenčnih odmerkov opioidov (preglednica 1). Izračunani odmerek podkožno apliciranega morfina je praviloma trikrat manjši, kot če ga bolnik zaužije.

Prebijajoča bolečina se lahko pojavi kljub redni aplikaciji dolgo delujočih opioidov in dobro zdravljeni bolečini, zato morajo imeti bolnik na razpolago dodatne odmerke kratko delujočih opioidov, ki jih izračunamo glede na dnevno porabo in jih lahko apliciramo subkutano.

Zaradi rasti tumorja v živce in živčne pleteže ali zaradi kirurškega zdravljenja raka, obsevanj ali kemoterapije se pri bolniku lahko pojavi tudi nevropatska bolečina, za zdravljenje katere opioidi ne zadostujejo (4). Zato lahko za zdravljenje nevropatske bolečine morfinu dodamo dodatna zdravila s sekundarnim analgetičnim učinkom: ketamin, lidokain, deksametazon in/ali klonidin.

Ketamin je klinično učinkovit pri zdravljenju nevropatske bolečine v subanestetičnih odmerkih. Zaradi halucinogenih učinkov ketamina je v

Preglednica 1: Ekvianalgetični odmerki močnih opioidov (1, 4, 6)

Table 1: Equianalgesic doses of strong opioids (1, 4, 6)

Morfin - p.o. (mg)	30	60	90	120	150	180	210	240
Oksikodon - p.o. (mg)		30		60		90		120
Hidromorfon - p.o. (mg)	4	8	12	16	20	24	28	32
Fentanil - transdermalno (µg/h)	12,5	25		50		75		100
Morfin - podkožno, i.v.	10	20	30	40	50	60	70	80

raztopino za podkožno injiciranje dodan midazolam oziroma haloperidol v primeru neučinkovitosti slednjega (4). Lidokain zaradi stranskih učinkov ni primeren za bolnike s hudo ishemično boleznijo srca. Učinkovitost lidokaina pri lajšanju nevropatske bolečine običajno preverimo z enkratnim odmerkom zdravila v kratki intravenski infuziji ob monitoriranju bolnika (4). Kortikosteroidi lajšajo nevropatsko bolečino, ker zmanjšajo vnetje in oteklino ob živcu, hkrati pa izboljšujejo tudi tek in splošno počutje ter delujejo antiemetično. Zaradi slabše terapevtske učinkovitosti in večje verjetnosti resnejših neželenih učinkov dolgotrajnejše dajanje ni priporočljivo (4).

3 Zdravljenje drugih simptomov

Pri napredovali bolezni se poleg bolečine pogosto pojavijo še drugi simptomi: slabost, bruhanje, nemir, nespečnost. Zdravila za lajšanje navedenih simptomov lahko dodamo v raztopino za podkožno aplikacijo. Najpogosteje uporabljena zdravila so metoklopramid kot antiemetik, midazolam kot sedativ in haloperidol kot antiemetik in sedativ (4). Odmerki zdravil, ki jih bolniku apliciramo podkožno so enaki intravensko apliciranim odmerkom.

Slabost in bruhanje sta zelo neprijetna simptoma, ki zahtevata takojšnjo obravnavo. Vzroki za nastanek slabosti in bruhanja so številni: presnovne motnje, spremenjeno delovanje prebavil, vnetja in infekcije, zvišanje znotraj lobanjskega tlaka, kemoterapija, radioterapija, znižanje krvnega tlaka, bolečina, uporaba zdravil in opioidov (1). Zdravila izbiramo glede na vzrok slabosti. Najpogosteje se za preprečevanje in zdravljenje slabosti pri paliativnih bolnikih uporablja metoklopramid, ki ima holinomimetične in dopaminergične lastnosti in deluje periferno, tako da pospeši gibanje hrane skozi prebavila, in centralno na dopaminske receptorje. Za lajšanje slabosti se uporabljajo še deksametazon, haloperidol in antagonisti histaminskih H2 receptorjev.

Delirij je zelo pogosta nevropsihotična motnja bolnikov v terminalni fazi bolezni, ki je opredeljena kot zmanjšana stopnja zavesti, nesposobnost usmerjanja, vzdrževanja ali spremembe pozornosti, motnje v mišljenju in zaznavanju. Za obvladovanje delirija pri paliativnem bolniku se uporablja midazolam ali haloperidol (1).

Vsa navedena zdravila lahko bolnik prejema v kontinuirani podkožni infuziji s pomočjo infuzijske črpalke.

4 Črpalke za aplikacijo zdravil

Za kontinuirano infuzijo potrebujemo črpalke, ki mora omogočati neovirano gibanje bolnika, zato mora biti lahka in priročna, kontrola pravilnosti delovanja mora biti enostavna. Za namen dolgotrajne kontinuirane podkožne infuzije zdravil so najprimernejše črpalke za enkratno uporabo. Vse črpalke za enkratno uporabo so osnovane na

enakem fizikalnem principu – mehanski restrikciji znotraj poti toka tekočine, ki je pod pritiskom (7).

Na tržišču so na voljo različni tipi infuzijskih črpalk, ki se med seboj razlikujejo v principu delovanja. Poznamo mehanske črpalke na vzmet, elektronske črpalke in elastomerne (balonske) črpalke. Nekatere bolniku omogočajo tudi aplikacijo dodatnih bolusov zdravil v primeru poslabšanja simptomatike.

Za kontinuirano podkožno infuzijo zdravil se najpogosteje poslužujemo elastomernih črpalk. Te so sestavljene iz zaščitnega ohišja in balona, ki je istočasno rezervoar za raztopino zdravil in črpalke. Z enakomernim krčenjem omogoča konstanten pretok infuzijske raztopine v sistem in preko kanile v podkožje bolnika. Hitrost pretoka raztopine uravnava restriktor, ki je del sistema elastomerne črpalke. Na pretok tekočine iz črpalke vpliva več dejavnikov: viskoznost tekočine, temperatura nastavka za uravnavanje hitrosti pretoka, višina nastavljenega črpalke glede na nastavek za uravnavanje pretoka. Zato vsak proizvajalec črpalk v navodilih natančno definira pogoje polnjenja črpalk, postopek nastavitve črpalke in odstopanje od definirane pretoka.

Prednosti kontinuirane podkožne infuzije zdravil, ki jih omogočajo elastomerne črpalke, so manjše nihanje plazemskih koncentracij apliciranih zdravil v primerjavi z bolusnimi aplikacijami in s tem povezano manj neželenih učinkov, manj pogosto zbadanje bolnikov, hkratno blaženje več simptomov zaradi kombinacije zdravil, mobilnost, samostojnost in neodvisnost bolnika, enostaven nadzor nad terapijo. Slabosti uporabe elastomerne črpalke so možnost odpovedi črpalke zaradi tehničnih težav in s tem povezan ponovni pojav simptomatike, možnost pojava vnetja na mestu aplikacije in nezmožnost hitrega spreminjanja odmerjanja zdravil (2, 6). Kontinuirana podkožna infuzija zdravil je kontraindicirana v primeru hude trombocitopenije, anasarke ali bolnikovega zavračanja te metode (2).

5 Stabilnost raztopin zdravil

Preprečevanje bolečine in obvladovanje drugih simptomov običajno zahteva kombinirano zdravljenje z opioidi in drugimi zdravili. Če simptomatika zahteva zdravljenje z več zdravili hkrati, jih lahko dodamo v infuzijsko raztopino le, če so med seboj kompatibilna. Čeprav se kombinacije zdravil v raztopinah za podkožno infundiranje sedaj uporabljajo že več let, se vedno znova pojavljajo dvomi o kompatibilnosti in stabilnosti tako pripravljenih raztopin zdravil.

Stabilnostnih študij mešanic zdravil, ki se uporabljajo za lajšanje bolečine in drugih simptomov pri paliativnih bolnikih z rakom, je relativno malo. V nekaterih raziskavah so ugotovili obarjanje deksametazonfosfata v kombinaciji s haloperidolijevim laktatom in/ali midazolamijevim kloridom (8). Na Fakulteti za farmacijo v Ljubljani so proučevali stabilnost in

kompatibilnost mešanic zdravil, ki jih najpogosteje uporabljamo v Sloveniji (9). Ugotovili so, da je vsaka učinkovina v mešanici sedmih učinkovin (morfinijev sulfat, metoklopramid, deksametazonfosfat, midazolam, ketamin, haloperidol in lidokain) stabilna do 28 dni, pri čimer svetloba in povišana temperatura (37 °C) nista imeli bistvenega vpliva na rezultate (9).

Pri kombinacijah učinkovin, ki vsebujejo tudi deksametazonfosfat, je priporočljivo, da se slednji doda nazadnje, k že razredčeni raztopini ostalih učinkovin.

6 Sklep

Podkožna aplikacija zdravil v kontinuirani infuziji s pomočjo elastomerne črpalke za enkratno uporabo je preprosta, varna in učinkovita. Opisana metoda predstavlja veliko pridobitev za bolnike. Bolnika ni potrebno zbadati za vsako aplikacijo zdravila oziroma mu namestiti žilnega pristopa, če zdravila ne more zaužiti. Infuzijska črpalka je priročna in lahka, primerna za zdravljenje na domu in za bolnika prijazen način zdravljenja.

7 Literatura

- 1 Krčevski-Škvarč N. Obravnava najpogostejših simptomov v zadnjih dneh življenja. Učna delavnica Paliativna oskrba v zadnjih dneh življenja. <http://www.klinika-golnik.si/uploads/si/strokovna-javnost/strokovne-publikacije/paliativna-oskrba-v-zadnjih-dneh-zivljenja-93.pdf>. Dostop: 6.1.2011.
- 2 Logonder MM, Salobir U, Žargi T. Uporaba črpalke za podkožno dajanje zdravil v paliativni oskrbi. *Onkologija* 2002; Letnik IV, št. 2:40-4.
- 3 Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. Prepared by the International Association for the study of PAin, Subcommittee on Taxonomy. *Pain Suppl* 1986; 3: S1-226.
- 4 Lahajnar S. Podkožne infuzije morfina in drugih zdravil pri bolniku z rakom. *Onkologija* 2005, Letnik IX, št. 1: 49-51.
- 5 Ripamonti CI, Bandieri E, Roila F. Management of cancer pain: Esmo Clinical Practice Guidelines. *Annals of Oncology* 2011; 22 (Supplement 6): vi69-vi77.
- 6 Lahajnar-Čavlovič S, Krčevski-Škvarč N, Stepanovič A, Čufer T. Usmeritve za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom. *Zdrav Vest* 2008; 77: 7-12.
- 7 Skryabina EA, Dunn TS. Disposable infusion pumps. *Am J Health-Syst Pharm* 2006; 63(13): 1260-68.
- 8 Negro S, Azura ML, Y Sanchez e tal. Physical compatibility and in vivo evaluation of drug mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Support care center* 2002; 10: 65-70.
- 9 Košir D. Stabilnost in kompatibilnost protibolečinskih mešanic v elastomernih črpalkah. Diplomsko naloga. Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani, Ljubljana, 2010