

# BALONSKÉ SAMOKRČLJIVE ČRPALKE ZA PODKOŽNO APLIKACIJO ZDRAVIL

## ELASTOMERIC PUMPS FOR SUBCUTANEOUS DRUG ADMINISTRATION

AVTOR / AUTHOR:

Petra Tavčar, mag. farm., spec.

*Onkološki inštitut Ljubljana,  
Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:  
ptavcar@onko-i.si

## 1 UVOD

Bolečina je prisotna pri treh četrтинah bolnikov z napredovalim rakom. Poškodba tkiva, ki jo povzroči primarni tumor ali metastaze, ima za posledico nociceptivno bolečino, ki je lahko somatska ali visceralna. Poškodba perifernega ali centralnega živčevja zaradi rasti tumorja ali kot posledica zdravljenja je vzrok nevropatske bolečine. Za zdravljenje srednje in močne nociceptivne in nevropatske bolečine uporabljamo opioidne analgetike v kombinaciji z neopioid-

### POVZETEK

Pri bolnikih z napredovalim rakom se pogosto pojavi bolečina, ki se ji lahko pridružijo še drugi simptomi, kot so slabost, bruhanje in nemir. Če bolnik ne more zaužiti zdravil skozi usta ali če so peroralna zdravila za bolečino neučinkovita kljub visokim odmerkom, lahko uporabimo balonsko samokrčljivo črpalko, v katero hkrati zmešamo več zdravil za podkožno aplikacijo. V članku je predstavljeno delovanje balonskih samokrčljivih črpalk, indikacije za podkožne infuzije v črpalkah, njihovo predpisovanje in priprava, predstavljena so najpogostejša zdravila za blaženje simptomov, njihova kompatibilnost in stabilnost v infuziji ter navodila za bolnika ob uporabi črpalk na domu.

### KLJUČNE BESEDE:

balonska samokrčljiva črpalka, podkožna aplikacija, opiodi, bolečina zaradi raka

### ABSTRACT

Terminally ill cancer patients commonly experience pain as several other symptoms, including nausea, vomiting and restlessness. Administration of drugs mixed in a subcutaneous infusion pump is routinely used for the management of patients not able to take oral medications or those with inadequate pain relief despite of high oral doses. This article describes the mechanism of action of elastomeric pumps, indications for subcutaneous infusions in elastomeric pumps, their prescribing and preparation, common drugs to relieve symptoms, their compatibility and the stability of the infusion, and patient's instructions for the use of elastomeric pumps at home.

### KEY WORDS:

elastomeric pump, subcutaneous administration, opioids, cancer pain

nimi analgetiki in dodatnimi zdravili. Podkožna aplikacija opiodov z balonsko samokrčljivo črpalko spada med invazivne metode zdravljenja bolečine, poslužujemo pa se je, če bolnik ne more zaužiti zdravil skozi usta, če so peroralna zdravila premalo učinkovita ali imajo preveč neželenih učinkov (1).

Cilj zdravljenja je, da bolnik nima hujših bolečin, da ima čim manj neželenih učinkov in boljše kakovost življenja. Bolečine se pogosto ne da popolnoma odpraviti, zato se



je treba osredotočiti na izboljšanje določene aktivnosti, npr. zmožnost gibanja, opravljanja vsakodnevnih opravil ali kvaliteto spanja.

## 2 PRINCIP DELOVANJA BALONSKIH SAMOKRČLJIVIH ČRPALK

Balonske samokrčljive črpalke so sestavljene iz plastičnega ohišja in elastomernega balona, ki je rezervoar za raztopino in hkrati črpalka, ki z enakomernih krčenjem kontinuirano pošilja raztopino preko infuzijskega sistema, restriktorja pretoka in nameščenega podkožnega kanala v podkožje bolnika. Podkožni kanal je plastična cevka, ki jo namesti zdravnik ali medicinska sestra pod kožo na prsnem košu pod ključnico, na trebuhu, na hrbtu, na nadlahti, na sprednji strani stegna ali v ledvenem predelu; koža na vbodnem mestu ne sme biti obsevana, edematozna, podpluta ali vneta, ker poškodbe na koži povečujejo nevarnost okužbe podkožnega tkiva (2). Črpalke definirata hitrost pretoka (za podkožno aplikacijo zdravil se uporabljajo črpalke s pretokom 2 ml/h in 1,5 ml/h) in volumen polnjenja (48 ml za 1 dan, 96 ml za 2 dni, 240 ml za 5 dni pri pretoku 2 ml/h, 252 ml za 7 dni pri pretoku 1,5 ml/h). Pretok je kalibriran pri določeni temperaturi in določeni nosilni raztopini (fiziološka raztopina ali 5 % raztopina glukoze) z možnostjo odstopanja od nominalnega pretoka do 15 %. Na hitrost pretoka raztopine iz črpalke vplivajo viskoznost raztopine, temperatura restriktorja pretoka in višina nastavljene črpalke glede na vbodno mesto. 1- in 2-dnevne črpalke se uporabljajo za določitev učinkovitih odmerkov zdravil, šele nato se bolniku predpišejo zdravila v 5- in 7-dnevnih črpalkah.

## 3 INDIKACIJE IN KONTRAINDIKACIJE

Neprekinjene podkožne infuzije so indicirane v primerih, ko bolnik ni zmožen zaužiti zdravila skozi usta (zaradi slabosti in bruhanja, intestinalne obstrukcije, motenj zavesti, motenj malabsorpcije), kadar bolečina ni zadovoljivo obvladana kljub visokim odmerkom peroralnih ali transdermalnih opioidov ali pa ima bolnik hude neželene učinke, pri zdravljenju nevropatske bolečine, ki je neodzivna na

peroralno zdravljenje z opiodi in dodatnimi zdravili s sekundarnim analgetičnim učinkom, v obdobju ob koncu življenja pa pri bolnikih z bolečino in drugimi pridruženimi simptomi napredovale bolezni, ko v infuzijo za podkožno aplikacijo damo več zdravil hkrati.

Neprekinjene podkožne infuzije so kontraindicirane pri motnjah strjevanja krvi zaradi možnosti krvavitve na vbodnem mestu, pri generaliziranem edemu (anasarki) zaradi otežene absorpcije zdravil in če bolnik zavrača to metodo zdravljenja (2).

## 4 PREDNOSTI IN SLABOSTI

Neprekinjena podkožna infuzija z balonsko samokrčljivo črpalke omogoča stalno koncentracijo zdravila v krvi brez večjih nihanj in s tem manj stranskih učinkov v primerjavi z bolusno aplikacijo zdravil, izognemo se pogostemu zbadanju in vplivamo na večje ugodje bolnika, bolnik je ob kontrolirani bolečini bolj mobilni, omogoča mu večjo samostojnost in neodvisnost. To zdravljenje lahko uporabljamo tudi na domu, ob urejeni terapiji se zmanjša število potrebnih obiskov zdravstvenega osebja, nadzor črpalke je enostaven in ga lahko izvaja poučen bolnik ali svojci. Slabost zdravljenja z neprekinjenimi podkožnimi infuzijami v balonskih samokrčljivih črpalkah je, da odmerkov zdravil ne moremo spreminjati, ne moremo vplivati na pretok črpalke, na mestu infuzije se lahko pojavi vnetje, v primeru tehničnih težav s črpalke pa pri bolniku pričakujemo poven pojav simptomatike (2).

## 5 PREDPISOVANJE IN IZDAJANJE

Predpisovanje in izdajanje neprekinjenih podkožnih infuzij v balonskih samokrčljivih črpalkah za zdravljenje hude bolečine pri bolnikih z napredovalim rakom in zdravljenje nevropatske bolečine kot posledice zdravljenja raka ureja Navodilo za predpisovanje in izdajanje magistralno pripravljenih zdravil v breme obveznega zdravstvenega zavarovanja (Uradni list RS, št. 115/08). Menimo, da navodilo potrebuje dopolnitev, saj omenjene raztopine potrebujejo

tudi bolniki z drugimi napredovalimi boleznimi za lajšanje simptomov.

Recept za raztopino predpiše zdravnik kot magistralno zdravilo z dnevnimi odmerki zdravil, zahtevanim pretokom črpalke in za določeno število dni na posebni zdravniški recept v dvojniku z vpisano zaporedno številko iz uradno pečatene knjige evidenc. Pri pripravi se lahko uporabijo vsa zdravila, ne glede na status razvrstitve. Balonske samokrčljive črpalke predpiše zdravnik na naročilnico za medicinski pripomoček za obdobje enega meseca.

Seznam lekarn, ki pripravljajo raztopine v balonskih samokrčljivih črpalkah, je objavljen na internetni strani Lekarniške zbornice Slovenije (3).

## 6 ZDRAVILNE UČINKOVINE

V balonske samokrčljive črpalke za podkožno aplikacijo najpogosteje polnimo naslednja zdravila: morfin, ketamin, haloperidol, metoklopramid, deksametazon, midazolam, butilskopolamin in lidokain, redkeje oksikodon, metamizol, oktrotid in droperidol, v posameznih primerih pa tudi tramadol, klonidin, ranitidin, granisetron, tieliperazin in tropispijev klorid. Za nekatera od teh zdravil podkožna aplikacija ni navedena v navodilu za uporabo, gre torej za nenamensko (off-label) uporabo zdravil. V paliativni medicini je nenamenska uporaba zdravil pogosta posebno pri bolnikih, pri katerih so izčrpane možnosti zdravljenja in lajšanja simptomov. V Veliki Britaniji ocenjujejo, da 66% paliativnih bolnikov prejema zdravila nenamensko in da je tem bolnikom nenamensko predpisanih 25% zdravil (4). Odmerki zdravilnih učinkovin, ki jih navajamo v nadaljevanju, so le okvirni, saj je za vsakega posameznega bolnika pomembna titracija glede na simptome.

### 6.1 OPIOIDI

V raztopinah za podkožno aplikacijo se od opioidov uporabljata morfin in oksikodon.

**Morfin** je standard zdravljenja močne bolečine, s katerim primerjamo tako analgetične kot tudi neželene učinke drugih opioidov. Morfin nima učinka zgornje meje, zato odmerke povečujemo, dokler ne olajšamo bolečine. Učinkovit dnevni odmerek določimo s titracijo. Najboljša pot vnosa

morfin je skozi usta, kadar pa ga bolnik ne more zaužiti, ga lahko prejme po hranilni sondi, sublingvalno, rektalno, parenteralno (intravensko, subkutano, intramuskularno), intraspinalno (epiduralno, subarahnoidalno). Primerjalni odmerki subkutanega, intravenskega ali intramuskularnega morfin je tretjina peroralnega odmerka. Na peroralni morfin vedno preračunavamo tudi ostale opioide (preglednica 1). Neprekinjena podkožna infuzija zagotavlja stalno koncentracijo v plazmi, za prebijajočo bolečino pa bolnik dobiva še rešilne odmerke morfin (1/6 dnevnega odmerka). Če bolnik potrebuje več kot štiri rešilne odmerke na dan, moramo ustrezno povečati dnevni odmerek v podkožni infuziji. V študijah so ugotovili, da imajo bolniki pri podkožnem dajanju opioidov manj gastrointestinalnih neželenih učinkov, do česar morda pride, ker je odmerek v primerjavi s peroralnim manjši, ali pa zato, ker ni absorpcije zdravila v prebavilih (5). Neprekinjene intravenske infuzije se redko uporabljajo zaradi hitrejšega razvoja tolerance. Intramuskularne injekcije morfin se ne priporočajo, saj so boleče, absorpcija je nepredvidljiva in tako nimajo farmakoloških prednosti pred drugimi potmi vnosa (6). Ko bolečine ne moremo olajšati s peroralnim, transdermalnim ali subkutanim dajanjem opioidov ali pa nastopijo moteči neželeni učinki, lahko bolniku v protibolečinski ambulanti predpišejo tudi kombinacijo lokalnega anestetika in morfin v manjših odmerkih za intraspinalno aplikacijo (1, 7).

Najpogostejši neželeni učinki morfin so zaprtje, sedacija, zmedenost in vrtoglavica, slabost in bruhanje, depresija dihanja, potenje in srbečica. V kolikor je potrebno, neželene učinke zdravimo simptomatsko. V nekaj dneh se razvije toleranca za večino neželenih učinkov, razen za zaprtje, ki ga moramo preprečevati z nefarmakološkimi ukrepi oziroma zdraviti z odvajali. Zmotno je prepričanje, da morfin pri bolnikih z rakom povzroča odvisnost. Psihična odvisnost se pojavi zelo redko, fizična odvisnost pa je pri bolnikih klinično nepomembna, saj odtegnitveni sindrom preprečimo s postopnim zmanjšanjem odmerka morfin (1).

Kadar tudi veliki odmerki morfin v podkožni infuziji bolniku ne olajšajo bolečine ali pa ima bolnik moteče neželene učinke, lahko morfin zamenjamo z **oksikodonom**. Primerjalni odmerek subkutanega oksikodona je polovica odmerka peroralnega oksikodona, le-ta pa je dvakrat bolj potenten kot peroralni morfin (preglednica 1). Ker pričakujemo boljši analgetični učinek novega opioida, za tretjino do polovico zmanjšani odmerek morfin zamenjamo s primerljivim odmerkom oksikodona. Tudi oksikodon nima največjega zgornjega odmerka.



Preglednica 1: Primerjalni odmerki opioidov (1).

Table 1: Equianalgesic doses of opioids (1).

učinkovina	pot vnosa	enota	dnevni odmerek									
			150	300	600	X	X	X	X	X	X	X
tramadol	PO	mg	150	300	600	X	X	X	X	X	X	X
morfin	PO	mg	30	60	90	120	150	180	210	240	360	480
	SC, IV	mg	10	20	30	40	50	60	70	80	120	160
	ED	mg	1	2	3	4	5	6	7	8	12	16
oksidon	SA	mg	0,1	0,2	0,3	0,4	0,5	0,6	0,7	0,8	1,2	1,6
	PO	mg	15	30	45	60	75	90	105	120	180	240
oksidon/nalokson	SC, IV	mg	7,5	15	22,5	30	37,5	45	52,5	60	90	120
	PO	mg		30/15	40/20	60/30		80/40		120/60	160/80	X
hidromorfon	PO	mg	4	8	12	16	20	24	28	32	48	64
fentanil	TD	µg/h	12,5	25	37,5	50	62,5	75	87,5	100	150	200
buprenorfin	TD	µg/h		35	52,5	70	87,5	105	122,5	140	X	X
tapentadol	PO	mg		100	200		300	400		500	X	X

PO - peroralno, SC - subkutano, IV - intravensko, ED - epiduralno, SA - subarahnoidalno, TD - transdermalno  
X - višji odmerki se ne priporočajo

## 6.2 ZDRAVILA ZA NEVROPATSKO BOLEČINO

Pri bolnikih z rakom z neobvladano nevropatsko bolečino se v podkožnih infuzijah uporabljajo lidokain, ketamin in deksametazon.

**Lidokain** preko blokade natrijevih kanalčkov zmanjša vzdražnost živčnih vlaken in zavre prenos bolečinskega dražljaja. Začetni odmerek lidokaina je 0,5 – 1,5 mg/kg/h, vzdrževalni pa 2 – 3 mg/kg/h v 24-urni podkožni infuziji.

**Ketamin** je anestetik, ki v manjših odmerkih deluje analgetično. Povzroča halucinacije, zato ga kombiniramo z midazolamom ali haloperidolom. Začetni dnevni odmerek 25 – 50 mg podkožno apliciranega ketamina lahko po potrebi povečamo na 300 mg.

**Deksametazon** deluje protivnetno, antiedematozno in antiemetogeno, uporablja se pri močni bolečini zaradi kostnih metastaz, pritiska na hrbtnjačo ali periferne živce, pri bolnikih z glavobolom zaradi povečanega intrakranialnega tlaka, izboljša splošno počutje, tek, dispnejo in potenje. Začetni odmerek deksametazona titriramo, dokler se ne pojavi učinek (običajno 4 – 16 mg/dan, 7 – 10 dni), nato odmerek zmanjšamo do najmanjšega še učinkovitega odmerka (4 – 8 mg/dan) (1).

## 6.3 OSTALA ZDRAVILA ZA LAJŠANJE SIMPTOMOV

**Metoklopramid** je prokinetik in antiemetik. Prokinetiki so zdravila prvega reda pri slabosti zaradi gastritisa in pri upo-

časnjem praznjenju želodca. Ne uporabljamo ga, če ima bolnik popolno zaporo črevesja (ileus), kolike ali drisko. Običajni odmerek je 20 – 120 mg/dan (8). Evropska agencija za zdravila (EMA) je leta 2013 izdala priporočilo o najvišjem dnevnem odmerku metoklopramida 30 mg (oz. 0,5 mg/kg telesne teže) (9).

**Haloperidol** se v odmerku 2,5 – 10 mg/dan kot antiemetik uporablja pri obstrukciji črevesa, pri slabosti in bruhanju zaradi metabolnih vzrokov (hiperkalcemija, ledvična odpoved) in zdravil (opioidi), zaradi sedativnih lastnosti pa se uporablja pri agitirani obliki terminalnega delirija.

**Midazolam** se v podkožnih infuzijah uporablja za obvladovanje terminalnega nemira, kadar je v ospredju anksioznost (5 – 10 mg/dan), za preprečevanje s ketaminom povzročenih halucinacij, pri mišičnih krčih (5 – 20 mg/dan) in redko v visokih odmerkih za paliativno sedacijo (do 80 mg/dan).

**Metamizol** je neopioidni analgetik, ki ima tudi spazmolitično delovanje. Uporablja se zlasti pri visceralni bolečini v odmerku do 5000 mg na dan. Pomembna neželena učinka sta agranulocitoza in anafilaktična reakcija, zato moramo biti posebno previdni pri parenteralni aplikaciji zdravila.

**Butilskopolamin** se uporablja kot antispazmodik in za zmanjšanje sekrecije v gastrointestinalnem traktu ter s tem za zmanjšanje bruhanja pri intestinalni obstrukciji. Pri umirajočem bolniku se uporablja tudi za zmanjšanje terminalnega hropenja, saj zmanjšuje izločanje sekretov v dihalnih poteh. Običajni odmerek je 40 – 120 mg/dan.

**Oktreotid** zmanjša sekrecijo in motiliteto v prebavilih, uporablja pa se pri popolni zapori črevesja v odmerku 300 – 600 mcg/dan (8).

## 7 PRIPRAVA, KOMPATIBILNOST IN STABILNOST RAZTOPINE

Balonske samokrčljive črpalke aseptično polnimo v brezprašni komori z raztopinami iz ampuliranih zdravil, ki jim dodamo fiziološko raztopino do predpisanega skupnega volumna črpalke. Zdravila se lahko dodajo v infuzijo le, če so kompatibilna z materialom, iz katerega je balon črpalke, in če so kompatibilna med seboj v izbrani koncentraciji v fiziološki raztopini ter stabilna najmanj do konca trajanja infuzije. Ker veliko proizvajalcev ampuliranih zdravil v navodilu za uporabo navaja, da raztopine ne smemo mešati z drugimi zdravili, poskušamo podatke o kompatibilnosti in stabilnosti dveh učinkovin pridobiti iz različnih podatkovnih baz (Stabilis®, Micromedex®, Lexicomp®, Handbook on injectable drugs).

Previdnost je potrebna, kadar imamo v pripravku zdravila, ki v visokih koncentracijah niso kompatibilna med seboj ali z nosilno raztopino, po praktičnih izkušnjah pa kombiniramo tudi ta zdravila, saj so običajno v protibolečinski raztopini v tako nizki koncentraciji, da ne pride do obarjanja. Halope-

ridol je združljiv s fiziološko raztopino v koncentraciji do 1 mg/ml, pri višjih koncentracijah nastane oborina (11). V splošnem velja pravilo, da so med seboj bolj kompatibilne raztopine učinkovin s podobnim pH. Večina učinkovin v protibolečinskih raztopinah ima kisel pH, deksametazon (v obliki natrijevega deksametazonfosfata) pa ima alkalen pH in zato povzroča kompatibilnostne probleme. Priporoča se, da se deksametazon doda na koncu k že razredčeni raztopini učinkovin (14). Negro in sodelavci so poročali o fizikalni inkompatibilnosti in takojšnjem nastanku oborine pri dveh kombinacijah: haloperidol 0,21 mg/ml in deksametazon 0,44 mg/ml fiziološke raztopine ter midazolam 0,5 mg/ml in deksametazon 0,44 mg/ml fiziološke raztopine (15).

Študije o stabilnosti in kompatibilnosti treh in več zdravilnih učinkovin skupaj v nosilni raztopini so izredno redke. Vermeire in Remon sta raziskovala kompatibilnost in stabilnost morfina v kombinaciji z deksametazonom in midazolamom ali haloperidolom. Dokazala sta, da so bile vse mešanice stabilne po 28 dneh shranjevanja pri 22°C (16). Negro in sodelavci so dokazali kompatibilnost in stabilnost raztopine morfina, haloperidola in butilskopolamina po 15 dneh pri temperaturi 25°C (17). Ista skupina je raziskovala kompatibilnost kombinacij dveh, treh, štirih ali petih zdravilnih učinkovin v terapevtskih odmerkih iz nabora najpogostejših zdravil v podkožnih infuzijah: morfin, midazolam, haloperidol, deksametazon, butilskopolamin, metoklopramid. Ugotovili so, da so nekompatibilne vse tiste mešanice, kjer je

*Preglednica 2: Kompatibilnost dveh učinkovin (10,11,12,13).*

*Table 2: Compatibility of two drugs (10,11,12,13).*

učinkovina	pot vnosa	pH	0,9% NaCl	butilskopolamin	deksametazon	droperidol	haloperidol	ketamin	lidokain	metamizol	metoklopramid	midazolam	morfin sulfat	oksikodon	oktreotid
butilskopolamin	SC, IM, IV	/	C	/	/	/	C	/	/	/	/	/	C	C	/
deksametazon	IV, IM, lokalno	7,5 - 10,5	C	/	/	/	I	C	C	/	C	I	C	C	/
droperidol	IV, IM	3 - 3,8	C	C	/	/	/	/	/	/	C	C	C	/	/
haloperidol	IM	3 - 3,8	C/I	C	I	/	/	/	C	/	/	C	C	C	/
ketamin	IV, IM	3,5 - 5,5	C	/	C	/	/	/	C	/	/	/	C	/	/
lidokain	IV, IM	5 - 7	C	/	C	/	C	C	/	/	C	/	C	/	/
metamizol	IV, IM	/	C	/	/	/	/	/	/	/	/	/	C	C	/
metoklopramid	IV, IM	2,5 - 6,5	C	/	C	C	/	/	C	/	/	C	C	C	/
midazolam	IV, IM	2,9 - 3,7	C	/	I	C	C	/	/	/	C	/	C	C	/
morfin sulfat	SC, IM, IV, ED, SA	2,5 - 6,5	C	C	C	C	C	C	C	C	C	C	/	/	/
oksikodon	SC, IM, IV	/	C	C	C	/	C	/	/	C	C	C	/	/	/
oktreotid	SC, IV	3,9 - 4,5	C	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/

SC - subkutano, IM - intramuskularno, IV - intravensko, ED - epiduralno, SA - subarahnoidalno  
C - kompatibilno, I - nekompatibilno, C/I - različni podatki, / - ni podatka





prisoten deksametazon v kombinaciji z midazolamom ali haloperidolom v koncentracijah, ki so navedene zgoraj (15). Pomanjkljivost vseh teh študij je, da raztopine niso bile napolnjene v balonske samokrčljive črpalke. Na Fakulteti za farmacijo v Ljubljani je bila zato opravljena raziskava o kompatibilnosti in stabilnosti raztopine sedmih najpogostejših zdravilnih učinkovin (morfin sulfat, ketamin, deksametazon, metoklopramid, haloperidol, midazolam, lidokain) v steklenih vsebnikih in v balonskih samokrčljivih črpalkah. Dokazali so, da so v steklenih vsebnikih učinkovine kompatibilne in stabilne 28 dni, pri čemer svetloba in povišana temperatura (37°C) nista imeli posebnega vpliva na rezultate. V raztopinah, s katerimi so bile napolnjene balonske samokrčljive črpalke, so se zniževale koncentracije midazolama zaradi adsorpcije na material balona, koncentracije ostalih učinkovin pa so počasi naraščale zaradi izhlapevanja vode (18).

Raziskovalci Univerze v Freiburgu v Nemčiji so prišli do zanimivega odkritja, ko so raziskovali stabilnost raztopin morfina in metamizola v različnih koncentracijah, med drugim tudi kombinacije morfina 2,5 mg/ml in metamizola 100 mg/ml, ki je primerljiva s protibolečinskimi raztopinami. V raztopini nastaja v t.i. metamorfin, ki ima strukturne elemente tako metamizola kot tudi morfina (19). Bolniki, ki so prejeli omenjene raztopine, niso zaznali manjšega analgetičnega učinka ali drugih neželenih učinkov. Raziskave so pokazale, da se metamorfin veže na opioidne in NMDA receptorje. Metamorfin je patentno zaščiteno (20).

Raztopine v balonskih samokrčljivih črpalkah pripravljamo sproti za takojšnjo uporabo, do začetka uporabe pa jih hranimo v hladilniku zaščitene pred svetlobo.

## 8 NAVODILA ZA BOLNIKA IN SVOJCE

Za učinkovito zdravljenje je potrebno bolnika in svojce poučiti, da mora imeti črpalko nameščeno v višini vbodnega mesta, za nošenje lahko uporablja različne torbice za okrog vratu ali pasu, med spanjem pa mora imeti črpalko na postelji (ne na tleh). Črpalka ne sme biti izpostavljena visoki zunanji temperaturi ali neposredni sončni svetlobi. Bolnik se lahko tušira, če ima podkožni kanal v celoti pokrit s folijo, ki ne prepušča tekočine in bakterij; črpalko naj pred tuširanjem zaščiti s PVC vrečko (21).

Enkrat dnevno je potrebno preveriti mesto vboda in lego podkožnega kanala, dvakrat dnevno se oceni delovanje črpalke (z oznako na ohišju se označi, do kje sega balon z raztopino). Zdravnika ali patronažno medicinsko sestro je potrebno kontaktirati, če se v okolici vbodnega mesta pojavi rdečina, zatrdlina, bolečina, če raztopina izteka v okolico vboda, če se plastična cevka močno prepogne, če se balon prazni prepočasi ali prehitro ali če raztopina izteka v ohišje črpalke. Če bolnik ostane brez neprekinjene podkožne infuzije, mora vzeti rešilni odmerek hitrodelujočega opioida; če tega nima predpisanega ali ne zadošča, pa mora kontaktirati osebnega ali dežurnega zdravnika.

Ker sta jakost bolečine in stanje bolnika spremenljiva, je zaradi prilagoditve odmerkov zdravil v novi črpalki dnevno potrebno spremljati in beležiti učinkovitost analgetične terapije, število dodatnih odmerkov zdravil za prebijajočo bolečino, pojav neželenih učinkov (npr. slabost in bruhanje, zaprtost, sedacija, zmedenost, halucinacije, retenca urina) in pojav dodatnih bolečin ali simptomov (2).

## 9 SKLEP

Zdravljenje bolečine in drugih simptomov pri bolniku z napredovalim rakom je kompleksno in pogosto zahteva nenamensko uporabo zdravil tako za indikacije, odmerke, kot tudi za inkompatibilnosti in poti vnosa. Podkožne infuzije zdravil v balonskih samokrčljivih črpalkah so velika pridobitev za bolnike z napredovalim rakom, saj omogočajo, da so z ustrežno kombinirano terapijo za blaženje simptomov zdravljeni v domačem okolju enako učinkovito kot v bolnišnici.

## 10 LITERATURA

1. Lahajnar S, Krčevski-Škvarč N, Stepanović A et al. Priporočila za zdravljenje bolečine pri odraslem bolniku z rakom, 3.izdaja. Maribor: Slovensko združenje za zdravljenje bolečine 2015.
2. Logonder MM, Salobir U, Žargi T. Uporaba črpalk za podkožno dajanje zdravil v paliativni oskrbi. *Onkologija 2002; Letnik IV, št. 2:40-44.*
3. Lekarniška zbornica Slovenije. Seznam lekarn - priprava raztopin v elastomernih črpalkah. <http://www.lzs.si/Portals/0/dokumenti-uporabne-teme/seznam%20lekarn%20elastom%20crpalke.pdf>. Dostop: 23.8.2016.

4. Watson M, Lucas C, Hoy A et al. *Oxford Handbook of Palliative Care*. Oxford University Press, 2. izdaja, 2009: 65.
5. Lahajnar S. Podkožne infuzije morfina in drugih zdravil pri bolniku z rakom. *Onkologija* 2005, Letnik IX, št. 1: 49-51.
6. Glare P. Problems with opiates in cancer pain: parenteral opioids. *Support Care Cancer*. 1997; 5(6): 445-450.
7. Donnelly S, Davis MP, Walsh D et al. Morphine in cancer pain management: a practical guide. *Support Care Cancer*. 2002; 10(1): 13-35.
8. Červek J, Simončič Godnič M, Benedik J et al. *Zdravila za uporabo v paliativni medicini*, 2.izdaja. Ljubljana : Onkološki inštitut, 2012.
9. EMA. European Medicines Agency recommends changes to the use of metoclopramide. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/07/WC500146614.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146614.pdf). Dostop: 23.8.2016.
10. Stabilis®. <http://www.stabilis.org/>. Dostop: 22.6.2016.
11. Micromedex®. Dostop: 22.6.2016.
12. Lexicomp®. Dostop: 22.6.2016.
13. Trissel LA. *Handbook on injectable drugs*. 15th ed. Bethesda: Am Society of Health-System Pharmacists, 2009.
14. Twycross R, Wilcock A, Howard P. *PCF5 Palliative Care Formulary, 5th Edition*, Palliativedrugs.com Ltd, 2015: 847-850.
15. Negro S, Azuara ML, Sánchez Y. Physical compatibility and in vivo evaluation of drug mixtures for subcutaneous infusion to cancer patients in palliative care. *Support Care Cancer*. 2002; 10(1): 65-70.
16. Vermeire A, Remon JP. Compatibility and stability of ternary admixtures of morphine with haloperidol or midazolam and dexamethasone or methylprednisolone. *Int J Pharm*. 1999; 177(1): 53-67.
17. Negro S, Reyes R, Azuara ML et al. Morphine, haloperidol and hyoscine N-butyl bromide combined in s.c. infusion solutions: compatibility and stability. Evaluation in terminal oncology patients. *Int J Pharm*. 2006; 307(2): 278-284.
18. Košir D. *Stabilnost in kompatibilnost protibolečinskih mešanic v elastomernih črpalkah*. Diplomsko naloga. Fakulteta za farmacijo Univerze v Ljubljani, Ljubljana, 2010.
19. Müller S, Trittler R, Schubert R et al. Opioid-Metamizol-Mischungen. Sind sie in Schmerzmittelreservoirren zur kontinuierlichen parenteralen Applikation stabil? *Krankenhauspharmazie* 2011; 32: 89-96.
20. Campus Technologies Freiburg. *Metamorphine. New Structure – New Effects*. [http://www.campus-technologies.de/wp-content/uploads/TO\\_ZEE20050912\\_Metamorphine.pdf](http://www.campus-technologies.de/wp-content/uploads/TO_ZEE20050912_Metamorphine.pdf). Dostop: 27.6.2016.
21. Projekt Metulj. *Balonska samokrčljiva črpalka*. <http://www.paliativnaoskrba.si/telesna-pomoc.html>. Dostop: 20.6.2016.

