

## Primjena citostatika-učinkovitost i štetnost

Rudolf Kiralj, <sup>1</sup>Melani Pongrac, Zrinka Puharić, Mirna Žulec, Đurđica Grabovac

*Visoka tehnička škola Bjelovar, Stručni studij sestrinstva*

### Sažetak

Kemoterapija je liječenje raka kemijskim sredstvima koja uništavaju zloćudne stanice-citostaticima, antitumorskim kemoterapeutima ili antineoplastima. Dijele se na citotoksične lijekove (alkilirajuće spojeve, antimetabolite i na razne prirodne produkte-antitumorske antibiotike, mitotičke inhibitore, inhibitore topoizomeraza i dr.), citostatike u endokrinom terapiji (hormone i slične spojeve) te citostatike biološki ciljane terapije (monoklonska protutijela, inhibitore protein kinaza, te mnoge nove lijekove specifičnog djelovanja). Izbor citostatika ovisi o vrsti, lokalizaciji i proširenosti zloćudnog tumora, te utjecaju citostatika na normalne tjelesne funkcije bolesnika i njegovo opće stanje. Otpornost (rezistencija) tumorskih stanica na citostatike putem različitih mehanizama predstavlja velik problem u kemoterapiji. Kemoterapija donosi i niz nuspojava, štetnih i neželjenih posljedica djelovanja citostatika koji su primijenjeni u uobičajenoj dozi i na ispravan način. One se javljaju zbog agresivnosti, neselektivnosti i kumulativnog učinka citostatika, posebno na stanice koje se brzo dijele. Medicinske sestre imaju važnu ulogu u edukaciji i pripremi bolesnika prije terapije, njihovom tretmanu te pomoći prilikom nastanka eventualnih nuspojava. Potencijalna kontaminacija medicinske sestre citostaticima izbjegava se posebnim mjerama opreza i pridržavanjem standardiziranih protokola, te zbrinjavanjem citostatičkog otpada.

Ključne riječi: kemoterapija, citostatici, neželjene nuspojave, medicinska sestra, edukacija onkološkog bolesnika

### Summary

Chemotherapy is a treatment of cancer by chemical means that destroy malignant cells. These drugs are called cytostatics, antitumor chemotherapeutics and antineoplastics. They are divided into cytotoxic drugs (alkylating agents, antimetabolites, and various natural products – antitumor antibiotics, mitotic inhibitors, topoisomerase inhibitors etc.), cytostatics of endocrine therapy (hormones and similar compounds), and cytostatics of biologically targeted therapy (monoclonal antibodies, protein kinase inhibitors, and many new drugs of specific mode of action). Choice of cytostatics depends on the type, localization and proliferation of malignant tumor, and on cytostatic effects on patient's normal physiological functions and general state. Resistance of tumor cells to cytostatics by means of various mechanisms is a serious problem in chemotherapy. Chemotherapy has a number of side effects, harmful and undesired actions of cytostatics, which were correctly administered in usual dose. These side effects appear because of aggressiveness, unselectivity and cumulative effects of cytostatics, especially to cells which divide fast. Nurses have an important role in patients' education and treatment before therapy, on therapy and helpful if negative side effects show. Potential contamination of nurse with cytostatics is avoided by means of special security measures and standard protocols, and by cytotoxic waste treatment.

Key words: chemotherapy, cytostatics, unwanted side effects, nurse, education of oncological patients

## Uvod

Danas su zloćudne bolesti drugi vodeći uzrok smrti u Hrvatskoj, od njih umire svaki četvrti stanovnik, a izlječenje se postiže u više od polovice oboljelih<sup>1,2,3</sup>. Kemoterapija ima jednu od ključnih uloga u liječenju malignih bolesti, čime zaslužuje posebnu pozornost. To je liječenje raka kemijskim sredstvima (kemijskim spojevima) koja uništavaju zloćudne stanice<sup>1</sup>. Lijekovi u kemoterapiji tumora često se nazivaju citostatici, citotoksični lijekovi, antitumorski kemoterapeutici ili antineoplastici.

Tumor je nenormalna nakupina tkiva koja raste brže nego normalno tkivo, a ima slijedeća obilježja: nesvrhovitost – beskorisnost i čak štetnost organizmu; samostalnost – neovisnost o fiziološkim nadzornim sustavima; parazitizam – iskorištavanje i iscrpljivanje organizma; neorganiziranost – nemogućnost stvaranja normalnog tkiva i organa; i agresivnost – invazija okolnih struktura (benigni tumori – ekspanzijom, maligni tumori – ekspanzijom ili metastaziranjem)<sup>4,5</sup>.

Citostatici imaju višestruki učinak na tumorske stanice: onemogućavaju dijeljenje stanica, zaustavljaju dijeljenje stanica koje su već u diobi, uzrokuju spontanu smrt stanica, te sprječavaju rast krvnih žila čime se smanjuje protok hrane i kisika u tumorskom tkivu. Nažalost, citostatici nisu selektivni, djeluju i na zdrave stanice, čime uzrokuju razne neželjene učinke<sup>6</sup>.

Prema vremenu ordiniranja i terapijskoj svrsi, razlikuju se sljedeće vrste kemoterapije adjuvantna (pomoćna) kemoterapija – oblik sistemskog liječenja zloćudne bolesti nakon provedenog lokalnog liječenja (najčešće kirurgije, rjeđe zračenja ili oba načina liječenja), čija je svrha uništiti moguće mikropresadnice (mikrometastaze) maligne bolesti;

neoadjuvantna kemoterapija – početni oblik liječenja lokalizirane maligne bolesti za koju je lokalno liječenje kirurškim zahvatom ili zračenjem neodgovarajuće (tumorska masa je prevelika ili prečvrsto vezana uz zdravo okolno tkivo);

primarna indukcijska kemoterapija – liječenje bolesnika s uznapredovanom bolešću, ili bolesnika za kojeg nema drugog učinkovitog terapijskog pristupa (u većini slučajeva cilj je ublažiti simptome bolesti, usporiti napredovanje tumora i poboljšati kvalitetu života, a u manjem broju slučajeva moguće je i izlječenje);

kemoradioterapija – kemoterapija koja se primjenjuje istovremeno sa zračenjem (radioterapijom);

palijativna kemoterapija – kemoterapija s ograničenim ciljem (produženje života, olakšanje simptoma bolesti te poboljšanje kvalitete života bolesnika);

visokodozažna kemoterapija – liječenje nekih zloćudnih tumora s visokim rizikom recidiva (primjena visoke doze citostatika radi učinkovitijeg djelovanja citostatika, uz obavezno presađivanje tj. transplantaciju koštane srži, zbog jake mijelosupresije)<sup>1,7,8</sup>.

Ciljevi kemoterapije u ovisnosti o vrsti i proširenosti raka mogu biti:

izliječiti rak (za izlječive vrste raka, npr. rak testisa, Hodgkinova bolest, akutna limfatična i mijeloična leukemija) – postignuti stanje u kojem bolesnik nema više zloćudnih stanica;

kontrolirati rak (usporavanje rasta tumora i uništavanje tumorskih stanica koje se iz ishodišnog tumora mogu proširiti u druge dijelove tijela);

ublažiti simptome bolesti, produljiti život i poboljšati kvalitetu života (slučajevi s uznapredovanom metastatskom bolesti)<sup>1,9</sup>.

Prema porijeklu, kemijskom sastavu i mehanizmu djelovanja, citostatici se mogu podijeliti:

citotoksični lijekovi – najbrojnija i najraznovrsnija skupina citostatika (toksično djeluju unutar svih stanica uništavajući ih, posebno stanice koje se brzo dijele; pored citotoksičnog imaju i mutageno te reprotoksično djelovanje);

citostatici endokrine terapije (vežu se na hormonske receptore, prekidaju rast i preživljavanje hormonski ovisnih tumorskih stanica–hormoni i srodni spojevi, progestageni, LH-RH analozi prirodnog hormona koji oslobađa gonadotropin); i

citostatici biološki ciljane terapije (specifično koče procese rasta tumorskih stanica)–monoklonska protutijela (imunomodulatori, imunoproteini koji se vežu na tumorsku stanicu), inhibitori enzima protein kinaze (djeluju unutar stanice, inaktiviraju enzime iz skupine protein kinaza čija je uloga fosforilacija proteina), derivati retinoične kiseline, metilhidrazini, arsenov trioksid i mnogi drugi <sup>1,7,8,10,11,12,13,14</sup>.

Osnovni principi kemoterapije jesu: svi citostatici moraju biti aktivni kao monoterapija protiv predmetnog tumora (prednost imaju lijekovi koji omogućuju potpunu remisiju u nekom postotku bolesnika, u odnosu na lijekove koji omogućuju samo djelomičnu remisiju); korišteni citostatici moraju biti nepreklapajući u toksičnosti (da se izbjegnu oštećenja organizma i druge ozbiljne posljedice); poželjni su različiti ili sinergistički mehanizmi djelovanja citostatika (da se ostvari maksimalan učinak kemoterapije); korišteni citostatici moraju imati i različite mehanizme rezistencije (da se izbjegne rezistencija kao konačan odgovor tumora na kemoterapiju); moraju biti korištene optimalne doze tih lijekova (da se izbjegne nepotrebna toksičnost i neučinkovitost pojedinih citostatika); te mora biti korišten optimalan kemoterapijski protokol primjene (da se izbjegne zatajenje kemoterapijskog učinka zbog kinetike) prema odgovarajućoj shemi i s optimalnim intervalima između kemoterapijskih ciklusa <sup>7,13</sup>.

Citostatici se mogu primijeniti na više različitih načina:

- venskim putem ili intravenski (iv.)–injekcijom u venu ruke ili noge, (duljina primjene varira od intravenskog bolusa do kontinuiranih višednevnih infuzija) ili centralnim ili perifernim venskim kateterom, najčešći način;
- peroralno, per os, ili oralno tj. uzimanje na usta-bolesnicima najprihvatljiviji način (broj citostatika koji se uzimaju peroralno sve je veći – tablete, kapsule);
- intraperitonealno–injekcijom u trbušnu šupljinu (npr. cisplatin se katkad tako rabi u liječenju raka jajnika);
- intraarterijski (npr. 5-fluorouracil u liječenju primarnog raka jetre ili pojedinačnih metastaza u jetri);
- intrakavitarno–općenit naziv za primjenu citostatika injekcijom u tjelesne šupljine (npr. mokraćni mjehur, prsnu šupljinu, trbušnu šupljinu) ili jetru;
- intraperikardijalno–injekcijom unutar srčane maramice (npr. doksorubicin pri postojanju zloćudnog perikardijalnog izljeva);
- intrapleuralno–injekcijom unutar plućne maramice (npr. bleomicin pri postojanju mezotelioma);
- intravezikalno–kateterom u mokraćni mjehur (npr. doksorubicina u liječenju raka mokraćnog mjehura);
- intralezionalno–injekcijom direktno u područja tumora;
- intramuskularno–injekcijom u mišić;
- intratekalno–injekcijom u lumbalni dio kralježnice tj. u spinalnu tekućinu između kralježaka na donjem dijelu leđa (npr. metotreksat u liječenju leukemije koja se proširila na moždane ovojnice);
- subkutano–injekcijom u potkožno tkivo; te
- topički – u obliku kreme na površinu kože <sup>1,8,9,15</sup>.

## Cilj

Sustavno izložiti problematiku citostatika s različitih gledišta, prema literaturi koja je prilično oskudna na hrvatskom jeziku: pozitivnu stranu upotrebe citostatika (učinkovitost);

praktične probleme kemoterapije (problem rezistencije, opasnost od kontaminacije na radnom mjestu, komunikacija između medicinske sestre i onkološkog bolesnika); te negativnu stranu primjene citostatika (neželjene nuspojave).

## Metode rada

Pretraživana je prvenstveno literatura na hrvatskom jeziku, te literatura pisana latinicom na drugim razumljivim južnoslavenskim jezicima. Rad može poslužiti i kao opći vodič sestrama prvostupnicama koje će prolaziti obuku prije nego li počnu raditi s onkološkim bolesnicima.

## Rezultati

Broj i stopa umrlih od raka u Republici Hrvatskoj još su u stalnom porastu zbog sve većeg udjela starog stanovništva, no kada se uzmu u obzir dobno-standardizirane stope ne opaža se porast mortaliteta od raka, tj. mortalitet nakon dugotrajnog porasta od 2000-ih pokazuje stabilizaciju<sup>3,16</sup>. Najčešća sijela raka u Hrvatskoj jesu traheja, bronhi i pluća, mokraćni mjehur, kolon, rektum i rektosigma, dojka, tijelo maternice i prostata<sup>3</sup>. Kemoterapija je danas jedna od triju standardnih metoda za liječenje tumora, uz radioterapiju i kirurške zahvate, koja se koristi ili kao jedina metoda liječenja ili u kombinaciji s ove dvije. Samom kemoterapijom može se izliječiti najmanje 10-15% oboljelih od zloćudne bolesti, a kombiniranim liječenjem ovaj postotak je veći od 50%<sup>7</sup>.

Stanična otpornost na citostatike predstavlja velik problem u liječenju onkoloških bolesnika kemoterapijom ili kombinacijom kemoterapije i ostalih vrsta liječenja. Danas je poznato mnogo mehanizama tumorske rezistencije na kemoterapiju, od kojih su najvažniji slijedeći mehanizmi: smanjeno djelovanje enzima koji aktiviraju ili metaboliziraju lijekove tj. transformiraju lijekove u aktivne oblike (npr. smanjena transformacija metotreksata u poliglutamata); povećano djelovanje enzima koji inaktiviraju lijekove (npr. pojačanom enzimskom aktivnošću povećavaju se razine glutationa i tiola u stanicama, koji potom inaktiviraju alkilirajuće spojeve prije njihova vezanja na DNK); mutacije u ciljnim molekulama unutar stanice tumora, povećana ili smanjena biosinteza molekula tj. promijenjene aktivnosti ciljnih molekula (najčešći tip rezistencije na antimetabolite, npr. mutacija enzima dihidrofolat-reduktaze na metotreksat, i mutacija enzima timidilat-sintetaze na 5-fluorouracil; mutacija enzima topoizomeraze II na doksorubicin); povećana sposobnost brzog popravka i/ili tolerancije oštećenja ciljne molekule stanice, najčešće DNK, izazvanih lijekom (npr. rezistencija na spojeve platine putem učinkovitijeg izrezivanja aberantnih nukleotida i popravljivanja lomova lanaca DNK); povećano izbacivanje lijeka izvan stanice pomoću membranskih transportnih proteina u povećanoj sintezi (primjer stečene otpornosti, koja može biti i na više lijekova—tzv. višestruka ili križna otpornost na lijekove, npr. mutacijom gena MDR1 višestruko se proizvodi transportni P-glikoprotein koji izbacuje iz tumorske stanice vrlo raznorodne lijekove kao što su antraciklini, vinka alkaloidi, taksani, kamptotekini, epipodofilotoksini, imatinib i mnogi dr.); smanjena količina lijeka koji može ući u stanicu, zbog smanjene proizvodnje membranskih transportnih proteina za određenu vrstu lijeka (npr. otpornost na metotreksat); te kočenje apoptoze kao konačnog odgovora na oštećenje tumorske stanice, mutacijom tumorskog supresora gena p53 (tj. inaktivacijom produkata ekspresije ovog gena) i/ili pojačanom ekspresijom antiapoptotske obitelji gena Bcl-2 (reguliraju apoptozu stanice)<sup>1,7,10,17,18</sup>.

Nuspojava ili popratna pojava je svaka štetna i neželjena posljedica primjene lijeka koji je primijenjen u uobičajenoj dozi i na ispravan način, a koja se očituje u vidu negativne reakcije organizma na lijek. Svi citostatici uzrokuju nuspojave, od kojih su neke manje ili više zajedničke svim citostaticima, dok niz specifičnih nuspojava može uzrokovati svaki citostatik<sup>7,12,19</sup>. Prije primjene citostatika potrebno je pažljivo pročitati upute proizvođača, u kojima se

nalazi i popis drugih mogućih štetnih djelovanja citostatika<sup>12</sup>: upozorenje za posebne skupine bolesnika (za slučajeve teške jetrene ili bubrežne insuficijencije i dr.), kontraindikacije (preosjetljivost na lijek, trudnoća, dojenje i dr.), te interakcije citostatika s drugim lijekovima i terapijama, medicinskim materijalima, hranom, opojnim sredstvima i bolestima. Toksično djelovanje citostatika može biti rano (akutno, u nekoliko minuta ili sati), odgođeno (subakutno, u nekoliko dana) ili kasno (kronično, u nekoliko tjedana, mjeseci ili čak godina), računajući od vremena koje je proteklo nakon primjene lijeka<sup>20</sup>. Najvažnije neželjene posljedice ili nuspojave primjene kemoterapije su: supresija koštane srži (mijelosupresija ili mijelotoksičnost); slabost, mučnina i povraćanje; oralni mukozitis (upala mukoznih membrana u ustima i ždrijelu) i stomatitis (upala membrana i tkiva u usnoj šupljini i cijeloj sluznici probavnog trakta); dijareja (proljevi, uključujući krvavi proljev) i dehidracija; konstipacija (zatvor); alergijske reakcije i anafilaksija; alopecija (gubitak kose); ekstravazacija (izlazak citostatika iz krvne žile u okolno tkivo); ezofagitis (upala sluzokože jednjaka); promjene osjetila okusa; anemija (slabokrvnost: posljedica eritrocitopenije – smanjenog broja eritrocita), kratak dah i kronični umor; krvarenje i modrice (posljedica trombocitopenije – smanjenog broja trombocita); flebitis (upala i stvaranje ugrušaka u površinskim venama); infekcija (slabljenje imunološkog sustava: posljedica leukopenije – smanjenog broja leukocita); febrilna neutropenija (posljedica granulocitopenije – smanjenog broja granulocita); srčana toksičnost (kardiotoksičnost); bubrežna toksičnost (nefrotoksičnost) i oštećenje mokraćnog mjehura; plućna (pulmonalna) toksičnost; neurološka toksičnost; oštećenje funkcije spolnih žlijezda; oštećenje jetre (hepatotoksičnost); indukcija sekundarnih tumora; sindrom brzog raspada (lize) tumora;<sup>1,7-10,12-15,19-30</sup>.

Sestrinska skrb za onkološkog bolesnika je vrlo složena i razvija se kroz odnos medicinske sestre prema bolesniku koji potiče pozitivnu komunikaciju, pomoć bolesniku, stvaranje povjerenja bolesnika prema medicinskoj sestri, davanje relevantnih informacija bolesniku o bolesti i njezinom izlječenju, psihološku podršku onkološkom bolesniku (psihoonkologija), omogućavanje duhovne pomoći bolesniku te poduzimanje drugih mjera za poboljšanje kvalitete života bolesnika<sup>9,21,31,32,33</sup>. Uspješna komunikacija uvelike ovisi o prvom kontaktu bolesnika i medicinske sestre. Ljubazno, pristojno i srdačno ponašanje medicinske sestre svakako će pridonijeti stvaranju ugodne psihološke klime i odnosa povjerenja pacijenta prema sestri. Kako se onkološki bolesnik suočava s nizom neugodnih fizičkih i emocionalnih doživljaja to mu je potreban veliki napor da mobilizira unutarnje snage i da se prilagodi novim životnim uvjetima. Unatoč pripremama bolesnici na odjel ili dnevnu bolnicu dolaze sa strahom od liječenja, ishoda liječenja, smrti, unakaženosti, slabosti, boli i nemoći. Po prirodi stvari sve tjelesne bolesti a posebno zloćudna bolest uvjetuju bolesnikove psihičke reakcije, koje posljedično mogu negativno utjecati na tijek i prognozu bolesti. Medicinska sestra pomaže bolesniku u prilagodbi na njegovo novonastalo stanje nastojeći da bolesnik: emocionalno prihvati svoju bolest; psihički prihvati život uz stalnu prisutnost njegove bolesti, protiv koje se aktivno liječi kemoterapijom; korigira stav prema raku; prilagodi se stanju koje bolest donosi; razvije motivaciju za ozdravljenje; te dobije i prihvati savjete o sprečavanju ili ublažavanju nuspojava kemoterapije i o sprečavanju infekcije, te upute o prehrani i savladavanju drugih poteškoća. Pristup pacijentu treba biti individualan. Medicinska sestra u bolesnika mora podupirati osjećanje vlastite vrijednosti, samopoštovanja i dostojanstva, što je moguće postići pravilnim pristupom bolesniku kao osobi i glavnom akteru u događanjima njegove bolesti, a ne pristupanju kao objektu medicinske obrade. Multidisciplinarni pristup koji povezuje psihijatriju i onkologiju, psihoonkologija, postaje danas sve više popularan jer se njegovom primjenom ostvaruje sve značajniji pozitivan učinak i na tjelesnoj i na psihičkoj razini onkološkog bolesnika. Zbog očitog porasta malignih oboljenja kako u svijetu tako i u Hrvatskoj, sve se više govori o antropološkom pristupu ili duhovnosti kao o jednoj od metoda liječenja. U smislu

zadovoljenja duhovnih potreba onkološkog bolesnika kao jedne od smjernica liječenja, medicinska sestra će: biti tolerantna prema različitosti vjerskih uvjerenja; procijeniti duhovne potrebe bolesnika; priznati važnost duhovnih potreba bolesnika; osigurati privatnost i tišinu (optimalne uvjete) za vrijeme molitve; obavijestiti bolesnika o rasporedu svetih misa ili drugih obreda; pozvati svećenika ili duhovnog vođu na zahtjev bolesnika; organizirati ispovijed i bolesničko pomazanje; te osigurati odgovarajuću prehranu prema religijskom uvjerenju.

Statistike potrošnje lijekova u Republici Hrvatskoj za razdoblje nakon 2006. godine jasno pokazuju da potrošnja citostatika neprestano raste i u financijskom smislu je izbila na prvo mjesto <sup>34</sup>. Citostatici čine veći dio tzv. genotoksičnog otpada (1% sveukupnog medicinskog otpada i 2% opasnog medicinskog otpada) <sup>35</sup>. Takav otpad je opasan zbog slijedećeg djelovanja <sup>35,36,37</sup>: kancerogenost (nastanak tumora pa i raka); teratogenost ili embriotoksičnost (usporeni razvoj fetusa, kongenitalne malformacije, spontani pobačaj, gubitak fetusa, mala porođajna težina); reprotoksičnost ili reproduktivnu toksičnost tj. genotoksičnost spolnih stanica; genotoksičnost somatskih stanica; toksičnost za pojedina tkiva, organe i sustave organa; aktivnosti slične drugim, ranije dokazanim opasnim lijekovima. Prema Pravilniku o gospodarenju medicinskim otpadom iz 2015. godine <sup>38</sup> citostatski otpad definiran je kao „opasni medicinski otpad koji nastaje zbog primjene, proizvodnje i pripravljanja farmaceutskih tvari s citostatskim efektom, uključivo primarnu ambalažu i sav pribor korišten za pripremu i primjenu takvih tvari“. Dakle, mogućnost kontaminacije citostaticima je raznovrsna: u istraživačkim djelatnostima (fakulteti, instituti i dr.), u proizvodnji i pripravi lijekova (farmaceutske industrije, ljekarne), skladištenju i transportu, na mjestima upotrebe (zdravstvene i ostale ustanove za zbrinjavanje oboljelih) i zbrinjavanja citostatskog otpada, uključujući i sam okoliš tj. prirodu u slučaju zagađivanja nezbrinutim citostatskim otpadom, te na kraju i u samom obiteljskom krugu i krugu prijatelja (kontakt s oboljelim). Izvori kontaminacije citostaticima za zdravstvene djelatnike i druge radnike u zdravstvenim i srodnim ustanovama jesu primarna ambalaža i ostali kontaminirani materijal i pribor (citostatski otpad: otpadni citostatici; otpad kontaminiran citostaticima – oštri predmeti, bočice, osobna zaštitna sredstva i dr.), aerosoli i plinovi lijekova citostatika koji se koriste u praksi, sami citostatici u slučajevima nesreća i incidenata, te krv kao i tjelesne izlučevine bolesnika tretiranih citostaticima (urin, fekalije, povraćeni sadržaj, slina i dr.) <sup>35-40</sup>. Danas je dobro poznato da su upravo ove kategorije djelatnika izložene citostaticima (na tri učestala načina: udisanjem (inhalacijom)–aerosoli lijekova, kontaminiran zrak u radnom prostoru; apsorpcijom preko kože (zaštitne rukavice i druga zaštitna oprema često su kontaminirani)–postoji kontakt s lijekom, s bolesnikom i njegovim izlučevinama i svim predmetima i tkaninama s kojima je bolesnik u kontaktu, te s citostatskim otpadom; i istovremeno na oba načina tj. preko kože i udisanjem (najčešće, u više od 80% slučajeva) <sup>37,41</sup>. Iz svega navedenog jasno je da je svakodnevno rukovanje citostaticima rizično za izložene zdravstvene radnike. Rizik ovisi o nizu čimbenika <sup>36,37,41</sup> o vrsti citostatika (citostatici imaju različiti mehanizam djelovanja i slijedno tome, različite genotoksične i kancerogene potencijale); količini lijeka; radnim uvjetima i protokolima rada s citostaticima; vremenu i učestalosti izlaganja; vrsti terapije (monoterapija ili kombinirana terapija); biološkim čimbenicima (dob, zdravstveno stanje, trudnoća i dr.), pridržavanju zaštitnih mjera i njihovoj učinkovitosti (odjeća i obuća, osobna zaštitna sredstva, oprema i posebni prostor i dr.); odlaganju i uništavanju citostatskog otpada. Unatoč primjeni svih mogućih sigurnosnih mjera i propisa zaštite na radu, neizbježni su štetni učinci citostatika za zdravlje izloženih radnika. No ipak, neophodno je i moguće poduzeti odgovarajuće mjere da bi se ostvarila dobrobit za bolesnika i istodobno zaštitilo osoblje uključeno u njegovo liječenje i njegu. Postojeće smjernice za sigurniji rad s citostaticima preporučuju izloženost svesti na najmanju moguću mjeru, a to se postiže: radom u za to odgovarajućem tehnički opremljenom prostoru,

standardiziranjem radnih procedura, unapređivanjem radnih uvjeta i prakse rukovanja citostaticima, kvantitativnom procjenom rizika novih lijekova, uvođenjem robotike, razvojem potpuno zatvorenog sustava bez nepotrebnog transporta, poštivanjem mjera zaštite na radu, primjenom osobnih zaštitnih sredstava, te neprekidnom edukacijom osoblja o radu s citostaticima i redovitim zdravstvenim pregledima osoblja<sup>36,37,41,42,43</sup>. Nijedna od nabrojanih mjera sama nije učinkovita, već potrebno provoditi sve mjere. Stoga se javila prirodna potreba za tzv. centralnom pripremom citostatika (CPC), da bi se istima izlagao što manji broj ljudi koji bi radili pod adekvatnom zaštitom, citostatici bi se transportirali samo u nužnim pravcima, a citotoksičan otpad bi se zbrinjavao na što manje mjesta. Tako bi se kontaminacija citostaticima svela na minimum. Jedinice CPC postoje u Hrvatskoj već od 2012. godine<sup>42</sup>, a već nekoliko godina prije postojala je CPC aktivnost u sklopu bolničkih ljekarni<sup>44</sup>. Jedinica CPC zauzima središnje mjesto zdravstvene ustanove, i u njoj se kao u zatvorenom sustavu pod nadležnosti ljekarne izrađuju parenteralni pripravci – CMR (citotoksični, mutageni i reprotoksični) lijekovi i ostali parenteralni antineoplastični lijekovi<sup>11</sup>. Izrada ovih “ready-to-administer” („gotovi za primjenu“) pripravaka odvija se u kontroliranim uvjetima i uz propisane mjere zaštite. Iz razumljivih razloga, u jedinici CPC ne smiju raditi pripadnici rizičnih skupina (osobe mlađe od 18 godina, trudnice i dojilje), poželjne su osobe izvan reproduktivne dobi, a osoblje koje priprema terapiju mora se izmjenjivati svaka dva sata da bi se smanjio rizik od jače kontaminacije. U Republici Hrvatskoj za sada ne postoji formalna edukacija za rad u CPC-u. Potrebna znanja se stječu međugeneracijskim prijenosom znanja i vještina, samoedukacijom prateći svjetska zbivanja i pridržavajući se postojećih propisa i preporuka, te predavanjima, radionicama i tečajevima. Dalje rukovanje citotoksičnim pripravcima odvija se na odjelu (aplikacija citostatika, zbrinjavanje ekskreta), ili kod kuće samih pacijenata koji moraju znati kako postupiti s izlučevinama u slučaju povraćanja, uriniranja i sl. U radu u CPC-u jednako su važni i čimbenici timskog rada (edukacija, međusobna komunikacija) i osobnog zalaganja (osobna motivacija, samoedukacija, razumijevanje svih radnih procesa), čime se uvelike sprečavaju pogreška u medikacijskom ciklusu.

## Rasprava i zaključak

Citostatici osim što uništavaju bolesne stanice, djeluju i na zdrave stanice, a kao posljedica primjene citostatika javljaju se brojne neželjene nuspojave. Uz popratne štetne posljedice po pacijenta, velika je opasnost i za medicinsku sestru, naročito prvostupnicu sestriinstva koja sudjeluje u pripremi i podjeli te zbrinjavanju citostatika. Naime, citostatici kao visokotoksični lijekovi uzrokuju kontaminaciju, te se nakon dugotrajnog djelovanja kod medicinskog osoblja mogu javiti pojedine neželjene nuspojave. Također, važno je da prvostupnica sestriinstva uz empatičan pristup, posjeduje i široka znanja za edukaciju pacijenta, ali i njegove obitelji i prijatelja koji sudjeluju u njegovu liječenju, kao što je u ovom radu to pokazano brojnim primjerima za sprečavanje ili ublažavanje neželjenih posljedica kemoterapije. Zbog svega navedenog, izuzetno je važna trajna edukacija medicinskog osoblja, ali i savjesno i odgovorno djelovanje istih prilikom rukovanja citotoksičnim lijekovima. Visoko educirana medicinska sestra potrebna je ne samo zbog brojnih mogućih komplikacija, već i zbog složenog psihološkog pristupa bolesniku i obitelji. Pacijent se tijekom liječenja susreće s nizom neugodnih doživljaja fizičke ali i emocionalne prirode te mu je potreban veliki napor da se prilagodi novim uvjetima. Pružanje psihološke potpore pacijentu pomaže u vraćanju nade, uspostavi kontrole nad životom i tokom liječenja u trenucima krize i gubitku emocionalne snage. Zajednički rad medicinskih sestara i pacijenata pomoći će pacijentima da prepoznaju pozitivne aspekte bolesti i liječenja što pridonosi oporavku i samom izlječenju.

## Literatura

1. Roganović J. Kemoterapija: moderni lijekovi pobjeđuju rak. Narodni zdravstveni list 2004;46:532-533.
2. Baklaić Ž, Rodin U, Kuzman M. (ur.) Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2004. godinu, web-izdanje. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2005.
3. Poljinčanin T, Benjak T.(ur.) Hrvatski zdravstveno-statistički ljetopis za 2014. godinu, web-izdanje. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, 2015.
4. Ravlić S.(ur.) Hrvatska enciklopedija, mrežno izdanje. Leksikografski zavod Miroslav Krleža,Zagreb, 2015.  
(datum pristupa 18.06.2015. stranici: <http://www.enciklopedija.hr/>)
5. Jukić S, Jukić D, Nola M. Neoplazme (novotvorine). U: Damjanov I, Jukić S. (ur.) Opća patologija. Medicinska naklada, Zagreb, 2002:129-161.
6. Rak dojke–kemoterapija i hormonska terapija. Roche d.o.o., Zagreb, 2013. (datum pristupa 23.08.2015. <http://www.onkologija.hr/rak-dojke-kemoterapija-i-hormonska-terapija/>)
7. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Temeljna i klinička farmakologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2011;935-962.
8. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Medicinska naklada, Zagreb, 2013.
9. Jurišić S. Informiranje i priprema bolesnika za kemoterapiju. Bolesničke novine 2009;7(17):1-3.
10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Golden marketing – Tehnička knjiga, Zagreb, 2006;693-710.
11. Gajski L. Centralna priprema antineoplastičnih lijekova-djelokrug rada farmaceutskeg tehničara. Farmaceutski tehničar 2013;17(67):12-20.
12. Francetić I. i sur. Farmakoterapijski priručnik, Medicinska naklada, Zagreb, 2010;440-471.
13. Belev B. Sistemska terapija u onkologiji. U:Šamija M, Dintija RD, Gmajnić R. Onkološka edukacija liječnika obiteljske medicine. Studio HS internet–Zaklada onkologija, Osijek, 2011;60-64.
14. Linčir I. i sur. Farmakologija za stomatologe, Medicinska naklada, Zagreb, 2011:275-281.
15. Cipek Z. (ur.) Tumori dječje dobi i njihovo liječenje–edukativna brošura udruge Krijesnica namijenjena roditeljima djece oboljele od malignih bolesti, Krijesnica, Zagreb, 2014.
16. Gmajnić R, Kraljik N, Ebling B. Najčešći onkološki problemi u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. U:Šamija M, Dintija RD, Gmajnić R. Onkološka edukacija liječnika obiteljske medicine. Studio HS internet–Zaklada onkologija, Osijek, 2011;8-17.
17. Stojanović N. Otpornost na protutumorske lijekove posredovana integrinom  $\alpha_v\beta_3$  u stanicama karcinoma pločastog epitela jezika čovjeka. Doktorska disertacija. Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera, Osijek, 24.07.2014.
18. Farah I. Diferencijalna analiza proteoma staničnih linija karcinoma pločastih stanica jezika Cal27 i Cal27-2B1. Diplomski rad. Prirodoslovno-matematički fakultet, Zagreb, 18.02.2015.
19. Kurbel S, Kvolik S, Petričević-Sinčić J. Hitna stanja u onkoloških bolesnika. U: Jukić M, Gašparović V, Jusedžinović I, Majerić Kogler V, Perić M, Žunić J. (ur.) Intenzivna medicina, Medicinska naklada, Zagreb, 2008;1092-1110.
20. Pajk B. Neželjeni učinki sistemskega zdravljenja raka. Onkologija 2007;11:131-139.



21. Muk B, Prlić B, Rogina V. Zdravstvena njega 4: zdravstvena njega kirurških, onkoloških i psihijatrijskih bolesnika, udžbenik za srednje medicinske škole. Školska knjiga, Zagreb, 2005.
22. Katalinić D, Pleština S. Hitna stanja u onkologiji. U: Šamija M, Dintija RD, Gmajnić R. Onkološka edukacija liječnika obiteljske medicine. Studio HS internet–Zaklada onkologija, Osijek, 2011;65-73.
23. Lončar Brzak B, Mravak Stipetić M. Ljestvice za procjenu oralnoga mukozitisa. Medix 2014;20(109-110):213-216.
24. Herceg-Čavrak V, Marinković B, Cvetko Ž. Prevencija i praćenje kardiotoksičnosti antraciklina u djece. Paediatr Croat 2003;47(Suppl 1):97-102.
25. Lončar D. Neprepoznata trudnoća i hemioterapija. Acta Med Medianae 2009;48(1):63-65.
26. Brebić M. Kožne manifestacije vezane uz primjenu kemoterapije. Hrvatski časopis za javno zdravstvo 2008, 4(18). (datum pristupa 09.08.2015. <http://hcjz.hr/index.php/hcjz/article/view/1052/1010>)
27. Muhvić Urek M, Lažar I, Pezelj-Ribarić S. Oralne komplikacije kemoterapije. Vjesnik dentalne medicine 2012;20(4):27-31.
28. Dintinjana M, Dobrila-Dintinjana R. Utjecaj kemoterapije na kardiovaskularni sustav. Kardio list 2008;3(1-2):4.
29. Bernot M, Fortuna M, Bornštar S. Preprečavanje, prepoznavanje in zdravljenje ekstravazacije citostatikova. Onkologija 2011;15:47-51.
30. Kores Plesničar B, Plesničar A. Kemoterapija raka in kognitivne motnje. Zdrav Vestn 2012;81:645-652.
31. Maršić L. Antropološki pristup onkološkom bolesniku. Bolesničke novine 2009;7(17):14-15.
32. Peharda T, Trivanović D. Multidisciplinarni pristup onkološkim pacijentima u OB Pula. Glas pul boln 2009;5:140-142.
33. Piškorjanac S. Uloga duhovnosti u liječenju maligne bolesti. Plavi fokus 2010;6(1):41-45.
34. Draganić P, Žeželić S, Macolić Šarinić V, Kraljević A. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj od 2007. do 2012. godine. Agencija za lijekove i medicinske proizvode HALMED, Zagreb, 2014.
35. Marinković N, Vitale K, Afrić I, Janev Holcer N. Javnozdravstveni aspekti gospodarenja opasnim medicinskim otpadom. Arh Hig Rada Toksikol 2005;56:21-32.
36. Kopjar N, Željezić D, Kašuba V, Rozgaj R. Antineoplastični lijekovi kao čimbenik rizika u radnom okolišu: mehanizmi djelovanja na razini stanice i pregled metoda za otkrivanje njihovih genotoksičnih učinaka. Arh Hig Rada Toksikol 2010;61:121-146.
37. Antonijević B. Antineoplastici–procjena rizika. Arh Farm 2012;62:101-110.
38. Pravilnik o gospodarenju medicinskim otpadom. Narodne novine br. 50/15 od 08.05.2015.
39. Ljubičić S. Utjecaj radne okoline na zdravlje medicinske sestre. Moj glas 2011;(1):34-36.
40. Bašić A. i sur. Vodič za izradu Plana upravljanja medicinskim otpadom. Centar za ekologiju i energiju, Tuzla, 2012;55.
41. Hrvatski zavod za zaštitu zdravlja i sigurnost na radu. Godišnje izvješće za 2013. godinu, Zagreb, 2014;59-66.
42. Miščančuk M. Deveti tečaj trajne edukacije Onkološko-hematološkog društva, Hrvatska udruga medicinskih sestara (Baška, otok Krk, 18.-20. listopada 2012.). Sestrinski glasnik 2012;17:204-206.

43. Dravinski S, Eršek Lj, Kesl Z, Marušić J, Rogina V, Vujanić J. Osnove zaštite na radu za rad na siguran način. Medicinska škola Osijek, Osijek, 2010;10,39
44. Ptičar Canjuga M. Centralizirana priprema citotoksične terapije. Farmaceutski glasnik 2009;65:641-643.