

FOLIA PALLIATRICA • 2024/I-II

ISSN 2535-0463 (print)

ISSN 2603-3224 (online)

Главен редактор: проф. д-р Любима Д. Деспотова-Толева, дм

Редакционна колегия

проф. д-р Мария Серато-Бенвенуто (САЩ)
проф. д-р Ринтаро Мори (Япония)
проф. д-р Шломо Винкер (Израел)
проф. д-р Айшегюл Каптъноглу (Турция)
проф. д-р Анвар Хан (Обединено кралство)
проф. д-р Тони Шекерджиева-Новак (България)
доц. д-р Николай Йорданов, дм (България)
маг. фил. Лилия Тонева (България)

Коректор: маг. фил. Лилия Тонева

Дизайн и предпечат: Виктор Новак

© Всички права запазени. Нито една част от това издание не може да бъде репродуцирана (по електронен или механичен път) и разпространявана под каквато и да е форма без изричното писмено разрешение на главния редактор и Българското дружество по продължителни грижи и палиативна медицина.

Chief editor: Prof. Lyubima Despotova-Toleva MD PhD

Editorial board

Prof. Maria Serratto-Benvenuto MD PhD (USA)
Prof. Rintaro Mori MD PhD (Japan)
Prof. Shlomo Vinker MD, MHA (Israel)
Prof. Ayşegül Kaptanoğlu MD, PhD (Turkey)
Prof. Anwar Khan MD, PhD (UK)
Prof. Toni Schekerdzhieva-Nowak PhD (Bulgaria)
Associated Prof. Nikolay Yordanov MD, PhD (Bulgaria)
MA Liliya Toneva (Bulgaria)

Proofreader: MA. Liliya Toneva

Design, layout and pre-press: Wiktor Nowak MA

© All rights reserved. No part of this magazine may be reproduced (through electronic or other means) and distributed under any form without the explicit written consent of the Chief editor and the "Bulgarian Long-term and Palliative Care Society."

Съдържание | Content

- 3** Създаване и акредитиране на Докторска програма по палиативна медицина
Л. Деспотова-Толева, дм
- Development and Accreditation of a Doctoral Programme in Palliative Medicine
L. Despotova-Toleva MD, PhD
- 8** Мултидисциплинарният екип в палиативните грижи
Ваня Христова Балева
- The Multidisciplinary Team in Palliative Care
Vanya Hristova Baleva
- 15** Гадене и повръщане при онкологично болни пациенти. Приложение на оланзапин като антиеметик в палиативната практика
Н. Йорданов, д.м.
- Nausea and Vomiting in Cancer Patients. Use of Olanzapine as an Antiemetic in Palliative Practice
N. Yordanov MD, PhD
- 24** Оценка на оксидативния стрес при инфертилни мъже преди и след варикоцелектомия
д-р Явор Иванов Дечев, проф. д-р Иван Янков Дечев, дм, проф. Марияна Димитрова Аргирова, дхн
- Rating of Oxidative Stress Indicators in Infertile Men Before and After Varicocelelectomy
Yavor Ivanov Dechev, Prof. Ivan Yankov Dechev, MD, Prof. Mariana Dimitrova Argirova, DSc

Създаване и акредитиране на Докторска програма по палиативна медицина

Л. Деспотова-Толева, дм

Development and Accreditation of a Doctoral Programme in Palliative Medicine

L. Despotova-Toleva MD, PhD

Резюме

Една от дейностите на проект OMNIA е насочена към създаване и акредитиране на научна програма по палиативна медицина. Настоящата програма е насочена към лекари, които да провеждат научни изследвания в областта на продължителните грижи и палиативната грижа, за постигане на дълбоко разбиране на тези проблеми и предлагане на медицински и немедицински, вкл управленски и здравни политики чрез медицина, основана на доказателствата. Целта на настоящата докторска програма по палиативна медицина е да запълни една съществена празнина в тре-

тото ниво на обучение на българските лекари, да даде начало на каскада от процеси, свързани с образованието и здравните политики. Лекарите, защитили дисертационен труд по продължителни грижи и палиативна медицина, да постигнат дълбоко разбиране за същността, необходимостта и важното място на палиативната медицина, да усвоят достатъчно теоретични знания и да придобият най-важните практически умения за работа с палиативни пациенти и техните семейства в основните медицински и немедицински аспекти на палиативната медицина.

Abstract

One of the activities of the OMNIA project is aimed at creating and accrediting a scientific program in palliative medicine. This program is devoted to physicians, interested in conducting research in the field of long-term and palliative care in order to achieve a deep understanding of these issues and offer medical and non-medical help and support, including management and health policies through evidence-based medicine. The aim of the proposed PhD program in palliative medicine is to fill a significant gap in the third

level of education of Bulgarian doctors, to start a cascade of processes related to education and health policies. Physicians who have defended a dissertation on long-term and palliative care to gain a deep understanding of the nature, necessity and importance of palliative medicine, to acquire sufficient theoretical knowledge and most important practical skills for working with palliative patients and their families with regards to the medical and non-medical aspects of palliative medicine.

Обща характеристика на специалността „Палиативна медицина“

СЗО е определила правото на здраве като основно човешко право. Съгласно съвременното определение продължителните и палиативните грижи са насочени към постигане на възможно най-доброто качество на живот при хора с хронични, нелечими заболявания и техните семейства, от момента на поставяне на диагнозата до края на живота. Както децата, така и възрастните страдат от хронични, нелечими заболявания, включително рак, диабет, сърдечна недостатъчност и др. и имат силно изразена потребност от продължителни и/или палиативни грижи, реализирайки така правото на здраве, съхранено достойнство и автономия. До 2060 г. приблизително 48 милиона души (47% от всички смъртни случаи в световен мащаб) ще умират всяка година със сериозни страдания, свързани със здравето, а 83% от тези случаи ще настъпят в страни с ниски и средни доходи.

Палиативната медицина е насочена към повишаване качеството на живот на тези пациенти със сериозни страдания. За съжаление статистиката показва, че по-малко от 10% от тези, които се нуждаят от тях, ги получават. Палиативните грижи са рентабилен отговор на този проблем, който подобрява качеството на живот на хората със сериозни заболявания и техните семейства, като същевременно укрепват здравните системи. В някои страни (вкл. България), възможностите за получаване на продължителните и палиативни грижи са твърде ограничени. Палиативната медицина като такава не съществува в нашата страна. Липсват обучени специалисти – лекари, медицински сестри, немедицински специалисти; липсва призната специалност, в рамките на която да се обучат необходимите специалисти и екипи; липсват приети на държавно ниво стандарти за оказване на продължителни и палиативни грижи за деца и възрастни; липсват структури за оказване на такива грижи – болнични отделения, дневни стационари, кабинети за продължителни и палиативни грижи, клиники и кабинети за лечение на болката, мобилни екипи, осигуряване на домашна палиативна помощ и т.н. Липсва държавна политика, която да осигури спазването на основните права на тези пациенти и техните семейства, които страдат ненужно.

В съответствие с международните тенден-

ции и съгласно Европейската асоциация по палиативни грижи са описани три нива:

- Подход за палиативни грижи - замислен като начин да интегрира методи за палиативни грижи и процедури в общите условия на грижа
- Обща палиативна грижа - предназначена за професионалисти, често ангажирани с пациенти с палиативни грижи, но за които палиативните грижи не са основен фокус на тяхната клинична практика (напр. общопрактикуващи лекари, онколози, педиатри, анестезиолози и лекари от други медицински специалности, респ. работещи с пациенти, нуждаещи се от палиативни грижи)
- Специализирана палиативна грижа - предназначена за професионалисти, работещи единствено в областта на палиативните грижи и чиято основна дейност е посветена на справяне със сложни проблеми, изискващи специализирани умения и компетенции.

В рамките на проект ОМННА създаваме и ще предприемем необходимата процедура по акредитиране на научната програма по палиативна медицина както следва:

Докторската програма по специалността „ПАЛИАТИВНА МЕДИЦИНА“ е от областта на висше образование 7. Здравеопазване и спорт по професионалното направление 7.1. МЕДИЦИНА. Обучението по специалността за образователно-квалификационна степен „доктор“ има редовна и свободна форма с продължителност 3 години. Обучението по научната специалност „ПАЛИАТИВНА МЕДИЦИНА“ се осъществява съвместно от Медицински университет Пловдив, Тракийски университет – Стара Загора и Медицински университет – Плевен. Завършилите лекари придобиват научна и образователна степен „ДОКТОР“ по палиативна медицина.

Настоящата програма е насочена към лекари, които да провеждат научни изследвания в областта на продължителните грижи и палиативната грижа, за да може да отворим врата към бъдещето - постигане на дълбоко разбиране на тези проблеми и предлагане на медицински и немедицински, вкл. управленски и здравни политики чрез медицина, основана на доказателствата

Целта на настоящата докторска програма по палиативна медицина е да запълни една съществена празнина в третото ниво на обучение на българските лекари, да даде начало на каскада от процеси, свързани с образованието и здравните политики. Лекарите, защитили дисертационен труд по продължителни грижи и палиативна медицина, да постигнат дълбоко

разбиране за същността, необходимостта и важното място на палиативната медицина, да усвоят достатъчно теоретични знания и да придобият най-важните практически умения за работа с палиативни пациенти и техните семейства в основните медицински и немедицински аспекти на палиативната медицина. Програмата е интердисциплинарна и е предназначена да отговори на нарастващите нужди от добре обучени лекари и изследователи по проблемите на палиативната медицина, които не само да се справят успешно с медицинския аспект на проблема; да оказват комплексна помощ; да развиват и съдействат за развитието на телемедицинските дейности, насочени към палиативните семейства; успешно да провеждат медицински научни изследвания, включително използвайки възможностите на електронната наука (e-science) в тази изключително деликатна за провеждане на научни проучвания област; да участват с компетентно мнение в развиването и приемането на здравни политики. Програмата е насочена към съвременните предизвикателства на нарастващ в световен мащаб брой палиативни пациенти.

Учебното съдържание е структурирано в тематични модули. Всеки модул обхваща теоретични лекции, научни семинари и практически занятия с обучение чрез казуси и усвояване на основни практически умения. За нуждите на практическото обучение ще бъде използван и Симулационният център на МУ-Пловдив.

Тематичното разпределение покрива най-важните области на палиативната медицина, като всяка тема се разработва от университетски преподавател/изследовател с опит в съответната специализирана област. В програмата са предвидени часове за извънаудиторна работа, по време на които докторантите да развиват своите умения за решаване на комплексни проблеми, комплицирани казуси, за самостоятелно провеждане на малки проучвания и усъвършенстват клиничното и научно мислене.

Придобивани знания, умения и компетентности

Област и обхват на знанията

Завършилите докторската програма по „Палиативна медицина“ притежават:

- Основни теоретични знания в областта на медицинските аспекти на палиативната

медицина (групи заболявания, водещи до необходимост от палиативни грижи; управление на симптомите като напр. болка, гадене, повръщане, промени в съзнанието, психични промени и др.; задълбочени знания за токсичните ефекти на прилаганите терапевтични методи (вкл. радиотерапия, цитостатици и др. медикаменти – кардиотоксичност, хематотоксичност, дерматотоксичност и др. и начините за преодоляването им; особености на лекарствената терапия; хранене, домашни грижи, грижи за пациент на легло и др.);

- Основни теоретични знания в областта на немедицинските аспекти на палиативната медицина (юридически, духовен, социален, научно-изследователски, етични и морални дилеми и др.);

- Основни познания по медицинско право с фокус върху някои съществуващи проблеми (напр. Спазване на човешките права на палиативно болните и техните семейства, права на осъществяващите палиативните грижи, евтаназия и др.);

- Добри умения в откриване на ключови настоящи и предсказване на бъдещи проблеми;

- Умения за провеждане на научни проучвания:

- търсене, селектиране и анализиране на налична библиографска информация

- умения за организиране на проучвания

- умения за провеждане на научни изследвания

- основни познания по новите методи за обработка на събрани данни от научни проучвания в областта на медицината

- умения за анализ на получена от научно изследване информация

- умения за писане на научен текст

- презентационни умения

- Умения за сформирание на екипи и работа в екип, вкл. работа в многокултурна и многоезична среда;

- Основни познания в областта на създаването и въвеждането на здравни политики, касаещи палиативните пациенти и техните семейства;

- Умения за вземане на решения и разрешаване на комплексни проблеми;

- Добри практически умения за извършване на редица манипулации, често прилагани в палиативната медицина и др.

Област и обхват на уменията

Завършилите докторантура по “Палиативна медицина” притежават умения за:

- провеждане на цялостна, холистична грижа за палиативните пациенти и техните семейства, близки, грижещите се за болните и т.н;

- прилагане на съвременни терапевтични подходи за облекчаване на страданието на палиативните пациенти;

- сформирание на екипи в зависимост от индивидуалните нужди на всеки пациент и семейство и работа в екип;

- използване на съвременните възможности на телеобразованието, електронната науки и телемедицината не само за провеждане на научни проучвания, но и за консултации, наблюдение и оказване на своевременна помощ и подкрепа на тези пациенти и техните близки;

- откриване на проблеми, организиране и провеждане на научни проучвания;

- съставяне на обосновани предложения за промяна в здравните политики в областта на палиативната медицина;

- предоставяне на основана на доказателствата научна информация и знание за подобряване качеството на живот на палиативните пациенти и техните семейства в интерес на самите тях и обществото като цяло.

Ключови компетентности:

1. Да умеят да прилагат основните компоненти на палиативните грижи в обстановката, в която се намират пациентите и семействата им.

2. Да подобряват физическия комфорт по всички траектории на заболяванията на пациентите.

3. Да умеят да отговарят на психологическите нужди на пациентите.

4. Да умеят да отговарят на социалните нужди на пациентите

5. Да умеят да отговарят на духовните нужди на пациентите.

6. Да умеят да отговарят на нуждите на семейните болногледачи във връзка с краткосрочните, средносрочните и дългосрочните цели за грижа за пациентите.

7. Да умеят да представят ясно, на достъпен и разбираем език проблемите пред пациента, да прилагат подхода на „зрънцето истина“ във всеки разговор, да го окуражават при вземането на трудни решения, да прилагат щадящ „стъпка по стъпка“ подход при съобщаване на лоши новини.

8. Да поддържат реалистични надежди и очаквания у пациента и неговите близки.

9. Да отговарят на предизвикателствата при вземането на клинични и етични решения в

палиативните грижи.

10. Да практикуват цялостна координация на грижите и интердисциплинарна работа в екип във всички структури в системата на здравеопазването, където се предлагат палиативни грижи.

11. Да усъвършенстват междуличностните и комуникативните умения, подходящи за палиативни грижи, да осъзнават важността на съпричастието, състраданието, милосърдитето при осъществяване на палиативните грижи.

12. Да имат високо самосъзнание и непрекъснато да развиват и усъвършенстват професионалните си умения.

Възможности за реализация

Успешно защитилите научна и образователна степен „доктор“ по “Палиативна медицина” притежават необходимите знания, умения и компетенции за успешна професионална реализация в областта на грижите за палиативните пациенти при спазване на високите медицински стандарти в тази област, за провеждане на научно-изследователска работа в областта на медицинските и немедицинските аспекти на палиативната медицина и в разработването и въвеждането на здравни политики в тази област, а именно:

- университети
- болници
- хосписи
- обща практика
- консултативни центрове
- изследователски институти и групи
- медицински компании
- регионални, национални и международни правителствени и неправителствени организации, ангажирани с проблемите на палиативно болните
- регионални, национални и международни правителствени и неправителствени организации, които определят публичните политики в областта на здравеопазването.

Изисквания за прием

В докторската програма по ПАЛИАТИВНА МЕДИЦИНА ще се приемат лекари в съответствие с актуалната нормативна база и законовите разпоредения.

Докторската програма за обучение на лекари по палиативна медицина се предлага за пръв път в България.

Използвана библиография и ресурси:

<https://palliativecareeducation.com.au/>
<https://www.health.gov.au/topics/palliative-care/education-and-training>
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33873061/>
<https://graduate.umaryland.edu/academics/programs/palliative-care-certificate-masters-doctoralphd/>
<https://www.ntnu.edu/studies/phpalc>
<https://eapcnet.wordpress.com/2015/02/25/a-phd-in-palliative-care-why-would-you-want-to-do-that/>
<https://iahpc.org/>
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0885392417303950>
<https://www.dundee.ac.uk/postgraduate/public-health-palliative-care-research>
<https://phd.leeds.ac.uk/research-area/140-palliative-care>
https://ehospice.com/international_posts/study-for-a-phd-in-palliative-care-at-lancaster-university/

Благодарности

Докторската програма по палиативна медицина е разработена по проект ОМНИА, финансиран от ОП НОИР BG05M2OP001-2.016-0007

Мултидисциплинарният екип в палиативните грижи

Ваня Христова Балева

КОЦ Пловдив

The Multidisciplinary Team in Palliative Care

Vanya Hristova Baleva

Oncology center Plovdiv, Bulgaria

Резюме

Въведение

Целта на статията е да анализира ролята на мултидисциплинарния екип в палиативните грижи, като изследва принципите, инструментите и моделите за ефективна координация, които подобряват качеството на живот на пациентите и техните семейства. Основните задачи включват дефиниране на концепцията, идентифициране на добри практики и предизвикателства, и предоставяне на насоки за оптимизиране на екипната работа в този контекст.

Методи

Основният метод е литературният преглед с използване на сравнителен анализ за оценка на модели като „case management“ и интегрираната грижа, фокусирани върху принципите, целите и ефективността на палиативната грижа.

Резултати

Резултатите подчертават ключовата роля на палиативните грижи и мултидисциплинарните екипи за подобряване на качеството на живот на пациентите и техните семейства, изправени пред животозастрашаващи заболявания. Палиативните грижи, както са дефинирани от СЗО, обхващат физическите, емоционалните,

социалните и духовните аспекти на грижата за пациента, като акцентират върху ранната интеграция наред с лечебните терапии и осигуряват цялостна подкрепа през целия ход на заболяването. Историческото им развитие, основано на концепцията за „тотална болка“, подчертава етичната необходимост от интеграцията им в здравните системи на глобално ниво. Мултидисциплинарните екипи, състоящи се от различни специалисти, като лекари, медицински сестри, социални работници и психолози, работят съвместно чрез координирани подходи като „case management“ и модели на интегрирана грижа. Тези методи използват инструменти, като електронни здравни досиета (EHR) и индивидуализирани планове за грижа, за да гарантират безпроблемна комуникация и ефективно предоставяне на грижи. Успешни примери като програмите на Kaiser Permanente и Sutter Health демонстрират ефективността на тези подходи за намаляване на хоспитализациите, оптимизиране на ресурсите и повишаване на удовлетвореността и резултатите на пациентите.

В заключение

Палиативната грижа е хуманен и цялостен подход, който облекчава страданията и подобрява качеството на живот на пациентите с нелечими заболявания и техните семейства.

Тя интегрира медицински, психологически, социални и духовни аспекти, като осигурява персонализирана и координирана грижа. Чрез мултидисциплинарни екипи, електронни здравни досиета, индивидуални планове за грижа и модели като „case management“ и интегрираната грижа, този подход гарантира ефективност, последователност и плавен преход между различните нива на здравните

услуги. Палиативната грижа не само облекчава симптомите, но също така осигурява подкрепа и достойнство на пациентите, превръщайки се в ключов стандарт за качествено и етично здравеопазване.

Ключови думи: палиативни грижи, мултидисциплинарен екип, качество на живот, интегрирана грижа, координация на грижи, холистичен подход

Abstract

Intruduction

The purpose of the article is to analyze the role of the multidisciplinary team in palliative care by examining the principles, tools, and models for effective coordination that enhance the quality of life for patients and their families. The main tasks include defining the concept, identifying best practices and challenges, and providing guidelines for optimizing teamwork in this context.

Methods

The primary method is a literature review utilizing comparative analysis to evaluate models such as „case management“ and integrated care, focusing on the principles, objectives, and effectiveness of palliative care.

Results

The results highlight the critical role of palliative care and multidisciplinary teams in improving the quality of life for patients and their families facing life-threatening illnesses. Palliative care, as defined by the WHO, addresses physical, emotional, social, and spiritual aspects of patient care, emphasizing early integration alongside curative treatments and ensuring holistic support throughout the disease trajectory. Its historical development, rooted in the concept of „total pain“, underscores the ethical imperative for its integration into healthcare systems globally. Multidisciplinary teams, consisting of various

specialists such as physicians, nurses, social workers, and psychologists, collaborate through coordinated approaches like „case management“ and integrated care models. These methods utilize tools like electronic health records (EHRs) and individualized care plans to ensure seamless communication and efficient care delivery. Successful examples from programs like Kaiser Permanente and Sutter Health demonstrate the effectiveness of such approaches in reducing hospitalizations, optimizing resources, and enhancing patient satisfaction and outcomes.

In conclusion

Palliative care is a humane and comprehensive approach that alleviates suffering and improves the quality of life for patients with incurable illnesses and their families. It integrates medical, psychological, social, and spiritual aspects, providing personalized and coordinated care. Through multidisciplinary teams, electronic health records, individualized care plans, and models like case management and integrated care, this approach ensures efficiency, consistency, and smooth transitions across different levels of healthcare services. Palliative care not only relieves symptoms but also provides support and dignity to patients, establishing itself as a key standard for quality and ethical healthcare.

Keywords: palliative care, multidisciplinary team, quality of life, integrated care, care coordination, holistic approach

Въведение

Целта на настоящата статия е да изследва и анализира ролята на мултидисциплинарния екип в палиативните грижи, като подчертае значимостта на координирания и интегри-

ран подход за подобряване на качеството на живот на пациентите и техните семейства. Тя цели да предостави обобщение на съществуващите теоретични рамки и модели, които са приложими за ефективното функциониране на мултидисциплинарния екип в различни

здравни контексти.

За тази цел ще бъдат анализирани дефинирането на концепцията за мултидисциплинарния екип, основните принципи и цели на палиативната грижа и инструментите и моделите за координация. Ще бъде разгледано и въздействието на тези подходи върху пациентите, ще бъдат идентифицирани добри практики и предизвикателства и ще бъдат предложени насоки за подобряване на ефективността на мултидисциплинарните екипи в палиативната грижа.

Методи

Основният метод, който ще бъде приложен, е литературният преглед, при който са изследвани научни публикации, официални документи и ръководства от международни организации като СЗО, с цел да се дефинират ключовите концепции, цели и принципи на палиативната грижа. Използван е сравнителен анализ за оценка на различните модели за координация на мултидисциплинарните екипи, като „case management“ и интегрираната грижа, с акцент върху тяхната ефективност и приложимост в различни здравни системи.

Резултати

Теоретични аспекти на палиативните грижи

Дефиниране на палиативните грижи

Световната здравна организация определя палиативните грижи като подход, който подобрява качеството на живот на пациенти и техните семейства, изправени пред животозастрашаващи заболявания. Те облекчават болката и други тежки симптоми, интегрират психологически и духовни аспекти на грижите и предоставят подкрепа за активен живот на пациента и за семейството му в периода на заболяването и траура. Палиативните грижи включват екипен подход, приложими са рано в хода на заболяването и могат да съпътстват терапии като химиотерапия (1). При децата този подход обхваща цялостна грижа за тялото, ума и духа, започва при диагностика и се адаптира според наличните ресурси, като може да се прилага в различни здравни заведения или у дома (2).

Хосписните грижи са дефинирани от СЗО

като „грижи в края на живота, предоставяни от здравни специалисти и доброволци. Те осигуряват медицинска, психологическа и духовна подкрепа. Целта на грижите е да помогнат на хората, които умират, да постигнат спокойствие, комфорт и достойнство. Обгрижващият персонал се стреми да контролира болката и другите симптоми, така че човек да остане колкото е възможно по-бодър и комфортен. Хосписните програми също предоставят услуги за подкрепа на семейството на пациента.“ (3)

Въпреки че съществува официална дефиниция за палиативните грижи, тя изисква допълнителни пояснения, за да се подчертае пълният им обхват и значението им. Палиативните грижи представляват цялостен подход, който обхваща физическите, емоционалните, социалните и духовните аспекти на качеството на живот на пациенти и техните семейства. Те не се ограничават до терминално болни, а могат да започнат още в ранните етапи на заболяването, включително при деца с хронични заболявания, и да съпътстват лечението, независимо от прогнозата. Палиативните грижи могат да се предоставят на различни нива – от базов палиативен подход до специализирана грижа, и в разнообразни среди като дома, болнични заведения или хосписи. Основната им цел е да облекчат страданието и да осигурят подкрепа на пациентите и техните семейства на всеки етап от заболяването, което подчертава тяхната адаптивност и значимост.

История и развитие на палиативните грижи

Развитието на палиативните грижи започва през втората половина на XX век в отговор на нуждата от облекчаване на страданията, които новите технологии и методи на лечение оставят пренебрегнати (4). Концепцията за „тотална болка“, включваща физически, психически, социални и духовни аспекти, поставя основите на този подход (5). Сисили Сондърс, основателка на хосписното движение, играе ключова роля, създавайки през 1967 г. хосписа „Сейнт Кристофър“ като модел за палиативната грижа по света (4).

Палиативните грижи обхващат облекчаването на болката, подкрепата за пациента и семейството, и се прилагат в различни среди – от дома до специализирани хосписи. Те трябва да се интегрират рано в хода на заболяването и да се комбинират с лечебни терапии, без да се възприемат като тяхна алтернатива. В страните с ниски и средни доходи палиативната грижа често запълва празнотата, оставена от липсата

на лечебни услуги, докато в страните с високи доходи тя все още е недостатъчно интегрирана (6).

Културните и социални табута относно смъртта също представляват предизвикателство, изискващо усилия за промяна в нагласите. Световните организации, като СЗО и ООН, подчертават значението на палиативните грижи като човешко право, заложено в Международния пакт за икономически, социални и културни права. Липсата на достъп до облекчение на болката и палиативна помощ се разглежда като нечовешко отношение, което налага интеграцията на тези грижи в здравните системи като етичен и правен стандарт (6).

Основни цели и принципи на палиативната грижа

Палиативната грижа има за цел да облекчи страданието и да подобри качеството на живот на пациенти с нелечими заболявания и техните семейства. Тя включва управление на физическите симптоми, като болка, гадене, задух и умора, както и психосоциалните и духовните аспекти на страданието. Осигурява подкрепа на пациента, за да се справи с предизвикателствата на заболяването, и на семейството му, както по време на болестта, така и в периода на траур. Основният акцент е върху това пациентът да се чувства комфортно, независимо от прогнозата, като се предоставя персонализирана грижа на всяка фаза от заболяването (7).

Палиативната грижа се основава на няколко основни принципа. Мултидисциплинарният подход е в основата, включващ сътрудничеството на различни специалисти за осигуряване на цялостна грижа. Комуникацията с пациента и семейството му е от решаващо значение, като се поставя акцент върху прозрачност, доверие и активно участие в решенията. Контролът на симптомите е централен аспект, с фокус върху правилното диагностициране и лечение на физическа болка и други симптоми, които влошават качеството на живот (8).

Други принципи включват адаптиране на грижата към културните и религиозните особености на пациента, осигуряване на възможност за избор на място за грижа и координирана работа между всички членове на екипа. Палиативната грижа започва от поставянето на диагнозата и продължава до края на живота на пациента, с осигуряване на подкрепа за семейството през целия процес. Този подход гарантира индивидуализирана грижа, съобразена с нуждите и предпочитанията на пациента и неговите близки (8).

Качеството на живот в контекста на палиативните грижи

Качеството на живот е основен аспект в палиативните грижи, които се фокусират върху облекчаването на страданието и подобряването на общото състояние на пациенти с нелечими заболявания. Световната здравна организация (СЗО) подчертава, че палиативната грижа цели не само управление на физическите симптоми, но и справяне с психосоциалните и духовните аспекти на страданието. Тази грижа включва и подкрепа за семейството на пациента, като се стреми към възможно най-добро качество на живот в оставащото време (1).

Палиативните грижи не се ограничават до последните дни от живота, а могат да започнат още в ранните етапи на заболяването, паралелно с терапии, насочени към удължаване на живота. Основният акцент е върху цялостен подход, който обхваща физическите, емоционалните, социалните и духовните нужди на пациента, като същевременно се адаптира към културния и религиозния контекст (9, 10).

Качеството на живот е субективно и мултиаспектно, като пациентите често оценяват живота си въз основа на контрол над симптомите, емоционално благополучие, социална роля и намиране на смисъл в живота. Палиативната грижа цели да намали разрыва между очакванията на пациента и реалността, помагайки му да преоцени приоритетите си спрямо развитието на болестта (11, 12, 13, 14, 15).

Изследванията показват, че палиативните грижи допринасят за по-добро качество на живот чрез контрол на симптомите, психологическа подкрепа и възможността пациентите да бъдат на предпочитано място. Въпреки че ефектът може да изглежда скромнен на популационно ниво, индивидуалните ползи често са значителни, особено при ранна намеса и при пациенти с тежки физически затруднения. Палиативната грижа не удължава живота, но осигурява комфорт и облекчение, което я прави незаменима част от лечението на неизлечими заболявания (16, 17, 19, 20).

Теоретични аспекти на мултидисциплинарния екип в здравеопазването

Дефиниране на мултидисциплинарния екип

Мултидисциплинарният екип представлява група от здравни и социални специалисти от

различни области, които работят съвместно за предоставяне на комплексна и координирана грижа за пациентите (21). Тези специалисти обединяват своите знания и умения, за да разработят индивидуализиран план за лечение, който обхваща както медицинските, така и психосоциалните аспекти на грижата. Основната цел на екипа е да осигури интегрирано лечение, което подобрява качеството на живот на пациентите и оптимизира техните резултати (22).

Мултидисциплинарният екип има за цел осигуряването на цялостна и координирана грижа за пациента, обхващаща медицински, психологически и социални аспекти, с фокус върху подобряване на качеството на живот и оптимизиране на резултатите от лечението. Ефективната работа на екипа се основава на ясна комуникация, синхронна координация и взаимно уважение между членовете, като всеки внася своята експертиза и допринася за вземането на информирани решения. Прозрачността в процесите и стратегията за работа гарантират доверие както между професионалистите, така и при пациента и неговото семейство, осигурявайки последователност и съгласуваност в грижите (23).

Ролята на различните специалисти (лекари, сестри, социални работници, психолози и др.) в мултидисциплинарния екип

Мултидисциплинарният екип е насочен към предоставянето на цялостна грижа, съобразена с индивидуалните нужди на пациента и неговите близки. Екипът включва професионалисти от различни области, като общопрактикуващи лекари, медицински сестри, социални работници, психолози, физиотерапевти, ерготерапевти и други специалисти, всеки от които допринася със своята експертиза за разработването и изпълнението на персонализиран план за лечение (24).

Общопрактикуващите лекари играят ключова роля в диагностиката и координацията на лечението, като осигуряват основната връзка между пациента и специализираните медицински услуги (25).

Медицинските сестри осигуряват ежедневна грижа и са на първа линия в наблюдението на състоянието на пациента. Те не само изпълняват медицински интервенции, но също така предоставят емоционална подкрепа и обучение на пациентите за самостоятелно управление на хронични заболявания. Ролята им в координацията между различните

специалисти е от съществено значение за синхронизирането на всички аспекти на лечението и грижата (25).

Други специалисти като физиотерапевтите и ерготерапевтите се фокусират върху физическото възстановяване и ежедневната функционалност на пациента. Те създават индивидуални програми за рехабилитация и подпомагат пациентите в адаптацията им към новите условия на живот. Социалните работници предлагат практическа и емоционална подкрепа, като помагат на пациентите и техните семейства да се справят със социални и финансови затруднения. Психолозите допълват екипа с грижа за психичното здраве, като работят за намаляване на стреса, тревожността и депресията, свързани със заболяването (26).

Специалисти като хирурзи, онколози и кардиолози допринасят с експертни медицински знания за диагностика и лечение на сложни състояния. Хирурзите осигуряват оперативни интервенции, онколозите разработват стратегии за лечение на рак, а кардиолозите се грижат за сърдечно-съдовото здраве на пациентите. Сътрудничеството между тези специалисти и останалите членове на екипа гарантира, че всички аспекти на здравето и благосъстоянието на пациента са обхванати, което води до оптимални резултати и подобро качество на живот. Интеграцията и координацията в рамките на мултидисциплинарния екип са от решаващо значение за успеха на лечението и грижата за пациента (26, 27).

Координиран подход в палиативните грижи

Координираният подход в здравеопазването се фокусира върху организиране и синхронизиране на всички дейности, свързани с грижата за пациента, за да се осигури по-безопасно и ефективно лечение. Този подход гарантира последователност на всички етапи от лечението – от диагностиката до терапията и последващата грижа – чрез обмен на информация между здравните специалисти. Това предотвратява дублирането на усилия, пропускането на важни стъпки и намалява риска от грешки (28).

Интегрираната грижа разширява концепцията за координиран подход, като включва организация и управление на здравните услуги на различни нива – системно, организационно и клинично. Тя обединява различни здравни и социални услуги, за да осигури пациентите с нужната помощ в удобна за тях среда, независимо дали става въпрос за болница, хоспис

или домашна грижа. Интегрираната грижа акцентира върху ранното включване на палиативната грижа, която съпътства активното лечение (29).

В контекста на палиативните грижи координираният подход и интегрираната грижа работят в синергия, за да осигурят цялостна и персонализирана грижа за пациента. Те се стремят да подобрят качеството на живот, като обединяват усилията на мултидисциплинарни екипи, които работят съвместно за покриване на физическите, психосоциалните и духовните нужди на пациента и неговото семейство. Този холистичен подход гарантира плавен преход между различните нива на грижа и минимизира стреса както за пациента, така и за неговите близки (30).

Заклучение

Палиативните грижи, мултидисциплинарни екипи и координираният подход представляват основата за предоставяне на висококачествена подкрепа за пациенти с животозастрашаващи заболявания. Чрез интегриране на медицински, психологически,

социални и духовни аспекти, палиативните грижи осигуряват холистичен подход, насочен към подобряване на качеството на живот и облекчаване на страданието. Тези грижи не се ограничават до терминалните етапи, а започват още в ранните фази на заболяването, допълвайки активните лечения.

Мултидисциплинарни екипи играят ключова роля в успешното прилагане на палиативните грижи. Чрез сътрудничество между лекари, медицински сестри, психолози, социални работници и други специалисти, тези екипи гарантират персонализирана грижа, съобразена с индивидуалните нужди на пациентите и техните семейства. Ефективната координация и ясната комуникация между членовете на екипа са критични за предоставянето на цялостна и съгласувана грижа.

Синергията между палиативните грижи, мултидисциплинарни екипи и координирания подход е ключът към осигуряване на достойно и качествено лечение за пациентите. Тези три елемента, взаимно допълвайки се, създават солидна основа за изграждане на ефективна и състрадателна система за палиативна грижа.

Литература

1. World Health Organisation. Palliative Care [Internet]. World Health Organisation. 2021. Available from: <https://www.who.int/health-topics/palliative-care>
2. World Health Organization. Palliative care for children [Internet]. www.who.int. 2023. Available from: <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/palliative-care-for-children>
3. Connor S, Sepulveda C. The Global Atlas of Palliative Care at the End of Life [Internet]. ResearchGate. Worldwide Hospice Palliative Care Alliance, World Health Organization; 2014. Available from: https://www.researchgate.net/publication/288344767_The_Global_Atlas_of_Palliative_Care_at_the_End_of_Life
4. Saunders C. The Evolution of Palliative Care. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2001 Sep;94(9):430–2.
5. Timm H. Transformation of the concepts and practice of total pain and total care: 30 years of Danish hospices. 2023 May 12;8.
6. African Palliative Care Alliance . The history of palliative care | African Palliative Care Association [Internet]. www.africanpalliativecare.org. 2022. Available from: <https://www.africanpalliativecare.org/what-we-do/awareness/history-palliative-care>
7. O'Neill B, Fallon M. ABC of palliative care Principles of palliative care and pain control [Internet]. 1994. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2127527/pdf/9345176.pdf>
8. Doyle D. Principles of palliative care - International Association for Hospice & Palliative Care [Internet]. 2021. Available from: <https://hospicecare.com/what-we-do/publications/getting-started/principles-of-palliative-care/>
9. Demuro M, Bratzu E, Lorrai S, Preti A. Quality of Life in Palliative Care: A Systematic Meta-Review of Reviews and Meta-Analyses. *Clinical practice and epidemiology in mental health*. 2024 Mar 5;20(1).
10. Dulaney C, Wallace AS, Everett AS, Dover L, McDonald A, Kropp L. Defining Health Across the Cancer Continuum. *Cureus*. 2017 Feb 15;
11. Ventriglio A, Torales J, Bhugra D. Disease versus illness: What do clinicians need to know? *International Journal of Social Psychiatry*. 2016 Jul 28;63(1):3–4.
12. Brožek JL, Guyatt GH, Schünemann HJ. How a well-grounded minimal important difference can enhance transparency of labelling claims and improve interpretation of a patient reported outcome measure. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2006;4(1):69.
13. Song MK, Happ MB. Generating high quality evidence in palliative and end-of-life care. *Heart & Lung*. 2017 Jan;46(1):1–2.
14. Skevington SM, O'Connell KA. Can we identify the poorest quality of life? Assessing the importance of quality of life using

- the WHOQOL-100. Quality of Life Research. 2004 Feb;13(1):23–34.
15. Calman KC. Quality of life in cancer patients--an hypothesis. *Journal of Medical Ethics*. 1984 Sep 1;10(3):124–7.
16. Elmqvist MA, Jordhøy MS, Bjordal K, Kaasa S, Jannert M. Health-related quality of life during the last three months of life in patients with advanced cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2008 Jun 26;17(2):191–8.
17. Castro JA, Hannon B, Zimmermann C. Integrating Palliative Care into Oncology Care Worldwide: The Right Care in the Right Place at the Right Time. *Current Treatment Options in Oncology* [Internet]. 2023 Apr 1;24(4):353–72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36913164/>
18. Catania G, Beccaro M, Costantini M, Ugolini D, De Silvestri A, Bagnasco A, et al. Effectiveness of complex interventions focused on quality-of-life assessment to improve palliative care patients' outcomes: A systematic review. *Palliative Medicine*. 2014 Jun 17;29(1):5–21.
19. Yamagishi A, Sato K, Miyashita M, Shima Y, Kizawa Y, Umeda M, et al. Changes in Quality of Care and Quality of Life of Outpatients With Advanced Cancer After a Regional Palliative Care Intervention Program. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2014 Oct;48(4):602–10.
20. McGlinchey JB, Atkins DC, Jacobson NS. Clinical significance methods: Which one to use and how useful are they? *Behavior Therapy*. 2002;33(4):529–50.
21. NHS England. Information sharing in Multidisciplinary Teams (MDTs) [Internet]. NHS ENGLAND. 2022. Available from: <https://transform.england.nhs.uk/information-governance/guidance/information-governance-guidance-support-multidisciplinary-teams-mdts/>
22. Taberna M. The Multidisciplinary Team (MDT) Approach and Quality of Care. *Frontiers in Oncology* [Internet]. 2020 Mar 20;10(85):1–16. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7100151/>
23. NSW Health. Multidisciplinary team - integrated care [Internet]. NSW Government. 2020. Available from: <https://www.health.nsw.gov.au/integratedcare/Pages/Multidisciplinary-team-care.aspx>
24. Martin AK, Green TL, McCarthy AL, Sowa PM, Laakso E-Liisa. Healthcare teams: Terminology, confusion, and ramifications. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*. 2022 Apr;15(15):765–72.
25. Will KK, Johnson ML, Lamb G. Team-Based Care and Patient Satisfaction in the Hospital Setting: A Systematic Review. *Journal of Patient-Centered Research and Reviews*. 2019 Apr 29;6(2):158–71.
26. Sandoval C, Sibbald S, Ryan BL, Orange JB. Healthcare teams and patient-related terminology: a review of concepts and uses. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*. 2020 Apr;35(1):55–66.
27. Reeves S, Pelone F, Harrison R, Goldman J, Zwarenstein M. Interprofessional Collaboration to Improve Professional Practice and Healthcare Outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019 Jun 22;6(6).
28. Agency for Healthcare Research and Quality. Care coordination [Internet]. Ahrq.gov. 2020. Available from: <https://www.ahrq.gov/ncepcr/care/coordination.html>
29. World Health Organization. INTEGRATED HEALTH SERVICES -WHAT AND WHY? [Internet]. 2008. Available from: http://www.who.int/healthsystems/technical_brief_final.pdf
30. Ling T, Brereton L, Conklin A, Newbould J, Roland M. Barriers and facilitators to integrating care: experiences from the English Integrated Care Pilots. *International Journal of Integrated Care*. 2012 Jul 27;12(5).

Гадене и повръщане при онкологично болни пациенти. Приложение на оланзапин като антиеметик в палиативната практика

Н. Йорданов, д.м.

Медицински университет - София; Филиал - Враца;

Медицински университет - Плевен

Комплексен онкологичен център - Враца

Nausea and Vomiting in Cancer Patients. Use of Olanzapine as an Antiemetic in Palliative Practice

N. Yordanov MD, PhD

Medical University - Sofia; Affiliation - Vratsa;

Medical University - Pleven

Comprehensive Cancer Center - Vratsa

Резюме

В рутинната онкологична практика, както и в процеса на оказване на палиативни грижи гаденето и повръщането са сред най-често срещаните симптоми и могат да се появят на всеки етап от континуума на заболяването - от точката на диагностициране, през активно лечение, до крайната фаза на прогресия на заболяването. В ежедневната клинична практика за контрол и облекчаване на гадене и повръщане се прилагат разнообразен набор от фармакологични агенти, обхващащи различни класове лекарства.

Статията разглежда част от патофизиологичните механизми, лежащи в основата на появата на гадене и повръщане, както и терапевтичния потенциал на оланзапин за модулиране на тези механизми.

Оланзапин, медикамент, класифициран като атипичен антипсихотик, демонстрира

многогранна активност, като показва афинитет към множество рецептори, участващи в патогенезата на симптомокомплекса гадене и повръщане. Неговият фармакологичен профил му позволява да бъде ефективен при лечение на гадене и повръщане както при пациенти, подложени на активно противотуморно лечение, така и при тези, провеждащи опиоидна терапия, така и при болни с напреднало онкологично заболяване, обект на палиативни грижи.

Abstract

In routine oncological practice, nausea and vomiting are among the most frequently encountered symptoms and can occur at any stage of the disease continuum – ranging from the point of diagnosis, through active treatment, to the terminal phase of disease progression. A diverse array of pharmacological agents spanning various drug classes are used to mitigate nausea and vomiting, symptoms that seriously affect patients' quality of life.

This article explores several pathophysiological mechanisms underlying the onset of nausea and

vomiting, as well as the therapeutic potential of olanzapine in modulating these mechanisms. Olanzapine, drug classified as an atypical antipsychotic, demonstrates multifaceted activity by targeting multiple receptors involved in the pathogenesis of nausea and vomiting. This pharmacological profile enables olanzapine to be effective in management of nausea and vomiting in patients undergoing active antitumor therapies, those receiving opioid medications, and individuals with advanced oncological diseases in the context of palliative care.

Увод

В ежедневната онкологичната практика симптомите Гадене и Повръщане (ГиП) са едни от най-често срещаните и могат да се наблюдават във всеки един етап от хода на боледуването - от момента на поставяне на диагнозата, през време на активното лечение до терминалната фаза.

За облекчаване на симптомите ГиП се използват медикаменти от различни фармакологични групи и класове. Оланзапин е атипичен антипсихотик, който въздейства върху множество рецептори, отговорни за генезата на ГиП, което позволява да се прилага с успех за контрол на ГиП при болни, които провеждат активно противотуморно лечение, опиоидно лечение, както и при пациенти с авансирало онкологично заболяване, обект на палиативни грижи.

Теоретична част

Гадене и Повръщане (ГиП) са неспецифични симптоми, характерни за много и различни патологични състояния, но са и обичайни за онкоболните пациенти, които провеждат активно лечение, както и при болните с авансирало заболяване, обект на палиативно лечение. Етиологичната причина за възникването на симптомите ГиП до голяма степен може да се определи с помощта на подробна анамнеза, която трябва да изясни началото, протичането им във времето, модела на проявление и свързани с тях съпътстващи симптоми.

Анамнезата трябва задължително да изясни предписаните на пациента лекарства, схемата на приемане, ефективността на предписаното лечение, като специално внимание

се обръща на медикаментите и хранителните добавки, които болният си е самоназначил. Внимателният медицински преглед дава допълнителни насоки в изясняването на етиологията на ГиП. Образните изследвания, като обзорна рентгенография на корема, са особено полезни, ако се подозира чревна непроходимост или наличието на метастази в централната нервна система. Лабораторните изследвания на пациенти с ГиП могат да са от полза особено в случаите, когато се подозират метаболитни фактори, като уремия или хиперкалциемия.

Особено често са случаите на ГиП сред болните, които провеждат активно противораково лечение, като химиотерапия и лъчетерапия. Изчислено е, че гаденето засяга около 60% от болните, които провеждат химиотерапия, докато повръщането е водещо оплакване при повече от 1/3 от тази група болни (1).

Проучване сред американски пациенти, които провеждат химиотерапия показва, че повече от един милион американски граждани получават химиотерапия на година, като почти 80% от тях изпитват странични ефекти от лечението, а ГиП са сред тези странични ефекти, от които болните се страхуват най-много.(2) Неконтролирани ГиП водят до значително влошаване в протичането на другите съпътстващи симптоми, като болка, тревожност, безсъние и депресия, оказват пряко влияние върху храненето и апетита на болните и в значителна степен влошават качеството им на живот.(3)

Г и П са характерни симптоми и за опиоидното лечение. Известно е, че опиоидите притежават изразен проеметогенен ефект, който е в пряка зависимост от общата доза на опиоида и от това, дали иде реч за „остро“ или „хронично“ опиоидно лечение при конкрет-

ния болен. Честотата на тези симптоми варира минимално при отделните опиоиди, като засягат не по-малко от една трета от пациентите. (4)

Приблизително 60% от болните с авансирало онкологично заболяване съобщават за постоянно гадене, а около 30% страдат и от повръщане. (5) Особено тежко тези симптоми биват толерирани от болните с авансирало заболяване. Най-често заради неконтролирано Г и П болните са склонни самоволно да прекратят назначено аналгетично лечение (6). Ето защо неконтролираното Г и П имат не само пряко, но и косвено влияние върху влошаването на качеството на живот на болните.

ГиП са възприемани като две съставни части на един симптомокомплекс, въпреки че те са две отделни физиологични състояния. Гаденето често се съпровожда от автономни симптоми, като преbledняване, студена пот, саливация и тахикардия. Често по-силните пристъпи на гадене преминават в повръщане. След епизода на повръщане настъпва период на слабост, сънливост, появяват се тръпки и треперене. Често пъти повръщането облекчава чувството за гадене и служи като протективен механизъм, с който организмът се предпазва от приетите през устата увреждащи субстанции. (7)

Така или иначе симптомите ГиП са съпроводени с неприятни усещания, проблеми с приема на храна и течности и влошено общо състояние. Неконтролирани, те влияят негативно върху качеството на живот и влошават протичането на други симптоми, като болка и депресия и са особено трудни за толериране от увредени болни в терминалната фаза на боледуване.

Независимо от успехите при разгадаване на патофизиологичните механизми на Г и П и разработените в резултат на това нови медикаменти, ефективното лечение на Г и П е все още далече от желаното. Лечението в повечето случаи е по-скоро емпирично и зависи от опита на лекуващия екип, отколкото етиологично, основно на целенасочени опити за изясняване на причината, довела до появата на симптомокомплекса Г и П. Въпреки това механистичният подход, прилаган при контрола на симптомите в палиативната медицина (т.е. симптом => установяване на причината => разгадаване на патофизиологичния механизъм => определяне на възможностите за медикаментозно повлияване) позволява да се намери подходящото лечение както при обратими, така и при необратими причини. (8)

Механизми на възникване на ГиП

Механизмите на възникване на Г и П в онкологията са много и разнообразни. Освен предизвиканото от химиотерапията гадене и повръщане (ПХТ ГиП) симптомите могат да бъдат отключени още от приети лекарства (опиоиди), туморната интоксикация, от метаболитни причини - хиперкалциемия, вестибуларна дисфункция, нарушения на ЦНС – повишено вътречерепно налягане, емоции, висцерални метастази, намален мотилитет и гастропареа, чревна непроходимост, констипация (9)

Тези множество етиологични причини въздействат върху гастроинтестиналния тракт (ГИТ), хеморецепторната триггерна зона (ХТЗ) и центъра за повръщане (ЦП) в продълговатия мозък. Ключовите невротрансмитери, въздействат върху следните рецептори – допаминергични рецептори тип2, серотониновите рецептори – 5-HT₂ и 5-HT₃; субстанция Р/ неврокинин -1 (NK-1), Серотонин-мускарин холинергичните (ACh) и които са разположени основно в ХТЗ и ГИГ и имат отношение към ГиП. (1).

Определяне на подлежащата причина

Установени са следните шест основни причини за възникване на ГиП сред пациентите с авансирало онкологично заболяване:

- Забавено изпразване на стомаха (Стомашен стазис, гастропареа): клинично се представя с интермитентно гадене, което се влошава при хранене и е съпроводено от подуване на корема. Облекчава се от повръщане. Водещи причини са рак на стомаха, на панкреаса, хепатомегалия, асцит, паранеопластична невропатия, гастростаза, предизвикана от медикаменти – напр. опиоиди. Антиеметичното лечение се основава на прилагането на прокинетици.

- Биохимично дразнене: манифестира се предимно като постоянно често силно изразено гадене, което се влошава от миризма на храна и не се облекчава след повръщане. Често като причини за възникването на този тип ГиП се сочат хиперкалциемия, чернодробни метастази, обструктивна уропатия, чревна непроходимост, токсини или лекарства - опиоиди, химиотерапия. Антиеметичното лечение обичайно включва допаминови

антагонисти.

- Повишено вътречерепно налягане – клинично представлява персистиращо и постоянно гадене и повръщане, което е най-силно изразено в сутрешните часове. Предизвиква се от първични мозъчни тумори или мозъчни метастази и заболявания на менингите. Антиеметичното лечение включва кортикостероиди.

- Вестибуларно – клинично се манифестира с интермитентно ГиП, което се влошава при движение на главата и при пътуване. Може да се дължи на метастази в мозъка или да е в резултат на опиоидното лечение. Антиеметичното лечение като правило включва Прохлорперазин, Прометазин и Циклизин.

- Чревна непроходимост и нарушен чревен мотилитет. Клинично се представя с интермитентно (при нарушен мотилитет или при частична непроходимост) или постоянно (при пълна непроходимост) гадене, съпътствано от коликообразни абдоминални болки. Може да в резултат на злокачествени заболявания

на червата, интраабдоминални метастази, асцит, сраствания, както и при изтощени болни и болни със запек. Антиеметичното лечение при нарушен мотилитет и частична чревна непроходимост включва кортикостероиди и метоклопрамид, а при пълна непроходимост – Халоперидол, Циклизин, кортикостероиди, Левомепромазин, спазмолитици и Октреотид.

- Други причини – клинично се представя с интермитентно ГиП. Чести причини са съпътстващи заболявания включително и тревожност. Антиеметичното лечение включва Прохлорперазин, а при тревожност и анксиолитици като Лоразепам или Амитриптилин.

Фармакологични възможности за контрол

За постигане на ефективен контрол над Г и П се прилагат различни групи медикаменти. Основните класове антиеметични средства са показани на следващата таблица 2.

Антиеметично вещество - клас	Място на оказване на действието
Бензамиди	Допамин-2 рецептори Серотонинови рецептори
Бензодиазепини	Мозъчна кора
Бутирофенони	Допаминови-2 рецептори
Канабиноиди	Мозъчна кора
Фенотиазини	Хистаминови рецептори
Атнагонисти на серотониновите рецептори	Серотонинови рецептори
Неврокинин-рецепторни антагонисти	Неврокинин-1 рецептори
Кортикостероиди	Мозъчен оток, перитуморен оток
Тиобензодиазепини	Допаминови рецептори Серотонинови рецептори Адренергични рецептори Хистаминови рецептори Мускаринови рецептори

Табл. 2 Антиеметични агенти и главни зони на въздействие/активност (1)

Кратък преглед на атипичните антипсихотици

Оланзапин е атипичен антипсихотик, с тиенобензодиазепинова структура, който принадлежи към клас медикаменти, разработени при опити за създаване на бензодиазепини с по-слабо изразени мускулно-релаксиращи свойства. (10)

Фармакодинамично атипичните антипсихотици се отличават с висок афинитет към голям брой невротрансмитерни рецепторни подтипове, включващи серотонинергични, допаминергични, хистаминови, мускаринови и адренергични рецептори. Това ги прави особено подходящи при опитите за контрол на Г и П в палиативната медицина.

Ефективността на антипсихотичните лекарства като антиеметици произтича от тяхното действие върху допаминергичната система,

която играе роля в регулирането на емоционалния живот, контрола на мотивацията, модулирането на възприятията и организацията на адаптивното поведение. Според страничните си ефекти антипсихотиците могат да бъдат класифицирани като първо поколение, които често са свързани с екстрапирамидни ефекти, и второ поколение, които са нетипични и се понасят по-добре (11)

Атипични антипсихотици (AAP) са тези антипсихотични медикаменти, които отговарят на следните критерии (12):

- Имат нисък или никакъв риск от появата на екстрапирамидни ефекти при дози, при които се постига антипсихотичен ефект,
- Не повишават нивата на пролактин или ако го правят, то това е минимално,
- Значително намаляват положителните и отрицателните симптоми при болни с шизофрения и
- Предизвикват стабилизиране на настроението.

Още по-важно е, че AAP имат нетипичен профил на свързване с мозъчните рецептори. Представителите от тази фармакологична група имат по-голям *in vitro* афинитет към серотонинергичните - 5HT2 и допаминергичните D2 рецептори, отколкото антипсихотиците от първо поколение (12).

Основните представители на второто поколение антипсихотици са: оланзапин (Zyprexa®), клозапин (Leronex®), рисперидон (Risperdal®), кветиапин (Xeroquel®), сертиндол, зипразидон (Zeldox®), арипипразол (Abilify®), палиперидон (Xeplion®), луразидон (Latuda®), азенапин (Sycrest®)

Оланзапин е атипичен антипсихотичен медикамент, одобрен е през 1996г от FDA и е използван при лечение психотични разстройства (13). Оланзапин притежава уникален профил и способност да свързва много и различни рецептори в ЦНС, което го прави

привлекателен като антиеметичен медикамент (1). Установено е, че оланзапин блокира множество невротрансмитерни рецептори като : допаминергичните D1, D2, D3, D4 рецептори в мозъка, Серотонинергичните – 5-HT2a, 5-HT2c; 5-HT3 и 5-HT6 рецептори; катехоламин α-1 адренергични рецептори, Мускариновите ацетилхолинови рецептори и хистаминовите H1 рецептори. Освен това оланзапин намалява нуждата от опиоиди при онкологично болни пациенти с неконтролирана болка, при пациенти с когнитивни нарушения или тревожност (13), а поради големия брой рецептори, които участват в развитието на предизвиканото от химиотерапия ГИП, но които успешно блокира, оланзапин е ефективен и при лечението на рефрактерно, предизвикано от химиотерапия ГИП (13).

Оланзапин се отличава с висока афинитет към D2 допаминови рецептори. Спрямо серотониновите рецептори проявява различен афинитет – нисък спрямо 5HT1 – рецептори и висок към 5HT2 и 5HT3. Той има също висок афинитет към мускариновите M рецептори, който е значително по-голям от този на другите атипични антипсихотици като рисперидон например, и което може би допринася за развитието на част от нежеланите странични реакции на медикамента. Оланзапин има нисък афинитет към гама-аминомаслените рецептори (GABA), както и към бензодиазепиновите рецептори и проявява минимална активност като антагонист на NMDA рецептори. (10) Може да се каже, че Оланзапин не само блокира допаминовите рецептори (D1, D2, D3, и D4), но че той е също и антагонист на ацетилхолиновите M (Achm), хистаминови (H1), и серотониновите (5-HT2a, 5-HT2c, 5-HT3, и 5-HT6) рецептори, активирането на които е в основата на развитието на гаденето при хората (табл.2), а блокирането им е основна цел на антиеметичното лечение (14).

Локализация	Невротрансмитери
Гастроинтестинална лигавица	5-HT3
Хеморецепторна тригерна зона (ХТЗ)	D2; 5-HT3
Кора на главния мозък	Различни (усилва или потиска стимулите, изхождащи от другите зони)
Вестибуларна система	Achm, H1

Табл. Локализация и рецептори, отговорни за развитието на гадене при хората, повлиявани от оланзапин.

Показания, дозировка

Оланзапин има антипсихотични, антиманийни свойства и е стабилизатор на настроението, който е показан при лечението на манийни епизоди, шизофрения и биполарно разстройство. Оланзапин е показан за лечение на делириум, особено при палиативни болни. Обичайната доза варира между 2,5 и 30 mg веднъж дневно, но някои проучвания съобщават за употребата на максимална доза от 60 mg на ден в зависимост от симптоматиката, отговора на лечението и поносимостта (15).

Фармакокинетични свойства

Бионаличността на приетия перорално оланзапин е 80 до 90%, а пиковата серумна концентрация се достига приблизително 6 часа след приема на медикамента. След интрамускулно приложение оланзапин се абсорбира бързо и времето за достигане на пикова серумна концентрация е по-малко от 45 минути. Въпреки че няколко проучвания са фокусирани върху интравенозния (IV) и подкожния (SC) път, не са докладвани фармакокинетични данни (16). Степента на свързване с плазмените протеини е около 90%. Елиминационният полуживот на оланзапин е приблизително 30 h, вариращ от 20 до 70 h. Плазменото равновесие се достига в рамките на 5 до 7 дни. Ефектът на първо преминаване през черния дроб е от значение, тъй като около 40% от приложената доза се метаболизира, преди да навлезе в системното кръвообращение (17). Оланзапин се метаболизира главно в черния дроб чрез конюгация и окисление и основните метаболити, 10-N-глюкуронид и 42-N-дезметил оланзапин, които нямат установена фармакологична активност. Основният път на елиминиране на оланзапин е окислителният метаболизъм от CYP1A2, докато CYP2D6 и CYP2D19 са второстепенни пътища. След това метаболитите се елиминират чрез урината (60%) и изпражненцията (30%) (10).

Приложение на оланзапин като антиеметик.

Антиеметичното лечение се базира на блокиране на определени рецептори, които са специфични за невротрансмитерите, участващи в генерирането и предаването на

еметичния сигнал към центъра за повръщане.

Инхибиращото действие на оланзапин и то по-специално върху серотониновите рецептори 5HT₂ и 5HT₃ и допаминовия D₂ рецептор, може да обясни неговата антиеметична активност. В по-малка степен оланзапин се явява и антагонист на хистаминови и мускаринови рецептори. Дали това са всички включени механизми, отговорни за неговата антиеметична активност, не е напълно ясно, но ползата от прилагането на оланзапин е, че той действа върху голям брой рецептори.

Оланзапин е и единственият атипичен антипсихотик, притежаващ антиеметични свойства. Известно е, че гаденето и повръщането при палиативни болни много често се причиняват от множество фактори и може да изискват комбинация от няколко медикамента, което повишава риска от появата на нежелани лекарствени взаимодействия.

Мястото на оланзапин като антиеметик в палиативната медицина

Ефективност

В систематичен анализ на публикуваните данни от 2020г авторите заключават, че оланзапин е ефективен за лечение на гадене и повръщане при пациенти, провеждащи палиативно лечение, независимо от етиологията на симптомите. Въпреки това, разликите в методологиите на изследване и в начините за оценка на симптомите на анализирани публикации не им позволяват провеждането на обективно и прецизно сравняване на резултатите. (15)

Приложимост при палиативни болни

В допълнение към неговата ефикасност, няколко характеристики правят оланзапин интересна възможност за лечение в условията на палиативни грижи.

Оланзапин може да се прилага като еднократна дневна доза поради дългия му полуживот, който позволява покриване на период от 24 часа. Това може да улесни придържането към терапията от страна на пациента и да намали риска от пропускане на доза. В допълнение, при лечението на гадене и повръщане с оланзапин, могат да се имат предвид и други антиеметици, прилагани като спасителни медикаменти (18)

В случай на лечение на гадене и повръщане като симптоми на чревна непроходимост при

иноперабилна перитонеална карциноматоза се препоръчва използването на халоперидол като първа линия антиеметично лечение (19), тъй като пероралният прием на оланзапин в този контекст може да бъде източник на дискомфорт за пациента и абсорбцията на медикамента, приет през устата е несигурна.

AAP и в частност оланзапин, притежават по-нисък риск от предизвикване на неблагоприятни странични ефекти в сравнение с антипсихотиците от първо поколение. Съществуват различни обяснения за това, включително съотношението на афинитета на свързване 5HT_{2A}/D₂. Съотношението 5HT_{2A}/D₂ е по-високо за AAP, отколкото за първо поколение антипсихотици, което обяснява по-ниския риск от екстрапирамиден синдром (20). В допълнение, оланзапин се метаболизира предимно чрез цитохром P1A2, а не чрез другите CYP450 изоензими, което също намалява риска от лекарствени взаимодействия. Трябва обаче да се има предвид, че някои медикаменти, като карбамазепин или флувоксамин, могат да взаимодействат с CYP1A2. По същия начин и никотинът, който се явява ензимен индуктор, може също да модифицира метаболизма на оланзапин (21).

Нежелани странични ефекти

Най-честото нежелано странично действие, наблюдавано по време на лечението на ГИП с оланзапин е сънливостта, симптом, който е труден за оценка особено при болните, обект на палиативни грижи, където причините, довели до появата му, могат да бъдат както ятрогенни, така и свързани с прогресията на патологичния процес. Не са докладвани други нежелани странични реакции при дозите, прилагани за антиеметично лечение. Използваната обичайно антиеметична доза, обикновено варира от 2,5 до 10 mg/ден и е значително по-ниска от дозите, използвани в психиатричната практика, което също обяснява по-ниския риск от появата на неблагоприятни ефекти (15).

В психиатричната практика, оланзапин се използва в по-високи дози и за по-дълги периоди от време. Екстрапирамидалният синдром, състоящ се от остра дистония, акатизия, паркинсонизъм и тардивна дискинезия, може да възникне при болни, приемащи оланзапин в дози над 20 mg/ден. Въпреки това рискът от развитие на паркинсонов синдром или акатизия при прилагането на оланзапин е два до три пъти по-нисък от този при прилагането на халоперидол в обичайни дози (20).

Продължителната употреба на оланзапин

може да доведе до метаболитни странични ефекти, като повишен апетит и наддаване на тегло, което може да бъде от полза в условията на палиативни грижи. Дисбаланс в стойностите на липидите и кръвната захар може да се наблюдава при продължително лечение с оланзапин (22).

При лечението с оланзапин съществува незначителен риск от удължаване на QT интервала и от появата на сърдечни аритмии, както и от понижаване прага на епилептична активност и от появата на малигнен невролептичен синдром, но който риск е значително по-малък в сравнение с прилагането на невролептици от първо поколение. Други нежелани реакции, докладвани в анализиранията литература, проявяващи се с различна честота и интензивност, са: главоболие, сънливост, безпокойство, безсъние, сухота в устата, запек, ортостатична хипотония. И накрая, при 2% от пациентите се съобщава за асимптомно повишаване на трансaminaзите (до 3 пъти над нормалното ниво) (15).

Противопоказанията за прилагане на оланзапин при палиативни пациенти са свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества. Медикаментът е противопоказан и при пациенти с риск от остра закритоъгълна глаукома. Препоръчва се прилагането на оланзапин да се извършва с изключително внимание и/или по възможност да не се използва при възрастни пациенти с деменция поради трикратно по-високата честота на мозъчен инсулт (15).

Прилагане на оланзапин в палиативната практика

Въз основа на проучването на фармакологията и прегледа на публикуваната литература (въпреки много ниското ниво на доказателства) се предлагат следните подходи за прилагане на оланзапин при пациенти, обект на палиативни грижи, за лечение на гадене и повръщане, рефрактерни на други антиеметици. Тази схема на лечение е емпирична и не се основава на качествени проспективни клинични проучвания (15).

Показания:

- Лечение на гадене и/или повръщане, рефрактерни на предишни линии лечение с антиеметици, независимо от етиологията.
- При пациенти с възможност за приемане на перорална терапия.

Лекарствени комбинации:

• Оланзапин може да се комбинира с други неневролитични антиеметични лечения. За пациенти, които вече са лекувани или се лекуват с невролептици за контрол на гадене/повръщане, се препоръчва невролептичното лечение да бъде заменено с лечение с оланзапин. Двете лечение не се комбинират, за да се избегнат появата на нежелани и потенциално опасни странични ефекти.

Противопоказания:

• Противопоказанията за прилагането на оланзапин в палиативната практика включват: свръхчувствителност към активното вещество или пациенти с риск от остра закритоъгълна глаукома. При пациенти с висок риск от инсулт или появата на гърчова симптоматика прилагането на оланзапин става след внимателна оценка на съотношението полза/риск.

Начална доза:

• Предлаганата стартова доза е 5 mg на ден, за предпочитане приета вечер поради риск от сънливост, при увредени възрастни пациенти се предлага прилагането на стартова доза от 2,5 mg на ден.
• Възможно е прилагането на междинни (интердози) от 2,5 mg веднъж дневно.

Адаптиране на дозата:

• В случай на недостатъчен ефект и при добра поносимост към лечението, се предлага стъпаловидно увеличаване на дозата с 2,5 mg/дн до достигане на обичайната антиеметична доза от 10 mg на ден.

Наблюдение, странични ефекти:

• Наблюдението е клинично с оценка на предизвиканата от прилагания медикамент сънливост, изследване за световъртеж,

особено при пациенти, които все още могат да се изправят и придвижват самостоятелно, както и наблюдение за своевременно откриване на появата на екстрапирамиден синдром (15).

Заключение

Оланзапин е атипичен антипсихотик, който има антиеметична активност поради афинитета си към много рецептори на централната нервна система, особено към хеморецепторната тригерна зона и към центъра за повръщане. Прилагането му в превенцията и лечението на индуцираното от химиотерапия гадене и повръщане се препоръчва както от MASCC (23), така и от NCCN (24).

Публикуваните проучвания за употребата на оланзапин като антиеметично лечение в палиативната практика показват ефективност и добра поносимост. Предлага се употребата на оланзапин в палиативни условия при лечение на гадене или повръщане, рефрактерни на обичайните антиеметични терапии, да започне в доза от 5 mg на ден с възможно прилагане на интердози от 2,5 mg.

Противопоказания за употребата му са свръхчувствителност към активното вещество и риск от закритоъгълна глаукома, както и пациенти с висок риск от инсулт или гърчове, особено в старческа възраст и със съпътстваща деменция.

Качеството на публикуваните изследвания за прилагането на оланзапин в палиативната медицина, от гледна точка на медицината, основана на доказателства, не е добро, липсват достатъчно на брой проспективни, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания с голям брой участници, което не позволява провеждането на сравнителен и обективен статистически анализ. Качеството на живот на пациентите също трябва да се вземе предвид, когато се оценява и препоръчва прилагането на оланзапин като антиеметик при палиативни пациенти.

Библиография

1. Brafford M V, Glode A. Olanzapine: an antiemetic option for chemotherapy-induced nausea and vomiting. J Adv Pract Oncol [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Sep 13];5(1):24–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25032030>
2. Hawkins R, Grunberg S. Chemotherapy Induced Nausea and Vomiting: Challenges and Opportunities for Improve Patient Outcomes. Clin J Oncol Nurs. 2009;13(1):54–64.
3. Ang SK, Shoemaker LK, Davis MP. Nausea and vomiting in advanced cancer. Am J Hosp Palliat Care. 2010;27(3):219–25.
4. Smith HS, Laufer A. Opioid induced nausea and vomiting [Internet]. European Journal of Pharmacology Jan, 2014 p. 67–78. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0014299913007711>
5. Davis MP. The opioid bowel syndrome: a review of pathophysiology and treatment. J Opioid Manag [Internet]. 2005;1(3):153–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query>

- fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=17315419
6. Gregorian RS, Gasik A, Kwong WJ, Voeller S, Kavanagh S. Importance of side effects in opioid treatment: a trade-off analysis with patients and physicians. *J Pain* [Internet]. 2010;11(11):1095–108. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20452835>
 7. Yarbro CH, Frogge MH, Goodman M. Cancer symptom management. Jones and Bartlett series in oncology. 1999. xvii, 653 p.
 8. Management D. Manage nausea and vomiting in terminally ill cancer patients by. *Drugs Ther Perspect*. 2009;25(14):14–6.
 9. Gordon P, Legrand SB, Walsh D. Nausea and vomiting in advanced cancer. Vol. 722, *European Journal of Pharmacology*. 2014. p. 187–91.
 10. Prommer E. Olanzapine: Palliative medicine update. *Am J Hosp Palliat Care* [Internet]. 2013;30(1):75–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22495793>
 11. Franck N, Fromager F, EMC–Psychiatr FT-, 2015 undefined. Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques. *researchgate.net* [Internet]. 2015 [cited 2024 Sep 16]; Available from: https://www.researchgate.net/profile/Nicolas-Franck-2/publication/229277366_Pharmacologie_et_mode_d'action_des_neuroleptiques/links/5c927514a6fdccd4602e0f75/Pharmacologie-et-mode-daction-des-neuroleptiques.pdf?_sg%5B0%5D=started_experiment_milestone&origin=journalDetail
 12. Markowitz JS, Brown CS, Moore TR. Atypical Antipsychotics Part I: Pharmacology, Pharmacokinetics, and Efficacy. <https://doi.org/10.1345/aph.17215> [Internet]. 1999 Jan 1 [cited 2024 Sep 16];33(1):73–85. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1345/aph.17215>
 13. Wang X, Feng Y, Chen Y, Gao BL, Han B. A meta-analysis of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Sci Rep*. 2014;4:4813.
 14. Jackson WC, Tavernier L. Olanzapine for Intractable Nausea in Palliative Care Patients. *J Palliat Med* [Internet]. 2003 Apr [cited 2016 Oct 17];6(2):251–5. Available from: <http://www.liebertonline.com/doi/abs/10.1089/109662103764978506>
 15. Saudemont G, Prod'Homme C, Da Silva A, Villet S, Reich M, Penel N, et al. The use of olanzapine as an antiemetic in palliative medicine: a systematic review of the literature. *BMC Palliat Care*. 2020 Dec 22;19(1):56.
 16. Martel ML, Klein LR, Rivard RL, Cole JB. A Large Retrospective Cohort of Patients Receiving Intravenous Olanzapine in the Emergency Department. 2015 [cited 2024 Sep 16]; Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/acem.12842>
 17. Nagai N, Watanabe K. Olanzapine. <http://dx.doi.org/10.1177/1049909112441241> [Internet]. 2012 Apr 10 [cited 2024 Sep 16];71(4):666–72. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1049909112441241>
 18. Hocking CM, Kichenadasse G. Olanzapine for chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review. *Support Care Cancer*. 2014;22(4):1143–51.
 19. Laval G, Marcelin-Benazech B, ... CA-... PS, 2012 undefined. Traitement symptomatique de l'occlusion intestinale sur carcinose péritonéale: Recommandations de bonnes pratiques cliniques. Elsevier [Internet]. [cited 2024 Sep 16]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S163665221270003X>
 20. Davis MP, Dickerson ED. Olanzapine: another psychotropic? *Am J Hosp Palliat Care* [Internet]. 2001 [cited 2024 Sep 16];18(2):129–32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11407129/>
 21. Pharmacy LK-AJ of H-S, 2007 undefined. Drug interactions with smoking. *Acad KroonAmerican J Heal Pharmacy*, 2007•academic.oup.com [Internet]. [cited 2024 Sep 16]; Available from: <https://academic.oup.com/ajhp/article-abstract/64/18/1917/5135045>
 22. Kast RE, Foley KF. Cancer chemotherapy and cachexia: Mirtazapine and olanzapine are 5-HT₃ antagonists with good anti-nausea effects: Research in brief. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2007 Jul;16(4):351–4.
 23. Davis M, Hui D, Davies A, Ripamonti C, Capela A, DeFeo G, et al. MASCC antiemetics in advanced cancer updated guideline. *Support Care Cancer* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Sep 16];29(12):8097–107. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00520-021-06437-w>
 24. Ettinger DS, Berger MJ, Jonathan Aston, Steve Kirkegaard et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Antiemesis [Internet]. 2016. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf

Оценка на оксидативния стрес при инфертилни мъже преди и след варикоцелектомия

д-р Явор Иванов Дечев¹, проф. д-р Иван Янков Дечев, дм²,
проф. Марияна Димитрова Аргирова, дхн³

¹ Клиника по урология, УМБАЛ „Каспела“ – Пловдив

² УМБАЛ „Св. Георги“ ЕАД – Пловдив

³ Катедра „Химични науки“, ФФ, МУ – Пловдив

Rating of Oxidative Stress Indicators in Infertile Men Before and After Varicocelelectomy

Yavor Ivanov Dechev¹, Prof. Ivan Yankov Dechev, MD²,
Prof. Mariana Dimitrova Argirova, DSc³

¹ MD, Clinic of Urology, University Hospital "Kaspela" – Plovdiv

² PhD University hospital "St. George" – Plovdiv

³ Department of Chemical Sciences, Faculty of Pharmacy, Medical University – Plovdiv

Резюме

Въведение

Варикоцелеето е доказана честа и хирургически корегирема причина за мъжки инфертилитет.

Цел

Да се оценят маркерите за оксидативен стрес и общия антиоксидантен капацитет на еякулат при инфертилни мъже с варикоцеле преди и след варикоцелектомия.

Пациенти и методи

Изследваната група пациенти включваше 27 азоспермични, 34 олигозооспермични (17 с варикоцеле и 17 без) и 32 пациенти с нормални семенни характеристики (16 с варикоцеле и 16 без). Средната възраст на проучваната група бе $35,6 \pm 5,6$ (обхват 21-47) години. Мъжете с клинично изявено левостранно варикоцеле (II-III

степен) претърпяха едностранна варикоцелектомия. Пациенти със субклинично и I степен варикоцеле бяха изключени от проучването. Измерени бяха нивата на азотен оксид (NO) и глутатион (GSH), активността на ензима супероксид дисмутаза (SOD) и общия антиоксидантен капацитет (TAC) на семенната плазма преди и 6 месеца след варикоцелектомия.

Резултати

Азоспермичните и олигоспермичните пациенти имаха сигнификантно по-висока концентрация на NO и активност на SOD и по-ниски нива на GSH и намален общ редукиционен капацитет в сравнение с показателите на контролната група. Варикоцелектомията доведе до достоверно намаляване концентрацията на NO в еякулата и повишаване активността на SOD, подобряване на общия редукиционен

капацитет и нивата на антиоксиданта GSH. Стойностите на всички измервани биомаркери за оксидативен стрес се доближаваха до тези на контролната група.

Заклучение

Проучването показва, че семенната плазма на пациенти с варикоцеле е подложена на

оксидативен стрес и че варикоцелектомията редуцира степента на този оксидативен стрес и възстановява нормалните нива на естествените антиоксиданти в еякулата 6 месеца след варикоцелектомия.

Ключови думи: оксидативен стрес, варикоцеле, варикоцелектомия, инфертилитет

Abstract

Introduction

Varicocele is a proven common and surgically correctable cause for male infertility.

Objective

To evaluate the markers of oxidative stress and the total antioxidant capacity of ejaculate in infertile men with varicocele before and after varicocelelectomy.

Patients and methods

Recruited group of patients consisted of 27 azospermic, 34 oligozoospermic (17 with varicocele and 17 without) and 32 patients with normal semen characteristics (16 with varicocele and 16 without) was prospectively analyzed. The mean age of the study group was 35.6 ± 5.6 (range 21-47) years. Men with clinically palpable left varicocele (grade II-III) underwent unilateral varicocelelectomy. Patients with subclinical and grade I varicocele were excluded from the study.

Nitric oxide (NO) and glutathione (GSH) levels, superoxide dismutase (SOD) activity, and total seminal plasma antioxidant capacity

(TAC) were measured before and 6 months after varicocelelectomy.

Results

Azospermic and oligospermic patients had significantly higher NO concentration and SOD activity and lower GSH levels and reduced TAC compared to controls. Varicocelelectomy resulted in a substantial reduction in spermal NO concentration and SOD activity and an improvement in TAC and GSH antioxidant levels. The values of all measured biomarkers for oxidative stress were close to those of the control group.

Conclusion

Our study showed that the seminal plasma of patients with varicocele is subjected to oxidative stress and that varicocelelectomy reduces the severity of this oxidative stress and restores normal levels of natural antioxidants in the ejaculate 6 months after varicocelelectomy.

Key words: oxidative stress, varicocele, varicocelelectomy, infertility

Въведение

Варикоцелеето е доказана честа и хирургически коригируема причина за мъжки инфертилитет и се установява се при 15% от общата популация (1, 2). При инфертилни мъже то е клинична находка при 40% от случаите – 19-41% от мъжете с първичен и 45-81% с вторичен инфертилитет (1, 2, 3). Тази хирургична съдова патология варикоцеле е състояние на пубертета и рядко се наблюдава при момчета под 10-годишна възраст (4). Тези данни внушават, че варикоцелеето може да е причина за прогресивно намаляване на фертилитета и мъже с предишен фертилитет могат да имат

свързан с варикоцелеето вторичен инфертилитет. Въпреки множеството научни клинични изследвания патогенетичният механизъм, чрез който варикоцелеето индуцира тестикуларна дисфункция и инфертилитет, не са напълно изяснени. Независимо, че много различни механизми бяха предложени като причини за травмата на сперматозоидите, свързаният с варикоцелеето оксидативен стрес се очертава като водещ етиологичен фактор (1, 2, 5, 6, 7, 8). Оксидативният стрес се дефинира като състояние, при което е нарушен балансът между произвеждането на реактивните кислородни форми (reactive oxygen species, ROS) в различни клетки, тъкани и органи на живите организми,

и естествените защитни механизми, които обезвреждат тези форми. В мъжката репродуктивна система малки количества от ROS имат важна роля за аеробната функция на сперматозоида – капацитация, акрозомна реакция, хиперактивация и сливане на сперматозоида с яйцеклетката. От друга страна, както повечето клетки, сперматозоидите притежават ензимни и неензимни антиоксиданти за обезвреждане на излишъка от ROS, което предпазва основните клетъчни структури от нежелани странични окислителни процеси (5, 6).

Незрелите и с дефектна морфология сперматозоиди и левкоцитите са основен източник на ROS. Аргументите, че варикоцелето причинява мъжко безплодие, се основават на факта, че варикоцелето има висока честотата, връзката му с влошените параметри на еякулата и намален размер на тестисите и накрая от факта, че корекция на варикоцелето води до подобряване на параметрите на еякулата и квотите на бременност.

Много проучвания показаха високо ниво на маркери за оксидативен стрес в еякулат на фертилни и инфертилни мъже с варикоцеле и те показват, че спермалната дисфункция при тези пациенти може да бъде свързана с оксидативния стрес, като по-високи нива на маркери за оксидативен стрес се установяват в еякулат и тестикуларни тъкани на мъже с по-висока степен на варикоцеле. В този смисъл степента на варикоцелето е предиктор за тежестта на оксидативния стрес – по-висока степен на варикоцеле, по-голяма тежест на оксидативен стрес. Нещо повече – инфертилните мъже с варикоцеле показват по-високи нива на ROS в сравнение с инфертилни мъже без варикоцеле, но най-общо казано инфертилните мъже с или без варикоцеле имат повишени нива на ROS в техния репродуктивен тракт (3).

Като допълнение, оксидативният стрес повлиява интегритета на сперматозоидния

хроматин и причинява висока честота на единични или двойни разкъсвания на ДНК веригата. Изказана е хипотезата, че поне отчасти, повишеното ниво на ДНК увреждания на сперматозоида, причинено от високо ниво на оксидативен стрес, е често срещано при инфертилни мъже с варикоцеле. Последни данни сочат, че повишен брой на увреждания на ядрената ДНК на сперматозоида силно и негативно повлиява естествената и асистирана фертилизация (1).

Цел на проучването

Да се оценят нивата на някои маркери за оксидативен стрес и общия антиоксидантен капацитет на еякулат при инфертилни мъже с варикоцеле преди и след варикоцелектомия. Ефектът на варикоцелектомията беше оценен в това проучване чрез динамиката на маркерите за оксидативен стрес.

Материал и методи

Пациенти

Всички включени в проучването пациенти ($n=93$; средна възраст 35.6 ± 5.6 , обхват 21-47 г.) (Таблица 1) са потърсили консултация поради инфертилитет с давност най-малко една година и е проведено лечение. Диагнозата варикоцеле е поставена чрез андрологичен преглед на гениталиите и Doppler Ultrasound, а наличието на нарушен фертилен капацитет чрез стандартен спермален анализ. Мъжете с клинично изявено варикоцеле (II-III степен) претърпяха едностранна отворена левостранна варикоцелектомия. Пациенти със субклинично и I степен варикоцеле бяха изключени от проучването. На всички пациенти е направен предоперативно и 6 месеца след варикоцелектомията стандартен спермален анализ.

Таблица 1. Разпределение на пациентите по брой и вид на количествените промени в еякулата

Азооспермия ($n=27$)		Олигозоо-спермия ($n=34$)		Нормозоо-спермия ($n=32$)	
Синдром на Сертолиевите клетки (SCO)	Матурационен арест (MA)	С варикоцеле	Без варикоцеле	С варикоцеле	Без варикоцеле
11	16	17	17	16	16

Методи

Семенната плазма беше изолирана след центрофугиране на еякулата при 1500 g и

съхранявана при -20°C до провеждане на анализите. Измерени бяха нивата на азотен оксид (NO) и глутатион (GSH), активността на ензима супероксид дисмутаза (SOD) и общия антиокси-

дантен капацитет на семенната плазма преди и 6 месеца след варикоцелектомия. Резултатите от анализите са представени както следва:

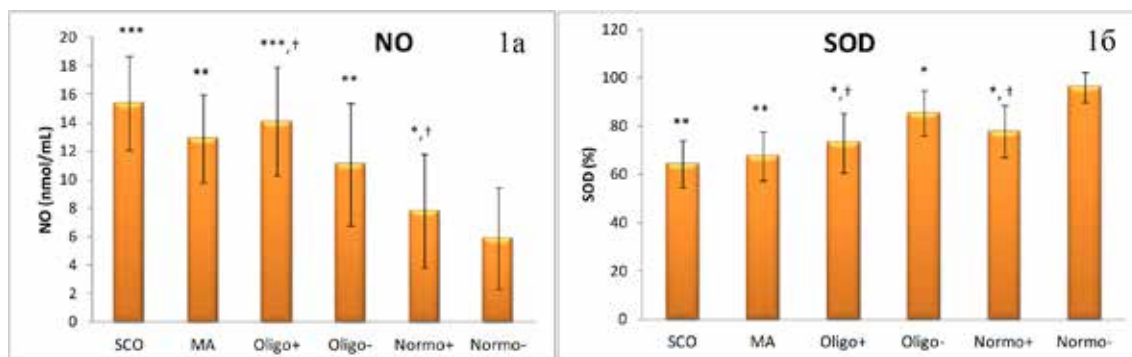
- в nmol NO за mL семенна плазма (nmol/mL);
- като проценти инхибиран субстрат от количество SOD, съдържащо се в 1 mL семенна плазма;
- mmol GSH в 1 mL семенна плазма
- Резултатите за TAC са представени като Trolox еквиваленти – количеството антиоксиданти в 1 mL семенна плазма, имащи същия антиоксидантен капацитет както определено при анализа количество водоразтворим аналог на витамин Е Trolox (nmol).

Използвани бяха търговски тестове, произ-

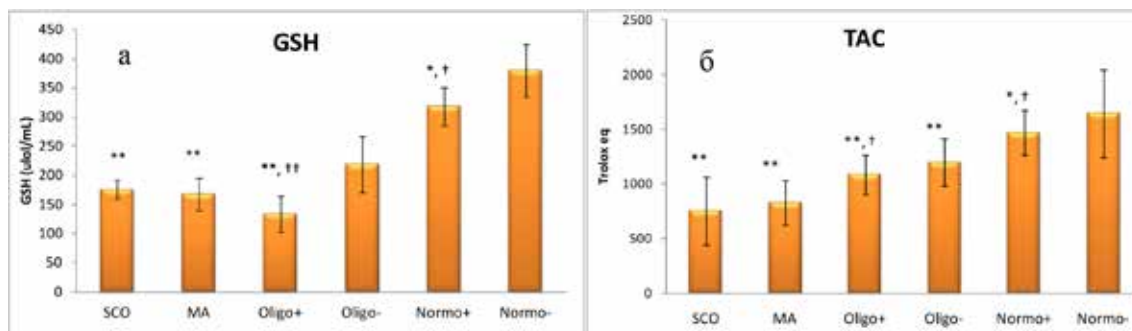
водство на фирмата Merck Sigma (каталожни номера съответно MAK454, CS0009, CS0260 и MAK187). Анализите бяха проведени съгласно указанията на производителя. Резултатите бяха анализирани статистически с прилагане на непараметричен *Mann-Whitney U*-тест за доказване на статистически значимите разлики между групите; при всички тестове $p < 0.05$ беше прието като ниво на статистическа значимост.

Резултати

Нивата на маркерите за оксидативен стрес преди варикоцелектомия са представени на Фигура 1 и 2.



Фигура 1. Предоперативни нива в семенната плазма на маркери за оксидативен стрес: а) NO и б) активност на SOD). SCO - синдром на Сертолиевите клетки, MA - матurationен арест, Oligo+ - олигозооспермия с варикоцеле, Oligo- - олигозооспермия без варикоцеле, Normo+ - нормозооспермия с варикоцеле, Normo- - нормозооспермия без варикоцеле. * $P < 0.05$ спрямо контролата (Normo-); ** $P < 0.01$ спрямо контролата; *** $P < 0.005$ спрямо контролата; † $P < 0.05$ вътре в групата; †† $P < 0.01$ вътре в групата.



Фигура 2. Предоперативни нива в семенната плазма на маркери за оксидативен стрес: а) GSH и б) общ редуциращ капацитет. SCO - синдром на Сертолиевите клетки, MA - матurationен арест, Oligo+ - олигозооспермия с варикоцеле, Oligo- - олигозооспермия без варикоцеле, Normo+ - нормозооспермия с варикоцеле, Normo- - нормозооспермия без варикоцеле. * $P < 0.05$ спрямо контролата (Normo-); ** $P < 0.01$ спрямо контролата; *** $P < 0.005$ спрямо контролата; † $P < 0.05$ вътре в групата; †† $P < 0.01$ вътре в групата.

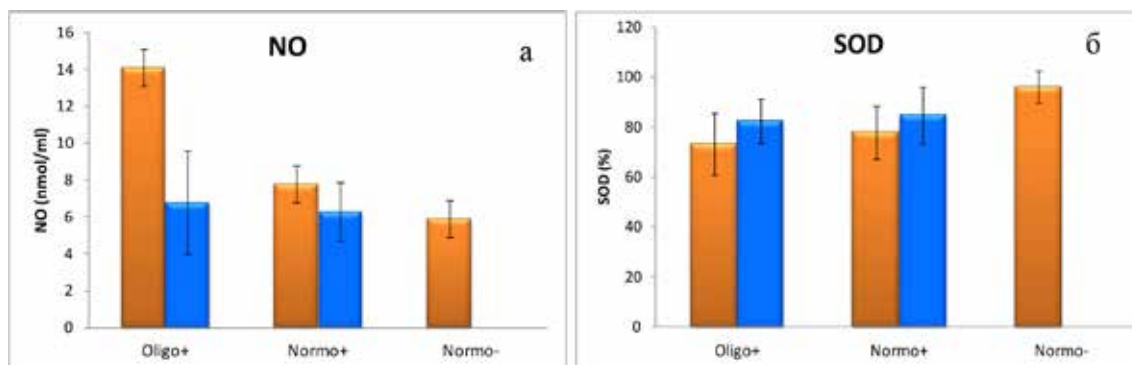
В подгрупите с варикоцеле при мъже с олиго- и нормозооспермия предоперативно се установява статистически значима разлика

в нивата на маркерите за оксидативен стрес (повишено ниво на NO, намалена активност на SOD, намалени нива на GSH и TAC на семенната

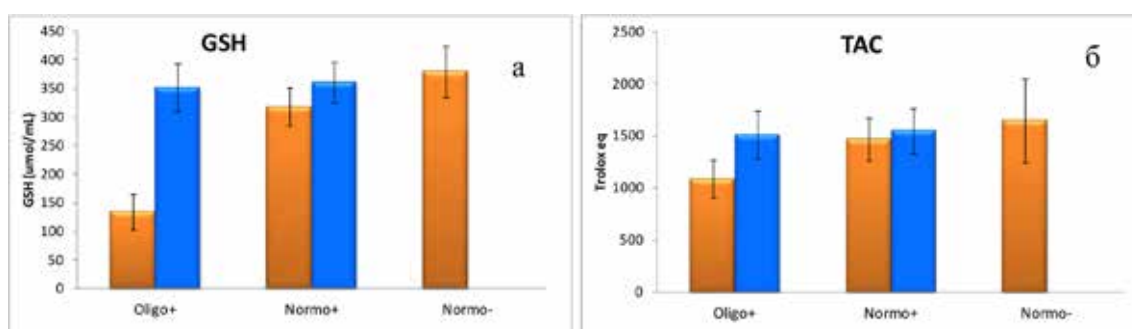
плазма) в сравнение с тези с нормозооспермия без варикоцеле. Достоверно най-високи нива на оксидативен стрес в семенната плазма, определена чрез отделните биомаркери, се регистрира при мъже с азооспермия.

Шест месеца след варикоцелектомията се установява достоверно намаляване концен-

трацията на NO и повишаване активността на SOD, подобряване на общия антиоксидантен капацитет и нивата на антиоксиданта GSH в еякулата (Фигура 3 и 4). Стойностите на всички измервани биомаркери за оксидативен стрес се доближаваха до тези на контролната група (нормозооспермия без варикоцеле).



Фигура 3. Динамика в нивата на маркери за оксидативен стрес: а) нива на NO, б) активност на SOD в семенната плазма 6 месеца след варикоцелектомия. Oligo+ - олигозооспермия с варикоцеле, Normo+ - нормозооспермия с варикоцеле, Normo- - нормозооспермия без варикоцеле. *P<0.05 спрямо контролата (Normo-); **P<0.01 спрямо контролата; ***P<0.005 спрямо контролата; †P<0.05 вътре в групата; ††P<0.01 вътре в групата.



Фигура 4. Динамика в нивата на маркери за оксидативен стрес: а) GSH, б) TAC в семенната плазма 6 месеца след варикоцелектомия. Oligo+ - олигозооспермия с варикоцеле, Normo+ - нормозооспермия с варикоцеле, Normo- - нормозооспермия без варикоцеле. *P<0.05 спрямо контролата (Normo-); **P<0.01 спрямо контролата; ***P<0.005 спрямо контролата; †P<0.05 вътре в групата; ††P<0.01 вътре в групата.

Обсъждане

Азотният оксид се синтезира от ензима ендотелна азотен оксид синтаза (eNOS), която нормално се експресира в Лайдиговите клетки и тестикуларните кръвоносни съдове. При тестиси с варикоцеле се експресира другата изоформа – индуцируема NOS (iNOS) като компенсаторен механизъм за поддържане на тестикуларното артериално кръвообращение в отговор на хипоксията, предизвикана от венозен застой. Повишените нива на продуцирания от iNOS азотен оксид могат да бъде

вредни за сперматогенезата, тъй като NO е и свободен радикал.

Супероксид дисмутаза (SOD) е антиоксидантен ензим, отговорен за елиминирането на супероксидния радикал, отделян в митохондриалната електронна транспортна верига. Предпазва клетъчните структури от увреждащото действие на този радикал.

Трипептидът GSH (γ-глутамилцистеинил-глицин) е ключов антиоксидант на всяка жива клетка. Участва в редица други биохимични процеси като детоксикацията на ксенобиотици, поддържане структурата на протеините,

модулиране на пролиферацията и апоптозата. Кофактор е на антиоксидантния ензим глутатион пероксидаза. Макар че се синтезира *de novo* в клетките, повишеното отделяне на ROS може чувствително да намали неговата вътреклетъчна концентрация, превръщайки го в окислен глутатион.

Измерването на общия антиоксидантен капацитет (TAC) на биологичните проби е показателно за способността им да противодействат на увреждането, предизвикано от оксидативния стрес в клетките. TAC score дава информация за развитието и лечението на разстройства, свързани с оксидативния стрес

Хирургичната съдова патология варикоцеле е доказана и коригируема причина за мъжки инфертилитет. Въпреки високата честота на мъже с варикоцеле сред инфертилната популация и документираният факт, че то негативно повлиява тестикуларната функция, доста изненадващо и дори смущаващо е, че точният механизъм на този отрицателен ефект все още не е разрешен (2). Нашите резултати убедително сочат, че инфертилните мъже с варикоцеле имат еякулат с достоверно повишени нива на маркери за оксидативен стрес и намален антиоксидантен капацитет на семенната плазма в сравнение с контролната група (нормозооспермия без варикоцеле). Резултатите от много клинични изпитвания внушават за връзка между варикоцеле и оксидативен стрес (9). Прогностичните маркери за оксидативен стрес подсказват вероятния изход за подобряване на фертилитета при мъже с репродуктивни проблеми. При определени условия те могат да определят необходимостта от допълнително лечение (например прием на антиоксиданти) и подпомагат персонализиране на лечението при мъже с инфертилитет.

Благоприятният ефект на варикоцелектоми-ята върху оксидативния стрес при инфертилни мъже с варикоцеле с достоверно подобрене и на други показатели като спермалните показатели и квотите на бременност е ясно показана от редица автори (2, 3, 7, 10, 11). Важно е да се знае, че мъже с клинично изявено варикоцеле и инфертилитет са идеални кандидати за варикоцелектомия, която е метод с доказана клинична ефективност при тази ситуация.

Интересна находка в нашето проучване са 11 азооспермични мъже със синдром на Сертолиевите клетки (Sertoli cell-only syndrome, del Castillo syndrome or germ cell aplasia). При този синдром семиниферните каналчета на тестисите са тапицирани само от Сертолиевите клетки и липсва герминативен епител. При пациентите липсва сперматогенеза, но фенотипно те са нормални мъже, защото Лайдиговите клетки функционират и произвеждат тестостерон и няма сексуални дисфункции. Диагнозата поставихме с двустранна отворена тестикуларна биопсия – дефинитивен диагностичен метод. При другите 16 пациенти причината за необструктивната азооспермия е матurationен арест, обикновено до стадий на сперматоцити. При тази група пациенти с азооспермия не се извърши варикоцелектомия.

Заклучение

Проучването показва, че семенната плазма на пациенти с варикоцеле е подложена на прекомерен оксидативен стрес дори и при мъже с нормозооспермия. Варикоцелектомията достоверно редуцира степента на този оксидативен стрес в семенната плазма и възстановява нормалните нива на естествените антиоксиданти в еякулата шест месеца след варикоцелектомия и повишава шанса за концепция.

Библиография

1. Saleh RA, Agarwal A, Sharma RK, et al. Evaluation of nuclear DNA damage in spermatozoa from infertile men with varicocele. *Fertil Steril* 2003; 80(6): 1431-1436.
2. Agarwal A, Hamada A, Esteves SC. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 1. *Nat Rev Urol* 2012; 9 (12): 678-690.
3. Moazzam A. Oxidative stress induced infertility in varicocele. *Andrology* 2016; 5: 2167-2250.
4. Kakade A, Padamvar M, Gode D, et al. Clinical study of the effect of varicocelectomy on parameters of semen analysis of infertile men. *J Crit Rev* 2020; 7(8): 1116-1119.
5. Dechev Y, Doykov M, Petrov B, Dechev I. Oxidative stress in infertile men with varicocele. *Clinical Urology*, 2022; 2(3): 6-10.
6. Petrov B, Dechev I, Eneva K, Doykov M, Dechev Y. Etiology and role of oxidative stress in infertile men with varicocele. *Scientific works of the Union of Scientists in Bulgaria-Plovdiv, series G. Medicine, Pharmacy and Dental medicine*, Vol. XXIX. ISSN 1311-9427 (Print), ISSN 2534-9392 (On-line), 2023, 24-29.
7. Agarwal A, Sharma RK, Desai NR, Prabakaran S, Tavares A, Sabanegh, E. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele

- and infertility. *Urology* 2009; 73(3): 461-469.
8. Hamada A, Esteves SC, Agarwal A. Insight into oxidative stress in varicocele-associated male infertility: part 2. *Nat Rev Urol* 2013; 10(1): 26-37.
 9. Sakamoto Y, Ishikawa T, Kondo Y, et al. The assessment of oxidative stress in infertile patients with varicocele. *BJU Int* 2008; 101(12): 1547-1552.
 10. Blumer CG, Restelli AE, Giudice PTD, Soler TB, et al. Effect of varicocele on sperm function and semen oxidative stress. *BJU Int* 2012; 109(2): 259-265.
 11. Chen S, Huang W, Chang L, Wei Y. Attenuation of oxidative stress after varicocelectomy in subfertile patients with varicocele. *J Urol* 2008; 2: 639-642.