

Jan BAHYRYCZ
Kazimierz PITYŃSKI
Artur LUDWIN
Inga LUDWIN
Małgorzata GAWLIK

Aktualne zalecenia dotyczące profilaktyki i postępowania w przypadku wynaczynienia cytostatyków

Current guidelines for prevention and management of chemotherapy extravasation

Klinika Ginekologii i Onkologii
Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
Kierownik Prof. dr hab. med. *Antonii Basta*

Dodatkowe słowa kluczowe:

wynaczynienie
działania uboczne
chemioterapia

Additional key words:

extravasation
side effects
chemotherapy

Wynaczynienia cytostatyków należą do poważnych zdarzeń niepożądanych chemioterapii. Mogą one prowadzić do powikłań zagrażających zdrowiu, które w znacznym stopniu pogarszają sprawność i jakość życia pacjentów onkologicznych. Prewencja, wczesne rozpoznanie oraz właściwe leczenie jest w stanie w znacznym stopniu zminimalizować efekty wynaczynienia. Zasadniczym elementem rozwiązań systemowych tego problemu jest edukacja personelu i pacjentów. Znajomość podstawowych sposobów właściwego postępowania po wystąpieniu wynaczynienia chemioterapeutyku jest przydatna nie tylko dla onkologa lecz także dla wszystkich dyżurujących lekarzy.

Wstęp

Leczenie systemowe nowotworów jest obciążone ryzykiem wystąpienia licznych działań niepożądanych. Najbardziej powszechnie stosowanym rodzajem leczenia systemowego jest chemioterapia, która nie posiadając wybiórczego działania przeciwnowotworowego jest toksyczna także dla zdrowych tkanek. Znając skutki uboczne poszczególnych chemioterapeutyków możemy zapobiec większości poważnych powikłań stosując odpowiednią premedykację, optymalny sposób podawania leków oraz właściwy dobór pacjentów.

Jednym z niepożądanych zdarzeń, które może wystąpić w trakcie chemioterapii jest wynaczynienie. Jest to niezamierzony wyciek lub przedostanie się leku poza naczynie żyłne do tkanek otaczających lub bezpośrednio nacieczenie tkanek, spowodowane nieprawidłowym jego podaniem lub pęknięciem naczynia żylnego podczas wchłaniania się cytostatyku. Z uwagi na brak rejestru wynaczynień nie istnieją precyzyjne dane dotyczące częstości ich występowania. Częstość wynaczynień szacowana jest na 0,01% do 7%, jednak ryzyko wystąpienia poważnych konsekwencji zdrowotnych jest niewielkie i sięga 1% [4]. Stopień nasilenia odczynu w miejscu wynaczynienia uzależniony jest od rodzaju leku, jego stężenia, czasu od wystąpienia wynaczynienia do wdrożenia właściwego postępowania oraz lokalizacji wynaczynienia. Obserwowane są reakcje od niewielkiego zaczerwienienia, obrzęku i dyskomfortu do nieodwracalnego uszkodzenia tkanek w posta-

Cytostatic drugs extravasation is the serious side effect of chemotherapy. It may lead to health-threatening complications as well as to impairment of cancer patients quality of life. Prevention, early diagnosis and appropriate treatment significantly reduce the consequences of extravasation. Training of medical staff and patients education have enormous importance on this point.

ci owróżnienia z możliwym uszkodzeniem mięśni, ścięgien i nerwów oraz towarzyszącymi bardzo silnymi dolegliwościami bólowymi. Takie zaawansowane uszkodzenia najczęściej wymagają opracowania chirurgicznego.

Możliwy jest także bezobjawowy (lub skąpo objawowy) przebieg, który zostaje przeoczony przez pacjenta i personel. Objawy pojawiają się wtedy po kilku godzinach lub dniach w postaci zaczerwienienia skóry i obrzęku. Ponieważ wynaczynienie należy traktować jako ostre powikłanie leczenia onkologicznego, niezmiernie ważne jest, aby personel był odpowiednio przeszkolony we wczesnym rozpoznawaniu oraz właściwym sposobie postępowania.

Organizacja pracy na oddziałach onkologicznych w Polsce powierza opiekę nad pacjentem w trakcie chemioterapii także w ręce lekarzy dyżurnych, którzy nie zawsze są onkologami. Konieczne jest przygotowanie lekarzy posiadających inne niż onkologiczne specjalizacje do właściwego postępowania w razie wynaczynienia cytostatyków. W związku z tym artykuł może stanowić cenne źródło informacji nie tylko dla onkologów ale przede wszystkim przedstawicieli innych specjalności mających kontakt z pacjentem w trakcie chemioterapii.

W swojej zasadniczej części został on przygotowany w oparciu o najnowsze wytyczne postępowania w razie wynaczynienia z 2012r. [6] oraz przegląd piśmiennictwa dotyczącego tego zagadnienia.

Adres do korespondencji:

Dr Jan Bahyrycz
Klinika Ginekologii i Onkologii
Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie
ul. Kopernika 23, 31-531 Kraków
tel 12 424 84 10, kom. 507 166 951
email: wspak@wp.pl

Podział leków onkologicznych

W zależności od potencjału uszkadzającego tkanki leki onkologiczne dzielimy na kilka grup [6,7].

Leki obojętne mogą powodować dyskomfort, uczucie rozpierania oraz przy dużej objętości wynacznienia obrzęk okolicznych tkanek. Rzadko powodują silnie wyrażony odczyn miejscowy. Objawy ustępują samoistnie.

Leki drażniące tkanki wywołują dodatkowo ból, pieczenie z towarzyszącym zaczerwienieniem i obrzękiem otaczających tkanek. Po wynacznieniu dużych objętości leku może dojść do owrzodzeń, które mają skłonność do samoograniczenia.

Leki ulcerogenne, które najsilniej uszkadzają tkanki, powodują po wynacznieniu silne dolegliwości bólowe, pieczenie i obrzęk. W przypadku wysokich stężeń w miejscu wynacznienia powstają pęcherze prowadzące do spękania naskórka, a następnie owrzodzeń pojawiających się w ciągu kilku do kilkunastu dni. Martwica może obejmować otaczającą strukturę anatomiczne uszkadzając pobliskie ścięgna, mięśnie i nerwy. Proces chorobowy z trudem ulega samoograniczeniu i niekiedy wymaga interwencji chirurgicznej.

Szczegółowy podział leków onkologicznych podzielonych ze względu na potencjał uszkadzania tkanek przedstawia tabela I.

Profilaktyka

Aby uniknąć konsekwencji wynacznienia leków niezbędne są działania mające na celu identyfikację pacjentów z grup podwyższonego ryzyka oraz wdrażanie postępowania mającego na celu zapobieganie i wczesne wykrywanie tego powikłania. Niezbędna jest edukacja zarówno personelu jak i pacjentów.

Konieczne jest szczególnie uważne monitorowanie miejsca wkłucia obwodowego (PVAD - *peripheral venous access devices*), dobra komunikacja z pacjentem umożliwiającą wczesne wychwycenie niepokojących objawów, unikanie niekorzystnych czynników związanych z techniką infuzji i miejscem wkłucia. W przypadkach podwyższonego ryzyka wystąpienia wynacznienia należy rozważyć uzyskanie u pacjenta centralnego dostępu żylnego CVAD (*central venous access devices*).

Uwagi pomocne dla zmniejszenia ryzyka wynacznienia zawarto w tabeli III.

Postępowanie w razie wynacznienia

Jeśli nie uda się zapobiec wynacznieniu niezmiernie ważne jest jego wczesne wykrycie i wdrożenie odpowiedniego leczenia. Pozwala to na zminimalizowanie ryzyka poważnego uszkodzenia tkanek. W tym celu niezbędne są odpowiednie szkolenia personelu i pacjentów biorących udział w leczeniu. Pacjenci muszą mieć świadomość konieczności zgłaszania jakichkolwiek niepokojących objawów, a w szczególności pojawiających się w okolicy PVAD. Należy zawsze wykluczyć obecność wynacznienia w miejscu wkłucia w przypadku pojawienia się któregoś z początkowych objawów tj. uczucie rozpierania, mrowienie, pieczenie, dyskomfort, ból lub obrzęk i zaczerwienienie. Późnymi objawami wynacznienia jest stan zapalny, pęcherze, owrzodze-

Tabela I

Klasyfikacja leków w zależności od ich potencjału uszkadzającego tkanki.

Cytotoxic drugs classification according to their potential to cause tissue damage.

ulcerogenne (mogące powodować martwicę)	drażniące tkanki	nie drażniące tkanek
Wiążące DNA: 1/ leki alkilujące Mechloreتامina Bendamustyna* 2/ antybiotyki antracyklinowe Doxorubicyna Daunorubicyna Epirubicyna Idarubicyna Mitoxantron* 3/ inne antybiotyki Daktynomycyna Mitomycyna C Nie wiążące DNA: 1/ Alkaloidy Vinka Vincristine Vinblastine Vindesine Vinorelbine 2/ Taxany Docetaxel* Paclitaxel 3/ inne Trabectedina	1/ leki alkilujące Carmustina Ifosfamid Streptozocyna Dakarbazyna 2/ antybiotyki antracyklinowe Liposomalna doxorubicyna Liposomalna Daunorubicyna Mitoxantron 3/ inhibitory topoisomerazy II Etoposid Teniposid 4/ antymetabolity Fluorouracil 5/ pochodne platyny Carboplatyna Cisplatyna ** Oxaliplatyna* 6/ inhibitory topoisomerazy I Irinotecan Topotecan 7/ inne Ixabepilon	Arsenic trioxide Asparaginasa Bleomycyna Bortezomib Cladribine Cytarabina Etoposid Gemcitabina Fludarabina Methotrexat Pemetrexed Raltitrexed Temsirolimus Thiothepa Cyclophosphamid Interferon interleukina-2 przeciwciała monoklonalne

*Pojedyncze doniesienia dotyczące występowania martwicy lub działania drażniącego.

**Cisplatyna w stężeniu > 0,5 mg/ml może powodować martwicę [7].

Tabela II

Czynniki zwiększające ryzyko wynacznienia.

Factors increasing risk of extravasation.

Związane z pacjentem:
Drobne i kruche żyły lub uszkodzone po wielu podaniach chemioterapii/dożylnych iniekcji. Dobrze widoczne ale ruchome żyły u osób starszych. Schorzenia prowadzące do angiopatii (cukrzyca, zespół Raynauda, obrzęk limfatyczny, zespół VCS). Zaburzenia krzepnięcia, otęłość, zaburzenia czucia obwodowego. Trudność w komunikacji i zdyscyplinowaniu pacjenta (upośledzenie, choroby psychiczne, dzieci).
Związane z techniką wkłucia i infuzji:
Niekompetentny personel. Wielokrotne próby uzyskania wkłucia (wielokrotne naktucia żył). Niekorzystna lokalizacja wkłucia. Infuzja pod wysokim ciśnieniem, w bolusie. Użycie stalowej igły, "motyłka". Niedostateczne zabezpieczenie (nieruchomienie) wkłucia. Niewłaściwa implantacja portu (zbyt duża ruchomość, trudny dostęp do wkłucia igły).

VCS - Vena Cava Superior

Tabela III

Czynniki zmniejszające ryzyko wynacznienia.

Factors decreasing risk of extravasation.

Miejsce wkłucia:
Do uzyskania PVAD zalecane są duże żyły przedramienia. Należy unikać dostępu PVAD nad dużymi stawami, nad wewnętrzną powierzchnią nadgarstka, na grzbiecie dłoni, w dole łokciowym, w obrębie kończyn dolnych, w obszarze obrzęku limfatycznego lub uprzednio napromienionym. Lokalizacja dostępu PVAD na kończynie górnej po stronie mastektomii pozostaje dyskusyjna.
Cewnik:
Unikamy podawania leków przez metalowe igły (np. motylki). Powinny być stosowane wyłącznie cewniki żyłne elastyczne. Do podawania leków o wysokim potencjale ulcerogennym w długich wlewach powinno stosować się CVAD.
Procedury:
Po uzyskaniu dostępu żylnego zawsze należy sprawdzić obecność refluksu krwi. W przypadku nieudanego wkłucia, tę samą żyłę można wykorzystać najwcześniej po upływie 48 godzin. Jeżeli nie ma możliwości naktucia żył drugiej ręki, miejsce do ponownego założenia kaniuli należy wybierać zawsze powyżej nieudanego wkłucia. Zalecane jest przepłukiwanie naczynia 10-20 ml roztworem soli fizjologicznej pomiędzy każdym podaniem leku. Niepokojącym objawem jest pojawienie się oporu podczas infuzji/bolusa. Przed podaniem cytostatyków, szczególnie w bolusie, należy sprawdzić obecność refluksu krwi. Monitorować okolicę PVAD pod kątem objawów wynacznienia. Nie zakrywać okolicy PVAD. Stosowanie leków ulcerogennych w bolusie równocześnie z wlewem zgodnego płynu. Wskazane jest podawanie leków ulcerogennych pod niskim ciśnieniem (grawitacyjnie).

nie i martwica.

Wynacznienie należy zawsze różnicować z miejscowym niespecyficznym drażniącym działaniem niektórych cytostatyków. Objawia się ono rumieniem wokół kaniuli stanowiącej PVAD oraz często wzdłuż przebiegu cewnikowanej żyły - tzw. *flare*. Dolegliwością tym towarzyszyć może świąd i pokrzywka w okolicy wkłucia. Podobne objawy nie związane z wynacznieniem powodują niektóre cytostatyki będące przyczyną chemicznego zapalenia żył. Powikłaniem takiej reakcji jest zakrzepowe zapalenie z następowym zwłóknieniem i obliteracją uszkodzonego naczynia. Stosowanie leków drażniących w mniejszych stężeniach, bardziej obfite płukanie naczynia żylnego, do którego podawana jest chemioterapia lub stosowanie CVAD pozwala zminimalizować ryzyko rozwinięcia tych działań ubocznych. Chemioterapeutyki mogące powodować opisywane odczyny przedstawia tabela IV.

Wskazane jest, aby na każdym oddziale, gdzie prowadzona jest chemioterapia pracował personel przeszkolony do postępowania w przypadku wynacznienia oraz dostępny był zestaw zawierający odpowiednie instrukcje postępowania i leki. Przed wdrożeniem właściwego działania nieodzowne jest postawienie wczesnej diagnozy. Jeśli to możliwe wskazana jest wielodyscyplinarna konsultacja przez zespół składający się z pielęgniarki onkologicznej, onkologa klinicznego i chirurga. Sposób postępowania w przypadku wynacznienia przedstawiają Algorytmy 1 i 2 oraz poniższe zalecenia:

- W pierwszej kolejności konieczne jest zatrzymanie infuzji i identyfikacja wynaczonego leku.

- Nie usuwamy wkłucia obwodowego (igły z portu).

- Zawsze przed usunięciem wkłucia należy pamiętać o próbie aspiracji wynaczonego roztworu za pomocą 2 - 5 ml strzykawki [2,3].

- Jeśli dostępne jest antidotum przeciw wynaczonej leku postępujemy zgodnie z algorytmem przedstawionym niżej.

- Sprawdzamy możliwości leczenia miejscowego i systemowego w zależności od wynaczonego leku.

- Kaniulę można usunąć dopiero po ewentualnym wykorzystaniu jej do ewakuacji wynaczonego leku oraz podaniu antidotum.

- Miejsce po wkłuciu zabezpieczamy jałowym, suchym opatrunkiem.

- Możliwe jest zastosowanie miejscowego okładu ze sterydem w celu zmniejszenia reakcji zapalnej.

- Stosowanie podskórnie sterydów nie jest obecnie zalecane.

Tabela IV

Leki powodujące drażnienie tkanek w mechanizmie innym niż wynacznienie.

Cytotoxic drugs that may irritate tissue without extravasation.

Lokalna reakcja skórna	Chemiczne zapalenie żył
Aspariginase, Cisplatin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Fludarabine, Mechlorethamin, Melphalan,	Amsacrin, Carmustin, Cisplatin, Dacarbazine, Epirubicin, 5-Fluorouracil (as continual infusion in combination with cisplatin), Gemcitabine, Mechlorethamine, Vinorelbine

Algorytm 1 Postępowanie przy wynacznieniu PVAD

Konieczne do podjęcia działania		
1	Przerwij infuzję. Koniecznie pozostaw kaniulę w żyłę!	
2	Zidentyfikuj lek i odnotuj szacowaną objętość wynacznienia.	
3	Przez pozostawioną kaniulę za pomocą 2 – 5ml strzykawki ewakuuj maksymalnie możliwą ilość wynaczonego roztworu. Unikaj ucisku na obszar wynacznienia. Usuń kaniulę po ewentualnym podaniu przez nią antidotum (patrz niżej). Odnotuj ilość zaaspirowanego roztworu.	
4	Zaznacz długopisem obrysy pola wynacznienia. Wykonaj dokumentację fotograficzną.	
5	Sprawdź możliwość postępowania ukierunkowanego na rodzaj leku!	
	Lek ulcerogenny lub silnie drażniący	Lek nieulcerogenny
	antracykliny, mitomycyna C, daktynomycyna, leki alkilujące	alkaloidy winka, taxany, pochodne platyny
5a	Zastosuj antidotum:	
	Antracykliny: miejscowo 99% DMSO Nanieś za pomocą wacika 4 krople DMSO na 10 cm ² skóry, pokryj obszar dwukrotnie przekraczający powierzchnię wynacznienia. Pozwól skórze wyschnąć nie przykrywając. Stosuj co 8 godzin przez tydzień (może powodować miejscowy odczyn rumieniowy). Dexrazoxan: Zastosuj nie później niż 6godzin po wynacznieniu. Podaj dożylnie 1000mg/m ² dexrazoxanu w 1 i 2 dniu. W 3 dniu 500mg/m ² . Lek ten należy podać przez nowy dostęp dożylny.	Alkaloidy winka, taxany: miejscowo hialuronidaza Stosować w rozcieńczeniu 150j/1ml soli fizjologicznej. Na 1ml wynaczonego leku stosować 1ml roztworu. Zazwyczaj 1 – 6ml roztworu do podania przed usunięciem kaniuli i podskórnego ostrzyknięcia wynaczonej okolicy. Można powtórzyć kilkakrotnie w ciągu kolejnych 3 – 4h.
	Mitomycyna C: Zastosuj miejscowo DMSO (jw) Mechlorethamina: 2ml 1/6 molowego roztworu tiosiarczku sodu na 1mg Mechlorethaminy, sc. (4ml 10% roztworu+6ml 0,9% NaCl lub 1,6ml 25% roztworu+8,4ml 0,9% NaCl)	Cisplatyna[6]: 2ml 10% roztworu tiosiarczku sodu na 100mg wynaczonej cisplatyny przez kaniulę a następnie po jej usunięciu 10ml sc 1/6 molowego roztworu.
5b	Zastosuj miejscowy okład:	
	chłodny okład 20 minut cztery razy dziennie przez 1 – 2 dni.	ciepły okład 20 minut cztery razy dziennie przez 1 – 2 dni.
6	Ułóż kończynę dotkniętą wynacznieniem wyżej. Jeśli to konieczne zastosuj leki przeciwbólowe.	
7	Pamiętaj, aby odnotować podejrzaną ilość wynaczonego leku, a także wszystkie przeprowadzone procedury i podane leki w dokumentacji pacjenta!	

DMSO - Dimethyl Sulfoxide (dwumetylosulfotlenek)

Wynacznienia chemioterapii stosowanej drogą CVAD zdarzają się bardzo rzadko, częstość ich występowania nie przekracza 0,24% [5]. Najczęstszym objawem takiego wynacznienia jest ostry ból w klatce piersiowej. Roztwór leku wydostaje się za-

zwyczaj do śródpiersia, opłucnej lub tkanki podskórnej ścian klatki piersiowej lub szyi. Postępowanie w tym przypadku przedstawia Algorytm 2. W sytuacji wynacznienia antracyklin należy rozważyć zastosowanie jako antidotum deksazoksanu.

Algorytm 2 Postępowanie przy wynaczeniu CVAD

Działania konieczne		
1 Przerwij infuzję. Koniecznie pozostaw kaniulę w porcie!		
2 Zidentyfikuj lek i odnotuj szacowaną objętość wynaczenia.		
3 Przez pozostawioną kaniulę za pomocą 2 – 5ml strzykawki ewakuuj maksymalną, możliwą ilość wynaczynionego roztworu. Unikaj ucisku na obszar wynaczenia. Usuń kaniulę po ewentualnym podaniu przez nią antidotum (patrz niżej). Odnotuj ilość zaaspirowanego roztworu.		
4 Sprawdź możliwość postępowania ukierunkowanego na rodzaj leku (jw)!		
5 Zidentyfikuj obszar wynaczenia. Wykonaj pilnie radiogram klatki piersiowej lub KT klatki piersiowej. Zaznacz długopisem obrysy pola wynaczenia jeśli dotyczy powierzchniowych obszarów. Wykonaj dokumentację fotograficzną. Skonsultuj się z chirurgiem/torakochirurgiem.		
6	Oplucna	Śródpiersie Tkanka podskórna
	Rozważ pilne nakłucie lub drenaż jamy opłucnowej.	Rozważ pilną torakoskopię lub torakotomię. Rozważ postępowanie jak w PVAD lub chirurgiczny drenaż zalegającego wynaczynionego roztworu.
7 Nawodnij pacjenta i zastosuj adekwatne do sytuacji leczenie przeciwbólowe rozważ włączenie antybiotykoterapii i tlenoterapii		
8	Poprawa stanu pacjenta - możliwe postępowanie ambulatoryjne	Brak poprawy - konieczna hospitalizacja
	Odstawianie leków przeciwbólowych. Usunięcie CVAD. Rozważ wykonanie CVAD po przeciwnej stronie lub PVAD celem kontynuacji terapii.	Wykonaj TK klatki piersiowej. Rozważ leczenie chirurgiczne.
9 Pamiętaj, aby odnotować podejrzaną ilość wynaczynionego leku, a także wszystkie przeprowadzone procedury i podane leki w dokumentacji pacjenta!		

Piśmiennictwo

1. Ener R.A., Meglathery S.B., Styler M.: Extravasation of systemic hemato-oncological therapies. *Ann. Oncol.* 2004, 15, 858.
2. Gawlik M.: Wynaczenie cytostatyku - profilaktyka, objawy i opieka pielęgniarska. *Pielęgniarska opieka nad osobami starszymi* (red. M. Kachaniuk). Raabe, Warszawa 2012, 50.
3. Goolsby T.V., Lombardo F.A.: Extravasation of chemotherapeutic agents: prevention and treatment. *Sem. Oncol.* 2006, 33, 139.
4. Meder J.: Podstawy onkologii klinicznej. Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego w Warszawie, Warszawa 2011, 189.
5. Narducci F., Jean-Laurent M., Boulanger L. et al.: Totally implantable venous access port systems and risk factors for complications: a one-year prospective study in a cancer centre. *N. Eng. J. Med.* 2011, 37, 913.
6. Pérez Fidalgo J.A., García Fabregat L., Cervantes A. et al.: Management of chemotherapy extravasation: ESMO - EONS Clinical Practice Guidelines. *Ann. Oncol.* 2012, 23 (Suppl. 7), vii167.
7. Płonowski M., Krawczuk-Rybak M.: Wynaczenia cytostatyków-zasady postępowania. *Przegl. Ped.* 2007, 37, 308.

Obserwacja po wynaczeniu

Należy zawsze pamiętać o starannym prowadzeniu dokumentacji dotyczącej wszystkich etapów postępowania z chorym, u którego doszło do wynaczenia. Z uwagi na fakt, że niekiedy pierwsze objawy wynaczenia bywają subtelne, a następnie narastają w czasie aż do powikłań poważnych, włącznie z martwicą tkanek, konieczne jest monitorowanie pacjentów także pod kątem odległych powikłań. W pierwszym tygodniu po wynaczeniu leków ulcero-gennych zaleca się kontrole pacjenta codzienne lub co 2 dni. Kolejne wizyty powinny odbywać się raz w tygodniu do czasu całkowitego ustąpienia objawów.

Podsumowanie

Wynaczenie jest jednym z poważnych zdarzeń niepożądanych terapii nowotworów. W celu zminimalizowania powikłań konieczna jest prewencja w postaci właściwego doboru drogi podawania chemioterapii w zależności od czynników ryzyka związanych z pacjentem i rodzajem prowadzonego leczenia. Nieodzowna jest także właściwa edukacja pacjentów i personelu w celu wczesnego rozpoznania wynaczenia. Pozwala to na szybkie wdrożenie optymalnego leczenia. Skrócenie czasu występowania objawów niepożądanych związanych z wynaczeniem wpływa w znacznym stopniu na poprawę ogólnej kondycji psychofizycznej pacjenta.