

Farmaceutická péče o pacienty s onkologickým onemocněním – nežádoucí účinky I.

Jindřiška Hofmanová

Nemocniční lékárna, FN Hradec Králové

Onkologická léčba s sebou přináší řadu více či méně závažných nežádoucích účinků, které je však možno řešit, mírnit jejich projevy či v nejlepším případě jim předcházet. Je třeba dbát na to, aby byl pacient o nežádoucích účincích používané léčby informován a znal možnosti farmakologické léčby i nefarmakologických opatření a možnosti prevence, přičemž právě tato oblast je velkou příležitostí pro lékárníka či farmaceutického asistenta.

Klíčová slova: nežádoucí účinky, protinádorová léčba, onkologický pacient, farmaceutická péče.

Pharmaceutical care of oncologic patients – adverse effects I.

Oncologic therapy is connected with a number of adverse effects, but it is possible to deal with these effects, moderate their symptoms and at best prevent them. It is important to inform a patient about the adverse effects of the used therapy and the possibilities of pharmacologic and nonpharmacologic precautions and ways of prevention. That is just a great opportunity and chance for pharmacists or pharmaceutical assistants.

Key words: adverse effects, oncologic therapy, oncologic patient, pharmaceutical care.

Prakt. lékáren. 2012; 8(2): 76–79

Cílem tohoto článku není ani zdaleka snaha o výčet všech nežádoucích účinků protinádorové léčby, ale spíše o výběr problematik, se kterými se lékárník nejčastěji u onkologických pacientů v praxi setkává a s nimiž se pacienti na lékárníka obrací. U jednotlivých nežádoucích účinků je vždy uveden přehled možností jejich ovlivnění se zaměřením na režimová opatření a volně prodejné přípravky, které může doporučit lékárník či farmaceutický asistent. Terapie, která je plně v rukou lékaře, je zmíněna, ale není záměrně více rozváděna.

K základním protinádorovým léčebným modalitám patří chirurgické postupy, chemoterapie, radioterapie, cílená léčba, hormonální terapie, imunoterapie, využití některých radiofarmak a v hematookologii též transplantace kmenových krvetvorných buněk. Bohužel není v možnostech článku zabývat se všemi jmenovanými modalitami, a proto je zaměřen zejména na nežádoucí účinky, které s sebou přináší léčba cytostatiky, biologie a radioterapie.

Péče o dutinu ústní při onkologické léčbě

Dutina ústní je místem, kde se velmi často objevují komplikace spojené s léčbou nádorových onemocnění, riziková z tohoto hlediska je zejména vysokodávková chemoterapie a radioterapie v oblasti hlavy a krku. Mezi tyto komplikace patří zánět dutiny ústní, sucho v ústech, slizniční ulcerace či krvácivé projevy. Takto narušená sliznice je poté snadno přístupná četným mikroorganismům, které se posléze mohou

u oslabeného pacienta rozšířit do celého těla. Komplikace v dutině ústní působí bolest, obtíže při příjmu potravy, podléhají se na nechutenství a kachektizaci a v určitých případech mohou být překážkou pro dokončení chemoterapie či radioterapie a důvodem hospitalizace a zavedení parenterální výživy. Proto je nezbytné věnovat péči o dutinu ústní dostatečnou pozornost.

Zánět dutiny ústní (mukozitida)

Již před zahájením onkologické léčby je doporučováno stomatologické vyšetření s ošetřením patologických procesů (zubních kazů a případných stávajících zánětů v dutině ústní).

V rámci prevence mukozitidy je třeba zaměřit se na pečlivou ústní hygienu, která pomáhá snížit množství mikroorganismů v ústech. Zuby je vhodné čistit měkkým zubním kartáčkem 2–3× denně (štětiny kartáčku lze změkčit namočením v teplé vodě), po každé závažnější infekci dutiny ústní by měl být používán nový kartáček! Důležitá je důkladná hygiena zubní protéz. Je doporučeno užívat zubní pasty a gely se zvýšeným obsahem fluoru či léčebné pasty s protizánětlivým účinkem, pokud sliznici dutiny ústní nedráždí. Příznivě působí výplachy úst po každém jídle a během dne, k výplachům úst lze užít nálev z bylinek s protizánětlivým účinkem (heřmánek, šalvěj, řepík), fyziologický roztok, roztok hydrogenuhličitanu sodného (½ kávové lžičky do 250 ml vody) či ústní vody s protizánětlivým účinkem. Opatrnosti je však třeba u přípravků s obsahem líhu, mentolu nebo jiných silic, které vysušují a mohou již tak citlivou

sliznici dále podráždit. Prospěšné je cucání kostek ledu (tzv. kryoterapie) v období chemoterapie či radioterapie a ještě nějaký čas po ukončení léčby, kostky ledu mohou být ochuceny šťávou. V případech, že se objeví krvácení ze sliznice, je vhodné čistit dutinu ústní sterilním čtverečkem gázy namočeném ve fyziologickém roztoku či roztoku hydrogenuhličitanu sodného namísto zubním kartáčkem.

Pokud se i navzdory preventivním opatřením a důkladné péči nepodaří zánětu předejít, je nutné přistoupit k léčbě. Pomoci může kloktání bylinkových nálevů a ústních vod zmíněných výše, v onkologii je oblíben zejm. širokospektrý chlorhexidin (Corsodyl) působící proti bakteriím, kvasinkám i plísním. Dutinu ústní je možno vytírat borglycerínem (tyčinky Pagavit), aplikovat lokální přípravky na bázi salicylátů (Mundisal gel) či deproteinovaného hemodialyzátu (Solcoseryl pasta), cucat pastilky či stříkat ústní spreje s antiseptickým účinkem. K ošetřování míst ústní sliznice, které jsou poškozené radioterapií či chemoterapií, je určen přípravek Gelclair. Jedná se o gel, který po naředění vodou slouží k výplachu úst, přičemž na sliznici vytvoří přilnavý, ochranný film, který překryje obnažená nervová zakončení a dochází k úlevě od bolesti a k hydrataci sliznice.

Nutné je také přizpůsobit konzistenci a typ stravy, volit měkká jídla (pudinky, kaše, mléčné výrobky), příjemně působí chlazené pokrmy (zmrzlina). Není dobré podávat ostrá kořeněná, příliš slaná, horká a suchá jídla. Do stravy by měl pacient zařadit pokrmy s vyšším obsahem

energie, aby zabránil hubnutí, lékárník může nabídnout přípravky k sippingu. Důležité je, aby pacient dbal na dostatečný příjem tekutin, ale vyhnul se kávě a ostatním kofeinovým nápojům, horkým nápojům a alkoholu. Příjemně mohou působit vychlazené nápoje.

Lokální či celkové užití antibiotik určuje lékař. Není výjimečné, že si bolest vyžádá i podání silných analgetik opioidního typu, pro zmírnění bolesti může lékař naordinovat také výplachy lokálními anestetiky (mesocainem) či výplachy sukralfátem.

Pokud se objeví infekce kvasinkami, tzv. soor (bělavý povlak na jazyku, patře a hrdle), léčba je v rukou lékaře, který zvolí typ antimykotického přípravku a způsob užití. Nejčastěji se užívá roztok itrakonazolu (Sporanox, pacienta je třeba poučit, že je nutné roztok poválet ½ min v ústech a teprve poté polknout, roztok by měl být užit nalačno, po užití ústa nevyplachovat a nejméně hodinu nejíst a nepít) či se cucají tablety s obsahem ketokonazolu nebo vaginální tablety s obsahem klotrimazolu. V případě klotrimazolu by měl lékárník pacienta upozornit, že vzhledem k hepatotoxicitě klotrimazolu není žádoucí rozpuštěnou tabletu polykat. Z kloktadel má prokázanou antimykotickou účinnost Corsodyl (1, 2).

Sucho v ústech (xerostomie)

Suchost v ústech vzniká nejčastěji jako nežádoucí účinek léčby na slinné žlázy, především následkem ozařování v oblasti krku a hlavy nebo vlivem některých léků (opioidy, tricyklická antidepresiva, spasmolytika, diuretika). Negativním působením onkologické léčby na slinné žlázy dochází ke snížené tvorbě slin, které jsou navíc velmi husté, což vede ke zhoršení ústní hygieny, usnadňuje osídlení dutiny ústní mikroorganismy a zhoršuje polykání a žvýkání.

Pro zmírnění xerostomických obtíží se doporučuje častější popíjení tekutin, žvýkání žvýkaček či cucání bonbónů bez cukru a mentolu, kryoterapie, vytírání úst borglycerinovými tyčinkami, výplachy roztokem hydrogenuhličitanu sodného, upřednostnění dýchání nosem, které vysušuje sliznici tolik jako dýchání ústy. Úlevu může přinést promazávání rtů a zvlhčování vzduchu.

Vhodná jsou sladká a kyselejší jídla (pokud pacientovi vyhovují), která pomáhají zvýšit tvorbu slin. Lépe je jíst pokrmy měkké, s omáčkami, šťávami apod., aby bylo usnadněno polykání, je třeba se vyhnout jídlům suchým a příliš kořeněným. Pacient by se měl opět vyvarovat používání přípravků s obsahem alkoholu a mentolu, které sliznici dráždí a vysušují.

V současné době je na trhu celá řada přípravků (Xerostom, BioXtra, Bioténe, Saliva natura) v různých formách (ústní vody, gely, spreje, zubní pasty či žvýkačky), které mohou sloužit jako náhrada slin. Jejich základními aktivními složkami je xylitol, slinné enzymy, proteiny a peptidy nalézající se běžně ve slinách, dále alantoin, pantenol, tokoferyl acetát. Přípravky tak napodobují prostředí, které v dutině ústní sliny přirozeně vytváří. Nevýhodou je relativně vyšší cena těchto přípravků. Existuje také možnost magistraliter přípravy „umělých slin“ s obsahem calcii chloridum, kalii chloridum, natrii fluoridum, natrii hydrogenphosphas, natrii chloridum, magnesii chloridum, kalii hydrogenphosphas ve vodě s přísadkou 1% methylcellulosa a 3% sorbitolu.

Přípravky pro stimulaci tvorby slin v ČR nejsou registrovány. Lze zvážit aplikaci 2–3 kapek parasimpatomimetika pilokarpinu (2% oční kapky) do nápoje, jedná se však o postup off label! (3).

Nevolnost, zvracení

Nechutenství, nevolnost a zvracení mohou být průvodním příznakem samotného nádorového onemocnění, častěji se však objevují teprve v průběhu protinádorové léčby jako její následek a po ukončení léčby se spontánně upraví. Vedou ke snížení příjmu potravy a tekutin, opakované zvracení působí dehydrataci a minerální rozvrat, představuje významnou negativní psychickou zátěž a snižuje motivaci pacienta pokračovat v terapii. V dobách, kdy nebyla k dispozici silně účinná antiemetika, bývaly nevolnost a zvracení častým důvodem odmítnutí léčby. Zlom nastal před dvěma desetiletími s příchodem setronů, které významně zlepšily možnosti antiemetické profylaxe a léčby.

Místa emetogenního působení jednotlivých cytostatik nejsou zcela přesně definována a není ani plně vysvětleno, proč je některé cytostatikum více a jiné méně emetogenní a proč některé cytostatika vyvolají zvracení hned a jiná opožděně. Na vyvolání nevolnosti a zvracení se podílí celá řada mechanismů a nervových drah, z receptorů jsou ovlivněny zejména serotoninové, dopaminové, acetylcholinové a histaminové. V periférii je zásadní uvolnění serotoninu v tenkém střevě následkem působení cytostatik, serotonin pak centrálním účinkem vyvolá zvracení. Jiná cytostatika působí centrálními mechanismy uvolnění serotoninu přímo v chemorecepční spouštěcí zóně v CNS.

Emetogenita cytostatické léčby má různou intenzitu od vysoké po minimální a závisí

na molekule cytostatika, dávce, léčebném režimu (kombinace cytostatik, jednodenní či vícedenní režimy) a způsobu podání. Zároveň je ovlivněna i charakteristikou pacienta, vyšší riziko je u mladších pacientů, žen, úzkostných pacientů a při kinetózách či zvracení v anamnéze.

Nevolnost a zvracení lze řešit celou škálou léků s různým mechanismem účinku, farmakologický zásah je plně v rukou lékaře. Profylaxe je vždy účinnější než terapie rozvinutých příznaků, proto by dnes měla být indikována důrazná antiemetická profylaxe u každého nemocného od prvního cyklu léčby v závislosti na emetogenně podávaných látkách.

Existuje několik typů zvracení u onkologicky nemocných a právě dle typu zvracení, užití chemoterapie či oblasti ozařování zvolí lékař nejvhodnější antiemetickou terapii. Často pacient obdrží více antiemetických léčiv a je velmi důležité, aby lékárník při výdeji ověřil, zda pacient zná strategii jejich užívání, a zdůraznil mu nutnost preventivního užití, tedy že nesmí čekat, až se potíže rozvinou, ale musí užít léky profylakticky dle doporučení.

Akutní zvracení se objevuje do 24 hod po podání léčby a je nejlépe ovlivnitelné medikamenty, neboť se na jeho mechanismu nejvíce podílí serotoninové a dopaminové receptory, které umíme účinně ovlivnit. V profylaxi a léčbě se uplatňují zejména antagonisté 5HT₃ receptorů – setrony (ondansetron, granisetron, palonosetron).

Opožděné zvracení se objevuje za 24 hod a později, maxima dosahuje za 2–3 dny a přetrvávat může až 1 týden, výjimečně i déle, patogeneze tohoto typu zvracení je nejasná s podílem více různých vyvolávacích mechanismů, což má za následek menší účinnost setronů. V léčbě a profylaxi se používají kortikosteroidy (dexamethason, prednison), antagonisty neurokininových receptorů aprepitant, antagonisty dopaminových receptorů metoklopramid či fenothiazinový derivát thiethylperazin.

Anticipované zvracení je podmíněné psychicky, nejčastěji se objevuje po předchozí špatné zkušenosti dané nezvládnutím antiemetické terapie v předešlých cyklech léčby. Je těžko ovlivnitelné, v léčbě a profylaxi nacházejí místo benzodiazepiny (alprazolam, diazepam, lorazepam).

Průlomová emeze je pojem pro ataku nevolnosti či zvracení u jinak vcelku zvládnuté emeze, v terapii volíme opakovanou dávku setronu či aprepitant.

Refrakterní emeze je taková, která nereaguje na obvykle dobře fungující terapii u daného

schématu léčby, její zvládání je komplikované. Vyvíjí se především u nemocných s nedostatečnou antiemetickou terapií v předchozích cyklech chemoterapie. V profylaxi a léčbě se využívá podání sedativ s navozením lehkého spánku (4, 5, 6).

Nefarmakologické postupy – jídelníček a způsob stravování

V případě nevolnosti je dobré pacientovi poradit, aby se do jídla nenutil, jedl malé porce v kratších časových intervalech, upřednostnil studená, kašovitá jídla, pil studené nápoje, pomalu polykal, vyhnul se nadýmavým, ostře kořeněným, aromatickým, výrazně sladkým či slaným a tučným jídlům a nápojům s obsahem alkoholu či kofeinu. Je vhodné jíst netučná lehká stravitelná jídla, např. měkké ovoce, jogurty, tvaroh, netučné sýry, kompoty, bílé pečivo, brambory, rýži, těstoviny. Lépe jsou snášena jídla pokojové teploty a chladnější. Doporučuje se jíst v dobře větrané místnosti a vyhýbat se intenzivním zápachům (kouř, parfémy, vůně při vaření pokrmů). V době chemoterapie či radioterapie je vhodné vyvarovat se oblíbených jídel, aby si k nim pacient nevypěstoval trvale negativní vztah. Během jídla není vhodné pít, spíše počkat s pitím nejméně 1/2 hodiny po jídle, je možné zkusit popíjet pomocí slámký.

Po epizodě zvracení může pacient zkusit přijmout po lžičkách malé množství čirých tekutin, zpočátku každých 20–30 minut a postupně množství zvyšovat a přidat i měkkou stravu.

Při jídle je lepší sedět, poloha v leže není vhodná. Po jídle je doporučeno odpočívat (nejlépe zase v sedě), neboť námaha zpomaluje trávení. Oděv pacienta by měl být volný, nevhodná je pevná guma v pase nebo pásek.

Je možno vyzkoušet určitá psychologická opatření, např. odvádět pozornost od svých potíží povídáním se spolupacienty, členy rodiny, přáteli, poslouchat oblíbenou hudbu, sledovat nenáročné pořady v televizi a rozhlasu, úlevu může přinést klidné soustředění, dechové cvičení a relaxace. Těsně před aplikací chemoterapie je vhodné nemít žaludek úplně lačný.

Průjem

Průjem u onkologického pacienta může mít řadu příčin, nejčastěji chemoterapii a radioterapii v oblasti břicha (jedná se o poškození epitelu střeva), podání antibiotik, někdy je vyvolán i psychickými příčinami (strach, nervozita). Některá cytostatika mají přímé cholinergní působení (irinotekan), které se také na vzniku průjmu po-

dílí, proto se u nich jako premedikace podává anticholinergikum injekční atropin.

Z dietních opatření je možno doporučit jíst častěji malé porce (v intervalech 2–3 hod) a stravování upravit dle obecných pravidel platných pro dietu při průjemových onemocněních. Z důvodů vyšších ztrát tekutin je třeba vypít (během celého dne, ne naráz!) 2,5 až 3 l tekutin, vhodné jsou minerální vody, které doplní i ztráty iontů.

U průjmů způsobených chemoterapií či radioterapií není vhodné podávat antiinfekční léčiva (kloroxin, nifuroxazid), neboť příčina není v infekci trávicího traktu. Naopak je třeba použít antipropulsiva (loperamid), která zpomalují peristaltiku střeva. Z dalších látek se užívá diosmectit pro svůj adsorpční a ochranný vliv na střevní sliznici. Z léků vázaných na recept lze zmínit difenoxylát a magistraliter připravenou tincturu opii či kapsle s obsahem kodeinu (codeini phosphas hemihydr. 0,0075; calcii phosphas 0,2; calcii carbonas 0,2; dávkování 2-2-2). Ochranný vliv na sliznici má také sukralfát. Výjimečně se přistupuje k aplikaci oktreotidu, derivátu somatostatinu, který tlumí sekreci peptidů gastroenteropancreatického endokrinního systému.

Průjem způsobuje poškození střevní mikrofloory, jejíž obnovení lze urychlit kysanými mléčnými přípravky, přípravky s obsahem bakteriálních kultur nebo metabolitů běžných střevních bakterií.

Zácpa

Zácpa bývá nejčastěji důsledkem podávání určitých skupin léků (opioidů, některých antidepresiv, přípravků s obsahem vápníku), chemoterapie (vinca alkaloidy) či nedostatku pohybu a sníženého příjmu potravy a tekutin. Většinou se lidé nesprávně domnívají, že je nutná každodenní defekace. V odborné literatuře je uvedeno, že i 2–3 stolice týdně ještě za zácpu považovány být nemusí, přičemž na tento problém je nutné se dívat individuálně.

Z dietních opatření je třeba zdůraznit zvýšení příjmu tekutin (minerální vody, ovocné šťávy, bylinné nebo ovocné čaje, nepít kávu a silný černý čaj), stravu obohatit o potraviny bohaté na vlákninu (celozrnné pečivo, zelenina, ovoce – především ty druhy, které lze jíst se slupkou, semena, kukuřičné lupínky, ovesné vločky). Zpočátku může zařazení většího množství vlákniny do stravy způsobit nadýmání, časem tyto nepříjemné příznaky většinou vymizí. Proto je vhodné se zejména v počátku vyhýbat jídlům či nápojům, které vedou k nadýmání (okurka, luštěniny, květák, cibule, perlivé nápoje). Důležitý je i dostatek pohybu (procházky). Někdy pouhá

úprava jídelníčku, pitného režimu a dostatek pohybu stačí k odstranění zácpy, přičemž teprve při nedostatečné odezvě na dietetická a režimová opatření bychom se měli rozhodnout pro některou z možností farmakoterapie, tedy podání laxativ.

K léčbě akutní zácpy je vhodné užít glycerinové čípky, ovšem pokud pacient netrpí krvácivými hemoroidy a trhlínkami konečníku. Pacientovi je třeba zdůraznit, že účinek po zavedení čípku nastupuje rychle za 10–20 min, nedoporučuje se nepřetržité denní užívání po dobu delší než týden, aby nevznikl návyk. Na trhu jsou i dráždivá kontaktní laxativa s obsahem pikosulfátu, bisakodylu či sennových antrachinonů. Tato laxativa se nesmí užívat dlouhodobě, jsou velmi nevhodná u chronické zácpy, protože silně dráždí střevní stěnu až ke křečím, poškozují střevní nervové pleteně, vedou k vyhasínání defekačního reflexu, jsou návyková a po jejich dlouhodobějším užívání není střevo schopno normálně pracovat. Navíc je třeba brát v úvahu, že po chemoterapii či radioterapii je střevo již tak dost namáhané, takže dráždivá laxativa mohou tento stav ještě zhoršit. Zde může být velmi prospěšná intervence lékárníka, pokud se pacient dožaduje silných kontaktních laxativ, lékárník by měl vysvětlit jejich rizika a pacientovi nabídnout jiné řešení.

U často se opakující či chronické zácpy jsou nejvhodnější přípravky, které jsou šetrné a mohou se užívat pravidelně bez nebezpečí návykovosti. Dostupné jsou vlákninové přípravky, u nichž je třeba pacientovi zdůraznit, aby jejich užití dostatečně zapil, jinak by mohlo dojít k obstrukci GIT. Velmi vhodné je užívání laktulózy, jejíž dávku lze upravovat podle stavu zácpy (zpočátku 15–45 ml denně, poté udržovací dávka 10–25 ml denně, lze užívat v jedné denní dávce či rozděleně), pacient si může ředit dávku ve vodě, čaji, vmíchat do jogurtu, je-li mu sladká chuť nepříjemná. Selhání účinku laktulózy je nejčastěji způsobeno poddávkováním nebo nedostatečně pravidelným užíváním (např. u terapie opioidy je třeba užívat pravidelně). Jistou nevýhodou při užívání laktulózy je výskyt meteorizmu a flatulence a pomalejší nástup účinku (po 2–4 dnech). U diabetiků je třeba brát v úvahu určité množství přidružených cukrů, při obvyklých dávkách ale nepředstavují riziko.

Terapie vysokými dávkami opioidních analgetik, která bývá u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním často nezbytná, je v mnoha případech doprovázena silnou zácpou, v jejíž léčbě nejsou výše uvedené přípravky dostatečně účinné. V takových případech může lékař pře-

depsat subkutánně podávaný methylnaltrexonium-bromid, který vyvolává okamžité zrychlení střevní peristaltiky. Methylnaltrexonium-bromid je selektivním antagonistou periferních opioidních receptorů. Vzhledem k chemické struktuře neproniká přes hematoencefalickou bariéru, což umožňuje jeho účinek v periferních tkáních (např. GIT) bez ovlivnění analgetického účinku vyvolaného opioidy v centrálním nervovém systému.

Na závěr si dovoluji uvést odkaz na publikace edukačního centra Masarykova onkologického ústavu, <http://www.onko.cz/publikace/>, kde lze nalézt mnoho velmi užitečných a praktických

informací k výše zmíněným problémům onkologicky nemocných.

Literatura

1. Sláma O, Kabelka L, Vorlíček J, a kol. Paliativní medicína pro praxi. Galén 2007: 164–167.
2. Hercová K. Mukozitida dutiny ústní při radioterapii v oblasti hlavy a krku. Onkologie 2009; 2: 127–128.
3. Hynková L, Doležalová H. Nežádoucí účinky radioterapie a podpůrná léčba u radioterapie nádorů hlavy a krku. Onkologie 2008; 2: 88–90.
4. Tomiška M. Současné přístupy k prevenci a léčbě nevolnosti a zvracení při chemoterapii. Farmakoterapie 2011; 2: 201–208.
5. Adam Z, Vorlíček J, Koptíková J. Obecná onkologie a podpůrná léčba. Grada Publishing 2003: 557–564.

6. Vyzula R, a kol. Zásady cytostatické léčby maligních onkologických onemocnění – Zásady prevence a léčby nevolnosti a zvracení po protinádorové léčbě. Masarykův onkologický ústav 2011: 139–143. <http://www.linkos.cz/informace-pro-praxi/zasady-cytostaticke-lecby/26-zasady-prevence-a-lecby-nevolnosti-a-zvraceni-po-protinadorove-lecbe/>.

Článek přijat redakcí 27. 11. 2011

Článek přijat k publikaci 18. 1. 2012

PharmDr. Jindřiška Hofmanová
Nemocniční lékárna, FN Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové
hofmanova.jindriska@fnhk.cz

