

Přednáška:

# Rizika podávání léčiv onkologickému pacientovi

F1PI1 Psychosociální interakce farmaceut-lékař-pacient

27. 4. 2020

PharmDr. Bc. Dana Mazánková, Ph.D.

[mazankovad@vfu.cz](mailto:mazankovad@vfu.cz)

# Protinádorová léčba a její rizika

- cíl protinádorové léčby
  - zvýšení procenta dosažených remisí
  - **snížení toxicity**
- způsobení akutních a subakutních vedlejších nežádoucích projevů - jsou spojeny s
  - podáním léčiv
  - mechanismem působení léčiv
  - účinkem metabolitů

# Nevolnost a zvracení

## Typy emese

- **akutní emese**
  - výskyt během prvních 24 hod po chemoterapii
- **oddálená emese**
  - výskyt později, může trvat až jeden týden
- **anticipatorní (anticipační) emese**
  - výskyt obvykle 24 hod před zahájením chemoterapie
  - podmíněná psychikou pacienta
  - špatné zkušenosti s předešlými cykly léčby způsobené nedostatečnou antiemetickou terapií
- **refrakterní emese**
  - emese pokračuje i po intenzivní antiemetické léčbě

- incidence emese je velmi individuální
- emetogenitu ovlivňuje
  - vlastní typ cytostatika - emetogenní potenciál
  - kombinace cytostatik
  - velikost dávky
  - způsob podání léčiva
- neúčelné s podáním antiemetik vyčkávat – rizika
  - **riziko dehydratace** a následné **nefrotoxicity** další dávky chemoterapie
  - případná **neochota spolupráce** pacienta
  - **váhový úbytek** během protinádorové léčby snižuje její účinek

# Emetogenní potenciál chemoterapeutik

<b>Emetogenní účinek</b>	<b>Pravděpodobnost výskytu nevolnosti a zvracení</b>	<b>Chemoterapeutikum</b>
<b>Velmi silný</b>	90 – 100 %	Cisplatina Dakarbazin
<b>Silný</b>	60 – 90 %	Cyklofosfamid (ve vysokých dávkách) MTX > 200mg Karmustin, lomustin
<b>Středně silný</b>	30 – 60 %	Karboplatina Doxorubicin, daunorubicin 5-fluorouracil
<b>Nízký</b>	do 30 %	Vinka alkaloidy (vinkristin, vinblastin) MTX < 200mg Chlorambucil Bleomycin Hydroxyurea Gefinitib, erlotinib

# Profylaxe a léčba emese

Antagonisté 5-HT<sub>3</sub> receptoru serotoninu

**ondansetron**

**granisetron**

**palonosetron**

**tropisetron**

Antagonisté dopaminových rec. (D<sub>2</sub> rec.)

Prokinetika

**metoklopramid**

cisaprid

itoprid

Fenothiazinová neuroleptika

prochlorperazin, perfenazin, thiethylperazin

domperidon

Antagonista neurokininových rec.

**aprepitant**

Kortikosteroidy

**dexametazon**

**prednisolon**

**methylprednisolon**

- zesilují účinek účinek setronů
  - **dexamethason v dávce 8 – 20 mg 1krát denně**
- mají i samostatný antiemetický efekt u opožděného zvracení

## Benzodiazepiny

**lorazepam**

**alprazolam**

**diazepam**

## Kanabinoidy

**dronabiol**

**nabilon**

## **Pyridoxin**

- nutno vysoké dávky: 200 – 300 mg / den



# Zásady léčby nevolnosti a zvracení během protinádorové léčby

- Středně závažné formy
  - antagonist 5-HT<sub>3</sub> + kortikosteroidy
- Méně závažné formy
  - kortikosteroidy
- Léčba pozdních forem
  - kortikosteroidy + aprepitant
- Refrakterní zvracení
  - přidat antagonistu dopaminu
- Anticipatorní zvracení
  - přidat BZD
  - behaviorální terapie (hypnóza)

# Hematologická toxicita - myelosuprese

- manifestace poškození hemopoetických dřevých buněk indukované chemoterapií
  - **trombocytopenie, neutropenie, anemie**

## Rychlost úbytku buněk

1. trombocyty (obnova po 7 dnech) – krvácivé poruchy  
**Trombocytopenie**
2. leukocyty (obnova po 10 dnech) – vyšší sklon k infekcím, zhoršené hojení ran  
**Neutropenie**
3. erytrocyty (obnova po 30 dnech) – zhoršení přívodu O<sub>2</sub> do tkání  
**Anemie**

Léčebné ovlivnění: hematopoetické růstové faktory (hGF)

# Tkáňová nekróza a flebitida

- důvod vzniku - aplikace chemoterapie do žilního řečiště
  - do periferní žíly
  - do centrální žíly
- **extravazát** = únik látky z cévy nebo nechtěná aplikace injekce látky do tkáně
  - extravazace cytostatik může způsobit závažné lokální poškození
- cytostatika klasifikována jako **vezikanty** (látky ulcerogenní) a **látky iritující**
  - na základě potenciálu zapříčinit místní tkáňové poškození

# Vezikanty

- způsobují závažnou, dlouho trvající **tkáňovou nekrózu**
- symptomy
  - bolest, pálení, erytém, svědění, otok
  - v nejtěžších případech může dojít k vývoji nekróz, ulceraci

## Látky iritující

- způsobují zánětlivou reakci, svědění, bolest nebo flebitidu
- může dojít ke skleróze, hyperpigmentaci podél vény, pálení a erytému

Léčba extravazátu - odvislá od dané látky

- **symptomatická antiflogistická léčba**
- **specifické antidotum** - uvedeno v SPC

# Flu-like syndrom

- symptomy
  - horečka, bolesti hlavy, unavnost, bolesti ve svalech, artralgie a únava
- většinou symptomy odezní během 48 hod
- nejčastější vznik po podání
  - **interleukin 2, interferon, monoklonální protilátky, bisfosfonáty**
  - **bleomycin, cytarabin, dakarbazin, fluorouracil, prokarbazin, gemcitabin**

## Léčba Flu-like syndromu

- NSAIDs, antipyretika

# Hypersenzitivní reakce

- **taxany** a některé **platinové přípravky**
  - hypersenzitivní reakce jsou jejich hlavní limitující toxicitou
- **monoklonální protilátky**
  - chimerické protilátky (**cetuximab** a **rituximab**)
  - klinické příznaky
    - bronchospasmus, bolest na hrudníku a v zádech, rash, pruritus, angioedém, hypotenze
    - začátek je obvykle několik minut po zahájení infuze

## Léčba hypersenzitivní reakce:

- prevence vzniku reakce
  - premedikace **antihistaminiky** nebo **dexametazonem** v úvodu podání chemoterapie
- akutní anafylaxe s život ohrožujícími symptomy
  - **epinefrin, bronchodilatancia, vazopresivní látky, kortikosteroidy**
- těžké anafylaktické reakce
  - přerušení základní léčby

# Slizniční toxicita - GIT

- epitel mukózy je pro vysoký proliferační index zažívacího traktu výrazně citlivý na poškození navozené chemoterapií
  - mladší pacienti mají vyšší buněčnou mitotickou aktivitu, z tohoto důvodu se u nich poškození sliznice vyskytuje více
- nejčastější projevy
  - **orální mukozitis**
  - **stomatitis (zánět střevní sliznice)**
  - **průjmy**



# Orální mukozitis

- výskyt závisí na režimu léčby
  - **chemoradioterapie hlavy a krku**
  - **vysoké dávky při transplantaci kostí dřeně**
  - **antracykliny, 5-fluorouracil, vysokodávkový MTX**
- oblast postižení
  - rty, bukální oblast, měkké patro, spodina dutiny ústní a ventrální část jazyka

- následky mukozitidy

- zvýšená bolestivost spojená s poškozením sliznice vede ke snížení příjmu potravy pacientem, zvyšuje se tak riziko anorexie
- zvýšené riziko infekce
- nutnost delší hospitalizace
- redukce léčby či její přerušování

# Xerostomie

- v důsledku léčby dochází k narušení slinných žláz
- vlivem postižení slinných žláz dochází k rozvoji tzv. xerostomie - suchost v ústech

## Léčba mukozitidy

- vlhčení sliznic a vyplachování úst
- místní kryoterapie
- sanace chrupu a výchova k pečlivé hygieně
- nepoužívání zubních náhrad
- strava nedráždivá
- nekouřit, nepít alkohol
  
- analgetika
  
- profylakticky
  - **benzydamin**
  - **chlorhexidin, benzokain + klotrimazol + mesocain** – kloktat
  - výplach úst anestetiky: **lidokain, trimekain**
  - výplach úst **roztokem 3% bikarbonátu**

- mykotické superinfekce
  - azolová ATM: **itrakonazol, flukonazol**
- lokální a systémová ATB
- **kyselina hyaluronová**

# Sipping

- *sipping* (srkání, upíjení)
  - v případě, že nemocný může přijímat alespoň tekutiny - chlazené nápoje slámkou či formou popíjení po malých jednotlivých dávkách
- v případě neustupujících bolestí terapie doplněna o
  - celkovou analgetickou léčbu

# Zánět sliznice střevní a průjem

- projevy
  - bolesti až křeče, nadýmání, motilita střeva je porušena
  - stolice vodnatá s příměsí krve
- výskyt průjmu po
  - **5-fluorouracil, kapecitabin, irinotekan**
  - téměř všechny **malé molekuly cílené terapie**  
(erlotinib, gefinitib, sorafenib, sunitinib, imatinib)

## Léčba průjmů

- hydratace
- opětná balance elektrolytů
- dieta
  
- akutní fáze
  - **dieta s omezením podílu nestravitelných zbytků**
  - postupně přidávat těstoviny, brambory nebo bramborové pyré, vařené maso
  - nevhodné jsou mléčné potraviny, alkohol, tučná a smažená jídla, ovoce a zelenina, ovocné džusy, nadýmavé potraviny
  - důležitý je dostatečný **přísun tekutin**, nejlépe čaje
  
- laktobacily, jogurty, zákysy



- **loperamid (LOPERON, IMODIUM)**
- **diphenoxylát (REASEC)**
  
- plynatost: **dimeticon, simeticon**
  
- vodnaté průjmy: **smektit, diosmektit (SMECTA)**
  
- mukoprotektivní látky: **sukralfát (VENTER)**
  
- nepodávat chloroxin (ENDIARON) – není zde infekční agens!

Látka	Obvyklá dávka	Maximální denní dávka	Režim výdeje	Zvláštní upozornění
<b>loperamid</b>	2x 2 mg (poté po každé průjmovité stolici jednu kapsli)	16 mg	OTC	kontraindikováno u krvavých průjmů a průjmů s příměsí hlenu
<b>difenoxylát</b>	5 mg	20 mg	Rx	kontraindikováno u krvavých průjmů a průjmů s příměsí hlenu
<b>diosmectit</b>	9–18 g (3–6 sáčků denně)	18 g (6 sáčků denně)	OTC	podávat v odstupu dvou hodin od ostatních léků

# Zácpa

## Zácpa u onkologických pacientů způsobena

- omezení pohybu
- neostatečný přísun tekutin
- opioidy
  
- cytostatika s neurotoxickými vedlejšími účinky
  - **vinka-alkaloidy – vinkristin, vinblastin**
  - **taxany – paklitaxel**
  
- metabolické poruchy - hypokalémie nebo hyperkalcémie

## Léčba zácpy

- dietní a režimová opatření:
  - dostatek tekutin – minerální vody
  - rozpustná vláknina
  - více pohybu
- akutní zácpa: **suppositoria glycerini**
- chronická zácpa: **laktulóza**
- nevhodná jsou dráždivá kontaktní laxativa: pikosulfát, bisakodyl, sennové antrachinony

# Nedostatečný příjem potravy

- pacient by měl přijímat lehkou a dobře stravitelnou potravu, jíst menší porce vícekrát za den, nekonzumovat přepálené tuky, příliš tučnou stravu, nejíst nadýmavá jídla
- pacient by neměl pít alkohol, měl by mít dostatečný přísun tekutin
- lépe snášena studená strava a chladné nápoje
  
- nutriční podpora formou **sippingu**
  - glutamin, arginin, mastné kyseliny  $\omega$ -3, fermentovaná vláknina

# Kožní toxicita

## Toxicita kůže vyvolaná cílenou léčbou inhibitory EGFR

- biologická léčba - **inhibitory EGFR**  
(*epidermal growth factor receptor*)  
**cetuximab, panitumumab, trastuzumab, erlotinib**
- menší množství nežádoucích účinků než běžná chemoterapie
- inhibice EGFR v epidermis, která následně vede ke zvýšení diferenciaci a apoptózy keratinocytů, dochází tak ke ztenčení vrstvy pokožky

# Hand-foot syndrom (syndrom dlaní a chodidel)

- **tyrozinkinázové inhibitory - př. sunitinib**
- **antracyklinová antineoplastika**
- **pyrimidinové deriváty - př. cytarabin**
  
- projevy
  - zarudnutí, bolest, ztráta citlivosti, případně jejím zvýšením, brnění či pálení v oblasti dlaní a chodidel
  - kůže je suchá, ztvrdlá, časté jsou praskliny, puchýře a odlupování pokožky

# Poradiační poškození kůže

- **dexpanthenol**
- **calcium panthothenicum**
  
- inj, tbl, masti



# Alopecie

## Orgánová toxicita – jaterní toxicita, pankreatitis, nefrotoxicita, plicní toxicita

- poškození jater – profylakticky doporučit
  - dieta s omezením smažených pokrmů
  - eliminace konzumace alkoholu
  - hepatoprotektiva

## Pozdní toxicita chemoterapie

- periferní neuropatie – thiamin
- kardiomyopatie až selhání srdce