

# Rizika onkologické léčby v každodenní praxi

doc. PharmDr. Jan Juřica, Ph.D.<sup>1,2,3</sup>, Mgr. Vojtěch Ondra<sup>1,3</sup>, PharmDr. Roman Goněc<sup>1,4</sup>,  
PharmDr. Šárka Kozáková, MBA<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Masarykův onkologický ústav Brno

<sup>2</sup>Farmakologický ústav, LF MU Brno

<sup>3</sup>Ústav humánní farmakologie a toxikologie, FaF VFU Brno

<sup>4</sup>Ústav technologie léků, FaF VFU Brno

K hlavním rizikům onkologické léčby, na která ve své denní praxi naráží praktičtí lékaři, patří lékové interakce a řešení nežádoucích účinků. Lékové interakce jsou častější při léčbě starších polymorbidních pacientů. Onkologičtí pacienti jsou obzvláště riziková skupina, protože jejich terapie je často založená na kombinaci cytostatik doplněných navíc o další spektrum podpůrné léčby. Léčba nádorových onemocnění s sebou přináší i celou řadu nežádoucích účinků. Ty méně závažné je možné řešit ve spolupráci s praktickými lékaři, což zvyšuje komfort i compliance pacienta.

**Klíčová slova:** lékové interakce, nežádoucí účinky cytostatik, léčba rakoviny.

## Risks of anti tumour therapy in daily practice

The main risks of anti-tumour therapy that general practitioners encounter on daily basis include drug interactions and the management of side effects. Drug interactions are more frequent in the treatment of polymorbid patients. The patients treated for cancer are in greater risk because their therapy is often based on a combination of cytostatics, furthermore, they receive a whole array of supportive drugs. The treatment of cancer is accompanied by numerous side effects. The less significant ones can be managed in cooperation with general practitioners, thus improving the comfort and the compliance of the patient.

**Key words:** drug interactions, side effects of cytostatics, cancer treatment.

## Úvod

Počty onkologických pacientů celosvětově rostou, prodlužuje se délka jejich léčby a rozšiřuje se spektrum přípravků, které jsou jim podávány. Společně se stárnutím populace a novými diagnostickými postupy, které umožňují časnější diagnostiku a tím i léčbu nádorových onemocnění, to znamená, že onkologičtí pacienti se v rostoucí míře stávají pacienty chronickými. Péče o ně nespočívá jen v hospitalizaci na vybraných pracovištích, jak tomu bylo v minulosti.

Většina polymorbidních pacientů si tak svého onkologa pouze zařadí do širokého spektra ambulantních specialistů, které navštěvuje. Praktický lékař představuje pojítko a rozcestník mezi těmito specialisty, a nezdídko je to právě on,

kdo pacienta nejlépe zná a má přehled o jeho diagnózách a medikacích.

Může tak hrát důležitou roli při identifikaci problémů způsobených nežádoucími interakcemi a při rozpoznávání a řešení nežádoucích účinků onkologické léčby.

## Interakce

Lékové interakce jsou definované jako takové interakce mezi dvěma léčivy, kdy jedno z nich pozměňuje klinický účinek druhého (1). Míra závažnosti může být různá, od klinicky málo významné až po takovou, která znamená ztrátu účinnosti nebo toxicitu následkem předávkování. Hlavní roli hrají farmakodynamické a farmakokinetické interakce.

Farmakodynamických interakcí se v terapii často cíleně využívá. Synergie vyvolaná kombinací léčiv patří k základům léčby infekcí, hypertenze, psychóz, epilepsie a mnoha dalších onemocnění, včetně těch nádorových.

Na druhou stranu, farmakokinetické interakce představují spíše překážky v terapii. Může k nim docházet v jakékoliv fázi průchodu léčiva organismem: při absorpci, distribuci, biotransformaci i exkreci. Obecně nejznámější interakce jsou ty, k nimž dochází při biotransformaci – metabolismu léčiv. Zejména se jedná o interakce na úrovni hlavního biotransformačního enzymatického systému – cytochromu P450 (2).

Všechna léčiva, včetně těch protinádorových, mohou být substráty, induktory a inhibito-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

PharmDr. Roman Goněc, roman.gonec@mou.cz

Ústavní lékárna MOÚ, Žlutý kopec 7, 656 53 Brno

Cit. zkr: Med. praxi 2020; 17(2): 125–128

Článek přijat redakcí: 5. 2. 2020

Článek přijat k publikaci: 26. 3. 2020

**Tab. 1.** Induktory enzymů cytochromu P450 (3, 5)

CYP1A2	CYP2B6	CYP2C9	CYP2C19	CYP2E1	CYP3A4,5,7
karbamazepin	artemisinin	karbamazepin	efavirenz	ethanol	karbamazepin
PAH*	karbamazepin	nevirapin	rifampicin	izoniazid	efavirenz
rifampicin	efavirenz	fenobarbital	ritonavir		nevirapin
	nevirapin	rifampicin	třezalka		fenobarbital
	fenobarbital	třezalka			fenytoin
	fenytoin	dabrafenib			pioglitazon
	rifampicin				rifabutin
					rifampicin
					třezalka
					enzalutamid

\*polyaromatické uhlovodíky, přijímané do organismu např. v cigaretovém kouři

ry jednotlivých izoform tohoto enzymu. Jedna látka může být v určitých poměrech metabolizována několika izoformami a pro každou z nich může vystupovat tato molekula nezávisle na sobě jako substrát, inhibitor nebo induktor (např. omeprazol je substrátem CYP2C19 a CYP3A4 a současně inhibitorem CYP2C19, diltiazem je substrátem CYP2C9 a zároveň inhibitorem CYP3A4 apod.). Přes 50 % léčiv je biotransformováno izoformou CYP3A4 a další přibližně třetina léčiv izoformou CYP2D6 (3). Při inhibici enzymu CYP pak dochází ke zvýšení plazmatických koncentrací a plochy pod koncentrační křivkou (AUC), což může mít důsledek jednak ve zvýšeném účinku, ale také zvýšení frekvence a/nebo intenzity nežádoucích účinků. Naopak induktor enzymů CYP způsobí zvýšenou expresi enzymu, čímž jsou substráty metabolizovány rychleji a plazmatické koncentrace jsou pak nižší. To se pak může projevit nižší intenzitou efektu a/nebo selháním terapie. To vše platí za předpokladu, že podáváme léčivo ve své účinné formě a metabolizuje se na méně účinný nebo neúčinný metabolit.

Interakce na úrovni cytochromu P450 jsou sice nejčastější a také nejlépe prozkoumané, avšak nejsou to jediné farmakokinetické interakce. K interakci může dojít na každém kroku při pohybu léčiva organismem – i na exkreci se podílí řada proteinů (celá řada látek indukuje nebo inhibuje právě tyto transportéry), případně léky ovlivňují funkci exkrečních orgánů (4).

Přehled inhibitorů a induktorů nejvýznamnějších forem cytochromu P450 je uveden v tabulkách 1 a 2.

Onkologika najdeme jak mezi substráty, tak mezi induktory nebo inhibitory CYP450. Riziko tak může být přítomné v obou směrech – účinnost a toxicitu onkologické léčby mohou ovlivnit běžně užívané léky, na druhou stranu pak některá protinádorová léčiva mohou výrazně zasahovat do metabolismu jiných léčiv. Nejrizikovější jsou ta s úzkou terapeutickou šíří jako warfarin nebo teofylin. V jejich případě je buď nutná zvýšená četnost kontrol (cílené dotazy na stav pacienta, monitorace INR u warfarinu, měření plazmatických hladin teofylinu) anebo pacienta převést na jiný způsob léčby, zvláště když očeká-

váme dlouhodobou protinádorovou léčbu. Její modalita se navíc v průběhu let mohou měnit a tím, že léčba často probíhá v cyklech, je ovlivňování kinetiky nerovnoměrné.

Vzhledem ke způsobu, jakým v buňkách probíhá syntéza a odbourávání enzymů, trvá přibližně týden, než se projeví působení indukce. Podáváme-li rizikové léčivo po dobu pouze několika dní, je riziko interakce malé. Z pohledu interakcí jsou nejvýznamnější dlouhodobě podávaná léčiva. Z konvenční chemoterapie sem patří perorálně podávaný cyklofosfamid, z protihormonálních léčiv pak tamoxifen nebo enzalutamid a z moderních kinázových inhibitorů prakticky všichni zástupci této skupiny.

Tamoxifen, selektivní modulátor estrogenního receptoru, je intenzivně metabolizován systémem CYP450 na aktivní metabolity. Mnoho studií uvádí nižší koncentrace jednoho z nich – endoxifenu – u žen s poruchou metabolismu CYP2D6 a v důsledku toho i vysokou mírou recidivy karcinomu prsu. Léky, které interferují s metabolismem CYP2D6, mohou vést k obdobnému omezení účinku. Doporučuje se například místo paroxetinu nebo fluoxetinu podávat citalopram, escitalopram, venlafaxin nebo mirtazapin, které s touto metabolickou cestou neinterferují (6).

Mezi induktory a inhibitory patří ale i řada terapeuticky používaných přírodních látek nebo běžné složky potravy. Povědomí pacienta o těchto rizicích bývá často minimální. Příklady interference fytofarmak s onkologickou léčbou uvádí Tabulka 3. Interakce s ostatními léčivy přesahují rozsah tohoto článku a lze je dohledat v literatuře (7).

**Tab. 2.** Inhibitory enzymů cytochromu P450 (3, 5)

CYP1A2	CYP2B6	CYP2C8	CYP2C9	CYP2C19	CYP2D6	CYP3A4,5,7
amiodaron	klopidogrel	irbesartan	amiodaron	(es)omeprazol	bupropion	indinavir
tiklopidin	thiotepa	kandesartan	efavirenz	fluoxetin	fluoxetin	nelfinavir
efavirenz	tiklopidin	klopidogrel	flukonazol	fluvoxamin	paroxetin	ritonavir
fluorochinolony	vorikonazol	montelukast	isoniazid	isoniazid	ritonavir	klaritromycin
fluvoxamin		paroxetin	metronidazol	vorikonazol	duloxetin	itakonazol
		pioglitazon	paroxetin	lansoprazol	amiodaron	fluvoxamin
		spironolakton	sulfametoxazol	p.o. kontraceptiva	terbinafin	nefazodon
		tamoxifen	vorikonazol	pantoprazol	aripiprazol	loperamid
				tiklopidin	difenhydramin	grapefruitová šťáva
				imipramin	chlorfeniramin	verapamil
				klomipramin	klomipramin	diltiazem
					doxepin	vorikonazol
					haloperidol	ciprofloxacin
					methadon	amiodaron
					cinakalcet	everolimus

**Tab. 3.** Interakce fytofarmak s onkologickou léčbou (8)

	Ovlivněná cytostatika	Mechanismus interakce
Fytoestrogeny (sója, jetel, chmel)	cyklofosfamid, epirubicin, tamoxifen	zásah do vlastních mechanismů účinků léčiv, modulační receptorů pro estradiol
Ploštičník hroznatý	doxorubicin, docetaxel	zvýšování toxicity, inhibitor CYP3A4, 2D6
Česnek	paklitaxel, vinka alkaloidy, docetaxel, irinotekan, doxorubicin, cyklofosfamid	není znám
Zázvor	rituximab	zvýšené riziko vzniku hypoglykemie
Grapefruit, pomelo, limetka, granátové jablko, karambola	cyklofosfamid, tyrosinkinázové inhibitory, etoposid, taxany, vinka alkaloidy, alkylační látky, deriváty platiny, doxorubicin, epirubicin	inhibice CYP3A4
Jinan	cyklofosfamid, irinotekan, kapceitabin, paklitaxel, tamoxifen, alkylující látky	inhibice CYP2B, CYP2C9, CYP3A4
Třezalka	cyklofosfamid, vinkristin, vinorelbin, paklitaxel, kinázové inhibitory, irinotekan, kapceitabin, alkylující cytostatika, irinotekan	indukce CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Zelený čaj	cyklofosfamid, vinorelbin, etoposid, doxorubicin, epirubicin, cisplatina, irinotekan	inhibice různých metabolických a transportních enzymů flavonoidy
Máta	alkylační látky, irinotekan, kinázové inhibitory, kapceitabin	inhibice CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4
Ženšen	kortikosteroidy	interference s mechanismem účinku

Příkladem může být popsání kazuistiky pacientky s adenokarcinomem plic, kdy při léčbě gefitinibem nádor dál progredoval. Ukázalo se, že pacientka zamlčela užívání celé řady přípravků včetně ženšenu, po jejichž vysazení došlo k výrazné a dlouhodobé regresi nádoru (9).

## Nežádoucí účinky

Onkologická léčba konvenčními cytostatiky nebo cílenou léčbou anebo radioterapií vedou k celé řadě nežádoucích účinků. Protože zhoršují compliance pacienta a negativně ovlivňují jeho zdravotní stav, je nutné je včas rozpoznat a řešit.

K nejčastějším nežádoucím účinkům patří nauzea/emeze, alopecie, průjem, zácpa, různé dermatitidy, poruchy krevního obrazu a mukositida.

## Emeze

Riziko nevolnosti a zvracení je pacientům obvykle známo již v okamžiku diagnózy a předstává pro ně výrazně stresující faktor. Patří k těm nežádoucím účinkům, kdy je prevence velmi účinná. Řídí se mezinárodními a národními doporučeními a onkolog čerpá i z předchozích zkušeností s léčbou konkrétního pacienta. Ten tak obvykle ordinaci onkologa opouští s přesným popisem, jak v takové situaci reagovat.

## Alopecie

Ke ztrátě vlasů může docházet difúzně, kompletně, nebo ložiskově. Vlasům se obecně zhoršuje kvalita, může docházet k zánětu a zjizvení vlasové pokožky. V neposlední řadě je důležité si uvědomit, že léčba postihuje nejen vlasy, ale může postihnout i řasy, obočí a ochlupení vůbec. Alopecie je většinou reverzibilní.

I když je terapie alopecie důležitá pro posílení sebevědomí pacienta, jsou její možnosti velmi omezené. Vlasy není vhodné poškozovat – odbarvovat, kulmovat, používat trvalou. Doporučuje se užívat pouze jemnou kosmetiku např. dětské přípravky. V případě vzniku alopecie je možné vybrat vhodnou paruku, případně pokrývku hlavy – šátek, klobouk.

Fyzikální terapie založená na ochlazování pokožky v okamžiku podávání infuzní chemoterapie pomocí speciálních přístrojů je prozatím nákladná a omezeně dostupná.

Z přípravků dostupných na českém trhu lze pacientům doporučit přípravky obsahující minoxidil (Neocapil, Belohair) nebo kofein (Plantur).

## Průjem

K průjmům u onkologických pacientů dochází v důsledku poškození střevního epitelu léčbou. Některá cytostatika (irinotekan) vykazují cholinergní působení, což způsobuje urychlení pasáže střev a následně průjem. Pro pacienty se

jedná o závažný nežádoucí účinek, který v některých případech může vést až k malnutrici. Protože původcem průjmu nejsou bakterie nebo prvoci, nemá smysl podávat střevní dezinficencia (kloroxid, nifuroxazid). Pozitivní vliv na střevní stěnu může mít diosmektit, který vytváří na sliznici ochrannou vrstvu, nicméně je důležité dodržovat dvouhodinový rozestup od podání jiných léčiv, které na sebe účinně absorbují.

Ze standardní léčby lze pacientům doporučit loperamid, který tlumí střevní peristaltiku, nebo lze předepsat tzv. krycí směs, která díky svému složení mírně ochraňuje sliznici. Ztrátu tekutin je nutné včas řešit jejich zvýšeným příjmem.

Krycí směs Rp. Codeini phosphas hemihydr. 0,0075, calcii phosphas 0,2, calcii carbonas 0,2, cps centum D.S. 2–2–2

## Zácpa

K zácpě u onkologických pacientů může docházet v důsledku několika faktorů – dochází ke snížení příjmu potravy, některé léky mohou působit obstipčně (opioidy, některá cytostatika, ale i antiemeticky působící setrony). Z režimových opatření lze doporučit zvýšit příjem tekutin a vlákniny (zelenina, ovoce, celozrnné pečivo, psyllium) a v rámci možnosti i pohyb.

Akutní zácpu lze řešit kontaktními laxativy (glycerinové čípky, bisakodyl, pikosulfát), chronickou zácpu je bezpečnější řešit laktulózou. Minerální vody s vysokým obsahem síranu hořečnatého (Zaječická, Šaratica) svou osmotickou aktivitou ve střevě urychlují odchod stolice. Síran hořečnatý lze předepsat i jako IPL – buď k rozkapslování, nebo k přípravě roztoku pacientem ad hoc.

## Poruchy krevního obrazu

Rozvoj neutropenie je jedním z limitujících faktorů při podávání protinádorové léčby. Jeho úspěšná prevence znamenala v léčbě výrazný pokrok, protože umožnila podávání vyšších a tím i účinnějších dávek. Růstové faktory – filgrastim a dlouhodobě působící pegfilgrastim – se podávají buď profylakticky, nebo až v případě zhoršení krevního obrazu. Příslušné přípravky jsou určeny pro subkutánní podání, a pokud je není schopen aplikovat pacient nebo rodinný příslušník, je další instancí ordinace praktického lékaře. Častým nežádoucím účinkem těchto přípravků je zvýšení tělesné teploty a rozvoj bolesti svalů, tzv. flu-like syndrom. Z tohoto důvodu se

doporučuje pacientům používat paracetamol, a to buď 1 tabletu preventivně před podáním filgrastimu, nebo až v obvyklém terapeutickém dávkování při rozvoji příznaků.

*Nystatinová suspenze 50000 UI/g – Rp. Nystatini 1 000 000 UI, Glyceroli 85% ad 20,0. M.f. susp. D. S. 4–6x denně nanášet na postižená místa*

je i celá řada přípravků (Caphosol, Xerostom, Salvia natura), případně lze umělé sliny předepsat magistraliter.

*Umělá slina – Rp. Methylcellulosi 1,0 g, Glyceroli 85% 9,0g, Natrii chloridi 0,7 g, Aqua pro inject. ad 100,0g. M.f.sol. Div. In. Dos. No. II (duas) ad vitr. guttator*

## Mukositida a xerostomie

K rozvoji mukositidy dochází většinou v důsledku narušení imunitního systému. Na trhu se nachází velké množství dezinfekčních ústních vod, které lze používat preventivně. V případě závažnějšího průběhu je indikováno využití antimykotik. V praxi se například osvědčilo off label cucání vaginálních tablet s klotrimazolem nebo IPL nystatinová suspenze.

Xerostomie může vzniknout v důsledku narušení funkce slinných žláz ozařováním nebo působením léků, např. opiátů. Kromě nepříjemného pocitu je rizikem rozvoj zánětů v důsledku narušení přirozeného prostředí. Pacientům lze doporučit cucání kostek ledu, žvýkání nebo cucání bonbonů bez obsahu cukru. Na trhu

## Dermatitidy

Kožní reakce bývají nespecifické a častokrát jsou odlišné na základě preparátů, který pacient užívá. Akneiformní exantém se dostavuje u pacientů, kteří jsou léčeni inhibitory EGFR (např. trastuzumab, cetuximab). Tyto příznaky většinou nevyžadují přerušení léčby a poměrně dobře reagují na přípravky s obsahem antibiotik – erythromycin, klindamycin; dále s obsahem kyseliny salicylové nebo retinoidy. Pokud je forma blízká seboroické dermatitidě je vhodné využít krémy s obsahem metronidazolu. Onkolog obvykle odesílá pacienta do dermatologické ambulance obeznámené s léčbou těchto nežádoucích účinků. V případě rozvinutí xerózy je potřebná dostatečná hydratace kůže

a odstranění šupin. U mírných projevů se doporučuje užívat indiferentní masti (Cutilan), u výraznější xerózy lze užít masti s obsahem kyseliny salicylové a urey, při podezření na bakteriální infekci je vhodné kombinovat s léčbou antibiotiky.

## Závěr

Lékové interakce představují riziko především při léčbě starších polymorbidních pacientů. V jejich prevenci hraje klíčovou roli vzájemná informovanost mezi pacientem a ošetřujícími lékaři a volení takových kombinací nebo modalit léčby, kterými se lze interakcím vyhnout. Onkologičtí pacienti představují obzvláště rizikovou skupinu, protože běžně užívají současně hned několik cytostatik doplněných o podpůrnou léčbu, jejíž interakční potenciál také není nezanedbatelný. Tato léčba s sebou přináší i celou řadu nežádoucích účinků. Pokud jsou méně závažné, je jejich řešení často možné ve spolupráci s praktickými lékaři, což zvyšuje komfort i compliance pacienta.

## LITERATURA

1. Riechelmann RP, Del Giglio A. Drug interactions in oncology: how common are they? *Ann Oncol.* 2009; 20: 1907–1912.
2. Reimche L, Forster AJ, van Walraven C. Incidence and contributors to potential drug-drug interactions in hospitalized patients. *J Clin Pharmacol* 2011; 51(7): 1043–1050.
3. Anzenbacher P, Anzenbacherová E. Cytochromes P450 and metabolism of xenobiotics. *Cell Mol Life Sci* 2001; 58(5–6): 737–747.
4. Ritter J, Flower R, Henderson G, Rang H. ds. Rang & Da-

- le's Pharmacology, 8E, vol. 8. Edinburgh; New York Elsevier/Churchill Livingstone; 2018.
5. FDA. Drug Development and Drug Interactions: Table of substrates, inhibitors and inducers; 2020.
6. Hansten PD. The underrated risks of tamoxifen drug interactions. *Eur J Drug metab Pharmacokinet* 2018; Oct; 43(5): 495–508. doi: 10.1007/s13318–018–0475–9.
7. Alissa EM. Medicinal herbs and therapeutic drugs interacti-

- ons. *Ther Drug Monit.* 2014 Aug; 36(4): 413–422. doi: 10.1097/FTD.0000000000000035.
8. Kozáková Š, Ondra V, Halámková J. Zdraví ohrožující interakce fytofarmak a onkologické léčby. *Onkologická revue* 2019; 6.
9. Hwang SW, Han HS, Lim KY, Han JY. Drug interaction between complementary herbal medicines and gefitinib. *J Thorac Oncol.* 2008 Aug; 3(8): 942–943. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181803f1e.