

Onkoloogilised haiged ja käsimüügipreparaadid

Vähktõbi on laialdaselt levinud haigus. Ühendkuningriigi statistika näitab, et ühel igast kahest inimesest on elu jooksul risk haigestuda vähki (1). Risk vähi tagajärjel surra on siiski oluliselt väiksem, jäädes näiteks Ameerika Ühendriikides ligikaudu 20% juurde (2), kuid sõltub suuresti haiguse avastamise staadiumist ning kasvaja tüübist. Arvestades kasvajaalaste haiguste esinemissagedust, on suur tõenäosus, et apteeker nõustab oma igapäevases töös vähipatsiente.



**KELLI
SOMELAR-
DURACZ**
proviisor
Tartu Ülikooli
Kliinikumi apteek
farmakoloogia
nooremteadur
Tartu Ülikool



**KAIRI
MARLEN
ANTONIAK**
kliiniline proviisor
Tartu Ülikooli
Kliinikumi apteek
Ida-Tallinna Keskhaigla
haiglaapteek



**MARIKA
SAAR**
kliiniline proviisor
Tartu Ülikooli
Kliinikumi apteek
kliinilise farmaatsia
nooremlektor
Tartu Ülikool

Kuigi suur osa kasvaja ravist toimub haiglas, kus paljud vähivastastest ravimitest manustatakse parenteraalselt, siis üha rohkem kasutatakse ka suukaudseid keemiaravimeid (3, 4), mida väljastatakse patsiendile nii haigla- kui ka jae-müügiapteekidest. Lisaks manustatakse vähiravis suukaudselt teatud hormoonravimeid ja uuemaid sihtmärkravimeid, mis takistavad konkreetset vähi kasvu stimuleerivat signalisatsioonirada. Isegi kui apteeker ei väljasta vähivastast ravi, võivad apteeki jõuda ambulatoorselt haiglas ravi saavad patsiendid, kes soovivad leida leevendust kõrvaltoimetega toimetulekuks.

Apteeki viia võivad seisundid

NEUTROPEENIA

Keemiaravi toimele võivad lisaks kontrollimatult jagunevatele vähirakkudele kahjustada ka organismi terved kiiresti jagunevad rakud limaskestades, karvanääpsudes ja luuüdis (5). Neutrofiilide vähenemine ehk **neutropeenia** võib esineda sagedamini üks kuni kaks nädalat pärast keemiaravi tsükli. Neutropeenia

korral infektsioonide risk suureneb, kuna neutrofiilid mängivad rolli organismi esimeses kaitses haigustekitajate eest. Infektsiooni sümptomiteks võivad olla nt palavik ja külmavärinad, kõha, kurguvalu, sage või valulik urineerimine, kõhulahtisus.

Esmaseks ja teatud juhtudel ka ainukeseks infektsiooni sümptomiks võib neutropeenia korral olla palavik (febrilne neutropeenia). Kui keemiaravi saaval patsiendil tekib palavik, mis on 38 °C või kõrgem või esineb madal palavik (alla 38 °C) rohkem kui kaks päeva, on vaja kohe ühendust võtta raviarstiga või pöörduda erakorralise meditsiini osakonda.

Palaviku korral võivad paratsetamool ning ibuprofeen jt mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d) kõrge-nenud kehatemperatuuri maskeerida. Oluline on palavik tuvastada ja tagada seda põhjustava infektsiooni kiire ravi, kuna febrilne neutropeenia võib olla raskete tüsistustega ning potentsiaalselt eluohtlik (6–8).

VALU

Valu on üks kardetumaid sümptomeid, mis mõjutab patsiendi elukvaliteeti kasvaja korral. Valu võib põhjustada kasva-

ja (60–90%), vähivastane ravi (10–25%) või muud kaasuvad haigused (3–5%). Patsiente peaks teavitama võimalikust valu algamisest igas haiguse etapis ja teda tuleks julgustada oma valust teavitama tervishoiutöötajaid (9).

Valu võib oma tüübilt olla notsitseptiivne ehk põhjustatud koekahjustusest, neuropaatiline ehk põhjustatud närvikahjustusest või kombineeritud (9, 10). Valu tüübi tuvastamine on oluline, et valida sobiv ravistrateegia. Kui neuropaatilist valu iseloomustab põletav, löikav, sähviv ja elektriline tundeasting, siis notsitseptiivset valu iseloomustab suruv, tuim ja kohati pulseeriv valulikkus (11).

Neuropaatilise valu raviks ei sobi käsimüügis saadaval olevad MSPVA-d ja paratsetamool, esmavalikuks on adjuvantravimid, täpsemalt gabapentnoidid gabapentiin ja pregabaliin ning serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitor duloksetiin (9). Teatud keemiaravimid, näiteks paklitaksel, võivad põhjustada neuropaatiat (närvikahjustust), mille tagajärjel võib halveneda sõrmede ja varvaste tundlikkus, lihaskontsioon ning kaasneda neuropaatiline valu (12, 13).

Käsimüügis saadavaid valuvaigisteid (paratsetamool ja MSVPA-d) kasutatakse vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) valutrepile nõrga valu leevendamiseks või kombinatsioonis opioididega mõõduka ja tugeva valu ravis (14). MSVPA-de kasutusel tuleks tähelepanelik olla seedetrakti veritsuste ja neerufunktsiooni halvenemise suhtes (15). Samuti võib keemiaravi põhjustada kõrvaltoimena trombotsüütide hulga vähenemist, mille tunnusteks on verevalumid ja verejooksud, punakas või roosakas uriin, väga pika kestusega või väga vererohke menstruatsioon ning must või verine väljaheide (16).

KÕHUKINNISUS

Valuravis kasutatavad opioidid põhjustavad 40–60%-l patsientidest kõrvaltoimena kõhukinnisust. Lisaks opioididele võib kõhukinnisus olla keemiaravimite (nt *vinca* ehk igihalja alkaloidid) ja iiveldusevastaste ravimite (nt 5-HT₃ retseptori antagonistid nagu granisetron) kõrvaltoime. Kõhukinnisuse ennetamisel ja kõhukinnisusega toimetulekul on oluline piisav vedeliku ja kiudaineterikka toidu tarbimine, näiteks täisteraleib, pähklid, seemned, puu- ja köögiviljad. Samuti tuleks julgustada patsienti mõõdukale füüsilisele aktiivsusele vastavalt tema võimetele. (17)

Sümptomite leevendamiseks võib kasutada opioididega paralleelselt lahtisteid. Esmavalikuks on osmoosed lahtistid laktuloos ja makrogool, mis toimivad tõmmates osmoosi teel soolestiku vedelikku, pehmendades soole sisu ja kergendades väljutamist. Osmootsete lahtistite tarvitamisel on oluline piisav vedeliku tarbimine, et tagada nende toime. Teiseks valikuks on seedetrakti tööd stimuleeriva toimega lahtistid (nt senna, naatriumpikosulfaat ja bisakodüül), kuid kõrvaltoimete tõttu ei tohiks neid kasutada pikaajaliselt. (17)

KÕHULAHTISUS

Lisaks kõhukinnisusele võib vähiravipatsientidel esineda ka kõhulahtisust. Kõhulahtisus tähendab kolme või rohkemat tavapärast vedelat väljaheidet päevas ja on mitmete vähiravimite sage kõrvaltoime. Põhjustajaks võib olla ka radioteraapia kõhu- või vaagnapiirkonnas, infektsioon või nt hiljutine antibiootikumide kasutus (18).

Kerge kõhulahtisuse korral sobivad sümptomite leevendamiseks piisav ve-

deliku tarbimine ja loperamiid. Piisavalt vedelikku (2–3 liitrit päevas) ja mine-
raalaineid on võimalik tarbida nt juues mineraalvett või lahjendatud puuviljamahlasid, süües suppe ja soolatud küpsiseid. Samuti võib tarbida suukaudset rehüdreerimislahust, mille pulbrid on käsimüügis. Vältida tuleks alkoholi, kohvi, piimatooteid ning rasvaseid ja suure kiudainesisaldusega toite.

“Valuravis kasutatavad opioidid põhjustavad 40–60%-l patsientidest kõrvaltoimena kõhukinnisust. Lisaks opioididele võib kõhukinnisus olla keemiaravimite ja iiveldusevastaste ravimite kõrvaltoime.

Loperamiidi peaks alustama annuses 4 mg ning iga järgneva nelja tunni pärast või mittetahke väljaheite korral on vajalik võtta lisaks 2 mg. Seejuures ei tohiks päevane koguanus ületada erinevate allikate põhjal 16 mg või 24 mg, välja arvatud juhul, kui arst on määranud teisiti.

Kui lisaks kõhulahtisusele kaasneb üks või rohkem järgnevatest sümptomitest: krampid, iiveldus ja oksendamine, vähenenud funktsionaalne võimekus ja palavik, veritsus, dehüdratsioon või on tegemist raske kõhulahtisusega (ööpäeva jooksul esineb seitse või rohkem vesist väljaheidet), on vajalik patsiendi hospitaliseerimine (18–20). Kui loperamiidist ei ole olnud ööpäeva jooksul abi või kõhulahtisus püsib üle kolme päeva, peaks patsient võtma ühendust raviarstiga või pöörduma erakorralise meditsiini osakonda.

SUULIMASKESTA PROBLEEMID

Keemiaravi ja radioteraapia suu ning pea piirkonnas võib kahjustada suu ja neelu limaskesta, põhjustades kuivust, ärritust ning haavandeid. Haavandid võivad olla väga valulikud, raskendada patsiendil rääkimist ja neelamist. Tekkinud limaskesta põletikku nimetatakse **mukosiidiks**. Komplikatsioonideta mukosiit paraneb tavapärastel iseloomudel, kuid apteeker saab olla abiks sümptomite leevendamisel.

Suu- ja neeluprobleemide ennetamisel on oluline igapäevane suuhügieen, hammaste pesu pehme hambaharjaga ja hambaniidi kasutamine. Haavandite korral võib loputada suud kraanivee, nõrga

soolalahuse või pehmetoimelise suuveega, kuid mitte alkoholi ega kloorheksidiini sisaldava suuveega. Valu leevendamiseks võib kasutada lokaalanesteetikume (lidokaiini) sisaldavaid suuõõnele mõeldud preparaate.

Mukosiidi tekkides tasub kohandada toitumist, et vältida juhuslikult tekkivaid kahjustusi (nt vältida kartulikrõpsude söömist). Vältida tuleks ka võrtsikaid

toite, alkoholi ja tubakat. Valu leevendamiseks võib olla vajalik tugevatoomeliste opioidide manustamine (21).

Onkoloogiliste ravimite koostoimed käsimüügiravimite, toidulisandite ja taimsete preparaatidega

Ligi 60%-l patsientidest, kes saavad vähivastast ravi, esineb vähemalt üks ravimitevaheline koostoime (22). Koostoimed on oluliseks murekohaks, eriti kuna vähivastaste ravimite doosid peavad jääma kitsasse vahemikku, et optimeerida kasvaja vastast toimet ning minimeerida toksilisust tervetele kudedele. Koostoimed võivad ilmneda nii ravimite kui ka ravimite ja toidu/toidulisandite vahel, samuti võib koostoimete tekkel mängida rolli patsiendi geneetiline taust ja füsioloogiline seisund (23).

TSÜTOKROOMENSÜÜMIDE JA P-GLÜKOPROTEIINI AKTIIVSUST MÕJUTAVAD RAVIMID

Paljud kasvaja vastased ravimid on tsütokroom P450 (CYP450) ensüümisüsteemi ja P-glükoproteiini substraadid. CYP450 ensüümid metaboliseerivad mitmeid vähiravimeid, muutes neid mitteaktiivseks. Kuid nt eelravimi tsüklofosfamiidi tarvitamisel on CYP450 ensüümid hoopis vajalikud ravimi aktiveerimiseks.

P-glükoproteiin paikneb muuhulgas seedetrakti limaskesta rakkudes, olles oluline ravimite tagasitranspordis seedetrakti valendikku, kuid võib asuda ka kasvajakudedes, pumbates vähivastast ravimit rakust välja ja panustades

resistentsuse tekkele vähivastaste ravimite suhtes. Seetõttu tuleb olla ettevaatlik kasutades ravimeid, mis mõjutavad tsütokroomensüümide ja P-glükoproteiini aktiivsust, kuna need võivad mõjutada kasvavastaste ravimite metabolismi, imendumist ja toimet (23, 24).

TOIDULISANDID

JA TAIMSED PREPARAADID

Ka toidulisandid ja taimsed preparaadid võivad mõjutada ravimite metabolismi. Nt on leitud, et CYP450 süsteemi ensüüme indutseeriv **naistepuna** kiirendab vähivastase keemiaravimi imatiniibi metabolismi. Seetõttu väheneb imatiniibi tase organismis ja võib väheneda vähivastane toime.

Aktiivset keemiaravi saavad patsiendid ei tohiks tarvitada naistepuna-preparaate, kuna on oht vähivastase ravi ebaõnnestumiseks.

Siilkübara (*Echinacea*) preparaadid suurendavad ja vähendavad samaaegselt CYP3A4 isoensüümi aktiivsust, mistõttu on keeruline ennustada täpset efekti raviaine kontsentratsioonile. Nt on leitud juhtumiuuringus, et siilkübara tarbimine suurendas oluliselt etoposidi manustamisel ravi kõrvaltoimet luudile, mille tagajärjel tekkis trombotsütopeenia.

Ka **harilik ženšenn** (*Panax ginseng*) moduleerib CYP3A4 isoensüümi aktiivsust. Juhtumiuuringus seostati ženšenni ja imatiniibi samaaegset kasutamist patsiendil tekkinud maksakahjustusega.

Samuti võib mõjutada ravimite taset organismis **greibimahl**, mis on CYP ensüümide ja P-glükoproteiini tugev inhibeerija. Näidatud on greibimaha ja nilotiniibi samaaegsel tarbimisel olulist nilotiniibi kontsentratsiooni suurendamist veres (23, 24).

KÄSIMÜÜGIPREPARAADID

Käsimüügipreparaadid võivad mõjutada ka kasvavastaste ravimite lahustumist ja seeläbi imendumist. Kopsuvähi ravim kasutatava gefitiniibi ja kopsu- ning pankreasevähi ravim kasutatava erlotiniibi lahustumine sõltub seedetrakti ülaosa pH-st, vähenedes pH tõusuga (pH > 5). Seetõttu vähendavad gefitiniibi ja erlotiniibi lahustumist, järgnevat imendumist ja biosaadavust ravimid, mis mõjutavad seedetrakti pH-d (nt prootonpumba inhibiitorid, antatsiidid ja H₂-antagonistid).

Hoiduda tuleks gefitiniibi ja erlotiniibi kombineerimisest **prootonpumba**

inhibiitoritega. Juhul kui on vajalik antatsiidide kasutamine, tuleks neid võtta vähemalt neli tundi enne või kaks tundi pärast erlotiniibi manustamist (25, 26).

Tervise turgutamiseks võivad vähiravipatsiendid soovida tarvitada **multivitamiini**. Kuigi mõned uuringud on viidanud antioksidantide tagasihoidlikule rollile keemiaravist tingitud kõrvaltoimete esinemise vähenemisel, tuleks vältida antioksidantide (vitamiinide A, C, E ja koensüüm Q10) tarbimist keemiaravi või radioterapiat saavatel patsientidel.

Kuna keemiaravimite ja radioterapia üheks toime mehhanismiks on hapniku vabade radikaalide tekitamine, võivad vabu radikaale neutraliseerivad antioksidandid teoreetiliselt takistada vähivastaste ravimite toimimist. Nt on seostatud antioksidantide kasutamist keemiaravi saavatel rinnavähipatsientidel sagedasema haiguse taastekke ja surmaga (27, 28).

Samuti ei ole soovitatav kasutada suukaudselt manustatava keemiaravimi kapetsitabiiniga samaaegselt **foolhapet** sisaldavaid toidulisandeid. Kapetsitabiin on eelravim, mille aktiivse vormi toime toimeks on vajalik redutseeritud folaadi olemasolu.

Kui folaatide tase on organismis suurem, tugevneb kapetsitabiini toime ja võib esineda rohkem toksilisust, mille sagedasemateks sümptomiteks on käe-jala sündroomiga seotud nahareaktsioonid ja kõhulahtisus (29, 30).

Kokkuvõte

Apteekril on oluline roll ja võimalus nõustada vähipatsienti kõrvaltoimetega toimetulekul ja käsimüügiravimite kasutamisel. Ka toidulisandid võivad mõjutada vähiravi efektiivsust ning mitte olla ohutud.

Kuna vähiravi toimub suurel määral haiglateskkonnas, ei pruugi apteekrile olla kättesaadav info konkreetse ravi või diagnoosi kohta. Seega on tähtis suhtlus, et selgitada tervisemure põhjus ja patsiendile sobiv lahendus, võttes arvesse tema diagnoosi ja ravi.

Oluline on ka, et patsient räägiks tekinud tervisemuredest oma raviarstile ja/või öele, et järgnevat ravikuuri planeerides oleks võimalik vastavaid korrektiivse teha, et valu oleks adekvaatse kontrolli all või et ohtlik infektsioon tuvastataks võimalikult kiiresti.

Kasutatud kirjandus

- Smittenaar CR, Petersen KA, Stewart K, et al. Cancer incidence and mortality projections in the UK until 2035. Br J Cancer 2016; 115(9): 1147–55.
- Lifetime Risk of Developing or Dying From Cancer [Internet]. [tsiteeritud 18. september 2022]. Available at: <https://www.cancer.org/healthy/cancer-causes/general-info/lifetime-probability-of-developing-or-dying-from-cancer.html>
- Hanna K, Mayden K. The Use of Real-World Evidence for Oral Chemotherapies in Breast Cancer. J Adv Pract Oncol 2021; 12(Suppl 2): 13–20.
- Moreira A, Bernardo C, Ramos C, et al. National trends in the use of oral chemotherapy over 13 years. Frontiers in Pharmacology [Internet]. 2022 [tsiteeritud 18. september 2022]. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.909948>
- Infomaterjalid [Internet]. Tartu Ülikooli Kliinikumi hematoloogia - onkoloogia kliinik. [tsiteeritud 18. september 2022]. Available at: <https://www.kliinikum.ee/ho/12-patsientide/infomaterjalid>
- Wingard JR. Overview of neutropenic fever syndromes [Internet]. UpToDate. [tsiteeritud 18. september 2022]. Available at: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-neutropenic-fever-syndromes>
- Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ, Crews J, et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. JCO 2018; 36(14): 1443–53.
- Klastersky J, de Naurois J, Rolston K, et al. Management of febrile neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 2016; 27: v111–8.
- Management of cancer pain in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines - ScienceDirect [Internet]. [tsiteeritud 17. september 2022]. Available at: <https://www.science-direct.com.ezproxy.utlib.ut.ee/science/article/pii/S0959573419516989?via%3Dihub>
- Vähivalu ravi juhend [Internet]. Ravijuhend. [tsiteeritud 19. september 2022]. Available at: <https://www.ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/45/vahivalu-ravijuhend>
- Vilisaar J, Braschinsky M, Sinisalu V. Kroonilise valu sündroomi praktiline käsitus. Eesti Arst 2014; 93(5): 269–274.
- MacMillan Cancer Support. Peripheral Neuropathy [Internet]. [tsiteeritud 25. september 2022]. Available at: <https://www.macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/impacts-of-cancer/peripheral-neuropathy>
- Scripture CD, Figg WD, Sparreboom A. Peripheral Neuropathy Induced by Paclitaxel: Recent Insights and Future Perspectives. Curr Neuropharmacol 2006; 4(2): 165–72.
- Ventafredda V, Saita L, Ripamonti C, et al. WHO guidelines for the use of analgesics in cancer pain. Int J Tissue React 1985; 7(1): 93–6.
- Georgia SP PharmD. Overview of Adult Outpatient Cancer Pain Management [Internet]. [tsiteeritud 19. september 2022]. Available at: <https://www.uspharmacist.com/article/overview-of-adult-outpatient-cancer-pain-management>
- Canadian Cancer Society. Low platelet count (thrombocytopenia) [Internet]. [tsiteeritud 25. september 2022]. Available at: <https://cancer.ca/en/treatments/side-effects/low-platelet-count>
- Larkin PJ, Cherny NI, La Carpio D, et al. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology 2018; 29: iv111–25.
- Bossi P, Antonuzzo A, Cherny NI, et al. Diarrhoea in adult cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2018; 29(Suppl 4): iv126–iv142.
- de Lemos ML, Guenter J, Kletas V. Loperamide and cardiac events: Is high-dose use still safe for chemotherapy-induced diarrhea? J Oncol Pharm Pract 2018; 24(8): 634–6.
- Canadian Cancer Society. Diarrhea [Internet]. Canadian Cancer Society. [tsiteeritud 25. september 2022]. Available at: <https://cancer.ca/en/treatments/side-effects/diarrhea>
- Brown TJ, Gupta A. Management of Cancer Therapy-Associated Oral Mucositis. JCO Oncology Practice 2020; 16(3): 103–9.
- van Leeuwen RWF, Swart EL, Boven E, et al. Potential drug interactions in cancer therapy: a prevalence study using an advanced screening method. Ann Oncol 2011; 22(10): 2334–41.
- Scripture CD, Figg WD. Drug interactions in cancer therapy. Nat Rev Cancer 2006; 6(7): 546–58.
- Fasinu PS, Rapp GK. Herbal Interaction With Chemotherapeutic Drugs—A Focus on Clinically Significant Findings. Frontiers in Oncology [Internet]. 2019 [tsiteeritud 23. september 2022]. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.01356>
- Europa ravimiamet. Ravimiomaduste kokkuvõte, Iressa [Internet]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/iressa-epar-product-information_et.pdf
- Europa Ravimiamet. Ravimiomaduste kokkuvõte, Tarceva [Internet]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tarceva-epar-product-information_et.pdf
- Ambrosone CB, Zirpoli GR, Hutson AD, et al. Dietary Supplement Use During Chemotherapy and Survival Outcomes of Patients With Breast Cancer Enrolled in a Cooperative Group Clinical Trial (SWOG S0221). JCO 2020; 38(8): 804–14.
- Lawenda BD, Kelly KM, Ladas EJ, et al. Should supplemental antioxidant administration be avoided during chemotherapy and radiation therapy? J Natl Cancer Inst 2008; 100(11): 773–83.
- Midgley R, Kerr DJ. Capecitabine: have we got the dose right? Nat Rev Clin Oncol 2009; 6(1): 17–24.
- Chan SL, Chan AWH, Mo F, et al. Association Between Serum Folate Level and Toxicity of Capecitabine During Treatment for Colorectal Cancer. Oncologist 2018; 23(12): 1436–45.