

Subkutánná aplikácia tekutín a liečiv (možnosti využitia v geriatrickej a v paliatívnej medicíne)

MUDr. Jana Hoozová

Hospic – Liečebňa sv. Františka, Bratislava

Subkutánne podávanie tekutín možno v indikovaných prípadoch využiť na hydratáciu dospelých (najmä geriatrických) pacientov. Paliatívna medicína využíva tento spôsob aplikácie liečiv aj na kontrolu symptómov. Pri odbornej aplikácii je táto metóda bezpečná, účinná, pacientmi dobre tolerovaná, možno ju realizovať aj doma a tým predchádzať zbytočným hospitalizáciám na akútnych oddeleniach.

Kľúčové slová: subkutánná, paliatívna indikácia, hypodermoklýza, kontrola symptómov, inkompatibilita

Subcutaneous application of fluids and drugs (utilization options in geriatrics and palliative care)

Subcutaneous infusion of fluids can be used in indicated cases to hydrate an adult patient (especially the elderly). Palliative care utilized this drug administration for symptoms control. When administered professionally, this method is safe, effective, well tolerated by the patient; can be done at home, thus avoiding unnecessary acute care hospitalizations.

Key words: subcutaneous, palliative indication, hypodermoclysis, symptoms control, incompatibility

Paliat. med. liec. boles., 2018;11(1-2e):6-11

Úvod

Subkutánná (s. c.) aplikácia je v dobe modernej medicíny každodenne využívanou formou parenterálnej liečby u pacientov bez ohľadu na vek a prognózu, napríklad pri aplikácii inzulinu, nízkomolekulárnych heparínov, rastových faktorov, imunoglobulínov, interferónov, rôznych hormonálnych prípravkov. Zdokonaľujú sa aj vstupy, cez ktoré sa liečivá do subkutánneho priestoru podávajú (špeciálne kanyly, ihly, implantáty, porty). Článok sa zameriava **na subkutánnu aplikáciu tekutín (hypodermoklýza), elektrolytov a liečiv u pacientov v geriatrickej a paliatívnej medicínskej starostlivosti**, u ktorých je potrebné nahradiť perorálne a intravenózne podávanie liečby. Dôvodom je neschopnosť perorálneho (p. o.) príjmu pre rôzne príčiny (demencia, dysfágia, nauzea, vracanie, obštrukcia tráviaceho traktu, výrazná slabosť, poruchy vedomia, odmietanie p. o. liečby), nepriaznivé podmienky na vytvorenie a udržiavanie venózneho vstupu u týchto pacientov, ale aj výhody v zmysle menej invazívneho a obťažujúceho prístupu pre pacienta, pomalého a plynulého vstrebávania, efektívnej biologickej dostupnosti subkutánne aplikovaných infúzných roztokov a liečiv. Autorka pri písaní článku využíva aj osobné praktické skúsenosti.

Základné informácie

Tekutiny a liečivá podávané do subkutánneho priestoru sa dostávajú do krvného obehu vďaka kapilárnej difúzii, podľa veľkosti molekúl lymfatickou alebo krvnou cestou. Subkutánne tkanivo má nízku proteolytickú aktivitu a pH 7,38 – 7,45, hydrostatický tlak limituje množstvo a rýchlosť podávania tekutín. Nástup účinku je v porovnaní s intramuskulárnym podaním pomalší (15 – 20 min. po podaní). Rýchlosť absorpcie liečiv zo subkutánneho priestoru je pomalá, biologická dostupnosť je ovplyvnená lokalizáciou vpichu (hrúbka tukovej vrstvy, prekrvenie, teplota v mieste aplikácie). Najrýchlejšia a najmenej variabilná absorpcia je na bruchu v oblasti nad m. rectus abdominalis. Ďalšími vhodnými miestami na s. c. aplikáciu je vonkajšia strana paže v oblasti m. biceps brachii, gluteálne priestory v oblasti m. gluteus medius, vonkajšia strana stehna v oblasti m. quadriceps femoris, predná (interkostálna) a zadná (skapulárna) plocha hrudníka (obrázok 1). Farmakokinetika je porovnateľná s intramuskulárnym podaním, pri subkutánnom podávaní je výhodou pomalšie vstrebávanie a vyrovnané hladiny v krvi. Tekutiny sa zo subkutánneho priestoru vstrebávajú do venózneho riečiska kompletne (1, 2, 3, 4, 5).

Na subkutánnu aplikáciu nie sú vhodné miesta s poškodenou kožou

a podkožím – zmeny po rádioterapii, lymfedém a iné poruchy lymfodrenáže, iritácia kože, jazvy, indurácie, zápalový a stagnačný opuch, nádorom infiltrovaná koža, miesta s tenkou vrstvou podkožného tuku, záhyby kože a prominencie kostí. U pacientov s generalizovaným opuchom sa s. c. podávané lieky a roztoky vstrebávať nebudú, u chudých pacientov a u pacientov s tracheostómiou je odporúčané voliť miesto vpichu v oblastiach dolnej polovice tela. U pacientov s ascitom nie je vhodná lokalizácia vpichu na bruchu (2, 3, 6, 7).

Podľa liečebného zámeru podávame s. c. injekcie **bolusom** v objeme 0,5 – 2 ml, väčšie objemy do 50 ml kontinuálne **formou injektomatu** (lineomat, „pumpa“) a formou **infúzie** v objeme 100 – 500 ml. Pri bolusovom podávaní sú vhodné ihly dlhé 25 – 30 mm s priemerom 0,5 – 0,6 mm, pri kontinuálnom zavádzaní do podkožia kanyly so spojovacou hadičkou. Možno použiť teflónové aj kovové „motýlikové“ kanyly, maximálne 20 mm dlhé, s priemerom 18 – 24 G (najvhodnejšie sú žltá, modrá, zelená) alebo špeciálnu s. c. kanylu BD Saf-T-Intima™ (2, 3, 4, 5, 7, 8). Miesto vpichu dezinfikujeme roztokom jódovaného povidónu (pozor na alergiu na jód) a následne alkoholovým prípravkom. Ihlu alebo kanylu zavádzame pod 45-stupňovým uhlom do

vytvorenej riasy, ktorá obsahuje kožu a podkožie (nie sval), po aspirácii nesmie byť v komôrke kanyly prítomná krv. Kanylu fixujeme transparentnou náplastou, ktorá umožňuje pravidelnú kontrolu miesta vpichu a okolia. Je potrebné fixovať aj spojovaciu hadičku (prevencia vytiahnutia/deformovania/zalomenia kanyly pri manipulácii s infúznou súpravou alebo pri polohovaní pacienta). Teflónové kanyly sú menej dráždivé a nie je riziko poranenia pri neodbornej manipulácii s pacientom alebo pri náhodnom vytiahnutí (2, 3, 4). Kanyly meníme podľa zvyklostí pracoviska každých 48 hodín až 7 dní, v závislosti od funkčnosti kanyly a prípadných komplikácií (2, 6, 7). Denne kontrolujeme vpich a jeho okolie (prítomnosť a charakter opuchu, zmien na koži) pred podaním ordinovanej s. c. liečby, priebežne každé 4 hodiny počas aplikácie infúzie, alebo ak rýchlosť nie je primeraná nastaveniu, injektomat signalizuje poruchu prietoku, pacient má zvýšenú teplotu tela alebo signalizuje diskomfort, prípadne zistíme vlhké oblečenie nad oblasťou zavedenia kanyly.

Indikácie, kontraindikácie a komplikácie s. c. liečby

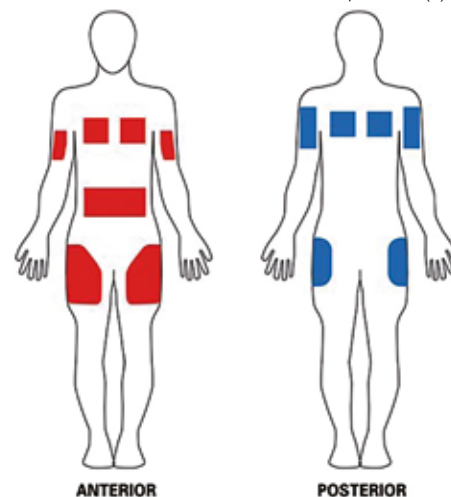
Subkutánna liečba je užitočná pre **terminálnych pacientov bez ohľadu na vek**, u ktorých nie je možný dostatočný alebo akýkoľvek p. o. príjem a kanylácia venózneho systému je problematická, nie je udržateľná alebo jej negatíva prevyšujú benefity. Ďalšou skupinou sú nie-umierajúci **geriatrickí a gerontopsychiatrickí pacienti** s akútno zhoršeným stavom hydratácie, u ktorých hypodermoklýza pomôže preklenúť obdobie nadmernej straty tekutín, sodíka a draslíka (napríklad pri hnačke, febrilitách). Subkutánnu liečbu tak možno využiť pri menej závažnej dehydratácii a iónovej dysbalancii nátría a kália na rehydratáciu a korekciu ionogramu. Dobre využiteľná je aj pri chronickej parenterálnej podpore hydratácie pacientov, ktorí dlhodobo nedokážu vypiť dostatočné množstvo tekutín. V paliatívnej indikácii môžeme okrem tekutín v primeranom množstve subkutánne podávať aj väčšinu liečiv, ktoré sú potrebné na kontrolu symptómov. V terminálnych fázach ochorení, keď pacienti

nie sú schopní dostatočného alebo žiadneho perorálneho príjmu a žilový systém je väčšinou fragilný alebo inak poškodený, máme tak možnosť pohodlne liečiť pacienta bez opakovaných bolestivých vpichov pri „hľadaní žily“ v snahe získať a udržať žilový prístup. Pacientov (aj dezorientovaných) s. c. kanyla irituje menej, redukuje sa tak rozvoj agitovaných stavov súvisiacich so samotnou kanylou. Jej zavedenie je menej bolestivé a technicky nenáročnejšie, pohyb pacienta nemusí byť nutne obmedzený, pacienti s. c. kanylu lepšie tolerujú (3, 4, 6, 9). U starších pacientov s nedostatočnou funkciou obličiek alebo srdca je navyše výhodou, že tekutiny sa z podkožia vstrebávajú pomaly a pri primerane zvolenom množstve a rýchlosti infúzie nie je riziko preťaženia systémového obehu (4, 6, 10).

Hypodermoklýzu najčastejšie využívajú geriatry a lekári, ktorí poskytujú paliatívnu liečbu. Napriek tomu, že táto metóda podávania tekutín a liekov je účinná, neinvazívna a lacná, na tzv. akútnych oddeleniach prakticky všetkých medicínskych odborov sa stále aj pri „banálnej“ rehydratácii preferuje u starých a umierajúcich pacientov kanylácia periférnej alebo centrálnej žily (4, 9) niekedy súbežne s fyzickou fixáciou nepokojného pacienta, ktorý sa pre diskomfort snaží odstrániť si venóznym vstup. Zvyšuje sa tak riziko rozvoja ďalších komplikácií súvisiacich s odstránením i. v. vstupu a umelou imobilizáciou pacienta. Navyše, takto „pacifikovaný“ pacient stráca dôstojnosť a autonómiu.

Dĺžka subkutánnej liečby závisí od celkového stavu pacienta, klinickej odozvy a prognózy. Ak bola hypodermoklýza indikovaná ako premostenie v čase prechodného zhoršenia u pacienta s dobrou prognózou, k ukončeniu pristupujeme po obnove dostatočného p. o. príjmu (prechodne je vhodná paralelná hydratácia). V hospicovej starostlivosti (ústavnej aj mobilnej) je s. c. aplikácia liekov metódou voľby u väčšiny pacientov v období aktívneho zomierania, najčastejšie ako analgetická alebo paliatívna sedatívna liečba. Rovnako sa môže využiť v čase prechodného zhoršenia stavu pri tzv. odstrániteľnej príčine aj u pacienta s expektanciou dožitia týždne a mesiac (11). Do hospicu sme prijali 61-ročnú

Obrázok 1. Vhodné miesta na s. c. aplikáciu (1)



onkologickú pacientku po mozgovocievnej príhode v kritickom stave pre kruté bolesti, vracanie, nechutenstvo, nepokojnú, bez verbálneho kontaktu pre vyčerpanosť, s opuchmi pri nadmernej i. v. hydratácii a katabolizme, 2 týždne neprijímajúcu perorálne. Indikovali sme subkutánnu kontinuálnu liečbu symptómov injektomatom s bolusovou dávkou v úvode a hypodermoklýzu s cieľom bazálnej hydratácie. Po týždni liečby bola pacientka bez opuchov, schopná adekvátneho kontaktu, symptómy boli dobre kontrolované, perorálny príjem sa postupne obnovoval natoľko, že bolo možné na prechodný čas ukončiť subkutánnu liečbu, kým sa stav pacientky neskomplikoval recidívou mozgovocievnej príhody.

Kontraindikáciou samotnej s. c. aplikácie sú závažná trombocytopenia a koagulopatia, prejavy krvácania a výrazná kachexia. Subkutánnu liečbu nie je indikovaná v urgentných a akútnych stavoch u pacientov s dobrou prognózou ani pri ťažkej dehydratácii a iónovej dysbalancii u starších, doteraz zdravých seniorov, u ktorých je žilový prístup aplikácnou cestou voľby (2, 3, 6). Subkutánnym prístupom nemožno podávať výživovú liečbu (4).

Vo všeobecnosti má s. c. kanylácia menej komplikácií ako venózna. Pri nedodržaní hĺbky aplikácie (prienik do svaly) je nástup účinku rýchlejší, hladina v sére osciluje a aplikácia je bolestivá. Náhodnú kanyláciu žily vylúčime úvodnou aspiráciou. Bolesť môže byť prítomná aj pri rýchlom podaní väčšieho objemu tekutín následkom útlaku mäkkých tkanív.

Oproti venóznym kanylám nie je riziko bakteriémie a sepsy. Infekcia v mieste zavedenia s. c. kanyly vzniká výnimočne, najmä pri nesprávnej ošetrovateľskej starostlivosti. Prejavy sú rôzne, od lokálnej nezávažnej iritácie kože až po infekciu (flegmóna, absces, nekróza). Pri dennej kontrole miesta vpichu však nehrozí závažnejšia infekcia (2, 3, 5). Kanylu je potrebné z tohto miesta odstrániť a postihnuté miesto ošetriť podľa nálezu (dezinfekcia vpichu, aplikácia lokálnych prípravkov s protizápalovým účinkom, napríklad Tannin alkohol 3 %, Dermazin crm., octanový obklad, antibiotiká pri závažných lokálnych a celkových prejavoch infekcie). Mierny nebolestivý opuch v mieste aplikácie je prirodzený a prijateľný, pri výraznejšom opuchu (alebo nižšej teplote kože v porovnaní s iným miestom tela) je vhodné spomaliť rýchlosť infúzie. Pri aplikácii do brušnej steny môžeme pozorovať perigenitálny opuch, pomôcť môže spomalenie rýchlosti infúzie alebo rotácia kanyly na iné miesto, prípadne podanie diuretík. Iritácia kože v okolí vpichu nemusí byť len prejavom infekcie. Môže byť spôsobená samotným aplikovaným liečivom, ktoré je dráždivé alebo alergizujúce, alebo je podané v nesprávnej koncentrácii. Príčinou môže byť aj nesprávna kombinácia liečiv, ktoré sú chemicky inkompatibilné. Výnimočne vznikne hematóm alebo krvácanie priamo z vpichu ako závažnejšia komplikácia s. c. liečby. Kanylu je potrebné odstrániť, sledovať prípadné pokračovanie krvácania a postihnuté miesto adekvátne ošetriť podľa závažnosti nálezu, pri podozrení na poruchu hemostázy zvážiť ďalší postup (3, 4, 6, 10).

Subkutánne podávané roztoky

Pre hypodermoklýzu sú prijateľné **0,9 % aj 0,45 % roztok NaCl, Ringerov aj 5 % roztok glukózy**. Podávame ich klasickou infúznou súpravou, pri tejto aplikácii sa využíva gravitácia. Rýchlosť podávania infúzie je 50 – 150 ml/hod., maximálne 1 500 ml za 24 hodín, napríklad 500 ml roztoku stečie za 8 hodín pri rýchlosti 20 kvapiek za minútu. Väčšie množstvo tekutín (najviac však 3 000 ml s. c. za deň) treba podávať cez 2 prístupy. Oddelený dvojkanylový prístup je potrebné použiť aj pri podávaní viac ako

3 liečiv, alebo ak sú liečivá inkompatibilné. Dvojkanylový prístup využívame zriedkavo, pretože zvyšuje diskomfort pacienta. Podľa zvyklostí pracoviska a komfortu pre pacienta sa používajú rôzne hydratačné režimy, napríklad podanie 500 ml tekutín v priebehu 2 hodín (následne sa tekutina z podkožia vstreba) alebo podávanie počas noci, aby cez deň infúzia pacienta neobmedzovala (2, 3, 6, 10). Na našom pracovisku využívame tento spôsob u dezorientovaných pacientov, ktorí cez deň neúčelne manipulujú s predmetmi v dosahu vrátane infúznej súpravy. Krehkým pacientom v domácej starostlivosti a s obmedzenou schopnosťou prirodzenej hydratacie sme aj viac mesiacov prostredníctvom našej geriatrickej ambulancie v spolupráci s ADOS podávali s. c. infúzie v objeme 500 – 1 000 ml počas 2 – 3 dní. Predišli sme tak dehydratácii a následnej hospitalizácii so všetkými jej negatívami u týchto rizikových seniorov.

Kontrola symptómov

Subkutánne podávané liečivá kontrolujú všetky **najčastejšie riešené symptómy** v paliatívnej fáze ochorenia – bolesť, dýchavicu, nauzeu, úzkosť, delírium, vracanie, intrakraniálnu hypertenziu, nadmernú bronchiálnu alebo gastrointestinálnu sekréciu. V tejto indikácii sú samostatne alebo v kombinácii používané najmä morfín, haloperidol, levomepromazín, metoklopramid, midazolam, butylskopolamín, furosemid a dexametazón, niektoré z nich off-label (7, 12). Subkutánne možno podávať aj KCl (max. koncentrácia 20 – 40 mmol/l), omeprazol a H₂-blokátory (famotidín, ranital), niektoré antibiotiká (ampicilín, cefepim, cefotaxim, ceftazidim, ceftriaxon), bisfosfonáty (kyselina zolendrónová), setróny (granisetón), oktreetid (2, 3, 6). Podrobnejšie sa v článku spomínajú liečivá reálne dostupné a používané v našich podmienkach.

Po iniciovaní liečby dávku titrujeme podľa efektu a prípadných negatívnych účinkov. Udržanie efektívnej hladiny liečiv umožní kontinuálna aplikácia (kontinuálna subkutánna infúzia, CSCI) pomocou lineomatu (lineárny dávkovač, „pumpička“) s prípadným bolusovým podaním podľa potreby („boost“

funkcia na prístroji alebo jednoduché s. c. podanie striekačkou) (6, 13, 14). Lieky možno v striekačke (najčastejšie 20 ml) kombinovať podľa osvedčenej **chemickej kompatibility a stability** miešaného roztoku. Chemická kompatibilita znamená, že liečivo nevytvára s riediacim roztokom a s ostatnými liečivami v striekačke inú chemikáliu, ktorá by znižovala alebo ničila jej terapeutický efekt, alebo by bola pre pacienta toxická. Známe kombinácie garantujú bezpečnosť a účinnosť liekov v kombinácii, je však pravidlom skontrolovať každý roztok v striekačke aj pri jeho príprave (vizuálna alebo fyzická kompatibilita znamená, že roztok je číry, bezfarebný a nezráža sa). Vhodným roztokom na riedenie/zmiešanie je pri väčšine preparátov fyziologický roztok, výnimkou je cyklizín, ktorý treba riediť s injekčnou vodou (7, 12). Dôležité je najmä pH kombinovaných liečiv. Niektoré sa zrážajú pri vyššej koncentrácii, napríklad haloperidol, niektoré vyžadujú vhodnú teplotu. Pri s. c. podaní sú diazepam, ketamín, levomepromazín a u nás nedostupný cyklizín výrazne iritujúce (7, 14, 17). Preto sa tieto lieky neindikujú na s. c. podanie. Na lineomate nastavujeme rýchlosť aplikácie v ml/hod., na tzv. Graseby pumpách v mm za hodinu alebo v mm za 24 hodín (ide o dĺžku v milimetroch, ktorou sa posúva piest striekačky za hodinu alebo za 24 hodín bez ohľadu na to, či je striekačka s objemom 10 ml alebo 20 ml).

Údaje o kompatibilite možno vyhľadať v pravidelne aktualizovaných odborných publikáciách (napríklad The Syringe driver continuous subcutaneous infusions in palliative care a The syringe driver database on the palliative care website (www.palliativedrugs.com), dostupné sú aj rôzne tabuľky na rýchly prehľad, prispôbosené lokálnej dostupnosti jednotlivých preparátov (obrázok 2). Zároveň platí štandardná obozretnosť s ohľadom na vedľajšie a nežiaduce účinky liekov u konkrétneho pacienta, ako aj interakcie s ostatnou podávanou liečbou. Na tomto mieste je zároveň vhodné pripomenúť, že v paliatívnej medicíne využívame aj vedľajší efekt liekov, ako napríklad anticholinergický efekt butylskopamínu alebo antiemetický efekt haloperidolu.

Medikácia pri kontrolovaní symptómov subkutánne v paliatívnej indikácii

Butylskopolamín – Buscopan:

rýchly účinok do 30 minút, jednotlivá dávka 20 mg bolusom, maximálna 120 mg na deň (formou CSCI), nemá centrálné účinky (sedácia, paradoxná agitácia), využíva sa primárny spazmolytický efekt, ale aj vedľajší antisekretčný efekt pri terminálnom zahlienení dýchacích ciest, pri hromadení stagnačných tekutín pri paréze a obštrukcii tráviaceho traktu, pri nadmernom paraneoplastickom potení. Dávku treba prispôbiť stavu renálnych funkcií, u starších pacientov s kardiálnym zlyhávaním je vyššie riziko tachykardie, obozretnosť je potrebná pri hyperplázii prostaty, myasténii, glaukóme a hypertyreóze. Zväžiť treba aj jeho podanie pri horúčke, keďže blokuje potenie, treba myslieť na možný vznik retencie moču a neprijemný pocit sucha v ústach, dôsledne dbať na zvlhčovanie slizníc ústnej dutiny (15, 16, 17, 18, 19).

Dexametazón (off-label): glukokortikoid s protizápalovým, antiedémovým a antipyretickým efektom. Podľa indikácie dávka s. c. 2 – 16 mg na 24 hod., indikovaný pri refraktérnej neuropatickej a kostnej bolesti, kompresii miechy, intrakraniálnej hypertenzii a edéme mozgu, obštrukcii čreva a dýchacích ciest nádorom, bolestiach spojených s napätím kapsuly pečene, napríklad pri metastázach, aj ako antiemetikum. Keďže nemá mineralokortikoidný účinok, pri dlhodobom podávaní je potrebné myslieť na substitúciu hydrokortizónom pri adrenokortikálnej insuficiencii. Subkutánne možno dexametazón použiť na zmiernenie prejavov pri lokálnej iritácii iným s. c. podaným liekom. Potrebná je obozretnosť u pacientov s cukrovkou a s psychickými problémami, zhoršuje svalovú atrofiiu a zvyšuje riziko gastroduodenálnych vredov. Subkutánne ho možno podať bolusovo, kombinácie sa neodporúčajú pre riziko inkompatibility, keďže je alkalický (17, 18, 19).

Furosemid (off-label): sulfónamidové kľúčkové diuretikum s účinkom aj pri zníženej funkcii obličiek; znižuje plniaci tlak ľavej komory, pôsobí hypotenzívne. Hlavnou indikáciou je terminálne kongestívne srdcové zlyhávanie, inak ne-

Obrázok 2. Príklad schémy kompatibility kombinovaných liekov pri s. c. podávaní (20)

| Compatibility of drugs for use in syringe drivers over 24 hours of subcutaneous infusions | clonazepam | cyclizine | dexamethasone | fentanyl | glycopyrrolate | haloperidol | hyoscine butyl bromide (Buscopan TM) | hyoscine hydrobromide | ketamine | methohexamine/levomepromazine (Nespan TM) | methadone | metoclopramide | midazolam | morphine sulphate (normal strength) | morphine sulphate (high strength) | octreotide | ondansetron | oxycodone | phenobarbitone | |
|---|------------|-----------|---------------|----------|----------------|-------------|--|-----------------------|----------|---|-----------|----------------|-----------|-------------------------------------|-----------------------------------|------------|-------------|-----------|----------------|---|
| clonazepam | - | SI | Y | ? | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | ? | Y | ? |
| cyclizine | SI | - | SI | Y | Y | SI | Y | Y | ? | Y | ? | Y | SI | Y | Y | Y | SI | Y | Y | ? |
| dexamethasone | Y | SI | - | ? | ? | SI | Y | Y | Y | SI | Y | Y | SI | Y | Y | Y | SI | Y | Y | ? |
| fentanyl | ? | SI | ? | - | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | ? | ? | ? | Y | Y | ? | ? |
| glycopyrrolate | Y | Y | ? | Y | - | Y | ? | NA | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | ? | Y | Y | Y | N |
| haloperidol | Y | Y | SI | Y | Y | - | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | SI | Y | Y | Y | ? |
| hyoscine butyl bromide (Buscopan TM) | Y | SI | Y | Y | ? | Y | - | NA | Y | Y | ? | Y | Y | Y | Y | ? | Y | Y | Y | ? |
| hyoscine hydrobromide | Y | Y | Y | Y | NA | Y | NA | - | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | ? |
| ketamine | Y | ? | Y | Y | Y | Y | Y | Y | - | Y | ? | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | ? |
| methohexamine/levomepromazine (Nespan TM) | Y | Y | SI | Y | Y | Y | Y | Y | Y | - | Y | Y | Y | Y | Y | Y | SI | Y | Y | ? |
| methadone | Y | ? | Y | ? | Y | Y | ? | Y | ? | Y | - | Y | Y | ? | ? | ? | ? | ? | ? | N |
| metoclopramide | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | - | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | ? |
| midazolam | Y | SI | SI | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | - | Y | Y | Y | Y | Y | Y | ? |
| morphine sulphate (normal strength) | Y | Y | Y | ? | Y | Y | Y | Y | Y | Y | ? | Y | Y | - | NA | Y | Y | Y | NA | ? |
| morphine sulphate (high strength) | Y | Y | Y | ? | ? | SI | ? | Y | Y | Y | ? | Y | Y | NA | - | ? | Y | NA | Y | ? |
| octreotide | Y | SI | SI | Y | Y | Y | Y | Y | Y | SI | ? | Y | Y | Y | ? | - | Y | Y | Y | ? |
| ondansetron | ? | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | ? | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | Y | ? |
| oxycodone | Y | SI | Y | ? | Y | Y | Y | Y | Y | Y | ? | Y | Y | NA | NA | Y | Y | Y | Y | ? |
| phenobarbitone | ? | ? | ? | Y | N | ? | ? | ? | ? | ? | N | ? | ? | ? | ? | Y | ? | ? | ? | - |

Diluent: water is recommended for all infusions except ketamine, octreotide, ondansetron and levomepromazine where sodium chloride 0.9% should be used although in combinations consider water.

| KEY: | Combinations that have been used |
|--|---|
| Y = compatible | morphine+clonazepam+cyclizine (morphine sulphate and tartrate) |
| N = incompatible | morphine+clonazepam+dexamethasone (morphine sulphate and tartrate) |
| SI = sometimes incompatible (usually at higher concentrations) | morphine+clonazepam+haloperidol (morphine sulphate and tartrate) |
| NA = not usually used together | morphine+clonazepam+ketamine (morphine sulphate and tartrate) |
| ? = unknown | morphine+clonazepam+metoclopramide (morphine sulphate Y, tartrate SI) |
| | morphine+cyclizine+dexamethasone (morphine sulphate and tartrate) |
| | morphine+cyclizine+haloperidol (morphine sulphate and tartrate) |
| | morphine+cyclizine+hyoscine butyl bromide (morphine sulphate, tartrate SI) |
| | morphine+cyclizine+metoclopramide (morphine sulphate and tartrate) |
| | morphine+cyclizine+midazolam (morphine sulphate and tartrate) |
| | morphine+dexamethasone+haloperidol (morphine sulphate and tartrate) |
| | morphine+dexamethasone+hyoscine hydrobromide (morphine sulphate and tartrate) |
| | morphine+dexamethasone+metoclopramide (morphine sulphate and tartrate) |
| | morphine+dexamethasone+midazolam (morphine sulphate SI, tartrate SI) |
| | morphine+dexamethasone+haloperidol (morphine sulphate and tartrate) |

Info from: 1) The Palliative Care Handbook 4th Edition 2009 – 24 hour syringe driver compatibility for subcutaneous administration table. 2) Palliative Medicine Handbook on line at <http://book.pallcare.info/index.php> 3) Compatibility of syringe driver admixtures for continuous subcutaneous infusions, Department of Pharmacy, Auckland District Health Board 2002 4) Palliative Care Formulary on line at www.palliativedrug.co.uk 5) Gardiner P R. Compatibility of an injectable oxycodone formulation with typical diluents, syringes, tubings, infusion bags and drugs for potential co-administration. Hospital Pharmacist 2003; 10: 354-61

riešiteľná artériová hypertenzia, zahlienenie v dýchacích cestách, prípadne maligný ascites s portálnou hypertenziou a udržiavanie diurézy pri obličkovom zlyhávaní, pokiaľ je furosemid účinný. Pri s. c. podaní sa účinok dostaví do 30 minút, trvá 4 hodiny. Obozretnosť je nutná pri cukrovke, hepatálnom a obličkovom zlyhávaní a dysbalancii elektrolytov, keďže okrem vody spôsobuje zvýšené vylučovanie sodíka, chloridov, draslíka, vápnika a horčíka. Môže spôsobovať iritáciu a štípanie v mieste aplikácie. Dávka 20 – 140 mg na deň, preferuje sa kontinuálne podávanie pred bolusovým, radšej samostatne, referovaná inkompatibilita pri zmiešaní s midazolamom a metoklopramidom (17, 18, 19).

Granisetron (off-label): 5HT₃ antagonist serotonínu, antiemetikum; v paliatívnej indikácii a s. c. možno skúsiť podať, ak pacient nereaguje na ostatné antiemetiká, pri refraktérnom prurite (navodenom opioidmi) alebo hnačkách (karcinoid). Dávka bolusom od 1 mg 2-krát denne až do 3 mg 3-krát denne alebo CSCI v max. dávke 9 mg na deň. Nevýhodou je vysoká cena, môže znižovať účinok paracetamolu, metoklopramidu a tramadolu, predlžovať QT-interval (pozor na súčasné podávanie antiarytmík, haloperidolu), v kombinácii s tramadolom, SSRI alebo mirtazapínom

zvyšuje riziko rozvoja serotonínového syndrómu (17, 18, 19).

Haloperidol (off-label): incizívne neuroleptikum, centrálny a periférny antagonist dopamínových receptorov s anticholinergickým efektom, viaže sa aj na opioidové receptory. V paliatívnej indikácii sa používa ako antiemetikum, pri refraktérnej štikútavke, zmätenosti, agitácii a terminálnom delíriu rôznej etiológie, aj ako prevencia nauzey a vracania v úvode liečby opioidmi. Pri prechode z p. o. na s. c. aplikáciu platí pomer dávky 3 : 2 (perorálne : subkutánne). Iniciálna dávka je 0,5 – 1,5 mg, denná menej ako 5 mg väčšinou nemá sedatívny účinok, maximálna denná dávka je 5 mg ako antiemetikum, pri psychotických prejavoch a terminálnej agitácii či delíriu 25 mg. Dlhý polčas umožňuje s. c. podanie bolusom, u terminálnych pacientov je vhodnejšia CSCI. U seniorov potrebná obozretnosť pre extrapyramídové príznaky, riziko predĺženia QT-intervalu a vzniku torsade de pointes, pacienti trpiaci demenciou majú vyššie riziko náhlejšej smrti. Haloperidol riedený vo fyziologickom roztoku je v niektorých prípadoch kompatibilný v závislosti od koncentrácie, keď precipituje nad 1 mg/ml (riedenie 5 % glukózou alebo vodou pre injekcie je možné). Najčastejšie sa kombinuje s morfínom a/alebo s midazolamom (17, 18, 19).

LevomEPROMAZÍN – Tisercín (off-label): sedatívne neuroleptikum, analóg chlórpromazínu s výraznejším inhibičným účinkom na psychomotoriku; tlmí senzorické stimuly, znižuje motorickú aktivitu, pôsobí silne sedatívne; vďaka antagonistickému účinku na ďalšie neurotransmitterové systémy má aj účinok antiemetický, antihistamínový, antiadrenergický a anticholinergický. Obozretnosť je potrebná u diabetikov (hyperglykémia), pacientov s epilepsiou a s Parkinsonovou chorobou, má výrazný hypotenzívny (pozor pri kombinácii s morfinom) a extrapyramídový potenciál, hrozí predĺženie QT-intervalu. U ľudí nad 50 rokov je potrebné jeho podanie zväžiť s ohľadom na prínos. Pre dlhý polčas (15 – 30 hodín) môže byť nastavenie na CSCI problematické, navyše s. c. dávka je dvojnásobne účinná, preto by mala byť o polovicu nižšia ako p. o. dávka. Vhodnejší je s. c. bolus na noc s ohľadom na výraznejšiu sedáciu alebo ako CSCI pri inak nezvládnuteľnom terminálnom delíriu. Je voľbou ako antiemetikum pri obličkovom zlyhávaní. Titrácia dávky od 12,5 – 25 mg s denným maximom 25 mg ako antiemetikum, 200 mg v indikácii terminálneho delíria. Je inkompatibilný s alkalickými roztokmi, prípadné sfarbenie roztoku pri riedení do fialova je nežiaduce (fotooxidácia) (17, 18, 19).

MetokloPRAMID – Degan, Cerucal (off-label): prokinetikum a antiemetikum s centrálnymi účinkami; môže vyvolať nepokoj, extrapyramídové prejavy alebo ospalosť, dlhodobá liečba môže spôsobiť najmä u starších osôb potenciálne ireverzibilnú tardívnu dyskinézu, preto by sa malo užívanie ukončiť po 5 dňoch, denná dávka by nemala prekročiť 30 mg a odstupy medzi jednotlivými dávkami (10 mg) by mali byť minimálne 6 hodín. Pri hepatálnom zlyhávaní je potrebné redukovat dávku na polovicu, denná dávka 30 mg je bezpečná aj pri pokročilom obličkovom zlyhávaní. Ďalšími paliatívnymi indikáciami sú dyspepsia, pálenie záhy, štikútavka, gastroparéza (17, 18, 19).

MidazolAM (off-label): krátko pôsobiaci benzodiazepín, anxiolytikum, hypnotikum a sedatívum. Po s. c. aplikácii sa dobre absorbuje (je lipofilný). Indikáciou na samostatné podávanie alebo v kombinácii s haloperidolom a/

alebo morfinom je terminálna liečba bolesti a/alebo paliatívna sedácia pre dyspnoe, epilepsiu, štikútavku, svrbenie, nezvratné krvácanie, myoklonus, anxiózu a agitáciu. Obozretnosť je potrebná pri obličkovom, hepatálnom alebo kardiálnom zlyhávaní, pri chronickej respiračnej insuficiencii a myasténii. Dlhodobá liečba vyvoláva fyzickú závislosť, preto pri náhlom ukončení hrozia príznaky z odňatia. Iničiálna s. c. dávka je 2,5 – 5 mg bolusom, 10 mg formou CSCI s maximom 60 mg na deň (17, 18, 19).

Morfín (Morphin Biotika 1 %): analgetikum, anodynum, silný opioid, po s. c. podaní sa dobre vstrebáva, vrchol účinku je po 50 – 90 minútach, biologický polčas sú 2 hodiny, trvanie účinku 4 až 5 hodín. Vplyvom na centrálnu nervovú sústavu (CNS) tlmí bolesť, môže navodiť psychomotorický útlm, relaxáciu a eufóriu, znižuje dychový objem, frekvenciu a citlivosť dýchacieho centra na CO₂. Používa sa na kontrolu bolesti a dýchavice. Metabolizuje sa prevažne v pečeni, riziko kumulácie aktívnych metabolitov je najmä pri obličkovom poškodení, keď treba zohľadniť dávkovanie, sledovať prípadné prejavy toxicity alebo voliť vhodnejší fentanyl v náplastovej forme. Fentanyl alebo sufentanyl v parenterálnej forme nie je pre paliatívnu medicínu k dispozícii. Obozretnosť je tiež potrebná pri poruchách pasáže, akútnej respiračnej insuficiencii, poraneniach hlavy a iných stavoch intrakraniálnej hypertenzie. Dávkovanie pri s. c. podaní závisí od doterajšej anamnézy užívania opioidov, pri prvom podaní je bezpečná dávka 2 – 3 mg bolusom a 10 mg na 24 hodín formou CSCI, potrebnú dávku titrujeme podľa efektu, dôsledne sledujeme rozvoj prípadných všeobecne známych komplikácií. Morfín je kompatibilný s najčastejšie využívanými liečivami v kombinácii – s haloperidolom, midazolamom a butylskopolaminom. Pri terminálnych stavoch možno kombinovať buprenorfín a fentanyl v náplastovej forme s morfinom podávaným CSCI (17, 18, 19).

Oktreotid – Sandostatín: syntetický derivát somatostatínu; v paliatívnej indikácii sa využíva najmä jeho antisekrečný efekt a zníženie motility (ascites, nadmerná sekrécia v bronchoch, secerujúce fistuly, hlienotvorné nádory,

stagnačná sekrécia a vracanie pri paréze alebo obštrukcii tráviaceho traktu, vysoký výdaj tekutín pri ileostómii, hnačka asociovaná s malignitou, chemoterapiou alebo rádioterapiou) v dávke 200 – 500 mg formou CSCI dostatočne rozriedené. Bolusové podanie je bolestivé, redukuje sa zohriatím na telesnú teplotu. Nevýhodou je relatívne vysoká cena, obozretnosť je potrebná pri cukrovke a obštipácii, pri dlhodobej liečbe je riziko rozvoja hepatopatie, hypotyreózy a tvorby cholelitov (17, 18, 19).

Inhibítory protónovej pumpy – omeprazol: s. c. ako off-label v paliatívnej indikácii pri bolestivej refluxovej ezofagitíde (19); publikovaná bola skúsenosť s podaním pomalej s. c. infúzie omeprazolu 40 mg v 100 ml fyziologického roztoku pacientom s retrosternálnou bolesťou, bez komplikácií a s dobrým efektom. Zatiaľ nie sú jednoznačné odporúčania na s. c. podávanie inhibítorov protónovej pumpy (21, 22).

Ranitál (off-label): antagonist H₂ receptorov; inhibuje bazálnu a stimulovanú sekréciiu žalúdočnej kyseliny a pepsínu, redukuje množstvo žalúdočných štiav, v paliatívnej indikácii sa využíva pri dyspepsii, symptomatickej gastroezofágovej chorobe a črevnej obštrukcii. Obozretnosť je potrebná pri obličkovom poškodení, denná dávka je 100 mg formou CSCI, maximálna 200 mg (pri poškodení obličiek 100 mg), pre nedostatočné informácie o kompatibilitate radšej podávať samostatne. Môže vyvolať nauzeu a obštipáciu (17, 18, 19).

Záver

Subkutánna aplikácia tekutín, elektrolytov a liečiv je ideálnym spôsobom podávania liečby pre pacientov, u ktorých je perorálny príjem z rôznych dôvodov obmedzený alebo nemožný, venózný prístup sa nedá zabezpečiť a udržať a zdravotný stav pacienta po komplexnom zhodnotení všetkých faktorov nevyžaduje invazívne postupy. Táto metóda parenterálnej liečby je bezpečná, jednoducho realizovateľná, pre pacienta pohodlná, má málo a menej závažných komplikácií ako venózný prístup (nehrozia najčastejšie obávané komplikácie, ako sú flebitída, infekcie, trombóza, agitovanosť pacienta pre diskomfort), umožňuje

väčší výber vhodného miesta na zavedenie kanyly, prerušenie a opätovné spustenie infúzie vyžaduje menej odborných úkonov. Ďalšou výhodou je nízka ekonomická náročnosť. Možno ju realizovať aj v domácich podmienkach, rutinne sa využíva u pacientov v starostlivosti mobilných a kamenných hospicov a bola by ideálnym spôsobom podpory hydratácie aj pre klientov v dlhodobej starostlivosti sociálnych zariadení, ktorí z rôznych dôvodov nie sú schopní prijímať tekutiny orálne v dostatočnom množstve. U pacientov, ktorých perorálny príjem tekutín nahradíme hypodermoklýzou, nesmieme zabúdať na komplexnú starostlivosť a dbať na hygienu a pravidelné zvlhčovanie sliznic ústnej dutiny. Dôležitou súčasťou subkutánnej aplikácie liečiv je dôsledne vedená zdravotná dokumentácia.

Literatúra

- Bruno VG. Hypodermoclysis: a literature review to assist in clinical practice. 2015 Jan–Mar;13(1):122-8. doi: 10.1590/S1679-45082015RW2572. Epub 2015 Mar 24.
- Mašková E, Kubová K. Subkutánna aplikácia liečiv – prehľad a výhody podání. Remedica. 2014. Available from: <http://www.remedica.cz/Archiv-rocniku/Rocnik-2014/6-2014/e-1AD-1MK_magissue.aspx>.
- Kala M. Komplikace podkožního podávání infúzí v paliativní péči a možnosti jejich řešení. Interní Med. 2013;15(1):36-37.
- Sasson M, Shvartzman P. Hypodermoclysis: an alternative infusion technique. Am Fam Physician. 2001 Nov 1;64(9):1575-8.
- Barua P, Bhownick BK. Hypodermoclysis – a victim of historical prejudice. Age Ageing. 2005 May;34(3):215-7.
- Sláma O. Podkožní aplikace léků a tekutin v paliativní medicíně. Paliat.med. liec. boles. 2008;1(2):64-66.
- Available from: <http://www.emrpcc.org.au/wp-content/uploads/2012/10/Syringe-Driver-Drug-Compatibilities-May-2016.pdf>.
- Available from: <https://www.caresearch.com.au/caresearch/Portals/0/Documents/WhatisPalliativeCare/NationalProgram/PCForPeopleAtHome/CSAH-Medication-Booklet-2016.pdf>.
- Rochon PA, Gill SS, Litner J, et al. A systematic review of the evidence for hypodermoclysis to treat dehydration in older people. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 1997 May;52(3):M169-76.
- Caccialanza R, Constans T, Cotogni P, et al. Subcutaneous Infusion of Fluids for Hydration or Nutrition: A Review. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2016 Nov 2. pii: 0148607116676593. [Epub ahead of print].
- Ferris FD, von Gunten ChF, Emanuel LL. Ensuring competency in end-of-life care: controlling symptoms. BMC Palliat Care. 2002;1:5. Published online 2002 Jul 30. doi: 10.1186/1472-684X-1-5.
- Available from: <http://www.nhs.uk/nhs.uk/Service/PalliativeCare/Documents/Guidelines%20for%20the%20use%20of%20Subcutaneous%20Medications%20in%20Palliative%20Care.pdf>.
- Available from: <https://www.caresearch.com.au/caresearch/Portals/0/Documents/WhatisPalliativeCare/NationalProgram/PCForPeopleAtHome/CSAH-Medication-Booklet-2016.pdf>.
- Dickman A, Bickerstaff M, Jackson R, et al. Identification of drug combinations administered by continuous subcutaneous infusion that require analysis for compatibility and stability. BMC Palliat Care. 2017 Mar 23;16(1):22. doi: 10.1186/s12904-017-0195-y.
- van Esch HJ, van Zuylen L, Oomen-de Hoop E, et al. Scopolaminebutyl given prophylactically for death rattle: study protocol of a randomized double-blind placebo-controlled trial in a frail patient population (the SILENCE study). BMC Palliative Care. 2018;17:105. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12904-018-0359-4>.
- Mercadante S, Marinangeli F, Masedu F, et al. Hyoscine Butylbromide for the Management of Death Rattle: Sooner Rather Than Later. J Pain Symptom Manage. 2018 Dec;56(6):902-907. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.08.018. Epub 2018 Aug 31.
- Dickman A, Schneider J. The syringe driver. Continuous subcutaneous infusions in palliative care. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2016.
- Available from: <https://www.adc.sk/>.
- Twycross R, Wilcock A, Howard P. Palliative Care Formulary. 6th ed. London: Pharmaceutical Press/palliativedrugs.com Ltd.; 2018.
- Available from: <http://mobcdhb.palliativecare.org.nz/4162_1.htm>.
- Agar M, Webster R, Lacey J, et al. The use of subcutaneous omeprazole in the treatment of dyspepsia in palliative care patients. J Pain Symptom Manage. 2004 Dec;28(6):529-31.
- Subcutaneous Administration of Proton Pump Inhibitors in Palliative Care Patients: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. 2009. Available from: <https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/L0082%20Subcutaneous%20Administration%20of%20Proton%20Pump%20Inhibitors%20in%20Palliative%20Care%20Patients%20final.pdf>.

MUDr. Jana Hoozová

Hospic – Liečebňa sv. Františka
Krásna 22, 821 05 Bratislava