

Možnosti intervence a léčby vybraných gastrointestinálních obtíží provázejících onkologická onemocnění

Kateřina Šašková

Onkologická klinika, FN Motol v Praze

Mezi nejčastější gastrointestinální obtíže u onkologických pacientů patří nevolnost, zvracení, průjem a zácpa. Nevlností a zvracením je nutno předcházet již před podáním terapie a vhodná antiemetika vybíráme dle emetogenního potenciálu podávaného léčebného režimu. Svízel v léčbě průjmu je v jeho široké etiologii a někdy je jeho původ multifaktoriální. Proto je důležité se u diferenciální diagnostiky důkladně zaměřit na prodělané operační výkony, podávanou léčbu a režim a dietu pacienta. Obstipace je u onkologického pacienta velmi často způsobena především podávanou medikací, kterou lze jen obtížně nahradit, a proto se laxativa stávají běžnou součástí pacientovy pravidelné farmakoterapie.

Klíčová slova: gastrointestinální obtíže, nauzea, průjem, zácpa, zvracení.

Therapeutic possibilities of selected gastrointestinal complications in oncology patients

Nausea, vomitus, diarrhea and constipation rank among the most frequent gastrointestinal complications in oncology patients. It is necessary to prevent nausea and vomitus before the therapy administration. Convenient antiemetics are chosen depending on emetogenic potential of ongoing therapeutic regimen. Main trouble in diarrhea treatment is its various etiology, even sometimes the etiology is multifactorial. Therefore it is very important to make a good differential diagnosis and to focus on patient's anamnesis: past surgeries, ongoing therapy and patient's regimen and diet. Constipation in oncology patient is very commonly caused by his medication, which is difficult to replace. Therefore laxatives become the part of the patient's regular pharmacotherapy.

Key words: constipation, diarrhea, gastrointestinal complications, nausea, vomiting.

Úvod

Spektrum těžkostí onkologického pacienta je velmi široké – zahrnuje nejen obtíže způsobené samotným tumorem, ale také negativní dopady onkologické léčby. Přítomnost tumoru může působit obtíže nejen ve smyslu obstrukce a útlaku, ale i v důsledku ztráty funkční tkáně jednotlivých orgánů a v některých případech i v důsledku produkce endokrinních látek tumorem. Pod nežádoucími účinky léčby si můžeme představit nejen dopad užívání četných farmak, ale i pooperační komplikace či nežádoucí účinky po radioterapii. V následujících odstavcích jsou vybrány nejčastější gastrointestinální obtíže, které jsou řešeny u onkologického pacienta prakticky na denním pořádku.

Nauzea a zvracení

Nevolnost a zvracení patří mezi nejčastější nežádoucí účinky onkologické léčby. Riziko výskytu je vyšší u mladých pacientů, žen, anxiózních pacientů a u těch, u kterých se nauzea a zvracení vyskytly při předchozí léčbě. Příčin nevolnosti a zvracení u onkologického pacienta je mnoho, avšak v této kapitole se omezíme na léčbu potíží způsobených podáváním onkologické terapie. Protinádorová léčiva se rozdělují dle jejich emetogenního potenciálu a dle toho je indikována vhodná antiemetická profylaxe. V tabulce 1 jsou rozdělena vybraná protinádorová léčiva podávaná parenterálně a v tabulce 2 jsou doporučená schémata antiemetik pro jednotlivé skupiny.

U perorálně podávaných protinádorových léčiv je u skupiny se středním až vysokým rizikem doporučeno denní podávání antagonistů 5-HT₃ receptorů (granisetron, ondansetron) v monoterapii. U léčiv s nízkou mírou rizika zvracení může být antagonist 5-HT₃-receptorů nahrazen samotným metoklopramidem (1).

Průjem

Průjem je definován jako neformovaná stolice častěji než třikrát za den, případně vodnatá stolice s urgentním vyprázdněním a přetrvávajícím nutkáním (2). Etiologie průjmů u onkologického pacienta je velmi široká a při stanovování diagnózy je nutno vzít v potaz

Tab. 1. Rozdělení vybraných parenterálních protinádorových léčiv dle míry rizika výskytu zvracení (1)

Režimy s vysokým emetogenním potenciálem	režimy obsahující kombinaci antracyklinů a cyklofosfamidů	doxorubicin $\geq 60 \text{ mg/m}^2$
	carboplatina AUC ≥ 4	epirubicin $\geq 90 \text{ mg/m}^2$
	cisplatina	ifosfamid $\geq 2 \text{ g/m}^2$
	cyclofosfamid $\geq 1500 \text{ mg/m}^2$	melfalan $\geq 140 \text{ mg/m}^2$
	dakarbazin	
Režimy se středním emetogenním potenciálem	bendamustin	epirubicin $\leq 90 \text{ mg/m}^2$
	busulfan	ifosfamid $< 2 \text{ g/m}^2$
	carboplatina AUC < 4	irinotekan
	cyclofosfamid $< 1500 \text{ mg/m}^2$	melfalan $< 140 \text{ mg/m}^2$
	cytarabin $> 200 \text{ mg/m}^2$	metotrexát $\geq 250 \text{ mg/m}^2$
	daunorubicin	oxaliplatin
	doxorubicin $< 60 \text{ mg/m}^2$	temozolomid
Režimy s nízkým emetogenním potenciálem	cabazitaxel	gemcitabine
	cytarabin $100\text{--}200 \text{ mg/m}^2$	metotrexát $50\text{--}250 \text{ mg/m}^2$
	docetaxel	mitomycin
	doxorubicin	mitoxantron
	eribulin	paklitaxel
	etoposid	pemetrexed
	5-fluorouracil	topotecan

Tab. 2. Doporučená antiemetická profylaxe dle rizikových skupin v tabulce 1 (1)

Pro režimy s vysokým emetogenním potenciálem	
den 1	den 2, 3, 4
olanzapin 5–10 mg	olanzapin 5–10 mg (D2–D4)
aprepitant 125 mg	aprepitant 80 mg (D2–D3)
granisetron 1 mg	dexametazon 8 mg (D2–D4)
dexametazon 12 mg	
Pro režimy se středním emetogenním potenciálem	
den 1	den 2, 3, 4
granisetron 1 mg	dexametazon 8 mg (D2–D3)
dexametazon 12 mg	nebo granisetron 1–2 mg (D2–3)
Pro režimy s nízkým emetogenním potenciálem	
den 1	den 2, 3, 4
granisetron 1 mg	
nebo dexametazon 8–12 mg	

základní onkologickou diagnózu, provedené operační výkony, proběhlou radioterapii a farmakologickou anamnézu. Zde uvádím výčet nejčastějších příčin:

■ **poradiační** – nejčastěji jsou ohroženi pacienti po kurativní radioterapii karcinomu prostaty a pacientky po kurativní radioterapii karcinomu hrdla děložního. Ozařování oblasti tenkého a tlustého střeva způsobuje v akutní fázi erytém a edém střevní sliznice, což snižuje resorpci a zvyšuje motilitu střeva. Symptomy se objevují ve druhém týdnu radioterapie a patří mezi ně průjem, bolesti břicha, nechutenství a tenesmy. Ke zhojení akutní enterokolitidy po radioterapii dochází nejdříve po dvou týdnech od dokončení radioterapie. Mohou se ovšem vyskytnout i pozdní následky v důsledku tkáňové ischemie,

fibroprodukce a vzniku slizničních ulcerací a obtíže mohou přetrvávat. Jako prevence poradiačního průjmu se používají probiotika s obsahem lactobacilů a perorální sulfasalazin 500 mg dvakrát denně. Terapie akutní formy se skládá z bezsezbytkové diety, probiotik a antidiaroeik zpomalujících střevní peristaltiku, jako jsou loperamid, difenoxylát a kodein. Své místo mají i analgetika – nejlépe s obsahem spasmolytické složky, jako je například metamizol s pitofenonem (3).

■ **po chemoterapii** – průjmy po chemoterapii jsou nejčastěji způsobeny režimy obsahujícími fluoropyrimidiny a irinotekan. Intoleranci fluoropyrimidinů zvyšuje deficit dihydropyrimidin-dehydrogenázy (DPD). Úplný DPD deficit je vzácný, vyskytuje se u 3–5 % onkologických paci-

entů, avšak u těchto pacientů je průběh obzvláště závažný. Stanovování aktivity DPD se běžně neprovádí s ohledem na multifaktoriální původ průjmů spojených s fluoropyrimidiny. Jedním z faktorů ovlivňujícím toxicitu irinotekanu je polymorfismus genu UGT1A1 pro tvorbu UDP-glukuronyltransferázy. Homozygoti UGT1A1*28 mají vysoké riziko závažné toxicity po irinotekanu (4). Polymorfismus UGT1A1 taktéž není v praxi běžně testován, nicméně rizikový genotyp se projevuje Gilbertovým syndromem, a proto takového pacienty většinou můžeme odlišit na základě jejich osobní anamnézy (5). Léčba chemoterapií – indukovaných průjmů spočívá v důkladné hydrataci, dietě a antidiaroeické farmakoterapii. Lékem volby je loperamid (v iniciační dávce 4 mg a poté v udržovací dávce 2 mg každé čtyři hodiny, nebo po každé řídké stolici). Pokud nedochází po 12–24 hodinách ke zlepšení, můžeme zvýšit dávku loperamidu na 2 mg každé dvě hodiny. V případě, že se ani poté příznaky nezmírňují, je nutno odeslat stolicu na kultivaci k vyloučení přítomnosti *Clostridium difficile*. U průjmu, který je refrakterní na léčbu loperamidem, je dle UpToDate doporučena aplikace oktreotidu, avšak v České republice nemá tato indikace úhradu (6). Užívání difenoxylátu je možnou alternativou loperamidu, avšak na rozdíl od něj může difenoxylát ve vyšších dávkách působit malátnost a mít anticholinergní účinky. Dle studie srovnávající antidiaroeický účinek loperamidu, kodeinu a difenoxylátu, je efekt loperamidu a kodeinu superiorní účinku difenoxylátu (7).

■ **po cílené léčbě** – velmi časté jsou průjmy po m-TOR inhibitech (temsirolimus, everolimus). U anti-EGFR inhibitorů ze skupiny tyrosin-kinázových inhibitorů se v případě erlotinibu a lapatinibu objevují až u poloviny pacientů. U dalších multi-kinázových inhibitorů, jako jsou sunitinib a sorafenib, je incidence taktéž mezi 40–60 %. Terapeutický přístup je stejný jako u průjmů způsobených chemoterapií.

■ **po checkpoint inhibitech** – objevuje se v 27–31 % případů po terapii CTLA4-inhibitory (ipilimumab a tremelimumab)

a ve 4% případů po terapii anti-PD-1 (nivolumab a pembrolizumab) a anti PD-L1 inhibitory (atezolizumab, avelumab a durvalumab). Po užívání checkpoint inhibitorů se může vyskytnout také imunitně podmíněná kolitida a perforace tračnicku. Kolitida imituje ulcerózní kolitidu při Crohnově chorobě a může být asociována s nitrobršními abscesy, análním fisurami a fistulemi. Po terapii pembrolizumabem se může rozvinout kolagenózní a lymfocytární kolitida. Mírné průjemy prvního stupně (viz tabulka 3) mohou být залечены pouhým přerušением terapie. U průjmů druhého stupně je doporučena dostatečná hydratace a užívání perorálního prednisonu v dávce 1 mg/kg denně. Po ústupu obtíží jsou kortikosteroidy postupně vysazovány v průběhu dalších dvou měsíců. U závažnějších průběhů (více než šest stolic denně, trvající bolesti břicha, horečka, rektální krvácení, či ileus) je indikováno intravenózní podávání hydratace a kortikosteroidů (methylprednison v dávce 1–2 mg/kg denně). Antidiarika by neměla být podávána. V případě kolitidy refrakterní na kortikosteroidy je lékem volby infliximab. V terapii checkpoint inhibitorů je po залечení kolitidy možné pokračovat, pokud benefit pro pacienta převládá rizika a pokud je možné pokračovat v kontrole příznaků při dávce prednisonu do 10 mg denně (8).

Tab. 3. Stupnice závažnosti průjmů dle NCCN (9)

Stupeň 1	< 4 stolice za den
Stupeň 2	4–6 stolic za den
	mírné křeče
	neovlivní běžnou aktivitu
Stupeň 3	7–9 stolic za den
	silné křeče a inkontinence
	ovlivňuje běžnou aktivitu
Stupeň 4	> 10 stolic za den
	krvavý průjem
	vyžaduje hospitalizaci

■ **po chirurgické terapii** – vyskytuje se po resekčních výkonech na některých orgánech, jako jsou žaludek, tenké a tlusté střevo, slinivka, žlučník a játra. Po gastrektomii se může vyskytnout tzv. dumping syndrom, kdy dochází 10–30 minut po jídle ke křečím a průjmům. Zde je na místě úprava dietního režimu (častěji menší

porce, příjem tekutin s odstupem od jídla, zvýšení příjmu vlákniny a zahušťování stravy pektinem či guarovou gumou), terapie oktreotidem a v těžších případech chirurgický zákrok, avšak tam je výsledek nejistý (10). U resekci tenkého a tlustého střeva je nejproblematictější úsekem ileum a ileocékální přechod, kde odstranění i krátkého úseku, vede velmi často k chronickým průjmům. V ileu dochází k resorpci žlučových kyselin a v případě zkrácení resorpční plochy dochází k jejich vylučování do kolon, kde zhoršují resorpci vody a iontů, a v důsledku jejich dlouhodobé ztráty dochází k tukové malabsorpci. Lékem volby je cholestyramin. Po resekci slinivky dochází ke snížení exokrinní funkce pankreatu, a proto vzniká pankreatická malabsorpce. U těžké formy pankreatické malabsorpce jsou přítomny objemné, mastné, neformované stolice. Terapie exokrinní insuficience slinivky je založena na podávání pankreatických lipáz. Pokud je terapie bez efektu, je vhodné doplnit léčbu inhibitory protonové pumpy, navýšit dávku lipázy a případně ověřit správnost základní diagnózy (11). Po cholecystektomii mohou vznikat průjem v důsledku několika faktorů: při absenci žlučníku dochází ke konstantnímu uvolňování žluči do střeva v malých dávkách a to může být nedostatečné pro trávení tučnějších jídel, dále může být porušena sekrece žluči z důvodů srůstů nebo dysfunkce Oddiho svěrače a v neposlední řadě může být příčinou zvýšené množství žlučových kyselin vylučovaných do střeva. Léčbou je užívání cholestyraminu nebo colestipolu.

■ **u neuroendokrinních nádorů** – jedná se o chronický sekretorický vodnatý průjem, který vzniká na podkladě endogenní sekrece serotoninu a kallikreinu. Je součástí tzv. karcinoidového syndromu. Lékem volby jsou analoga somatostatinu (SSA) – lanreotid a oktreotid. Tam, kde SSA nestačí, je vhodné přidat do kombinace inhibitor L-tryptofan hydroxyláz telotristat. Dále je možné podávat interferony IFN-α2a a IFN-α2b (12).

■ **pseudomembranózní kolitida** – je způsobena bakterií *Clostridium difficile* a projevuje se nauzeou, bolestmi břicha a náhlými

a četnými vodnatými stolicemi. Sliznice střeva je postižena zánětlivými ulceracemi s pseudomembránami. V těžších případech může dojít k rozvoji tzv. toxického megakolon, které je charakterizováno paralytickým ileem a distenzí střevních kliček, smrtnost činí 30–80%. Pseudomembranózní kolitida vzniká u onkologických pacientů dvakrát častěji, a to z několika důvodů: vyššího věku pacientů, zvýšené expozici antibiotecké terapii a imunokompromitace při onkologickém onemocnění a jeho léčbě. Pro ověření diagnózy je nutno odeslat stolicí na vyšetření toxinů a přítomnost klostridiové glutamát dehydrogenázy. Při potvrzení diagnózy je vhodné ukončit případnou probíhající antibiotickou terapii, nebo alespoň vyměnit širokospektré antibiotikum za jiné, s užším spektrem. Recentně již není metronidazol terapeutickým standardem, a to z důvodu jeho prokázané inferiority oproti vankomycinu. U polymorbidních pacientů by jako lék volby měl být zvažován fidaxomicin, jehož použití je spojeno s nižším počtem rekurencí oproti použití vankomycinu. Fidaxomicin se podává v pulzním režimu – prvních pět dní 200 mg po dvanácti hodinách, následně 200 mg obden. U ostatních pacientů je možné použít perorálně podávaný vankomycin v dávce 125 mg po šesti hodinách. U těžkých forem je doporučena kombinace perorálního vankomycinu s intravenózním metronidazolem. U rekurentních infekcí je léčebnou možností fekální bakterioterapie. Při toxickém megakolonu, či perforaci tračnicku, je indikována kolektomie s terminální ileostomií (13).

■ **paradoxní** – jedná se o obtékání řidší stolice kolem překážky v konečníku, kterou může být nejčastěji koprolit, nebo tumor konečníku.

Zácpa

Zácpa neboli obstipace je definována jako méně časté a obtížné vyprazdňování abnormálně tuhé stolice, avšak jedná se částečně o subjektivní příznak (14). Obstipace se objevuje u 50–87% pacientů v pokročilém stadiu nádorového onemocnění. Příčiny zácpy u onkologických pacientů můžeme rozdělit následovně (15):

- po farmakoterapii – onkologický pacient obvykle užívá mnoho léčiv, které působí obstopačně – nejčastěji se jedná o opioidy, antidepresiva, antiemetika, antitusika, diuretika, železo a chemoterapeutika (nejčastěji cisplatina a vinka alkaloidy) (16),
- metabolické – například při dehydrataci, hyperkalcemii, hypokalemii, diabetu a hypothyroidismu,
- neuromuskulární – v důsledku myopatie,
- neurologické – při tumorech mozku, páteře a míchy,
- strukturální – při útlaku tumorem, při srůstech, při karcinomatóze peritonea a při poradiační fibróze,
- při bolesti – pacient se bolestivé defekaci vyhýbá,
- funkční – v důsledku špatné diety (málo vlákniny, malý příjem stravy a tekutin) nebo ze sociálních důvodů (nedostatek soukromí ve zdravotnickém zařízení, nutnost asistence).

Obstopace je nejen nepříjemnou obtíž, ale neřešená se může stát i život ohrožujícím stavem. Přítomnost objemné nepostupující stolice může tlakem na střevní stěnu způsobit

ischemii a nekrózu sliznice, krvácení a perforaci střeva. Chronická zácpa může vyústit také v mechanický ileus.

Léčbu zácpy zahajujeme odstraněním ředitelných příčin a úpravou režimu pacienta – dle možností pacienta doporučíme dostatečný pohyb, dostatek tekutin, vhodnou stravu bohatou na vlákninu a vhodné prostředí pro provádění defekace s dostatkem soukromí. Pokud nejsou režimová opatření dostatečným řešením, zahajujeme terapii orálními laxativy – vždy nejprve jedním preparátem. Nejčastěji jsou využívána osmotická (lactulosa, hořečnaté soli) a stimulační laxativa (senný list a bisakodyl). Při neefektu orálních laxativ je možné aplikovat laxativa rektální – čípky s glycerinem, nebo bisakodylem, sorbitolové klysmo. U zácpy refrakterní na laxativa, je indikován agonista 5-HT₄ receptorů prukaloprid.

Je nutno zvláště zmínit terapii zácpy indukované opioidy. Pro její zmírnění je možné dát přednost opioidovým preparátům, které obsahují naloxon, který působí jako opioidní antagonist a blokuje opiátové receptory ve střevě. Vzhledem k jeho krátkému biologickému poločasu nedochází k ovlivnění analgetického účinku opiátů. U refrakterní zácpy

způsobené opiáty je možno podávat subkutánní infuze metylnaltrexonu (17).

Závěr

Zvládnutí obtěžujících gastrointestinálních symptomů u onkologického pacienta je zcela zásadní pro jeho prognózu. U pacienta s tumorózním onemocněním je nutné dbát na dostatečný příjem tekutin a stravy, což výše uvedené obtíže ztěžují. Kachexie pacienta sama o sobě ohrožuje, výrazně ovlivňuje jeho biologickou toleranci onkologické terapie a také snižuje odolnost k dalším komplikacím a rekonvalescence z nich je signifikantně prodloužena. V případech nedostatečného zajištění příjmu tekutin se také výrazně zvyšuje toxicita některých chemoterapeutických protokolů. V neposlední řadě je nutné zohlednit i psychické rezervy pacienta, kterých s každým nezvládnutým symptomem výrazně ubývá, a to má dopad nejen na odhodlání pokračovat v onkologické terapii, ale také na jeho důvěru v onkologa a spolupráci s ním. Prognóza pacienta při nezvládnutí výše uvedených faktorů výrazně klesá, a proto by se na ně měl klást stejný důraz jako na terapii onkologického onemocnění samotnou.

LITERATURA

1. National Comprehensive Cancer Network. Antiemesis (Verze 1.2022). [online] 2019, 2022 [cit. 2022-02-24]. Dostupné z: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bone.pdf.
2. Lukáš K. Průjem. Med. Praxi. 2006;3:106-110. [cit. 13.2.2022]. Available from <https://www.medicinaproxi.cz/pdfs/med/2006/03/01.pdf>.
3. Vokurka S. Postižení dutiny ústní a trávicího traktu onkologických pacientů. Praha: Current Media; 2016.
4. Stein A, Voigt W, Jordan K. Review: Chemotherapy-induced diarrhea. Therapeutic Advances in Medical Oncology [online]. 2010;2(1):51-63 [cit. 2022-02-17]. Available from doi:10.1177/1758834009355164.
5. Gil J, Sasiadek MM. Gilbert syndrome: the UGT1A1*28 promoter polymorphism as a biomarker of multifactorial diseases and drug metabolism. Biomark Med [online]. 2012;6(2):223-230 [cit. 2022-02-17]. Available from doi: 10.2217/bmm.12.4.
6. UpToDate. [online]. Available from <https://www.uptodate.com/contents/management-of-acute-chemotherapy-related-diarrhea>.
7. Palmer KR, Corbett CL, Holdsworth CD. Double-blind crossover study comparing loperamide codeine and diphenoxylate in the treatment of chronic diarrhea. Gastroenterology. [online]. 1980;79(6):1272-1275 [cit. 2022-02-17]. Available from doi:10.1016/0016-5085(80)90924-5.

8. Ahmed M. Checkpoint inhibitors: What gastroenterologists need to know. World Journal of Gastroenterology [online]. 2018;24(48):5433-5438 [cit. 2022-02-20]. Available from doi:10.3748/wjg.v24.i48.5433.
9. National cancer institute (U.S.). Common terminology criteria for adverse events: (CTCAE). [online] 2010 [cit. 2022-02-24]. Available from http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf.
10. Van Beek AP, Emous M, Laville M, Tack J. Dumping syndrome after esophageal, gastric or bariatric surgery: pathophysiology, diagnosis, and management. Obesity Reviews [online]. 2017;18(1):68-85 [cit. 2022-02-17]. Available from doi:10.1111/obr.12467.
11. Dítě P, Bojková M, Šímová J, Kianička B, Kapounková K, Hrabovský V. Nejen nemoci pankreatu a jejich terapie pankreatickými enzymy. Interní Med. 2015;17(5):227-229.
12. Pusceddu S, Rosii RE, Torchio M, et al. Differential Diagnosis and Management of Diarrhea in Patients with Neuroendocrine Tumors. Journal of Clinical Medicine [online]. 2020;9(8) [cit. 2022-02-19]. Available from doi:10.3390/jcm9082468.
13. Stebel R, Vojtilová L, Husa P. Clostridium difficile Infection: an update on treatment and prevention. Vnitřní lékařství [online]. 2020;66(2):e24-e28 [cit. 2022-02-20]. Available from doi:10.36290/vnl.2020.037.
14. Tachecí I. Zácpa a její léčba v ordinaci praktického lékaře. Med. praxi. 2013;10(6-7):231-233.
15. Larkin PJ, Cherny NI, La Carpio D, Guglielmo M, Ostgathe C, Scott F, Ripamonti CI. Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology [online]. 2018;29:iv111-iv125 [cit. 2022-02-20]. Available from doi:10.1093/annonc/mdy148.
16. McQuade RM, Stojanovska V, Abalo R, Bornstein JC, Nurgali K. Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments. Frontiers in Pharmacology [online]. 2016;7 [cit. 2022-02-20]. Available from doi:10.3389/fphar.2016.00414.
17. Sochor M. Management vybraných symptomů v onkologické paliativní péči. Zácpa a průjem. Remedia. 2017;27:569-575 [online]. Available from <http://www.remmedia.cz/Okruhy-temat/Onkologie/Management-vybranych-symptomu-v-onkologicke-paliativni-peci/8-1h-2rQ.magarticle.aspx>.