

Přehled nežádoucích účinků cytostatik

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.,

prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., Mgr. Šárka Sedláčková

Cytostatika se liší zásadním způsobem od ostatních léčiv velmi úzkou terapeutickou šíří, neboli rozdílem dávky, kdy jsou neúčinné a dávky, kdy mohou člověka zabít. Lékař, který tyto léky podává, musí být velmi dobře seznám s jejich nežádoucími účinky a musí umět pomoci pacientovi se s nastalou komplikací vypořádat. Všechna cytostatika tlumí různou měrou krvetvorbu, příznaky nedostatku bílých krvinek (infekce) a krevních destiček (krvácení) jsou nejčastější. Tento nežádoucí účinek je společný všem cytostatikům. Jednotlivá cytostatika pak mají další, nežádoucí účinky, která se obvykle projevují poškozením určitých orgánů či tkání. Následující přehled tyto situace stručně charakterizuje. Klíčová slova: cytostatika, nežádoucí účinky.

1. Útlum krvetvorby (myelosuprese) a další hematologické nežádoucí účinky

Myelosupresivně působí všechna cytostatika s výjimkou vinkristinu, bleomycinu a asparaginázy v závislosti na jejich dávce a mechanismu cytostatického účinku. Trvání útlumu krvetvorby je delší po alkylačních cytostaticích než po antimetabolitech (s výjimkou adenosinových analog). Myelosuprese je tedy nejčastějším důsledkem cytostatické léčby, a tedy jsou časté i všechny komplikace, které s myelosupresí (menším počtu erytrocytů, trombocytů a neutrofilů) souvisí.

Počet komplikací a míra myelosuprese závisí také na fázi léčby. Obvykle nejvíce komplikací a tedy i nejvýraznější, byť časově omezenou myelosupresi, lze očekávat po prvním cyklu chemoterapie. To proto, že při zahájení chemoterapie je přítomna největší masa tumoru, která má tlumivý vliv na krvetvorbu. Při dalších cyklech chemoterapie bývá již obvykle komplikací méně. S přibývajícím počtem cyklů chemoterapie se ovšem postupně vyčerpává kostní dřeň. S výrazně sníženou rezervou kostní dřeně je nutno počítat u osob, které již mají za sebou mnoho cyklů chemoterapie (nebo ozáření osového skeletu) a u nichž se zvažuje opětovné zahájení cytostatické léčby, třeba pro čtvrtý relaps chemosenzitivní nemoci.

2. Infekční komplikace

Infekce lze pravidelně očekávat po cytostatické léčbě. Lékař, který podává cytosta-

tika, si toho musí být vědom. To znamená, že musí mít dostatečné znalosti nejen o cytostaticích, ale i o zvládání infekčních komplikací a musí mít možnost kdykoliv tohoto pacienta přijmout na oddělení, jehož lékaři jsou obeznámeni s pravidly léčby infekcí u osob s oslabenou obranyschopností. Závažnou myelosupresi nelze vyloučit u žádného cytostatického režimu vzhledem k individuálním rozdílům v metabolismu cytostatik. Závažná infekce se samozřejmě projeví horečkou, ale oproti nezávažné infekci je provázena následujícími příznaky:

- zvýšenou tepovou frekvencí
- poklesem krevního tlaku pod hodnoty běžné pro tuto osobu
- zrychleným dýcháním (normální počet dechů je 16–18), při závažné infekci zhoršující plicní funkce dochází ke výraznému zvýšení počtu dechů
- dočasným zhoršením duševních funkcí, apatii, která může přejít i ve zmatenost (septická encefalopatie).

Pacienti, u nichž se objeví tyto příznaky, mohou mít život ohrožující infekci. Proto je nutné uvedené hodnoty pečlivě zapisovat a při zjištění poklesu krevního tlaku, vzestupu tepové frekvence anebo při zvýšení dechové frekvence tyto nemocné velmi intenzivně léčit, neboť infekce u osob s nedostatkem bílých krvinek mohou mít velmi rychlý průběh a v průběhu 24 hodin mohou pacienta usmrtit.

3. Nevolnost a zvracení po cytostatické léčbě

Výsledná intenzita nevolnosti či zvracení (emetogenní efekt) závisí od dávky a druhu cytostatika. Zda cytostatikum způsobuje závažné zvracení či nezpůsobuje. Tento typ nežádoucích účinků je nutno dopředu předvídat a tlumit jej podáváním účinných léků tlumících zvracení. Pokud účinné léky nepodáme ihned při prvním a druhém cyklu, tak u pacienta vznikne velká obava z další chemoterapie a mimo jiné pacient bude zvracet již na základě takto vybudovaného reflexu, neboť na chemoterapii již přijíždí s vědomím, že bude opět tuze zvracet. Jakmile se tento reflex vybuduje, tak účinné léky proti zvracení ztrácí účinnost. Proto je důležité tyto léky podávat již před první chemoterapií, aby pacient nezískal tuto nepříjemnou zkušenost – že chemoterapie = velká nevolnost a zvracení. Tyto pocity jsou tak nepříjemné, že bývaly v dobách před zavedením neúčinnějších léků proti zvracení (setronů) důvodem k odmítnutí pokračování v chemoterapii.

4. Poškození sliznic zažívacího traktu s průjmy a zácpou

4.1 Nežádoucí účinek běžné chemoterapie na sliznice

Epitel sliznic se poměrně rychle obnovuje, a proto jsou buňky sliznic zažívacího traktu, ale i jiných slizničních povrchů velmi často poškozovány cytostatickou léčbou. Při běžné chemoterapii však jsou projevy mukozitidy spíše výjimečné. Nejčastěji provázejí tyto projevy léčbu 5-fluorouracilem, po níž mohou následovat průjmy, mnohdy i krvavé. S projevy mukozitidy se lze v rámci běžné chemoterapie setkat při podání vyšších dávek metotrexátu.

4.2 Nežádoucí účinek vysokodávkované chemoterapie na sliznice

Téměř všechna cytostatika v závislosti na jejich dávce mohou poškozovat sliznici zažívacího traktu a způsobovat zpočátku průjem. Proto je závažná mukozitida průvodním projevem téměř všech předtransplantačních režimů. Při značně toxickém poškození sliznice může průjem přejít do zácpy až stavu střevní neprůchodnosti (ileus). Nejzávažnější komplikací je perforace střeva a zánět pobřišnice.

5. Kardiotoxicita

Vedlejší účinky na srdce se mohou projevovat v průběhu léčby (*akutní toxicita*), bezprostředně s ukončením léčby (*subakutní toxicita*), měsíce po ukončení léčby (*chronická toxicita*) nebo jako pozdní následky mnoho let od ukončení léčby (*pozdní toxicita*). Cytostatika s nejzávažnější kardiotoxicitou jsou antracykliny. Poškození srdečního svalstva se obvykle objevuje až po delší době od ukončení léčby a závisí na celkovém množství cytostatik, které bylo nemocnému podáno za celou dobu jeho života (kumulativní toxicita). Toto poškození není vratné. Proto je důležité mít v dokumentaci uvedeny všechny dávky cytostatik, které nemocný kdy dostal. Míru poškození srdce protinádorovou léčbou lze sledovat pomocí echokardiografie.

6. Nefrotoxicita

Nefrotoxicita (poškození ledvin) ne typickým nežádoucím účinkem platinových cytostatik, nejintenzivnější je po podání cisplatiny. Poškození se zprvu projevuje většími ztrátami magnezia, které mohou způsobovat pocity brnění, později může přejít do poškození vylučování odpadních látek z těla a vést k zadržování těchto nežádoucích dusíkatých látek v těle.

7. Neurotoxické projevy

Obecně lze konstatovat, že cytostatika mohou způsobovat jak poškození periferních nervů, tak poškození CNS. Periferní nervy poškozují následující cytostatika: vinkristin, vinorelbin a také cytostatika ze skupiny taxánů. Neurotoxický účinek deriváty mají také platinová cytostatika.

Tato porucha je obvykle reverzibilní a ustupuje řádově v týdnech a měsících po zakončení léčby. Periferní neuropatie způsobuje brnění (parestezie) a necitlivost nejdříve na prstech rukou a nohou a později může zasáhnout i vlákna odpovědná za pohyb (motorická vlákna). Mnohem závažnější je neuropatie útrobních (autonomních nervů), která může vyústit v paralytický ileus.

8. Plicní toxicita

Míra plicního poškození obvykle souvisí s kumulativní dávkou léků a je potencována při poškození plic jinými vlivy, například radiote-

rapii. Z alkylačních cytostatik způsobuje plicní poškození busulfan, dále BCNU, vyšší dávky cyklofosfamid, chlorambucil a melfalanu.

9. Gonadální toxicita

Poškození gonád, stejně jako mutagenní účinek, je typický pro alkylační cytostatika v závislosti na jejich dávce.

U mužů je možné při vyvolané ejakulaci odebrat spermie a zamrazit je. Pokud chemoterapie natolik poškodí zárodečné buňky, že se neobnoví kvalitní spermatogeneze a pokud mladý muž chce s vyvolanou partnerkou přece založit rodinu, je možné provést umělé oplodnění a narození vlastního dítěte.

U žen je situace komplikovanější. Pokud dostává chemoterapii žena, která by chtěla po uzdravení mít děti, je možné pomocí hypotalamických hormonů navodit dočasnou menopauzu a doufat, že snížené prokrvení vaječníků povede k menšímu poškození vajíček. Pokud však dojde k poškození funkce vaječníků, je možné umělé oplodnění darovaného vajíčka spermiemi od vybraného životního partnera pacientky ve zkumavce a to pak transferovat do děložní dutiny.

10. Kožní a adnexální toxicita cytostatik

10.1 Vypádání vlasů – alopecie

Nejčastějším a neznámějším nežádoucím účinkem cytostatik je vypadávání vlasů, neboli alopecie. Při intenzivní předtransplantační chemoterapii může však vypadávat i další ochlupení: řasy, obočí, což způsobuje problémy se zatékáním potu do očí. Při běžné chemoterapii jsou však postiženy jen vlasy. Vznik alopecie závisí na dávce a druhu cytostatika. Ne každé cytostatikum způsobuje vypadávání vlasů.

10.2 Bolestivé zarudnutí dlaní a chodidel (*hand-foot syndrome*)

Může provázet podání 5-fluorouracilu a vyšších dávek cytosinarabinosidu, ale může se objevit i po vyšších dávkách cyklofosfamidů a doxorubicinu.

Literatura

1. Adam Z, Vorlíček J, Koptíková J, a kol. Obecná onkologie. Praha, Grada 2003: 780 s.
2. Adam Z, Vorlíček J, Vaniček J, a kol. Diagnostické a léčebné postupy u maligních chorob. Praha, Grada 2004: 820 s.
3. Adam Z, Ševčík P, Vorlíček J, a kol. Nádorová kostní choroba, Praha, Grada 2005: 301 s.
4. Vorlíček J, Vyzula R, Adam Z. Praktická onkologie. Praha, Grada 1998: 350 s.

10. 3 Odloučení nechty od lůžka – onycholýza

S aplikací chemoterapie souvisí vznik pigmentací pod nehty. Intenzivní chemoterapie může způsobit onycholýzu, tato komplikace však není častá.

11. Mutagenní a kancerogenní vliv cytostatik a sekundární nádory

Všechna cytostatika způsobují poškození genetické informace nejen u maligních buněk, ale také u buněk fyziologických. V míře mutagenního a kancerogenního potenciálu jsou mezi cytostatiky jistě rozdíly. Obecně nejvyšší mutagenní potenciál mají alkylační cytostatika a etoposid, nejméně je tento nežádoucí účinek vyjádřen u antimetabolitů.

Vlivem chemoterapie a podobně i vlivem radioterapie se zvyšuje pravděpodobnost sekundárních maligních chorob. Chemoterapie má hlavně potenciál vyvolávat maligní transformaci krvetvorby. Sekundární leukemie kulminují v odstupu 3 až 5 let při léčbě etopozidem a v odstupu 10 let od léčby alkylačními cytostatiky. Počet solidních nádorů s časem od ozáření neustále narůstá. Křivka incidence solidních nádorů stoupá i po 10 letech v oblastech vystavených radioterapii nebo kombinaci radioterapie a chemoterapie.

12. Standardní postupy pro přípravu infuzních roztoků cytostatik

S cytostatiky je nutno zacházet jako s kancerogeny jak při jejich ředění, tak při jejich podávání. Pro ředění i podávání cytostatik dnes platí četné vyhlášky, jejichž znalost je zásadní ale jen pro ty lékaře a magistry, kteří cytostatika používají a ředí. Proto podrobnější informace zde neuvádíme a zájemce odkazujeme na podrobnou kapitolu v knize Vorlíček a kol.: Praktická onkologie, Grada 2000.

prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc.
Interní hematologická klinika FN Brno
Jihlavská 20, 625 00 Brno
e-mail: z.adam@fnbrno.cz

