

Nežádoucí účinky při léčbě kolorektálního karcinomu

Prim. MUDr. Jana Prausová, MBA



OnkoMaják
Pomoc onkologickým pacientům

Vážená pacientko,
vážený paciente,

do rukou se vám dostává souhrn informací, které se týkají léčby kolorektálního karcinomu a jejích nežádoucích účinků. Připravila je pro vás přední česká onkoložka paní primářka Jana Prausová podle svých dlouholetých zkušeností.

Když se pacient dozví, že jeho diagnóza, v tomto případě kolorektální karcinom, je vážná a lékař mu doporučuje určitý typ léčby, je dost často zaskočen a není schopen pojmut a zapamatovat si najednou všechny informace, které je nutné znát, aby byl řádně připraven se účinně léčit.

Proto je zde tato brožura s tématy, o které by se pacient měl zajímat – typy léčby, délka léčby, nežádoucí účinky a další. Nemusí tak tyto informace složitě vyhledávat a má je vždy po ruce pro svou potřebu či potřebu svých blízkých.

V celé situaci se lépe zorientuje a léčbu usnadní a důkladně se na ni připraví. Díky tomu bude více nápomocen a v mnohem větší pohodě se může soustředit spolu se svým lékařem a rodinou na všechna stadia doporučené léčby.

V tomto náročném procesu je důležité si uvědomit, že pacient je rovnocenným partnerem lékaře a měl by se o svou léčbu aktivně zajímat.

Vždy je dobré znát možnost léčby a její rizika, aby nedocházelo k nedorozuměním a strachům, které z nevědomosti mohou vznikat. Informovaný pacient je rovnocenným partnerem při léčbě!

Pokud byste se chtěli dozvědět více nebo zaslat své dotazy odborníkům a stát se ještě informovanějším pacientem, pak se podívejte na webové stránky www.sukl.cz nebo www.onkomajak.cz.

Pavla Freij
Občanské sdružení Onkomaják o.s.

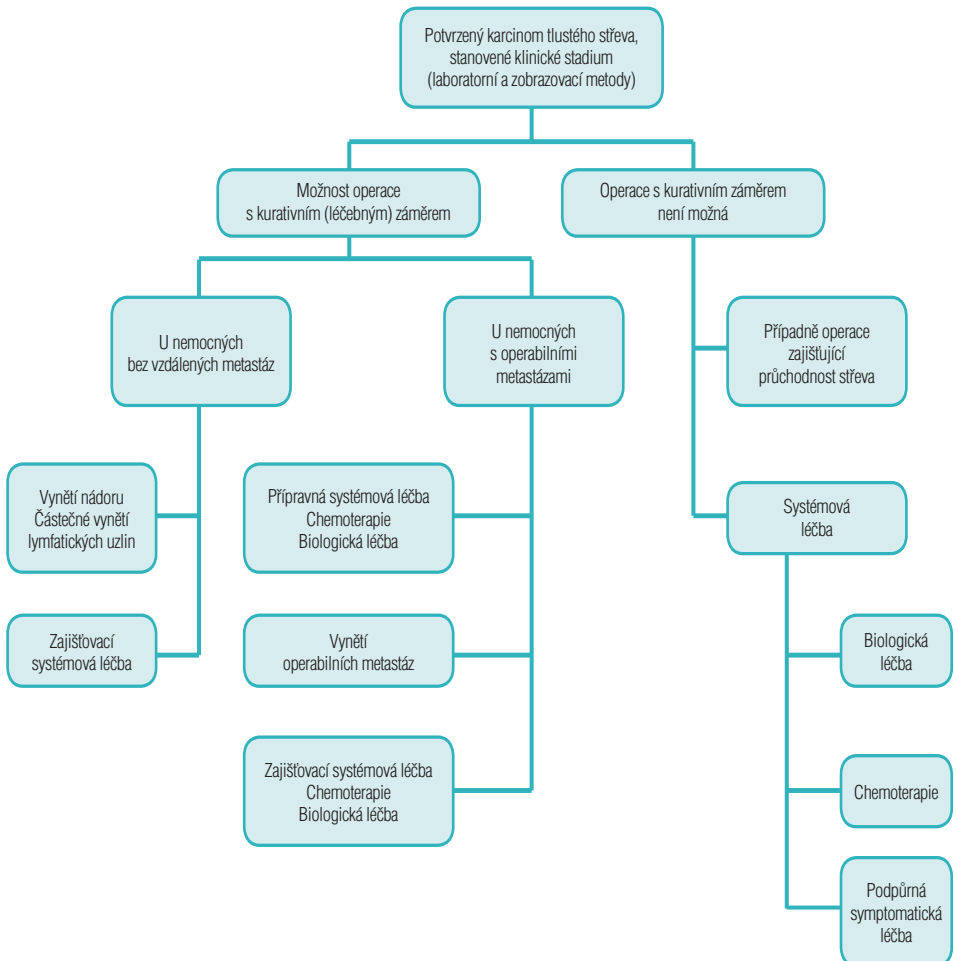
1. Léčebné možnosti karcinomu tlustého střeva a konečníku

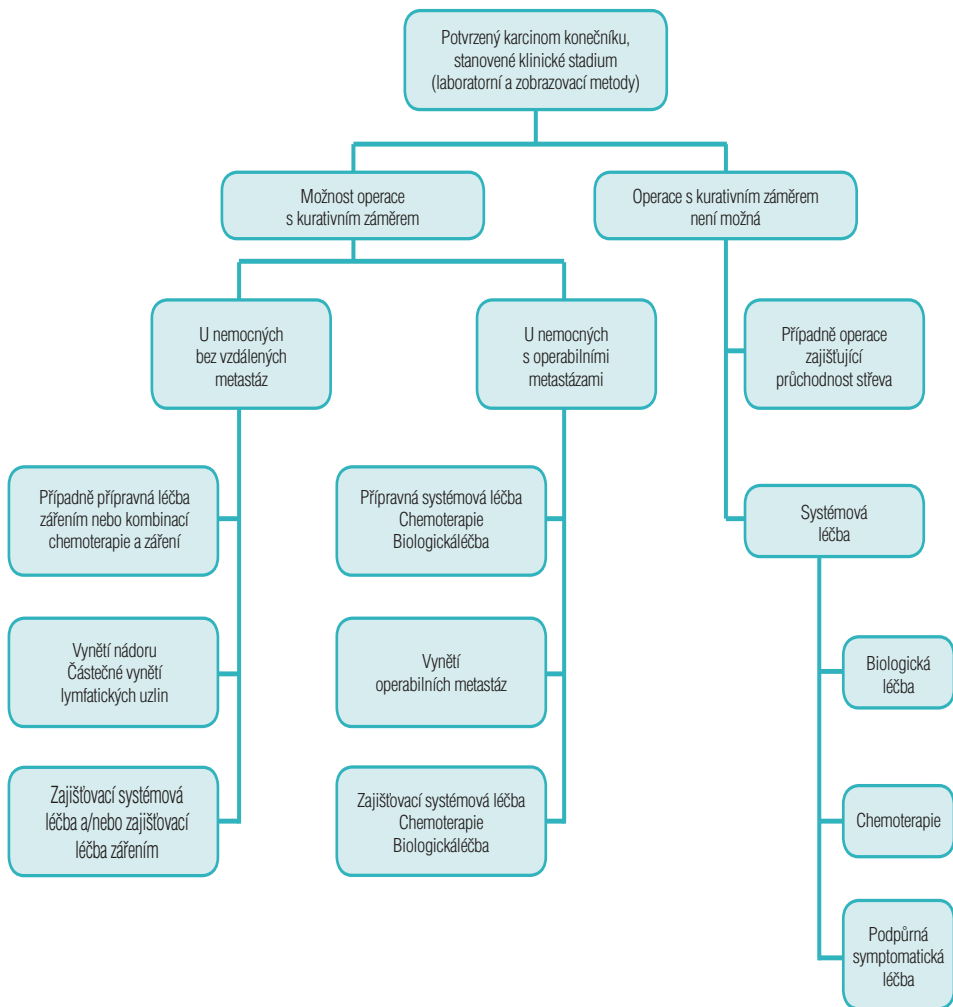
Ošetřující lékař onkologického pracoviště, kde jste ošetřováni, u vás nyní plánuje systémovou léčbu.

U karcinomu tlustého střeva a konečníku se používá

- chirurgická léčba
- léčba zářením
- systémová chemoterapie
- systémová biologická léčba.

Žádné schéma nemůže vystihnout všechny klinické situace a přístup k léčbě je vždy přísně individuální. Poradte se se svým lékařem o své konkrétní léčbě.





Při chirurgické léčbě se provede odnětí (resekce) části střeva až do okrajů, které jsou prosty nádorových buněk, spolu s odstraněním lymfatických uzlin v okolí nádoru.

Léčba zářením (radioterapie) se může zařadit do léčebného plánu při postižení konečníku.

Léčba systémová může být podávána jak u nádorů konečníku, tak i nádorů tlustého střeva; jde o léčbu pomocí cytostatik (chemoterapie) a léčbu biologickou (terčovou).

Cytostatická léčba působí na všechny buňky lidského těla, především však na buňky, které se rychle množí a dělí,

a těmi jsou i buňky nádorové. Protože působí na řadu cílů, je doprovázena pestrým spektrem nežádoucích účinků.

Biologická léčba působí jednak na konkrétní buňky, které nesou cílový terč, tím zastaví růst buňky a způsobí její smrt, nebo na faktor, který je odpovědný za tvorbu cév v nádoru, a následně ničením cévní sítě napomáhá likvidaci nádorových buněk spolu s chemoterapií. Díky cílenému působení je jejich spektrum nežádoucích účinků menší. I při podávání v kombinaci s chemoterapií nezhoršuje biologická léčba nežádoucí účinky cytostatik.

Systémová léčba se používá buď jako zajišťovací po operaci u nemocných bez vzdálených metastáz nádoru, nebo jako tzv. paliativní (mírnící obtíže) u nemocných s pokročilým onemocněním.

Základním cílem systémové léčby po provedeném chirurgickém řešení a případné radioterapii je zabránit dalšímu vývoji nemoci, jejímu lokálnímu růstu v místě původního nádoru (recidivě), ale i zamezit šíření nádorových buněk do jiných orgánů (metastazování, generalizaci nemoci). Těto fázi léčebného procesu se říká léčba adjuvantní, tedy léčba možné nemoci, ale neprokazatelné pomocí dostupných vyšetřovacích metod.

V posledních letech se léčebné možnosti u onemocnění karcinomem tlustého střeva a konečníku velmi rozšířily. Ještě v 80. letech a zpočátku let 90. bylo k dispozici jediné cytostatikum, které mělo účinnost u této diagnózy, a tím byl 5-fluorouracil. Léčebné výsledky nebyly zdaleka tak povzbudivé jako výsledky léčebných kombinací cytostatik, které jsou dnes k dispozici. K dalšímu posunu ke zlepšení výsledků přispívá i léčba biologická.

U každého nemocného je potřeba individuálně zvážit, zda je či není pro tuto léčbu vhodný. Každý nemocný je individualita a úlohou lékaře je připravit společně s ním strategii léčby, která v co nejlepší míře využije ty správné modalita léčby – léčbu chirurgickou, zařízením, cytostatiky, biologickými léky a jejich kombinace nebo sekvence.

Biologická léčba je dnes pro vhodné nemocné nejúčinnější možností léčby. Má ovšem své zákonitosti a není vhodná pro každého nemocného. Je rovněž nákladná a proto je soustředěna do tzv. Komplexních onkologických center. Jejich seznam je k dispozici na www.onconet.cz a na stránkách České onkologické společnosti www.linkos.cz.

Samotná léčba 5-fluorouracilem zpravidla nepřinášela závažnější nežádoucí účinky, léčba kombinací cytostatik s 5-fluorouracilem je důraznější a přináší četnější a pestřejší nežádoucí účinky. Je to však daň za nesrovnatelně lepší léčebné výsledky, a to i v případě, že onemocnění se objevilo opět v místě původního nádoru po předchozí léčbě – recidivovalo lokálně –, nebo došlo k metastazování, generalizaci onemocnění. Tedy pokud onemocnění znovu propuklo – této fázi léčby se říká léčba paliativní.

Všechny nežádoucí účinky, které budou popisovány v následujícím textu, nemusejí postihnout každého pacienta při léčbě a nemají u všech nemocných stejnou intenzitu.

Obtíže spojené s použitím systémové léčby jsou velmi individuální. Řada pacientů má při léčbě

jen minimální obtíže a je schopna i v průběhu probíhající cytostatické léčby chodit do zaměstnání a vykonávat všechny běžné každodenní povinnosti.

Velmi důležitá je komunikace s ošetřujícím lékařem – onkologem, který vám podrobně vysvětlí průběh léčby, zdůrazní konkrétní nežádoucí účinky, které můžete očekávat, a s kterým se budete radit o svých prožitcích, pocitech a problémech. Významným pomocníkem jsou i zdravotní sestry, se kterými budete ve velmi úzkém kontaktu a které vám mohou též pomoci a poradit. Není příliš dobré probírat své problémy se spolupacienty, protože každý nemocný léčbu snáší a prožívá jinak, a může to být pro vás spíše traumatizující zážitek než pomoc. Obtíže spolupacienta nemusejí být vůbec problémem, který potká vás.

Velmi podstatný je fakt, že řadě nežádoucích účinků je možné **předejít pomocnou léčbou, úpravou životosprávy, úpravou jídelníčku** apod. Dále **existuje řada léčebných možností, jak již vzniklé nežádoucí účinky zmírnit až odstranit.**

Existují nežádoucí účinky, které jsou pro většinu cytostatik stejné, jsou však určité nežádoucí účinky, které jsou přímo vázané na určité cytostatikum nebo biologický přípravek. Míra nežádoucího účinku je závislá na podané dávce přípravku, na použitých přípravcích v léčebné kombinaci, dále na tom, zda nemocný je léčen prvním sledem chemoterapie (první nasazenou léčebnou kombinací či přípravkem), či zda byla chemoterapie již aplikována a nynější sled chemoterapie je jako druhý či třetí nasazený. Nežádoucí účinky léčby se s počtem již aplikovaných sledů chemoterapie zhoršují a snášenlivost klesá. Je tomu tak i v průběhu za sebou jdoucích jednotlivých aplikací (cyklů) chemoterapie v probíhajícím sledu. Každý pacient je v průběhu léčby pravidelně sledován. Je hodnocena snášenlivost léčby, nežádoucí účinky, jejich intenzita a frekvence, a léčba je pak ošetřujícím lékařem příslušně upravena. Lékař též zohledňuje při léčbě případná další onemocnění pacienta, např. nemoci srdce, jater, ledvin apod.

Léčebné výsledky systémové léčby karcinomu tlustého střeva a konečníku jsou v posledních letech výrazně lepší než dříve, hlavně díky novým přípravkům cytostatickým i biologickým lékům terčovým. Daň se pomoci stále více nemocným i s pokročilými nálezy. Léčba je náročná, ale díky podpůrné léčbě se dá dobře zvládnout. Těsná spolupráce a komunikace mezi zdravotníky a nemocným je nezbytnou součástí boje s nemocí.

2. Příčiny nežádoucích účinků protinádorové cytostatické terapie (chemoterapie), nežádoucí účinky společné pro většinu cytostatik, řazené podle časového faktoru (doby od aplikace po vznik nežádoucího účinku)

Základní příčinou nežádoucích účinků cytostatik je, že nepůsobí cíleně jenom na buňky nádorové, ale působí i na buňky zdravých tkání, především na tkáně citlivé, které se množí a rychle rostou, jako jsou krevetvorné tkáně – kostní dřevě, sliznice trávicího ústrojí, vlasové folikuly, pohlavní buňky.

Tyto nežádoucí účinky jsou společné pro většinu cytostatik. Dále jsou nežádoucí účinky vázány na chemickou strukturu každého cytostatika, způsob zpracování

cytostatika organismem (metabolismus) a jeho vylučování, a mohou tak nepříznivě ovlivnit některý konkrétní orgán (orgánová toxicita).

V následujícím textu budou probírány nejdříve nežádoucí účinky společné pro všechna cytostatika řazené podle časového faktoru (tabulka), a poté bude charakterizována toxicita cytostatik na konkrétní orgány, též z časového pohledu jejich výskytu od aplikace chemoterapie.

Typ nežádoucího účinku podle časového sledu	Bezprostřední	Časné	Oddálené	Pozdní
Doba nástupu po aplikaci cytostatik	Hodiny, dny	Dny, týdny	Týdny, měsíce	Roky
Typ reakce	Nevolnost, zvracení Reakce v místě vpichu Alergická reakce Horečka, zimnice Otoky	Úbytek bílých krvinek a krevních destiček, ztráta vlasů, zánět ústní dutiny, syndrom ruka-noha Infekce Průjem Zácpa Poškození nehtů	Chudokrevnost Jaterní poruchy Plicní poruchy	Neploidnost Nádorové onemocnění

Tabulka Nežádoucí účinky společné pro všechna cytostatika podle časového faktoru

2.1. Bezprostřední nežádoucí účinky společné pro většinu cytostatik, nastupují řádově v hodinách, maximálně ve dnech od aplikace cytostatické léčby. Patří sem:

- **nevolnost a zvracení**
- **reakce v místě vpichu při nitrožilním podání**
- **alergická reakce**
- **horečka, zimnice, třesavka**
- **otoky**

Nevolnost a zvracení

Nevolnost a zvracení mohou být samotným projevem přítomnosti nádorového onemocnění. Právě trávicí obtíže mohou přivést nemocného k lékaři a na jejich základě je po vyšetření stanovena diagnóza maligního onemocnění v oblasti trávicího ústrojí. Zvracení bývá časté při onemocněních rakovinou jícnu, žaludku i tlustého střeva. U rakoviny

tlustého střeva může být známkou **poruchy průchodnosti potravy střevem**; tento stav patří mezi velmi nebezpečné náhlé příhody břísni, které vyžadují okamžitý zákrok lékaře. Proto se nikdy nesmí tento příznak podceňovat.

Nevolnost a zvracení jsou také častým projevem při aplikaci chemoterapie, nastupují bezprostředně při aplikaci chemoterapie nebo po jejím ukončení a mohou přetrvávat i několik dnů. Opakované a časté zvracení při chemoterapii může být pro nemocného nebezpečné z důvodu nemožnosti přijímat ústy potravu a tekutiny při současných ztrátách tekutin zvracením. Může dojít k rozvratu vnitřního prostředí organismu. Proto je nutné tento nežádoucí účinek řešit včas a nejlépe jemu předcházet.

Stav nevolnosti a zvracení se nesmí nechat bez kontaktu s lékařem více jak 1 – 2 dny.

V současné době jsou dostupné léky proti nevolnosti a zvracení, které jsou velmi účinné. Podávají se

preventivně již před zahájením aplikace chemoterapie, opakovaně v jejím průběhu i po ukončení; jsou ve formě injekcí k nitrožilnímu podání, dále pro aplikaci do svalu, ústy a ve formě čípků. Účinek léků proti nevolnosti a zvracení je lepší, pokud se podávají ještě dříve, než k nevolnosti dojde, před první aplikací léčby, aby si pacient nevytvořil reflex předběžného zvracení, projevující se tím, že nevolnost přichází ještě dříve, než se léčba dalšího cyklu chemoterapie zahájí, např. již cestou do nemocnice.

Vzhledem k vysoké účinnosti léčby tohoto nežádoucího účinku se u řady nemocných nevolnost a zvracení vůbec nedostavují nebo jsou tyto projevy velmi mírné. Pokud léčba nevolnosti, která se u pacienta použila při chemoterapii, nebyla dostačující a obtíže u pacienta nastaly, je nutné konzultovat vše s ošetřujícím lékařem, jenž léčbu pro další aplikace upraví. Ne každý lék proti zvracení působí na každého pacienta stejně, je nutné léčbu individuálně přizpůsobit a vyladit pro každého nemocného. Léky proti nevolnosti a zvracení je nutné podávat i po ukončení aplikace v domácím ošetření, počet dnů podání je opět individuální a je lépe podávat je o několik dnů déle, než jejich podávání předčasně ukončit.

Nevolnost a zvracení mohou být silnější při současně aplikaci chemoterapie a záření na oblast malé pánve při léčbě rakoviny konečníku. V tomto případě je mnohdy nutná léčba nevolnosti a zvracení každodenně po celou dobu prováděné léčby.

V průběhu chemoterapie nejsou žádoucí významné změny dietních návyků, jako je hladovka, vegetariánská nebo makrobiotická strava. Tyto diety mohou vést ke zhoršení celkového stavu nemocného, oslabení jeho obranyschopnosti, až k rozvratu vnitřního prostředí. Pacient by měl jíst lehkou dobře stravitelnou potravu, jíst menší porce vícekrát za den, nejíst přepálené tuky, příliš tučnou stravu, nepít alkohol, mít dostatečný přísun tekutin, nejíst nadýmavá jídla a zeleninu. Každé sousto je třeba dobře rozzvýkat. Často bývá lépe snášena studená potrava a studené nápoje.

V den aplikace chemoterapie není nutné hladovět, je možné přijmout i lehkou snídani. Je pravidlem, že každý nemocný si dokáže vytvořit svůj stravovací režim a jídelníček, který mu bude vyhovovat. Je dobré nezapomínat i na duševní pohodu, klid při jídle a příjemnou společnost, která pomůže odvrátit pozornost a rozptýlit obavy z možné nevolnosti, která se nakonec nemusí vůbec dostavit. Po jídle je dobré zůstat v klidu, vsedě nebo vleže, a nevystavovat se námaze.

Reakce v místě vpichu

Aplikace protinádorové chemoterapie u kolorektálního karcinomu probíhá většinou nitrožilní infuzí, která může trvat několik hodin až dnů (kontinuálně). Předpokladem pro správnou nitrožilní aplikaci je kvalitní žilní přístup. Ne každý nemocný má nepoškozené žíly, a proto by aplikace mohla být problematická. Ošetřující lékař – onkolog zhodnotí při vyšetření stav žil u každého nemocného a podle typu použité chemoterapie zvolí, jestli bude vhodné léčbu aplikovat pomocí jehly napojené na infuzní set, nebo kanylou, která se zavádí pomocí kovové jehly, jež se poté vyjme a v žíle zůstane jen plastová hadička, která nepoškozuje žilní výstelku.

V současné době se ukazuje jako optimální, zvláště u režimů s vícedenním podáním chemoterapie, zavést nemocnému tzv. komůrku (nitrožilní port – katetr). Základní výhodou je šetření periferních žil a snazší přístup při opakované chemoterapii. Komůrka je v celkovém umrtvení vložena do podkoží v oblasti pod klíční kostí z malého řezu. Na komůrku, která má kovové dno, volný prostor pro aplikovanou kapalinu a vrchní část z plastu, je napojena hadička (katetr), který se zavede do podklíčkové žíly a její cestou až do horní duté žíly k pravé polovině srdce. Komůrka se v podkoží zajistí stehy a drobná řezná rána se uzavře chirurgickými stehy. Celý systém komůrky a katetru se naplní roztokem s protisrážlivou látkou, která zamezí ucpaní sraženou krví. Poté se zkontroluje na rentgenovém snímku správnost zavedení. Systém je připraven pro první aplikaci. Při každé aplikaci se speciální jehlou propíchne kůže nad komůrkou a vlastní vrchní stěna komůrky z plastu se napojí se souprava s infuzním roztokem a léčba se může aplikovat. Po ukončení aplikace se systém opět uzavře roztokem s protisrážlivou látkou a jehla se vyjme. Při manipulaci s komůrkou se musí vždy dodržovat přísné antiseptické zásady. U nemocných se zavedenou komůrkou není dobré provádět jednostrannou paži prudké pohyby, které by mohly vést k rozpojení systému (nahazování rybářského prutu apod.). V případě zarudnutí okolí komůrky nebo bolestivosti je nutné ihned se spojit s ošetřujícím lékařem.

Pokud je chemoterapie aplikována do periferních žil, může dojít k reakci v okolí vpichu jehly či kanyly. Okolí vpichu je bolestivé, zarudlé, teplejší na pohmat. Takový nález musí být ihned ošetřen lékařem, který zahájí odpovídající lokální nebo i systémovou léčbu podle nálezu. Při samotné aplikaci může kapalina s cytotatikem uniknout do tkání v okolí vpichu v žíle. Pacient pocítuje bolest, pálení, objeví se zduření a zarudnutí. Opět je nutný okamžitý zásah lékaře.

Alergická reakce

Na každý lék, který je aplikován nitrožilně, do svalu, podkožně, ústy i ve formě čípku, může pacient reagovat přecitlivěle (hypersenzitivně) a vzniká alergická reakce. Stejně tak je tomu u podávané chemoterapie, při níž se u nemocného může projevit alergie na účinnou látku. Reakce nemusí vzniknout při první aplikaci, ale až při opakovaném podání. Proto je především u nitrožilního podání pacient sledován ošetřujícími personálem jak při nemocničním, tak i při ambulantním podání.

Reakce se projeví zarudnutím v obličeji, vyrážkou nebo skvrnami po celém těle, svěděním, otokem. Může dojít až k obtížím s dýcháním, pocitu nedostatku dechu, dušnosti, stav může vyústit až k poruše vědomí.

Lékař okamžitě reaguje přerušением podávané léčby a aplikací protialergických přípravků nitrožilně.

Horečka, zimnice a třesavka

V průběhu aplikace chemoterapie nebo v odstupe několika hodin může dojít k bezprostřední reakci pacienta na aplikovanou látku, která je vyvolaná chemickým složením léčiva a reakcí organismu na její přítomnost. Projeví se zimnicí, třesavkou a horečkou nad 38 stupňů Celsia. Reakce se řeší podáním Paralenu nebo Algifenu, kterými je pacient vybaven do domácího ošetření, nebo jsou podány za pobytu v nemocnici.

Otoky

Po aplikaci cytostatické léčby se mohou objevit otoky v obličeji, nejvíce kolem očí, mohou se objevit i otoky končetin, více na dolních končetinách. Je to známka zadržování tekutin, které může být způsobeno hormonálními změnami v průběhu léčby, nebo v důsledku poruchy činnosti srdce a ledvin při terapii. Je tedy nutné nálezkou konzultovat s lékařem, který zavede odpovídající léčbu.

1.2. Časné nežádoucí účinky společně pro většinu cytostatik nastupují ve dnech až týdnech od aplikace a mohou se projevovat jako:

- **úbytek počtu bílých krvinek (leukopenie)**
- **infekce**
- **úbytek počtu krevních destiček (trombocytopenie)**
- **vypadávání vlasů (alopecie)**
- **záněty sliznice dutiny ústní (stomatitida)**
- **záněty sliznice střevní s doprovodným průjemem**

- **zácpa**
- **poškození kůže a nehtů**
- **příznak ruka-noha (hand-foot syndrom)**

Úbytek počtu bílých krvinek (leukopenie)

V předchozím textu již bylo zmíněno, že cytostatická léčba ničí rychle se množící a rostoucí buňky, kterými jsou buňky nádorové, ale i buňky zdravých tkání. Mezi tkáně, které jsou velmi citlivé na působení cytostatik, patří krvetvorná tkáň – kostní dřeví. Po aplikaci chemoterapie dochází k poklesu počtu bílých krvinek, který dosahuje nejnižších hodnot mezi 7. až 10. dnem po aplikaci léčby, poté se počty bílých krvinek začínají zvyšovat a do další aplikace chemoterapie (do dalšího cyklu léčby) se upraví do normy. Cytostatika ničí bílé krvinky, které jsou v krevním oběhu, ale i krvinky, které tvoří zásobovací rezervu v kostní dřeví a i tzv. kmenové buňky – buňky, ze kterých se postupně zralé bílé krvinky vytvářejí. Cílem a principem podávání chemoterapie v jednotlivých cyklech je každou jednotlivou aplikací zničit co nejvíce buněk nádorových, které je provázáno i ničením buněk zdravých tkání, především kostní dřeví, poté ponechat odpovídající čas mezi cykly bez léčby tak, aby se buňky zdravých tkání stačily namnožit a tkáně se vrátily do původní normy, ale tkáň nádoru se za tuto dobu nestačí vzpamatovat a počet jejich buněk se nezvyší. Tím se dosáhne výsledku zmenšování nádoru za současného šetření zdravých tkání. Vyjádřeno obrazně – buněk nádoru ubývá, tak jako klesají stupně schodiště, zatímco počty buněk zdravých tkání – tedy i krvinek – připomínají vlnovku, tedy pokles dolů a vyrovnaní do normálního počtu. Cykly aplikace chemoterapie jsou s týdenní, dvou týdenní, tří týdenní až čtyřtýdenní pauzou podle typu cytostatika nebo kombinace cytostatik. Mezi cykly chemoterapie ošetřující lékař kontroluje pacientovi počty krvinek vyšetřením krevního obrazu odběrem krve ze žíly periferní nebo z již popsané komůrky. Frekvence odběrů mezi cykly je stanovena opět lékařem a odpovídá typu použité léčby i individuální reakci nemocného na léčbu.

Pokud si je ošetřující lékař vědom, že použitý typ chemoterapie je silně toxický na krvetvornou tkáň, může již od prvního cyklu podat růstové faktory, které způsobí včasné vyplavení rezervy bílých krvinek ze zásobárny v kostní dřeví, a zároveň tím povzbudí tvorbu nových krvinek z kmenových buněk. Pro volbu aplikace růstových faktorů se lékař rozhodne i v případě, kdy předchozí léčba byla nemocným hůře snášena a došlo v jejím průběhu k významným poklesům krvinek nebo došlo k infekční komplikaci.

Vyšetření krevního obrazu může být provedeno na onkologickém pracovišti, ale pokud je pacient v domácím ošetření, může být provedeno i v místě bydliště. Velmi důležitá je přitom úzká spolupráce nemocného s ošetřujícím lékařem, přičemž nemocný musí bezpodmínečně dodržet termíny určené k odběru krve a kontaktovat lékaře k získání výsledku vyšetření, či sám nahlásit výsledek odběru, pokud byl mimo onkologické pracoviště, vždy nejpozději do druhého dne od odběru. Ošetřující lékař pak určí další postup, termín dalšího cyklu chemoterapie nebo jeho odložení, případně další kontrolní odběr.

V průběhu probíhající souběžné léčby chemoterapií a zářením může být pokles bílých krvinek velmi významný, proto je pacientovi krevní obraz kontrolován každý týden a na pokles bílých krvinek ihned reaguje ošetřující lékař vhodným zásahem – např. podáním růstových faktorů.

Pokles bílých krvinek způsobuje vysokou náchylnost k infekčním komplikacím, a proto pokud nemocný mezi cykly léčby v domácí péči zaznamená zvýšení teploty a příznaky infekce, musí se neprodleně spojit s ošetřujícím lékařem a poradit se s ním o svém stavu. Při zanedbání může nemocnému infekční komplikace způsobit smrt.

Infekce

Tato stať bezprostředně navazuje na předchozí vysvětlení poklesu bílých krvinek. Jak bylo uvedeno, pokles bílých krvinek snižuje obranyschopnost nemocného vůči infekčním komplikacím, a tak je infekce v průběhu léčby častým problémem. Zároveň je nutné zdůraznit, že i průběh je zpravidla těžší a léčba je náročná. Infekce může být způsobena bakteriemi, viry a plísněmi, nebo i kombinací těchto původců. Projevy infekce mohou být záněty kůže, sliznice dutiny ústní, trávícího ústrojí, vývodných cest močových, horních i dolních dýchacích cest, plic, zánět žil. Příznaky jsou velmi pestré, jsou lokální i celkové. Mohou se objevit bolesti v krku či v dutině ústní, obtížné polykání, chrapot, kašel, rýma, pocit ucpaného nosu, bolesti hlavy, bolesti břicha, nadýmání, průjem, bolesti a pálení při močení, krev v moči, otoky a zarudnutí končetin. Z celkových příznaků jsou to klasické chřipkové příznaky, únava, slabost, pocit těžkých nohou, zimnice, třesavka, pocení, zvýšená teplota i horečka nad 38 stupňů Celsia. Virovou infekcí může být i pásový opar, který se může vyskytnout nejčastěji na hrudníku podél žebor, v obličeji včetně oka, i na břicho. Projevují se bolestí a značnou citlivostí kůže, následně dojde k výsevu puchýřků. Plísňová infekce zpravidla postihne sliznici du-

tiny ústní, krku, trávícího a dýchacího ústrojí. Je provázána bolestí sliznic, bolestivým polykáním. V ústech jsou patrné povláčky bílých hmot.

Všechny jmenované projevy, které signalizují přítomnost infekční komplikace, vyžadují okamžitou návštěvu lékaře a jeho bezprostřední léčebný zásah. Mnohdy se léčba neobejde bez nutnosti přijetí na lůžko. Každopádně je nutné se vyvarovat prodlení s návštěvou lékaře, protože zanedbání může představovat komplikovaný průběh infekce a dlouhodobou léčbu, která přinese nežádoucí odkládání další onkologické léčby.

Jak je možné infekcím předejít, snížit pravděpodobnost vzniku infekce? Pacient by měl přísně dbát na hygienu rukou, zvýšeně dbát o pravidelnou hygienu těla sprchováním, omývat konečník po stolici. Při každodenní běžné činnosti je nutné se vyvarovat drobných poranění, případně ruce chránit rukavicemi. Případné poranění ošetřit omytím teplou vodou a mýdlem a vydezinfikovat.

Pokud je nemocný léčen chemoterapií, neměl by vyhledávat místa s možným pobytém lidí, kteří trpí akutním infekčním onemocněním, omezit pobyt v místech s velkým shromážděním lidí v uzavřených prostorách – divadlech, kinech, hromadné dopravě.

Úbytek počtu krevních destiček (trombocytopenie)

Krevní destičky jsou ovlivněny stejným způsobem jako bílé krvinky, působením cytostatické léčby dochází k jejich úbytku. Nedostatek krevních destiček může způsobit projevy krvácení, protože tyto elementy jsou spoluodpovědné za srážlivost krve. Zjištění nízkého počtu krevních destiček při pravidelné kontrole krevního obrazu v průběhu léčby cytostatiky nemocnému sdělí ošetřující lékař, upozorní jej na možná rizika a případně preventivně podá transfuzi náplavu krevních destiček. Někdy na nedostatek destiček upozorní i projevy krvácení, která zaznamená pacient. Nejméně rizikovým projevem již máloho úbytku krvinek jsou častější a čtenější modřiny na těle pacienta, které se tvoří i po velmi drobném poranění. Pokud si pacient způsobí drobné řezné poranění, intenzivněji krvácí. Při větším poklesu destiček se tvoří tzv. petechie – malé červenofialové skvrny, které hustě pokryjí trup pacienta. Může se objevit i spontánní krvácení z dutiny nosní, ústní, krev v moči a krvavý výtok z pochvy. Pokud pacient zvrací, obsahují zvrátky příměs krve, krev se objeví i ve stolici buď v podobě černé dehtovité stolice z natrávené krve ze žaludku, nebo čerstvé krve ve stolici z oblasti konečníku.

Také v případě krevních destiček může být jejich pokles při souběžně probíhající chemoterapii a ozařování významnější, proto je, jak bylo uvedeno, krevní obraz sledován jedenkrát týdně v průběhu léčby.

Uvedené komplikace musí samozřejmě řešit lékař, kterého je třeba okamžitě navštívit. Ten zkontroluje krevní obraz, podá léky podporující srážlivost krve, provede lokální ošetření, např. tamponádu nosní dutiny, a opět podá podle počtu destiček a vážnosti komplikace transfuzi náplavu destiček.

Vypadávání vlasů (alopecie)

Míra vypadávání vlasů od prořídnutí po úplné vypadání je závislá na typu podaného cytostatika či cytostatické kombinace. Vypadání vlasů, ale i jiného ochlupení – řasy, obočí, chlupy na nohou –, je typické zvláště u derivátů platinových a antracyklinových. Je to komplikace nepřijemná, s kosmetickým dopadem jen po dobu probíhající léčby. Ošetřující lékař napíše poukaz na paruku, kterou pacient sežene ve specializovaných prodejnách ve velmi dobré kvalitě v celé České republice. Paruka je částečně hrazena pojišťovnou.

Útěchou pro nemocné, zvláště ženy, je, že vlasy zcela jistě po léčbě narostou a jsou vlnité, kvalitní a velmi husté.

Záněty sliznice dutiny ústní (stomatitida)

Mezi velmi citlivé zdravé tkáně lidského organismu vedle kostní dřeni patří sliznice celého trávicího ústrojí. Působením cytostatik může dojít k velmi nepříjemné reakci v oblasti dutiny ústní, projeví se bolestivým zduřením sliznice dásní, tváří, jazyka, může dojít až ke kývání zubů, sliznice může krváčet, mohou se na ní tvořit vřidky s povleklou spodinou. Stejný nález může být i na sliznici jícnu. Bolest provázející tuto komplikaci může být natolik silná, že brání příjmu nejprve tuhé a potom i kašovitě potravy. V případě, že nemocný může přijímat alespoň tekutiny, podávají se nemocnému nápoje chlazené a strava se nahrazuje pomocí speciálních výživových nápojů (Nutridrink). V některých případech je pacient odkázán na výživu nitrožilní nebo tenkou sondou zavedenou nosem do dvanáctníku, kam je aplikována speciální definovaná výživa. Vzhledem k tomu, že nemocný má současně i úbytek bílých krvinek po proběhlém cyklu chemoterapie, může na takto změněnou sliznici snadno nasednout infekce, nejčastěji plísňová, může být ale i bakteriální a virová. Stav pak vyžaduje intenzivní péči lokální o sliznici dutiny ústní, celkovou protinfekční a péči o výživu.

U nemocných, kteří podstupují současně ozařování na oblast hlavy a krku či mezihrudí a chemoterapii, mohou být komplikace intenzivnější. Zde je doporučováno zavedení sondy přes dutinu ústní a jícen do žaludku a přes stěnu žaludku a stěnu břišní vně až na povrch těla pacienta, sonda se zafixuje stehy ke kůži a podkoží. Sonda pak je komunikací z povrchu těla pacienta přímo do žaludku a je možné touto cestou podávat mixovanou stravu. Konec sondy, který ční ze stěny břišní, pacienta nijak neobtěžuje. Celý výkon se provádí v celkovém umrtvení.

Zajištění dostatečného přísunu nutných živin v průběhu léčby je nezbytné pro klidný průběh léčby a její dobrý výsledek. Po celou dobu léčby je sledována pacientova hmotnost, která by neměla významně poklesnout.

Zánětu sliznice dutiny ústní lze předejít nebo alespoň omezit projev její intenzity dobrou péčí o hygienu. Dutina ústní se vyplachuje studeným fyziologickým roztokem nebo odvarem z šalvěje, důležitá je péče o chrup, vynětí poškozeného chrupu před léčbou, nepoužívání zubních náhrad. Strava musí být nedráždivá, spíše chladná nebo studená, bez ostrých kůrek na pečivu, nápoje chlazené, nealkohol, ne kouření.

Zánět sliznice střevní a průjem

Stejně jako sliznice dutiny ústní a jícnu může být postižena i sliznice střevní. Nejvíce je ohrožena při souběžně probíhající léčbě zářením na oblast malé pánve a chemoterapii, jako je tomu při léčbě rakoviny konečníku. Citlivost sliznice střevní je ještě vyšší než v dutině ústní. Pacient postižený zánětem sliznice střeva má bolesti břicha až křeče, trpí nadýmáním, pohyblivost střeva, která umožňuje posun potravy střevem, je zpomalena až téměř zastavena, což zvyšuje kolikovitě bolesti. Stolice odchází málo, je řídká, a opakuje se mnohokrát za den. Stolice může být až vodnatá s příměsí krve. Tato komplikace léčby může být až život ohrožující. Na zánětlivě změněný stav sliznice mohou nasednout opět infekce bakteriální, virová i plísňová, což nebezpečí nežádoucího účinku léčby ještě zvyšuje. Přidává se horečka, třesavka, zimnice, zvracení.

Jakmile má pacient popsané příznaky průjmu a trávicích obtíží, musí ihned vyhledat lékaře, podrobit se vyšetření dutiny břišní zobrazovacími metodami. Podle výsledků lékař stanoví odpovídající léčbu. Základem je úprava diety, zajištění dostatečného přísunu tekutin, léky proti průjmu, zároveň však léky na podporu pohyblivosti střev, případně protiinfekční léčba. Pokud pacient nechá průjem bez léčby více dní, je ohrožen rozvratem vnitřního prostředí, který může vyústit ve smrt.

Jsou určitá preventivní doporučení, která napomohou ochránit sliznici střevní před vznikem zánětu, nebo zmírňují průběh a oddálí nástup zánětu. Pacient by v průběhu chemoterapie, a hlavně současného ozařování a chemoterapie, měl jíst lehká jídla, nedráždivá, nekořeněná, nenadýmavá, netučná. Měl by jíst vícekrát denně malé porce, mít dostatečný přísun tekutin. Nepojídat velké množství vlákniny, doporučeny jsou spíše rýže, těstoviny, ovoce spíše kompotované nebo sušené, maso rybí nebo drůbeží. Zcela nevhodné je pít alkoholu a kouřeni.

Zácpa

Při léčbě chemoterapií, a obzvláště pak v jejím souběhu se zářením, je zácpa komplikací méně častou. Pacient, který má po léčbě cytostatiky zácpu, musí upravit svůj dietní režim, mít dostatek tekutin, pokud možno i pohybu, případně konzultovat s lékařem přidání vhodného projímadla. Doporučuje se hodně vlákniny a dostatek ovoce.

Poškození kůže a nehtů, syndrom ruka-noha (hand-foot syndrom)

Poškození kůže a nehtů není nežádoucím účinkem, který by pacienta ohrožoval z vážného postižení zdraví, způsobuje ale nemocnému horší kvalitu života. Kůže v průběhu léčby cytostatiky může být zarudlá, suchá, mohou se objevit drobná poranění, mohou vznikat až puchýře, vřídky, které mohou hnisat. Kůže může být i zvýšeně pigmentována, např. nad žilami, do kterých je podávána chemoterapie na rukou. Nehty jsou lámavé, lůžka nehtů mohou hnisat, může se pod nehty objevit plísňové onemocnění. Speciální komplikací je syndrom ruka-noha, který se objevuje po capecitabinu (Xeloda). Pacient má plosky nohou a dlaně rukou zarudlé, oteklé, kůže se olupuje, mohou se tvořit puchýře. Postižené plochy jsou bolestivé, obzvláště na nohou, mohou tak ztěžovat až bránit chůzi.

Řešení syndromu ruka-noha je ve snížení dávky léku lékařem, který léčbu vede, a používání vhodných mastných krémů. Kožní projevy a změny na nehtech je třeba ošetřovat často mýdlem a teplou vodou, promaštovat vhodnými krémy, neopalovat se a všechny projevy konzultovat s lékařem.

2.3. Oddálené nežádoucí účinky, s nástupem

projevů v týdnech až měsících po aplikaci cytostatické léčby:

- **úbytek počtu červených krvinek (anemie)**
- **poškození jaterního parenchymu (hepatopatie)**
- **poškození plic (pneumopatie)**

Úbytek počtu červených krvinek (anemie)

O citlivosti krvetvorné tkáně – kostní dřeň a jejich elementů – již bylo zmíněno v souvislosti s bílými krvinkami a krevními destičkami. Červené krvinky jsou z jím jmenovaných nejodolnější. Přesto i v počtu červených krvinek může dojít k poklesu ve větším odstupu od aplikace, po opakovaných aplikacích a zvláště pak při souběžné aplikaci chemoterapie a léčby zářením. Projevy nedostatku červených krvinek spočívají ve slabosti, únavě, bolestech dolních končetin při chůzi, zvláště do schodů, pacient je bledý, dušný při námaze, při prohlubující se anemii i v klidu. Při postavení z lehu má závrať, může se dostavit až porucha vědomí (kolapsový stav), pacient je ohrožen pádem a úrazem. S popsányými obtížemi musí nemocný ihned vyhledat ošetřujícího lékaře. Většinou je však anemie rozpoznána dříve pravidelnými kontrolami krevního obrazu v průběhu léčby, v tomto případě lékař ordinuje transfuzi masy červených krvinek. A při tendenci opakování stavu nedostatku červených krvinek nasazuje růstový faktor červených krvinek (erythropoetin).

Poškození jaterního parenchymu (hepatopatie)

Léčba cytostatickými kombinacemi je velmi náročná pro celý lidský organismus, cytostatika jsou toxická pro řadu orgánů, kromě jiného i pro jaterní parenchym, kde je většina cytostatik zpracovávána (metabolizována) a mohou zde být vylučovány zbytkové odpadní látky po zpracování cytostatik. Na játra je tedy kladena onkologickou léčbou velká zátěž. Zvlášť je-li pacient léčen opakovanými sledy cytostatik a kombinací cytostatik, jsou játra opakovaně léčbou napadána. To může vyústit až v jejich přechodné či trvalé poškození. Funkce jater je v průběhu léčby sledována vyšetřením z krve, pomocí tzv. jaterních testů, jejichž zhoršující se výsledky ukazují, že funkce je narušena. Jaterní buňky jsou nahrazovány tukovou tkání až vazivem. Trvalé narušení jaterních funkcí vyžaduje doživotní šetření tohoto orgánu. To spočívá v dietní nedráždivé stravě, bez tučných jídel, přepálených, smažených pokrmů, bez alkoholu. Je to daň za dar vyléčení nádorového onemocnění. Ošetřující lékař předepíše nemocnému trvalou léčbu léky na podporu jaterních funkcí.

Poškození plic (pneumopatie)

Plicní postižení vzniká jako zánět, který se projevuje jako námahová a později klidová dušnost, s kašlem. Pokud není tento zánět včas léčen, může se změnit v proces tvorby vaziva, které trvale poškodí plicní funkce a pacientovi zapříčiní

trvalé dechové obtíže. Ve stavu akutního zánětu lze proces zastavit odpovídající léčbou, proto změny dechu až stavy dušnosti je třeba konzultovat s lékařem.

2.4. Pozdní nežádoucí účinky cytostatické léčby se dostaví až po více letech od ukončení léčby a patří sem:

- **neplodnost (sterilita)**
- **druhotná zhoubná onemocnění (sekundární malignity)**

Neplodnost (sterilita)

Pohlavní žlázy muže i ženy patří také mezi tkáně, které jsou vysoce citlivé na léčbu cytostatiky.

Mušské pohlavní žlázy jsou po cytostatické léčbě poškozeny přechodně nebo trvale, míra poškození závisí na typu použitých cytostatik a jejich kombinací. Po cytostatické léčbě dochází ke snížení počtu spermií a je ovlivněna i jejich funkčnost a pohyblivost. Muž by neměl v době aplikace cytostatické léčby, ani určitou dobu po jejím ukončení, plánovat rodičovství právě pro možné poškození spermií, které by představovalo riziko přenosu chybné genetické informace na potomka a mohlo by způsobit jeho vrozenou vadu. Dobu nutnou pro odstup od ukončené léčby k plánování rodičovství by měl muž konzultovat s ošetřujícím lékařem a genetikem. Přesto není třeba podléhat beznaději. Jednak je mnoho mužů po vyléčeném maligním onemocnění, kteří zplodili zdravé potomky, a jednak je u mužů, kteří ještě plánují děti, možné uchovat sperma odebrané před zahájením cytostatické léčby ve zmrazeném stavu ve

spermabance; po zvolené době je sperma po rozmrazení plně funkční k oplodnění ženského vajíčka. Pokud je však u muže provedena zároveň se systémovou léčbou i léčba zářením, je poškození spermií vysoce pravděpodobné. Sexuální aktivita muže v průběhu léčby není omezena.

Ženské pohlavní žlázy jsou při podávání cytostatické léčby funkčně ovlivněny, je narušena hormonální produkce a žena ztrácí menstruaci. Po ukončení léčby se ženě menstruace vrací v určitém odstupu. Plánovat rodičovství v době aplikace chemoterapie je zcela nevhodné a žena by měla používat prostředky proti početí. Početí po ukončení cytostatické léčby není vyloučeno, protože neplodnost může být přechodná. Případné početí by mělo být přísně individuálně řešeno s ošetřujícím lékařem, gynekologem a genetikem. Možnost početí je však zcela vyloučena, pokud byla ozářena malá pánev při léčbě rakoviny konečníku.

Druhotná zhoubná onemocnění (sekundární malignity)

Cytostatická léčba je účinným prostředkem ke zničení nádorových buněk, ale zároveň může způsobit ve zdravých, zvláště pak velmi citlivých tkáních i proces vzniku rakoviny. Tím, že je léčba stále účinnější a daří se nemocné z prvotního onemocnění nádorem vyléčit nebo jim významně prodloužit život, je vyšší riziko vzniku druhotného zhoubného onemocnění v důsledku předchozí onkologické léčby. Nejvíce ohroženou je tkáň kostní dřevě, v níž v odstupu i více jak 10 let mohou vzniknout druhotné malignity – lymfomy a leukemie.

3. Nežádoucí účinky cytostatik spojené s poškozením konkrétního orgánu – řazené podle časového faktoru (doby od aplikace po vznik nežádoucího účinku)

3.1. Bezprostřední nežádoucí účinky, následující aplikaci chemoterapie v hodinách až dnech.

Poruchy srdečního rytmu se mohou objevit při léčbě 5-fluorouracilem, což je součástí léčebných kombinací u rakoviny tlustého střeva a konečníku. 5-fluorouracil je jednak ve formě injekční a podává se v infuzích, nebo je ve formě tablet jako hlavní účinná látka v přípravku Xeloda.

Porucha srdečního rytmu vzniká na podkladě křečů tepen (spasmus koronárních tepen), které vyživují srdeční sval. Pacient vnímá tyto poruchy jako nepravidelné bušení srdce, zpravidla zrychlené, jež může být provázeno úzkostí, tlakem až bolestí na hrudi a nedostatkem dechu. Při nástupu obtíží je stav nutné neprodleně oznámit lékaři.

Akutní cholinergní syndrom je velmi časně nastoupivší průjem, pocení, křeče v břiše, slzení a slinění při aplikaci

irinotecanu (Campto), nebo těsně po jeho aplikaci. Příznak musí nemocný ihned hlásit lékaři, který podá vhodný lék (atropin sulfát). Při další aplikaci irinotecanu je již atropin podán před zahájením infuze preventivně.

3.2. Časné nežádoucí účinky. přicházejí ve dnech až týdnech po léčbě.

Neurologické příznaky mohou vycházet z postižení centrálního nervového systému (encefalopatie), které se projeví až poruchou vědomí, zmateností, poruchami hybnosti, závratěmi, třesem, poruchami řeči, křečemi. Tyto příznaky se mohou objevit po aplikaci 5-fluorouracilu. Po podání oxaliplatinu, která je též součástí léčby rakoviny tlustého střeva a konečniku, se mohou objevit závratě, spíše však dominuje porucha periferních nervů (neuropatie). Tato porucha způsobuje slabost, mravenčení a pocit necitlivosti prstů rukou a nohou, oblasti okolo úst a na krku, mohou se objevit až křeče. Tyto příznaky vyvolá chlad, stačí i otevření lednice nebo držení sklenice s chladným nápojem. Pacient má problémy s drobnými úkony prstů, jako je třeba zapnutí knoflíku na šatech. Mohou se objevit i bolesti svalů a kloubů. Tyto obtíže provázejí nemocného po celou dobu probíhajícího sledu chemoterapie s oxaliplatinou a mohou přetrvávat i mnoho týdnů i měsíců po jejím ukončení. Lze je částečně tlumit

vhodnou léčbou. Pokud jsou problémy velmi intenzivní, je nutné oxaliplatinu vysadit.

Může se dostavit i pocit dušnosti rovněž vyvolaný chladem během probíhající infuze nebo po jejím ukončení, mohou se objevit i křeče v čelisti, brnění jazyku, tlak na hrudi. Tyto obtíže samovolně mizí.

Zcela vzácně se po aplikaci oxaliplatinu mohou objevit **poruchy sluchu a zraku.** Dojde k přechodnému poklesu zrakové ostrosti a výpadkům zorného pole. Všechny tyto obtíže je nutno ihned oznámit ošetřujícímu lékaři, jenž zvolí správný léčebný postup.

Poškození ledvin je celkem vzácný nežádoucí příznak při aplikaci oxaliplatinu a 5-fluorouracilu, který zjistí ošetřující lékař při pravidelných kontrolách ledvinných funkcí z vyšetření krve a moče. Pokud nastane tato porucha, lékař upraví dávku léku, nebo se podávání léku ukončí. Pro prevenci těchto obtíží se doporučuje při chemoterapii obecně dostatečný přívod tekutin.

3.3. Oddálené nežádoucí účinky.

V případě přípravků, které se používají při léčbě rakoviny tlustého střeva a konečniku (5-fluorouracil, oxaliplatin) mohou, jak už bylo uvedeno, neurologické příznaky přetrvávat řadu týdnů a měsíců a z časné nastupujících se stávají nežádoucími účinky oddálenými.

4. Nežádoucí účinky biologické léčby

V posledních letech byla do léčby rakoviny tlustého střeva a konečniku zařazena i biologická (terčová) léčba. Používá se u onemocnění, která již opustila místo svého původního výskytu nádoru v tlustém střevě nebo konečniku a založila další nová ložiska v jiných orgánech a tkáních, tzv. metastázy.

Biologická léčba na rozdíl od chemoterapie nepostihuje všechny buňky lidského organismu, které se rychle množí a rostou, ale je cílena pouze na ty buňky, jež nesou určitý konkrétní cílový terč (receptor) nebo na přesně definovanou bílkovinu v krevní plasmě. Tak je tomu u přípravku bevacizumab, který má cílovou strukturu ve speciálním faktoru, jenž je odpovědný za novotvorbu cév a podílí se na vytvoření cévní sítě samotného nádorového ložiska. Bevacizumab zablokuje tento faktor a znemožní cévní novotvorbu,

a navíc ničí i již vytvořené cévy a tak zamezí výživě nádoru a způsobí spolu s chemoterapií jeho likvidaci. Brání rovněž založení nových vzdálených ložisek nádoru. U rakoviny tlustého střeva a konečniku jsou použitelné další dva léky – cetuximab a panitumumab. Tyto léky zablokují terč na buňce, který je odpovědný za buněčný růst, a tím způsobí zástavu růstu, množení buňky a její smrt.

Nežádoucí účinky biologické léčby nejsou tak četné a život ohrožující, jako je tomu u cytostatické léčby. Nejzávažnější komplikací může být alergická reakce na účinnou látku, která může představovat ohrožení života.

Bevacizumab

Podobně jako všechny léky může mít i bevacizumab nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout

u každého. Nežádoucí účinky mohou být různého stupně závažnosti, některé se vyskytují často, jiné jsou vzácné. Část z nich je závislá na dávce, jiné jsou ovlivněny různými rizikovými faktory, z nichž některé lze eliminovat. Lékař vždy individuálně zvažuje u každého pacienta přínosy léčby oproti známým rizikům a léčbu u pacienta vždy zahájí jen tehdy, pokud její očekávaný přínos převýší její možné negativní dopady. V průběhu léčby lékař pečlivě sleduje stav pacienta, konzultuje s ním jeho stav a pocity z léčby a vyšetřuje jeho krev a moč. Mnohé nežádoucí účinky se tak podaří včas podchytit a zvládnout. Je rovněž třeba, aby lékaři bez odkladu byly oznámeny jakékoliv náhlé závažné změny zdravotního stavu, aby mohla být co nejrychleji nasazena vhodná léčba.

V České republice je bevacizumab dostupný od roku 2005 a jeho léčba je po celou dobu soustředěna do onkologických center. Lékaři tedy mají s léčbou tímto přípravkem již dlouhou zkušenost.

Podání bevacizumabu může, jak již bylo uvedeno, vzácně vyvolat alergickou reakci na účinnou látku.

Často pozorovanými nežádoucími účinky u nemocných léčených bevacizumabem jsou únava, průjem a bolesti břicha, pocit necitlivosti nebo brnění v rukou či nohou, snížení počtu krvinek, včetně bílých krvinek, které pomáhají bojovat proti infekcím (což může být doprovázeno horečkou), a krevních destiček, které napomáhají srážení krve.

Při léčbě bevacizumabem ošetřující lékař dále často může řešit problémy se vzniklým vysokým krevním tlakem (hypertenzí) nebo se setkat se zhoršením vysokého tlaku u pacienta, který se pro něj již léčil. Lékař by se měl před zahájením léčby bevacizumabem přesvědčit, že krevní tlak pacienta je pod kontrolou. Pokud není možné vysoký krevní tlak upravit léky na hypertenzi, musí být léčba bevacizumabem ukončena. Kontrolovaný vysoký tlak krve ovšem není důvodem pro nezahájení léčby bevacizumabem.

Vysoký krevní tlak může rovněž přispívat k nebezpečí výskytu bílkovin v moči. Je nutné pravidelně vyšetřovat moč a pacient by i sám měl sledovat charakter močení, jeho frekvenci a množství moče, případně příměsi v moči, a každou změnu konzultovat s lékařem.

Vzhledem k základní podstatě léku (zabraňuje tvorbě cév) se může objevit problém s hojením ran. Proto je třeba dbát opatrnosti a vyvarovat se poranění. V registru nemocných léčených bevacizumabem, který vede Česká onkologická společnost, nebyla tato komplikace léčby zaznamenána. Bevacizumab ale nesmí být aplikován asi

měsíc před plánovaným chirurgickým výkonem a 4 týdny po něm.

Závažným nežádoucím účinkem, který se velmi vzácně může v souvislosti s léčbou bevacizumabem objevit, je prodlážená stěna trávicího ústrojí (perforace). Jestliže pacient trpí zánětlivým břišním onemocněním (např. divertikulitidou – zánětem výčlepků střevní stěny, žaludečnými vředy, střevním zánětem způsobeným chemoterapií), může být nebezpečí perforace střevní stěny zvýšeno. Pokud nemocný pocítí během léčby bolesti v břiše až křeče, musí ihned navštívit lékaře.

U pacientů léčených bevacizumabem je zvýšené nebezpečí vzniku krvácení, zejména krvácení souvisejícího s nádorem (může se objevit krev ve stolici nebo dehtovitá stolice z natrávené krve či příměs krve ve zvracích). Komplikace může být závažná a vyžadovat okamžitý zásah lékaře. V menší míře se jedná o krvácení ze sliznice (nejčastěji se jedná o krvácení z nosu). Bylo rovněž zaznamenáno méně časté lehké krvácení ze sliznic v jiných lokalitách, např. krvácení v ústní dutině nebo poševní krvácení.

Dále existuje možnost vzniku krevních sraženin, které mohou ucpat důležitou cévu (tepnu v mozku, srdci nebo žilu v plicích). Nebezpečí vzniku krevních sraženin je vyšší u lidí starších 65 let a riziko je větší, pokud se u léčeného již v minulosti v tepnách tvořily krevní sraženiny. Pokud nemocný pociťuje bolesti dolních končetin, zvláště v lýtkách, nebo otok dolních končetin, vzniká podezření na zánět žil s uzávěrem některé žily nebo jejím významným zúžením. Komplikace je závažná a je nutné okamžitě nasadit léčbu, protože by hrozilo utržení části sražené krve v žile dolní končetiny a její vmetení do plicní cévy (plicní embolie). Komplikace je život ohrožující a proto je zásah lékaře nutný co nejdříve. Lékaře musí pacient bez odkladu kontaktovat i v případě náhlé dušnosti, bolesti na hrudi, závažné bolesti hlavy, závratě nebo náhlých potíží s hybností.

Léčba bevacizumabem není vhodná u nemocných s vážným poškozením srdečního svalu, protože by v tomto případě mohlo dojít k srdečnímu selhání.

Kontraindikacemi podání bevacizumabu jsou však pouze: alergie na složky přípravku a těhotenství.

Cetuximab (Erbix)

Nejzávažnější nežádoucí reakcí na cetuximab je alergická reakce na účinnou látku, která se může kromě kožních příznaků – svědění, vyrážky – projevit pocitem nedostatku dechu až ztrátou vědomí. Reakce vzniká při infuzi nebo po jejím ukončení i po několika hodinách. Nemocný, který

takto reaguje, je ihned ošetřen lékařem a další podání cetuximabu již není možné.

V souvislosti s aplikací cetuximabu je nejčastěji vyskyt vyrážka, která připomíná akné a je lokalizována hlavně v obličejové části hlavy. Postihne více než 80 % nemocných. Může být provázena svěděním. Dalším projevem může být výrazné zhoustnutí obočí a řas, zmnožení ochlupení, suchost kůže a změny na nehtech. Může se objevit zánět očních spojivek či zánět sliznice dutiny ústní. Nejvýraznější jsou změny v prvních týdnech léčby, později se nález samovolně zlepšuje.

Je nutné zdůraznit, že kožní změny mají sice nepříjemný kosmetický dopad pro nemocného, jsou však odrazem velmi dobrého účinku léčby na nádorovou tkáň. Čím je vyrážka výraznější, tím lepší je léčebná odpověď. Kůži je nutné chránit před možnou nasedající infekcí dostatečnou hygienou, lékař nemocnému doporučí speciální roztoky a krémy, které vyrážku ošetří a zmírní její průběh; záněty očních spojivek a sliznice dutiny ústní se řeší lokální léčbou, kterou předepíše ošetřující lékař.

Při léčbě cetuximabem jsou časté bolesti hlavy. Poměrně častý je průjem, nevolnost a může se objevit zvracení. Tyto obtíže je nutné neprodleně sdělit ošetřujícímu lékaři.

Tak jako u cytostatické léčby i u cetuximabu může vzniknout plicní zánět, který se projeví dušností a suchým dráždivým kašlem. Nemocný musí tyto obtíže sdělit lékaři, který zahájí vhodnou léčbu a přeruší aplikaci cetuximabu.

V průběhu léčby je nutné sledovat funkci jater a koncentrace krevních iontů, zvláště hořčíku a vápníku. Případné změny jsou patřičně řešeny lékařem.

U pacientů léčených cetuximabem musí být též sledován krevní obraz, neboť existuje zvýšené nebezpečí poklesu bílých krvinek s následnou hrozbou vzniku infekčních komplikací.

Pokles bílých krvinek je častější a výraznější při současně podávané chemoterapii. Pokud pacient dostává cetuximab spolu s chemoterapií 5-fluorouracilem, je třeba sledovat i srdeční funkci, neboť může dojít k poruchám srdečního rytmu, pacient má pocity bušení, nepravidelný puls a může se objevit příznak ruka-noha, již popisovaný příznak projevující se zarudlými dlaněmi a ploskami nohou, se suchou olupující se kůží, s puchýři. Plochy jsou na dotek bolestivé, a pokud jsou na ploskách nohou, ztěžují chůzi. Obtíže se řeší snížením dávky 5-fluorouracilu a lokálním ošetřováním mastmi.

Panitumumab (Vectibix)

Téměř u 90 % nemocných, kteří jsou léčeni panitumumabem, se vyskytne kožní reakce v podobě vyrážky připomínající akné. Kůže je zarudlá, suchá, olupuje se a praská. Komplikace se řeší vynecháním 1 až 2 aplikací panitumumabu, případně snížením dávky léku. Kožní reakci je nutné ošetřovat lékařem doporučeným postupem a především dbát na hygienu, aby nedošlo k druhotné infekci. Dále je doporučeno vyvarovat se slunění, nosit pokrývku hlavy, sluneční brýle a používat opalovací ochranné krémy. Při léčbě se také mohou objevit záněty sliznice ústní, očních spojivek, které se léčí lokální aplikací roztoků a kapek podle rady lékaře. Typické je i zmnožení ochlupení a významné prodloužení řas. Časté jsou nemoci nehtového lůžka, které se léčí lokální aplikací mastí.

Pokud pacienta začne v průběhu léčby obtěžovat suchý dráždivý kašel až projevy dušnosti, je nutné ihned provést vyšetření plic pomocí rentgenového snímku, přerušit léčbu a nasadit odpovídající léčbu. Pokud se vytvoří na snímku plic infiltráty – zastínění plic, musí být léčba ukončena.

Léčba může být komplikována nevolností až zvracením, což je možné odstranit určitými léky po konzultaci s lékařem. Dále pacient může pociťovat suchost v nose a ústech. Problém lze zvládnout kapkami do nosu a výplachy dutiny ústní předepsanými léky.

V průběhu léčby je nutné sledovat koncentrace hořčíku, vápníku a draslíku v krvi, které mohou poklesnout, což by se projevilo až pocity křečí ve svalch. Komplikace se řeší podáním příslušných iontů v tabletách.

Závažná je málo častá reakce na účinnou látku, která se projeví svěděním, zarudnutím v obličejí, pocitem dušnosti až poruchou vědomí. Objev se při aplikaci léku nebo i po ukončení infuze a je důvodem k ukončení léčby. Popsané projevy vyžadují okamžitý zásah lékaře.

Na závěr je možno zdůraznit, že všechny nežádoucí účinky se dají zmírnit až odstranit podpůrnou terapií. Nepříjemnosti spojené s léčbou jsou určitou daní za léčebné výsledky, které se díky novým přípravkům stále zlepšují. Současná onkologie dokáže pomoci pacientům i s pokročilejším nálezem a významně prodloužit jejich život.

Lékaři společně s nemocnými tak řeší nové situace, které dříve díky nižší účinnosti léčby nenastávaly. Stále však platí, že jen ve vzájemné komunikaci je možné tyto potíže překonat.

