

# NEŽELENI UČINKI CITOSTATSKEGA ZDRAVLJENJA

*Simona Borštnar*

## Povzetek

Citostatiki so še vedno nepogrešljiv del sistemskega zdravljenja bolnikov z rakom. Delujejo neselektivno na vse celice v telesu, tako na rakave kot zdrave. Hitrost delitve in rasti rakavih celic je večja kot pri zdravih, kar izkoriščamo pri citostatskem zdravljenju. Ker pa se tudi celice nekaterih zdravih tkiv hitro delijo, se razvijejo neželeni učinki citostatskega zdravljenja. Različni citostatiki delujejo preko različnih mehanizmov, zato se tudi neželeni učinki posameznih citostatikov med seboj razlikujejo. Našteti so možni neželeni učinki po organskih sistemih, kateri citostatiki jih povzročijo, kako jih spoznamo, preprečimo in zdravimo.

**Ključne besede:** rak, kemoterapija, neželeni učinki

## Uvod

Citostatsko zdravljenje je eden izmed načinov sistemskega zdravljenja raka. Pri tem zdravljenju izkoriščamo citotoksični učinek zdravil na rakave celice. Citostatiki delujejo na rast, razvoj in razmnoževanje celic. Delujejo na več mestih, največkrat pa bodisi na podvojitve DNA v jedru celice bodisi na podvojitve celice v fazi, ko je genski material v njej že razdeljen.

Citostatiki vplivajo neselektivno na vse celice v telesu, še posebno na hitro deleče. V primerjavi z rakavimi imajo zdrave celice razvite popravljalne mehanizme, ki omogočijo, da se zdrava tkiva ponovno regenerirajo. Različne neprijetne posledice citostatikov na zdrava tkiva, ki so večinoma popravljive in samo prehodne, imenujemo neželeni učinki.

Vrsta in stopnja neželenega učinka sta odvisni predvsem od vrste citostatika, ki ga prejme bolnik. Pomembni pa so tudi drugi dejavniki: spremljajoče bolezni, obseg bolezni, predvsem morebitna prizadetost kostnega mozga, starost bolnika in druga zdravila, ki jih bolnik prejema.

Neželene učinke citostatikov lahko delimo glede na čas nastanka po aplikaciji citostatika:

- akutni, ki nastopijo v nekaj minutah do nekaj urah,
- subakutni, ki se razvijejo po nekaj dneh, in
- kasni, ki se razvijejo po več tednih, mesecih ali celo letih.

Delimo jih lahko tudi glede na organski sistem, na katerega vpliva citostatik. To delitev smo uporabili v nadaljevanju besedila za predstavitev skupin neželenih učinkov. Opisani so le neželeni učinki citostatikov, medtem ko so neželeni učinki hormonskega in novejših tarčnih zdravljenj predstavljeni v drugih poglavjih.

## Neželeni učinki citostatikov na prebavila

V to skupino spadajo slabost in bruhanje, izguba apetita, sprememba okusa, vnetje ustne sluznice in požiralnika, driska in zaprtje.

**Slabost** je neprijeten subjektiven občutek siljenja na bruhanje. **Bruhanje** pa je kompleksen živčno-mišični kompleks, ki privede do praznjenja želodčne vsebine skozi usta. Sta najpogostejša neželena učinka zdravljenja s citostatiki. Če sta nenadzorovana, lahko privedeta do hudih presnovnih motenj, izčrpanosti, slabe prehranjenosti bolnikov, slabšanja počutja in celo do odklonitve zdravljenja.

Citostatiki lahko delujejo preko različnih receptorjev, ki so: serotoninški, nevrokininski, dopaminski, glukokortikoidni, histaminski, opiatni, kanabinoidni in drugi. Nahajajo se v prebavilih in v osrednjem živčevju.

Glede na to, kdaj se slabost in bruhanje pojavita, ju delimo na:

- **Akutna slabost in bruhanje**

Razvijeta se v prvih 24 urah po prejemu kemoterapije. Pojavita se lahko po nekaj minutah ali urah in sta navadno najhujša 5-6 ur po prejemu citostatikov.

- **Pozna slabost in bruhanje**

Razvijeta se v več kot 24 urah po prejemu kemoterapije, največkrat pri bolnikih, ki prejemajo močno emetogene citostatike. Najbolj sta izražena 2-3 dni po prejemu citostatika.

- **Anticipatorna slabost in bruhanje**

Nastopita pred prejemom novega ciklusa kemoterapije. Povzroči ju spomin na predhodno slabost ali bruhanje, pa tudi vonj, svetloba ali hrup prostora, kjer je bolnik že prejel kemoterapijo. Nastopita 3-4 ure pred predvideno kemoterapijo.

- **Kronična slabost in bruhanje**

Prisotna sta ves čas med ciklusi kemoterapije in tudi takrat, ko bolnik ni na citostatskem zdravljenju. Največkrat sta simptom napredovalega raka.

Tveganje za razvoj in izraženost slabosti in bruhanja nista enaka pri vseh bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo. Različna sta glede na vrsto in odmerek citostatika, spol, starost in druge lastnosti bolnikov. Slabost je pogostejša in bolj izražena pri bolnikih, mlajših od 50 let, in pri ženskah, manj pogosta pa pri moških, ki so daljše obdobje uživali alkohol.

Danes imamo na voljo vrsto zdravil proti slabosti in bruhanju, s katerimi lahko v veliki meri preprečimo ali pa vsaj omilimo ta neprijetna neželena učinka. V grobem jih delimo na pet skupin:

- antagonisti dopaminskih receptorjev (npr. klopromazin, haloperidol, metoklopramid),
- antagonisti serotoninških receptorjev (npr. ondansetron, granisetron, tropisetron, palonosetron),
- antagonisti nevrokininskih receptorjev (aprepitant),
- glukokortikoidi,
- benzodiazepini.

Izbira zdravil proti slabosti je odvisna od vrste in odmerka citostatikov in značilnosti bolnika. Uporabljamo priporočene odmerke. Antiemetike dajemo 30-60 minut pred prejemom citostatikov, da bi preprečili akutno slabost in bruhanje, in nato še drugi in tretji dan po kemoterapiji, da bi preprečili pozno slabost in bruhanje. Pri nekaterih močno emetogenih citostatikih (npr. cisplatin) je treba nadaljevati z njimi do 5. dne po kemoterapiji. Če se ob priporočenih odmerkih kljub temu pojavi slabost ali bruhanje, dodamo antiemetik iz druge skupine. Pri anticipatorni slabosti, ki se razvije kljub ustreznemu antiemetskemu zdravljenju, je treba dodati še benzodiazepin. Bolnikom, ki prejemajo minimalno emetogene sheme, antiemetikov ne dajemo preventivno.

**Izguba apetita in sprememba okusa** pogosto spremljata zdravljenje s citostatiki, še posebej, če slabost in bruhanje nista zadovoljivo nadzorovana in obvladana. Bolnikom hrana smrdi, pogosto tožijo, da ima kovinski okus. Ta neželen učinek je pogostejši in bolj izražen pri bolnikih z razširjeno

boleznijo in pa pri bolnikih z rakom v predelu glave in vratu. Privedeta lahko do izgube telesne teže in podhranjenosti.

### Vnetje sluznic

Okvara sluznic (**mukozitis**) med citostatsko terapijo je pravzaprav vnetje, ki lahko zajame sluznico celih prebavil od ust do debelega črevesa. Povzročijo jo številni citostatiki, najpogosteje pa antraciklini, 5-fluorouracil, metotreksat v visokih odmerkih in drugi. Najpogosteje je prizadeta ustna sluznica (**stomatitis**). Navadno se razvije 3 do 7 dni po prejemu citostatikov. Traja en do dva tedna. Prvi znak je navadno rdečina in pekoč občutek na ustni sluznici. Temu lahko sledijo zelo boleče razjede, ki se pogosto okužijo z bakterijami in glivicami. Takrat so vidne bele obloge v ustih. Pridružijo se težave z žvečenjem hrane in požiranjem ter slinjenje. Če je prizadeta tudi sluznica v požiralniku in želodcu, bolnik toži za bolečinami v predelu požiralnika in v žlički.

O **driski** govorimo takrat, ko je iztrebljanje blata več kot tridnevno, to je obilnejše, blato pa je mehko ali tekoče. Citostatiki lahko povzročijo drisko preko različnih mehanizmov, eden pomembnejših je sprememba črevesne flore. Citostatiki, ki najpogosteje povzročijo drisko, so irinotekan in 5-fluorouracil, možna pa je tudi pri drugih citostatikih. Akutno drisko, povzročeno z irinotekanom, ugotovimo v prvih 24 urah po aplikaciji irinotekana, kasno pa običajno po treh do enajstih dneh. Za akutno drisko, ki je sekretorna, holinergična, bo zdravnik predpisal atropin. Za zdravljenje kasne driske pri tem zdravlilu ali pa drugih citostatikih pa je potrebno pitje rehidracijske raztopine in ustrezen dietni režim s pogostimi majhnimi, lahki in s kalijem bogatimi obroki (banane, prepečenec, riž, olupljena jabolka ipd.). Zdravnik bo predpisal loperamid, ki ga mora bolnik jemati po vsakem odvajanju, vendar ne več kot 48 ur, sicer se lahko razvije paralitični ileus.

**Zaprtje** je redko iztrebljanje majhnih količin trdega blata, ki ga spremlja mučno napenjanje. Pogosto je posledica podpornih zdravil, ki jih uporabljamo za lajšanje posledic same bolezni (protibolečinska zdravila, predvsem opiodi), in pa zdravil za preprečevanje slabosti ob citostatskem zdravljenju (antiemetiki iz skupine antagonistov serotoninjskih in nevrokinjskih receptorjev). Med citostatiki zaprtost povzročijo vinka alkaloidi, cisplatin, oksaliplatin, taksani. Zaprtje največkrat odpravimo s kombinacijo nefarmakoloških in farmakoloških ukrepov. Med nefarmakološke ukrepe štejemo: uživanje tekočin - vsaj 8 do 10 kozarcev dnevno, prehrana, bogata z vlakninami, ki jih je treba uvajati postopoma, da ne bi povzročili napenjanja in krčev, telesna aktivnost, krepitev trebušnih mišic. Med farmakološkimi ukrepi pa so na voljo volumska odvajala (seme indijskega trpotca), kontaktna odvajala (bisacodil, preparati sene, odvajalni čaj), ozmotska odvajala (sirup z laktulozo ali laktiol za diabetike). Če ti ukrepi ne zadostujejo, je potrebno klistiranje, lahko tudi večkrat zaporedno do zelenega učinka. Že nekaj mesecev pa je na voljo zdravilo metilnaltreksonijev bromid, ki je selektivni antagonist perifernih mu-opioidnih receptorjev in je učinkovit pri zaprtosti, katere vzrok so opiodi. Daje se v obliki podkožnih injekcij.

## Neželeni učinki na kostni mozeg

Zaradi delovanja citostatikov nastanejo okvare v dozorevanju krvnih celic, ki nastajajo iz matičnih celic v kostnem mozgu. Ta neželeni učinek imenujemo **mielosupresija**. Kaže se kot zmanjšanje števila eritrocitov (anemija), trombocitov (trombocitopenija), levkocitov (levkopenija) in podvrste teh - nevtrofilcev (nevtropenija). Mielosupresija se najpogosteje razvije 7.-14. dan po kemoterapiji, lahko pa tudi kasneje. Stopnja mielosupresije je odvisna od odmerka citostatika, pa tudi od morebitne prizadetosti kostnega mozga zaradi infiltracije z rakavimi celicami, sočasnega obsevanja kosti in starosti bolnika.

Najpogosteje se razvije **levkopenija z nevtropenijo**. O levkopeniji govorimo, ko vrednost levkocitov v krvi pade pod vrednost  $4 \times 10^9/l$ , o nevtropeniji pa, ko je vrednost nevtrofilcev manj kot  $2 \times 10^9/l$ . Če vrednost nevtrofilcev pade pod  $1 \times 10^9/l$ , se poveča tveganje za okužbe, tako bakterijske kot tudi

glivične. Tveganje za okužbo narašča s stopnjo in trajanjem nevtropenije. Kemoterapijo moramo v takih primerih odložiti do normalizacije vrednosti nevtrofilcev. Če vrednost nevtrofilcev pade pod  $0.5 \times 10^9/l$ , hkrati pa bolniku enkrat izmerimo temperaturo več kot  $38.3 \text{ }^\circ\text{C}$  ali pa če ima bolnik telesno temperaturo več kot  $38 \text{ }^\circ\text{C}$  več kot eno uro, govorimo o **febrilni nevtropeniji**, ki je življenje ogrožujoče stanje v onkologiji. Zaplet febrilne nevtropenije je lahko septični šok ali sindrom dihalne stiske (ARDS). Takšno stanje zato zahteva takojšnje učinkovite ukrepe. Bolnike takoj pričnemo zdraviti z empiričnim širokospektralnim antibiotičnim zdravljenjem, usmerjenim proti najverjetnejšim povzročiteljem okužbe. Zdravnik predpiše polne odmerke baktericidnih antibiotikov, ki so prilagojeni delovanju jeter in ledvic. Glede na prizadetost bolnika, pričakovano trajanje nevtropenije, prisotnost vnetja sluznic, driske in spremljajočih bolezni se zdravnik odloči bodisi za peroralno antibiotično zdravljenje doma ali pa hospitalizacijo in aplikacijo antibiotikov paranteralno. V namen preprečevanja febrilne nevtropenije, če je tveganje za nastanek te večje od 20 %, lahko bolniku predpišemo rastne dejavnike za nevtrofilce.

**Anemija** se razvije zaradi zmanjšanega nastajanja eritrocitov in znižanja koncentracije hemoglobina. Bolnik toži za utrujenostjo, zaspanostjo. Hitro se zasope. Toži za vrtoglavostjo in občutkom hitrega bitja srca. Koža in vidne sluznice so blede. Ob hudi anemiji, ko bolnik toži za enim ali več opisanimi znaki in ko koncentracija hemoglobina pade pod  $90 \text{ g/l}$ , včasih pa tudi ob manj izraženi anemiji, se bo zdravnik verjetno odločil za transfuzijo eritrocitov ali pa predpisal rastni dejavnik za eritrocite (različne oblike eritropoetina ali darbpoetin). Zdravilo se aplicira v obliki podkožnih injekcij.

**Trombocitopenija** je posledica motenega dozorevanja trombocitov. Mejna vrednost je  $140 \times 10^9/l$ . Ob manjšem padcu vrednosti trombocitov bolnik navadno nima težav. Če pa vrednost trombocitov pade pod  $20 \times 10^9/l$ , pa lahko to privede do krvavitve. Opazimo lahko krvavitev iz nosu, krvav urin ali pa črno blato. Ob pregledu kože lahko najdemo pikčaste krvavitve po koži ali pa podplube. Takrat je nujno nadomeščanje trombocitov.

## Neželeni učinki na kožo

**Alopecija** nastane zaradi delovanja citostatikov na hitro deleče se celice lasnega folikla. Mnogim bolnikom, predvsem tistim ženskega spola, je to mnogokrat najbolj moteč neželeni učinek. Citostatiki, ki jo skoraj vedno povzročijo so antraciklini, taksani, irinotekan in ifosfamid, v manjšem deležu bolnikov pa tudi etopozid, ciklofosfamid in topotekan. Včasih, predvsem pri zdravljenju s taksani, lahko izpadejo tudi trepalnice in obrvi. Kakšne stopnje bo alopecija (popolna ali delna) je odvisno od odmerka in načina dajanja citostatikov. Izguba las je lahko postopna in počasna, lahko pa se to zgodi v nekaj dneh, največkrat 2-3 tedne po prejemu prvega odmerka citostatikov. Bolnikom je treba razložiti, da je izguba las začasna. Lasje pričnejo ponovno rasti nekaj tednov po zaključeni kemoterapiji in se popolno obnovijo v 3-4 mesecih. Izgube ni moč preprečiti z dermatološkimi preparati. Pogosto lasje po zdravljenju postanejo gostejši in močnejši, vendar pa lahko spremenijo barvo in strukturo.

**Spremembe na nohtih** so pogoste predvsem pri zdravljenju s taksani, vendar pa tudi drugimi citostatiki. Nohti postanejo rjavkasti ali razbarvani ali pa se pojavi prečna razavost. So bolj lomljivi, okolica ležišča nohta postane pordela, obnohtna kožica pa razpokana in boleča. Noht lahko celo odstopi iz ležišča. Tudi te spremembe sočasne.

**Sindrom roka-noga**, ki ga imenujemo tudi palmoplanarni eritem, je kožna reakcija, ki se pojavi na dlaneh in stopalih. Navadno je simetrična. Pojavi se pri do 40 % bolnikov, ki so zdravljeni s kapecitabinom, 5-fluoruracilom, liposomalnimi antraciklini, taksani, bleomicinom, mitomicinom, ciklofosfamidom, vinorelbinom. Nastane verjetno zaradi kopičenja citostatikov v akralnih predelih. Kaže se kot rdeča, boleča, lahko otekla koža na teh mestih. V hujših stopnjah se lahko razvijejo mehurji, luščenje kože in razjede. Ta kožna reakcija se lahko razvije od enega dne do treh tednov po

aplikaciji citostatika, pozdravi pa navadno v 7-10 dneh. Bolnikom svetujemo uporabo krem s sečno kislino (Linola urea, Reconval, Eucerin). Pomagajo hladne kopeli. Težave ublaži udobna obutev.

**Dermatitis** med zdravljenjem s citostatiki nastane, ker ti povzročijo alergijsko reakcijo tipa IV. Ta se kaže kot ekcem s srbečim, rdečim vezikopapularnim izpuščajem. Tako reakcijo lahko povzročijo kapecitabin, 5-fluorouracil, bleomicin, gemcitabin, ifosfamid, metotreksat, ciklofosfamid, antraciklini, mitomicin, vinblastin in drugi. Učinkovito je zdravljenje s topičnimi in sistemskimi kortikosteroidi.

**Hiperpigmentacija** lahko nastane ob zdravljenju z alkilirajočimi citostatiki, manj z drugimi. Nastane zato, ker ti lahko spodbudijo nastajanje melanina v melanocitih. Pojavi se nekaj tednov po začetku zdravljenja s citostatiki. Lahko je lokalizirana ali pa difuzna. Je reverzibilna in navadno izgine nekaj mesecev po končanem zdravljenju. Ker je veliko citostatikov fotosenzitivnih, se hiperpigmentacija lahko pojavi ali pa poslabša po izpostavitvi soncu. Pomembno je preprečevanje z izogibanjem izpostavljenosti soncu oz. ustrezna zaščita pred soncem. Zdravljenja ni.

**Fototoksični dermatitis** se kaže kot srbeč izpuščaj na soncu izpostavljenih mestih. Nastane zaradi povečane občutljivosti na UV-svetlobo ob zdravljenju s številnimi citostatiki, kot so 5-fluorouracil, kapecitabin, taksani, metotreksat, vinka alkaloidi, mitomicin, DTIC, merkaptopurin. Svetujejo izogibanje izpostavljenosti soncu. Pomagajo mazila s kortikosteroidi ali pa sistemsko zdravljenje z njimi.

## Neželeni učinki na srce

Neželeni učinki citostatikov na srce se lahko kažejo v treh oblikah: motnje srčnega ritma, spazem koronarnih arterij ali pa popuščanje srca. **Motnje srčnega ritma**, ki jih bolnik občuti kot neredno utripanje ali razbijanje srca, se lahko razvijejo med infuzijo citostatikov iz skupine taksanov, redko drugih. **Spazme koronarnih arterij**, ki jih bolnik občuti kot tiščanje za prsnico (lahko s širjenjem v vrat in levo roko ali zgornji del trebuha), lahko povzročijo: 5-fluorouracil, kapecitabin, cisplatin. Pri razvoju teh neželenih učinkov je treba prekiniti infuzijo zdravila in takoj obvestiti zdravnika, ki bo po potrebi predpisal ustrezna zdravila. **Popuščanje srca** se lahko razvije pri zdravljenju s citostatiki iz vrste antraciklinov. Večje tveganje za razvoj popuščanja srca pri zdravljenju s temi citostatiki imajo bolniki z že znano boleznijo srca in ožilja, vključno z arterijsko hipertenzijo, in pa starejši bolniki. Internist onkolog se bo odločil, ali je zdravljenje s temi zdravili varno. Že pred uvedbo zdravljenja s citostatiki iz skupine antraciklinov je treba narediti ultrazvočno preiskavo srca ali pa merjenje iztisnega deleža levega prekata z izotopsko ventrikulografijo. Ob poslabšanju zmogljivosti bolnikov, težkem dihanju, močnem bitju srca ob naporu, kroničnem kašlju ali otekanju nog je treba pomisliti na ta neželen učinek, ki se lahko razvije tudi več mesecev in let po zdravljenju. Bolniki s popuščanjem srca potrebujejo ustrezno zdravljenje z zaviralci angiotenzinske konvertaze (ACE zaviralci) in zaviralci beta receptorjev (beta blokatorji), po potrebi tudi z drugimi zdravili. Bolniki naj jedo manj slano hrano, skrbijo za telesno aktivnost in primerno telesno težo, izogibajo naj se cigaretam in alkoholu.

## Neželeni učinki na pljuča

Neželeni učinki citostatikov na pljuča, ki nastanejo neposredno zaradi delovanja citostatikov, niso pogosti. Razvije se lahko pnevmonitis ali pa fibroza pljuč. Citostatik, ki te okvare lahko povzroči, je bleomicin. Pri drugih citostatikih je tovrstna okvara zelo redka. Večja verjetnost pojava teh težav je pri bolnikih, ki že imajo predhodno okvaro pljuč, kadilcih ali bolnikih, ki so bili predhodno obsevani na pljuča. Znaki pljučne toksičnosti so suh kašelj, težko dihanje (pri začetni okvari samo ob naporu, ob hujši tudi v mirovanju), lahko tudi zvišana telesna temperatura. Zdravljenje s citostatikom, ki je to stanje povzročil, je treba prekiniti. Pljučna funkcija se, če dovolj zgodaj odkrijemo ta neželeni učinek, v celoti popravi.

## Neželeni učinki na sečila

Kažejo se lahko z delovanjem na ledvice ali pa sečni mehur. Citostatik, ki lahko povzroči poslabšanje delovanja ledvic preko **okvare ledvičnih tubulov**, je cisplatin. Pred aplikacijo cisplatina je zato vedno treba ugotoviti, kakšna je ledvična funkcija in ali se je med zdravljenjem poslabšala. Delovanje ledvic ocenimo z meritvijo vrednosti dušičnih retentov v krvi in izračunom očistka kreatinina. Bolnik, ki prejema cisplatin, potrebuje obilno hidracijo in infuzijo manitola, s katero spodbudimo diurezo, ki jo je treba skrbno nadzorovati. Nadomeščati je treba tudi magnezij in kalij, katerih nivo v krvi se lahko ob zdravljenju s cisplatinom preveč zniža.

Metotreksat, še posebno v visokih odmerkih, lahko povzroči **kristalizacijo v ledvičnih tubulih in ledvičnih izvodilih**. Treba je skrbno spremljati kislosti (pH) urina, ker je nalaganje kristalov pospešeno v kislem okolju. Zato je potrebna obilna hidracija in alkalizacija urina pred, med in po infuziji tega citostatika ter terapija z alopurinolom, saj s tem te neželene učinke v veliki meri preprečimo. Pri visokih odmerkih metotreksata je treba meriti njegov nivo v krvi in pri koncentracijah, ki so višje od priporočenih, aplicirati levkovorin, ki je antidot temu citostatiku.

Pri zdravljenju nekaterih visoko malignih ne-Hodginovih limfomov, kjer je masa bolezni velika, odgovor na terapijo pa hiter, se lahko razvije **sindrom hitrega razpada tumorskih celic**. Razvijejo se elektrolitske motnje, ki so lahko vzrok odpovedi ledvic in motenj srčnega ritma, ki sta življenje ogrožajoča stanja. Tudi v takih stanjih je potrebna hidracija in alkalizacija, skrbno vodenje vnosa in iznosa tekočin, kontrola elektrolitov večkrat dnevno in po potrebi njihovo nadomeščanje. Včasih je potrebna dializa.

**Hemoragični cistitis** nastane, ker metaboliti citostatikov, kot sta ifosfamid in ciklofosfamid, dražita sluznico sečnega mehurja in povzročita pekoče in krvave mikcije. Tudi pri tem neželenem učinku je izjemno pomembna obilna hidracija in pogoste ter dobre diureze. Bolniki hkrati s citostatikom prejemajo zdravilo uromiteksan, ki ščiti sluznico sečnega mehurja.

## Neželeni učinki na jetra

Ker se veliko citostatikov razgrajuje v jetrih, lahko povzročijo okvaro jeter - so hepatotoksični. Okvara se kaže s porastom aktivnosti jetrnih encimov in s povišano koncentracijo bilirubina v serumu. Okvara je lahko prehodna, jetrna funkcija pa se v celoti popravi, ko prenehamo zdravljenje s hepatotoksičnim citostatikom. V redkih primerih pa se lahko okvara stopnjuje vse do ciroze jeter. Posebna previdnost je potrebna, če ima bolnik že okvarjena jetra, hepatitis ali redno uživa alkohol. Pozornost je potrebna tudi pri starejših bolnikih in tistih, ki uživajo druga zdravila, za katere je značilno, da lahko prav tako povzročijo okvaro jeter.

## Neželeni učinki na lokomotorni aparat

**Bolečine v mišicah in sklepih** so značilen neželen učinek zdravljenja s taksani, manj z drugimi citostatiki. Najpogosteje se bolečine razvijejo drugi do tretji dan po prejemu citostatika in trajajo do enega tedna. Pomagajo že blagi analgetiki, kot je na primer paracetamol.

## Neželeni učinki na živčevje

Čprav imajo živčne celice dolgo življenjsko dobo in ne spadajo med hitro deleče, pa citostatiki vseeno lahko povzročijo neželene učinke, ki se kažejo bodisi v motnjah delovanja centralnega živčnega sistema (encefalopatija) ali pa okvarijo periferne živce (polinevropatija).

**Encefalopatijo** lahko povzročijo ifosfamid, metotreksat, 5-fluorouracil, cisplatin. Kaže se kot nemir z obdobji zmedenosti, s krči, z žariščnimi nevrološkimi izpadi, somnolenco in komo. Pomembno je, da zgodaj prepoznamo te znake.

Če bolnik, ki je na citostatskem zdravljenju, opisuje mravljinčenje na konicah prstov rok in nog, spremenjen občutek na dotik ter mraz in toploto, gluhost stopal in slabšo moč okončin, to najverjetneje pomeni, da se je razvila **polinevropatija**. Citostatiki, ki jo najpogosteje povzročijo, so: cisplatin, karboplatin, taksani, citostatiki iz skupine vinka alkaloidov. Cisplatin lahko povzroči slabši sluh. Večinoma se težave zmanjšajo ali pa povsem izzvenijo, ko prenehamo s citostatskim zdravljenjem. Redko ostanejo trajno.

## Neželeni učinki na gonade

Pri mladih pomenopavznih ženskah citostatiki lahko povzročijo **amenorejo**. Ali se bo ta res razvila, je odvisno od vrste in odmerka citostatika, trajanja citostatskega zdravljenja in predvsem starosti. Amenoreja je navadno reverzibilna. Med amenorejo bolnice tožijo za oblivi vročine, potenjem in drugimi menopavznimi znaki. Med kemoterapijo in dve leti po njej odsvetujemo zanositev in priporočamo ustrezno kontracepcijo. Po tem obdobju je nosečnost varna. Če bolnica zboli za rakom med nosečnostjo in potrebuje citostatsko zdravljenje, to zaradi teratogenosti lahko škoduje otroku v prvem tromesečju in je takrat treba nosečnosti prekiniti, medtem ko je kemoterapija varna v drugem in tretjem tromesečju. Pri moških nekateri citostatiki povzročijo dolgotrajno **azoospermijo** in lahko zmanjšajo možnost normalne spermatogeneze po zaključenem zdravljenju. Mlade moške zato pred kemoterapijo napotimo na kriokonzervacijo sperme, ki je že dolgo znan, uveljavljen in uspešen postopek ohranjanja plodnosti. Pri ženskah so metode shranjevanja jajčec ali dela jajčnika zaradi večje tehnične zahtevnosti postopka manj uspešne.

## Ostali neželeni učinki

Bolniki, ki prejemajo kemoterapijo, pogosto tožijo za **kronično utrujenostjo**, ki jo opisujejo kot pomanjkanje energije, zaspanost in nesposobnost koncentracije. Te težave so pogostejše in bolj izrazite, če imajo bolniki razširjeno bolezen z velikim obsegom bolezni, če so slabo prehranjeni in slabokrvni.

Med kemoterapijo se lahko razvijejo **kognitivne motne**, ki jih bolniki opisujejo kot težave s koncentracijo, motnje v spominu, pa tudi težje razumevanje včasih povsem preprostih stvari. Tem težavam se lahko pridruži še **nespečnost, strah, tesnoba in depresija**. Bolnikom lahko svetujemo različne sprostitvene tehnike, včasih pa je potrebna medikamentozna terapija (aksiolitiki in antidepressivi).

## Zaključek

Citostatiki so tudi v obdobju, ko poznamo in uporabljamo vedno več tarčnih zdravil, še vedno zelo pomemben in nepogrešljiv del sistemskega zdravljenja. Zaradi načina svojega delovanja povzročajo tudi številne neželene učinke. Pomembno je, da jih tako zdravnik kot tudi medicinska sestra dobro poznata in spoznata pri vsakem posameznem bolniku. Tako je možno neželene učinke predvideti, jih preprečiti in učinkovito ukrepati, ko ti nastanejo.

## Literatura

1. Adverse Effects of Treatments. V: De Vitta VT, Hellman S, Rosenberg SA eds. Cancer: Principles and practice of oncology. Philadelphia Lippincot; 2005: 2515-615.
2. Allen A. The cardiotoxicity of chemotherapeutic drugs. Semin Oncol 1992; 19:529-42.
3. Biegler KA, Chaoul MA, Cohen L. Cancer, cognitive impairment, and meditation. Acta Oncol. 2009;48(1):18-26. Review.

4. Borštnar S. Slabost in bruhanje pri bolnikih na sistemskega zdravljenju raka. *Onkologija* 2009;13:51-3.
5. Červek J. Metilnatreksonijev bromid-novo tarčno zdravilo, njegov pomen v paliativni oskrbi. *Onkologija* 2008; 2:135-6.
6. Hildebrand J. Neurological complications of cancer chemotherapy. *Curr Opin Oncol*. 2006;18(4):321-4. Review.
7. Jezeršek Novaković B, Pajk B. Febrilna nevtropenija: *Onkologija* 2009;13:32-6.
8. Kriesman H, Wolkove N. Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy. *Semin Oncol* 1992; 19:508-20.
9. Naeim A, Dy SM, Lorenz KA, Sanati H, Walling A, Asch SM. Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. *J Clin Oncol* 2008; 26 (23):2903-10.
10. Ocvirk J. Neželeni učinki zdravil za sistemskega zdravljenje raka na koži. *Onkologija* 2009;13:37-40.
11. Pajk B. Neželeni učinki sistemskega zdravljenja raka. *Onkologija* 2007;11:131-9.
12. Pryzant RM, Meistrich ML, Wilson E et al. Long-term reduction in sperm count after chemotherapy with oand without radiation therapy for non-Hodgkins lymphomas. *J Clin Oncol* 1993; 11:239-47.
13. Škrbinc B. Driska in zaprtje. *Onkologija* 2009;13:47-50.