

Tab. 6. Klasifikace závažnosti zácpy a orální mukozitidy dle NCI CTCAE v5.0. (3)

nežádoucí účinek	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
zácpa	občasné/intermitentní symptomy; občasné použití laxancií, dietních opatření, klyzmat	přetrvávající symptomy s pravidelným použitím laxancií nebo klyzmat; limituje instrumentální ADL	obstipace s indikovaným manuálním vybavením stolice; indikována hospitalizace; limituje osobní ADL	život ohrožující následky; indikována urgentní intervence
orální mukozitida	asymptomatická či mírné příznaky, intervence není indikována	středně silná bolest či ulcerace která neinterferuje s příjmem stravy, indikována je modifikovaná dieta	silná bolest která interefuje s příjmem stravy	život ohrožující následky; indikována urgentní intervence

pokračovat v méně či více redukované dávce, nebo se léčba definitivně ukončí (G4). V tabulce 4 a 5 uvádíme příklady modifikace dávkování při výskytu průjmů po klasické (irinotekan) a cílené léčbě (apelisib).

Zácpa

Jde o běžně se vyskytující problém u pacientů trpících onkologickým onemocněním, s prevalencí 40–90 % u pacientů s pokročilým onemocněním. Obvykle jde o kombinaci sníženého perorálního příjmu a podávání léčiv, jako jsou opioidy či antiemetika. Přispívat ale mohou i mnohá další běžně užívaná léčiva, která mají obstipaci jako nežádoucí účinek. Zácpa má významně negativní vliv na kvalitu života a může být spojena s dalšími komplikacemi – nauzeou a zvracením, hemoroidy, análními fisurami, obstrukcí a retencí moči (19).

Vinca alkaloidy

Zácpa je jen vzácně toxicitou limitující dávkování, s výjimkou vinca alkaloidů, především vinkristinu. Tato léčiva mají významné zejména periferní neuropatické účinky. Ovlivnění autonomního nervového systému má potom za následek právě obstipaci. Ta se obvykle rozvine již po první dávce a zpravidla není kumulativní. Maxima dosahuje 3.–10. den a ve většině případů následně po několika dnech odezní. Obstipace se vyskytuje asi u 25–33 % léčených pacientů, z toho závažná u 2–3 %. Závažnější je u vyšších dávek vinkristinu (> 2 mg). Může dojít event. až k rozvoji paralytického ileu. Je doporučena rutinní farmakologická profylaxe u všech režimů obsahujících vinkristin. Při výskytu této toxicity může být potřeba korekce dávkování, dočasné nebo i trvalé vysazení léčiva (20, 21).

Thalidomid a analoga

Vedle sedace je obstipace nejčastější toxicitou thalidomidu. Jde převážně o projev periferní neuropatie zahrnující autonomní nervový systém (20). Objevuje se obvykle časně po zahájení léčby (během 2–4 dnů), je na dávce závislá, závažnější bývá u seniorů a pacientů užívajících opioidy. Thalidomid může vyvolat hypotyreózu a tato potom precipitovat obstipaci či vyvolat obstipaci s pozdním výskytem (2). Při výskytu závažnější obstipace může být potřeba léčbu dočasně přerušit a po zotavení pokračovat stejnou či redukovanou dávkou (22). Dle okolností mohou být u režimů s thalidomidem podávána profylakticky laxativa. **Lenalidomid** má nižší riziko NÚ než thalidomid (včetně obstipace). Incidence v režimu s dexametazonem se pohybovala kolem 30 %; v méně než 3 % šlo o závažnou obstipaci (23). Ve studiích s **pomalidomidem** se incidence průjmu nebo obstipace pohybovala

okolo 33 %, přičemž žádná z těchto nežádoucích událostí nebyla hodnocena jako závažná.

Další léčiva

Incidence obstipace po **vandetanibu** se ve studiích pohybovala mezi 9–37 %, z toho v 0–3 % šlo závažné projevy. Ovšem častěji je jeho podávání spojeno s opačnou toxicitou – průjmem. **Belinostat** vyvolával ve studiích obstipaci asi u 23 % pacientů, přičemž 2 % byla hodnocena jako závažná obstipace. Stejně často se ale vyskytoval i průjem (2).

K léčbě se nejčastěji využívají osmotická laxativa (např. makrogol, laktulóza), případně stimulační laxativa (např. bisakodyl). Nedílnou součástí jsou nefarmakologická/dietní opatření.

Perforace střeva je méně častou komplikací, která se zdá být spojena s antiangiogenními látkami, zejména bevacizumabem. Může také jít o vzácnou komplikaci podávání inhibitorů EGFR (erlotinib, gefitinib) idelalisibu, trametinibu, thalidomidu.

Orální mukozitida

Mukozitida dutiny ústní (OM) představuje charakteristický typ poškození sliznice a podslizniční tkáně dutiny ústní v souvislosti s chemoterapií. U poškození v souvislosti s cílenou terapií hovoříme o stomatitidě (24). OM působí dyskomfort, bolest, může zhoršit perorální příjem a potažmo nutrici, mohu být přítomny poruchy chuti a salivace, xerostomie; častou komplikací jsou kvasinkové infekce. OM postihuje 20–40 % pacientů léčených běžnými dávkami konvenční chemoterapie a až 80 % pacientů podstupujících (zejména myeloablativní alogenní) transplantaci kostní dřeně. Možný rozsah a závažnost projevů je dána konkrétním léčivem, dávkou/režimem, cestou aplikace, nutričním stavem, celkovým stavem pacienta a stavem dutiny ústní v předchorobí, vliv má genetický polymorfismus metabolizujících enzymů, rizikem je kouření (25). Zaužívaná klasifikace závažnosti orální mukozitidy je uvedena v tabulce 6. Obecně je OM samoúdržavný proces. Projevy OM po konvenční chemoterapii nastupují nejčastěji za 4–8 dní. Léčba je typicky podávána v cyklech; slizniční léze začínou spontánně ustupovat během několika dnů a jsou obvykle zhojeny během 10–14 dnů po nástupu. U pacientů léčených cílenou terapií, typicky mTOR-inhibitory, se slizniční defekty rozvíjí většinou v průběhu do 8 týdnů od začátku léčby a postihují přibližně polovinu pacientů (26). Závažné příznaky (G3/4) mohou vyžadovat (kromě symptomatické a podpůrné léčby mukozitidy) redukcí dávkování. Pouze výjimečně je však nutné přerušit léčbu z důvodu závažné slizniční toxicity (např. u pacienta s deficitem