

Antiemetická léčba u onkologicky nemocných

Petra Holečková¹, Jana Gregorová²

¹Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce a 1. LF UK, Praha

²Oddělení klinické farmacie, Nemocnice Na Bulovce, Praha, Ústav aplikované farmacie, Farmaceutická fakulta VFU, Brno, Ústav farmakologie, 2. lékařská fakulta UK, Praha

Nauzea a zvracení patří mezi nejčastější nežádoucí účinky protinádorové léčby, ale jedná se též o velmi časté symptomy, které doprovází onkologická onemocnění a také například analgetickou terapii či mohou mít původ v psychice pacienta. Často se vyskytují u pacientů v paliativní péči. Jedná se tedy o příznaky, které vyžadují pozornost zdravotnického personálu, protože výrazně snižují kvalitu života onkologických pacientů, zhoršují jejich nutriční stav, výkonnostní stav a v neposlední řadě mohou ohrozit průběh onkologické léčby. V dnešní době je v antiemetické terapii možné využít velkou škálu nových léčiv a jejich kombinací. Významná je možnost použití antiemetik v profylaxi nauzey a zvracení např. při cytostatické terapii. Vždy je nutné zhodnotit příčinu vzniku těchto symptomů a podle toho postupovat.

Klíčová slova: nauzea, zvracení, antiemetická léčba, onkologická léčba.

Antiemetic treatment in cancer patients

Nausea and vomiting belong to the most frequent adverse events of oncology treatment and also frequent symptoms accompanying malignant diseases, analgetics therapy or psychologic disorders. Often are seen in patients in palliative care. They are symptoms which decrease quality of life, nutritional status and also performance status and can threaten run of oncology treatment. Many antiemetics could be currently used. Important possibility of antiemetics is in their prophylactic use. It is necessary to find the cause of these symptoms.

Key words: nausea, vomiting, antiemetic treatment, oncology treatment.

Patofyziologie zvracení

Patofyziologie nauzey není zcela přesně známa, ale zdá se, že se podobá patofyziologii zvracení. Centrum pro zvracení je uloženo v retikulární formaci prodloužené míchy. Jeho aktivaci mohou způsobit různé oblasti centrálního nervového systému (mozková kůra, limbický systém a vestibulární aparát) nebo různé oblasti periferie (cestou n. vagus z horní části zažívacího traktu). Chemorecepční spouštěcí zóna je uložena v area postrema na spodině IV. mozkové komory a ovlivňuje centrum zvracení. Jedná se o bohatě cévně zásobenou oblast, která nemá hematoencefalickou bariéru, a tím může být přístupná metabolitům z mozkomíšního moku

i z krve, zatímco centrum pro zvracení je uloženo za hematoencefalickou bariérou (1, 2).

Významnou úlohu v patofyziologii zvracení hrají mediátory nervového přenosu. Ty působí na receptory uvedených oblastí centrálního nervového systému, jejichž podráždění zvracení způsobuje. Jedná se o dopaminové D2 receptory, serotoninové 5-HT₃ receptory, acetylcholinové a opioidní receptory v chemorecepční zóně, v centru pro zvracení pak acetylcholinové, D2 dopaminové, H1 histaminové, 5-HT₂ serotoninové a GABAergní. Opioidní receptory v této oblasti mají na zvracení účinek tlumivý (2). Periferní receptory, které jsou uloženy v gastrointestinálním traktu, hrají neméně důležitou úlohu. Ve střevě

se nacházejí emetogenní 5-HT₃ receptory, ale také prokinetické 5-HT₄ receptory. Acetylcholin je mediátorem prokinetických receptorů.

Neurotransmise z periferie je uskutečňována též histaminem, substancí P, somatostatinem a systémem gastrin-cholecystokinin. Substance P se nachází v zažívacím traktu i v centrálním nervovém systému a indukuje nauzeu vazbou na specifický neuroreceptor, neurokinin 1 (NK1 receptor).

Příčiny vzniku nauzey a zvracení u onkologických pacientů

Příčin vzniku nauzey a zvracení u onkologických pacientů je mnoho, často nenacházíme

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Petra Holečková, Ph.D., MBA, petika1@centrum.cz

Ústav radiační onkologie, Nemocnice Na Bulovce, Budínova 2, 180 00 Praha 8

Cit. zkr: Onkologie 2018; 12(5): 242–246

Článek přijat redakcí 7. 5. 2018

Článek přijat k publikaci: 8. 10. 2018

Tab. 1. Emetogenita cytostatik (upraveno podle doporučení MASCC/ESMO 2016)

Emetogenita	Riziko vzniku zvracení / %	Látky podávané intravenózně	Látky podávané perorálně
Vysoká	> 90	kombinace antracyklinu a cyklofosfamid, karmustin, cisplatina, cyklofosfamid > 1 500 mg/m ² , dakarbazine, mechlorethamine, streptozocin	hexamethylmelamin, prokarbazin
Střední	30–90	alemtuzumab, azacitidin, bendemustin, karboplatina, cyklofosfamid < 1 500 mg/m ² , cytarabin > 1 000 mg/m ² , daunorubicin, doxorubicin, epirubicin, idarubicin, ifosfamid, irinotecan, oxaliplatin, temozolomid, thiotepa, trabectedin	cyklofosfamid, imatinib, temozolomid, vinorelbin, crizotinib, ceritinib, bosutinib
Nízká	10–30	aflibercept, bortezomib, kabazitaxel, cetuximab, cytarabine ≤ 1 000 mg/m ² , docetaxel, eribulin, etoposid, 5- fluorouracil, gemcitabine, ipilimumab, metotrexát, mitomycin, mitoxantron, nab-paclitaxel, paclitaxel, panitumumab, pemetrexed, pegylated liposomal doxorubicin, pertuzumab, temsirolimus, topotecan, trastuzumab-emtasin, vinflunin a další	afatinib, axitinib, capecitabin, dabrafenib, dasatinib, everolimus, etoposid, fludarabin, ibrutinib, olaparib, pazopanib, lapatinib, idelalisib, lanalidomid, nilotinib
Minimální	< 10	bevacizumab, bleomycin, busulfan, kladribin, fludarabin, nivolumab, ofatumumab, pembrolizumab, pixantron, rituximab, trastuzumab, vinblastin, vincristin, vinorelbin	chlorambucil, erlotinib, gefitinib, hydroxyurea, melphalan, metothrexate, L- fenylalanin, pomalidomid, ruxolitinib

Tab. 2. Profylaxe akutního zvracení (upraveno podle doporučení MASCC/ESMO 2016)

Riziko	Antiemetikum				
Vysoké	5-HT3	a	DEX	a	NK1
Karboplatina	5-HT3	a	DEX	a	NK1
Střední	5-HT3	a	DEX		
Nízké	5-HT3	nebo	DEX	nebo	DOP
Minimální	žádná standardní profylaxe				

5-HT3	antagonista serotoninových receptorů
DEX	dexamethason
NK1	antagonista neurokininových receptorů
DOP	antagonista dopaminových receptorů

Tab. 3. Profylaxe opožděného zvracení (upraveno podle doporučení MASCC/ESMO 2016)

Riziko	Antiemetikum				
Vysoké (kromě AC)	DEX	nebo	DEX + MCP (jestliže byl podán aprepitant proti akutnímu zvracení)	nebo	APR+ DEX
AC	nic	nebo	APR + DEX (jestliže byl podán aprepitant proti akutnímu zvracení)		
Karboplatina	nic	nebo	APR (jestliže byl podán aprepitant proti akutnímu zvracení)		
Oxaliplatin, antracykliny, cyklofosfamid	DEX (může být podán)				
Střední	žádná standardní profylaxe				
Nízké	žádná standardní profylaxe				
Minimální	žádná standardní profylaxe				

MCP – metoklopramid; APR – aprepitant; DEX – dexamethason; AC – doxorubicin (adriamycin) + cyklofosfamid

pouze jednu příčinu, ale jedná se o komplex příčin. Nauzea i zvracení snižují kvalitu života pacienta, zhoršují nutriční i fyzický stav pacienta a mohou mít zcela zásadní dopad na onkologickou léčbu pacienta.

Velmi zjednodušeně je možné zvracení a nauzeu rozdělit na zvracení z příčin vznikajících přímo v gastrointestinálním traktu, kraniálně, indukované radioterapií, cytostatiky, cílenou bio-

logickou terapií, imunoterapií i jinými léky (mezi nimiž je nutné zmínit analgetika), či zvracení psychogenní. Také v paliativní péči se setkáváme s nauzeou a zvracením, které bývá často multifaktoriální. Ani u onkologických pacientů nesmíme opomenout, že jak nauzea tak zvracení může mít původ infekční.

U většiny typů zvracení je možné použít celou škálu antiemetik a jejich kombinací.

Velmi důležitá je **profylaxe nauzey a zvracení** před podáním a v průběhu podání (ev. i po podání) prvního a pak každého následujícího cyklu chemoterapie. Tím bráníme jak opožděnému zvracení, tak špatné zkušenosti pacienta s podáním chemoterapie a vzniku psychogenního/anticipačního zvracení. Antiemetika a jejich kombinace volíme podle toho, jak emetogenní chemoterapeutický režim podáváme. Kombinace antiemetik a léků s antiemetickým účinkem volíme vždy před podáním středně a silně emetogenních režimů. Nicméně emetogenita režimů protinádorové léčby závisí nejen na emetogenním potenciálu jednotlivých preparátů, ale také na individuálních rizikových faktorech pacienta. Vyšší riziko vývoje zvracení mají mladí pacienti (< 50 roků), ženy, pacienti, kteří zvraceli v minulosti po léčbě, v těhotenství, při kinetózách či při předchozích cyklech onkologické léčby, pacienti anxiózní, v pokročilých stádiích nádorového onemocnění či pacienti v malnutrici. Na druhé straně starší pacienti, muži a pravidelní konzumenti alkoholu mají riziko zvracení nižší.

Podle toho, kdy zvracení při či po podání onkologické léčby vzniká, je možné ho dělit na: **akutní** (do 24 h po zahájení léčby), **opožděné** (2.–5. den, u některých jedinců však až 7. den po zahájení léčby), **anticipační** (před zahájením dalšího cyklu), **průlomové** (se může objevit i při dobré antiemetické profylaxi) a **refrakterní** (přetrvává i při antiemetické léčbě).

Emetogenita léčiv protinádorové léčby

Cytostatika lze dělit podle toho, u jakého procenta pacientů způsobují zvracení. V tabulce 1 je uveden výčet cytostatik podle jejich emetogenity, který je upraven podle doporučení MASCC/ESMO (Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ European Society for Medical Oncology) z roku 2016 (3). Tento výčet se mírně liší od doporučení NCCN (National Comprehensive Cancer Network) 2018 (4), například ifosfamid v dávce větší než 2 g/m² je v NCCN doporučen řazen mezi vysoce emetogenní látky, v MASCC/ESMO je ifosfamid řazen k látkám se středním emetogenním potenciálem.

Profylaktické podání antiemetik

Nauzeu i zvracení vnímají pacienti při onkologické léčbě velmi negativně. I v dnešní době,

Tab. 4. Doporučené dávkování setronů (upraveno podle doporučení MASCC/ESMO 2016)

Účinná látka	Cesta podání	Dávka
Ondansetron	i.v.	8 mg
	p.o.	16 mg denně (8 mg 2x denně)
Granisetron	i.v.	1 mg
	p.o.	2 mg (pro některé pacienty 1 mg)
Palonosetron	i.v.	0, 25 mg
	p.o.	0, 5 mg

Tab. 5. Doporučené dávkování dexametazonu (upraveno podle doporučení MASCC/ESMO 2016)

Riziko	Typ zvracení	Dávka a schéma
Vysoké	akutní	20 mg 1x (12 mg při aprepitantu či netupitantu)
	opožděné	8 mg 2x denně 3–4 dny (12 mg při aprepitantu či netupitantu)
Střední	akutní	8 mg 1x
	opožděné	8 mg 2x denně 2–3 dny (někteří pacienti 4 mg 2x denně)
Nízké	akutní	4–8 mg 1x
	opožděné	0

Tab. 6. Emetogenita radioterapie podle ozařované lokality (upraveno podle doporučení MASCC/ESMO 2016)

Emetogenita	Riziko vzniku zvracení / %	Ozařovaná oblast	Antiemetikum		
Vysoká	> 90	celotělové ozáření	5-HT3	a	DEX
Střední	60–90	horní část břicha, kraniospinální osa	5-HT3	a ev.	DEX
Nízká	30–60	kranium, oblast hlavy a krku, hrudník, pánev	5-HT3		
Minimální	< 30	končetiny, prs	nic	ev.	5-HT3 (rescue)

kdy je na trhu k dispozici řadu antiemetik a léků s antiemetickými účinky, není antiemetická profylaxe podávána řádně podle dostupných standardů a to i přesto, že je známo, že řádná profylaxe snižuje výskyt nauzey a zvracení u vysoce emetogenních režimů z 90 % na 30 % (5). Adekvátní antiemetická terapie by měla být zcela nedílnou součástí onkologické léčby, stejně jako ostatní podpůrná péče.

Účinek antiemetik je v profylaktickém podání vyšší než při terapeutickém podání, přičemž cílem jejich profylaktického podání je zabránění vzniku nauzey a zvracení, ne až jejich léčba. **Profylaktické podání antiemetik by mělo alespoň o 30–60 min předcházet aplikaci chemoterapie.** V tabulce číslo 2 jsou uvedeny režimy používané v profylaxi akutní nauzey a zvracení (3).

Nicméně riziko vzniku nevolnosti hrozí ještě v následujících dvou až čtyřech dnech po skončení cytostatické léčby. Častější je u pacientů, u kterých se objevilo akutní zvracení. Již prožité zvracení může být pochopitelně příčinou zvracení anticipačního. Hůře ovlivnitelná a častější bývá nauzea.

I po podání antiemetik však může pacient zvracet, pak je vždy nutné příčinu zvracení vy-

šetřit, protože se může jednat o zvracení z jiného důvodu, než je podání onkologické léčby.

Antiemetika používaná v profylaxi a léčbě nevolnosti a zvracení

Antiemetika snižují pocit nauzey a tlumí zvracení centrálními i periferními mechanismy.

Antagonisté serotoninu

Jedná se o setrony, antagonisty serotoninu na receptoru 5-HT3. Mezi nejužívanější patří např. granisetron, ondansetron a poměrně nový palonosetron, který má eliminační poločas kolem 40 hodin. Jde o velmi účinné léky jak v profylaxi, tak v terapii nauzey a zvracení. Jejich účinek je však vhodné potencionovat kortikoidy.

Mechanismus účinku antagonistů 5-HT3 receptoru je dán inhibicí těchto receptorů na periferii – v GIT s následnou bloádou aferentních podnětů vedených n. vagus i v CNS, kdy dochází k inhibici vzruchu z chemorecepční spouštěcí oblasti (6). Dostupné jsou jak v perorálních, tak injekčních formách.

Mezi jejich nežádoucí účinky patří obstrukce a bolesti hlavy.

Antagonisté neurokininových receptorů

Velmi účinnými antiemetiky jsou antagonisté neurokininových receptorů, NK1. Mezi ně patří aprepitant, fosaprepitant a netupitant. Výborně ovlivňují pozdní nevolnost vysoce emetogenních cytostatik. Aprepitant je u nás dostupný v perorální formě a podává se v den chemoterapie v dávce 125 mg, následující 2 dny pak v dávce 80 mg. Kombinovaný preparát netupitant s palonosetronem je nyní k použití ve formě tobolek (300 mg netupitant/0,5 mg palonosetron) a podává se 1x v den chemoterapie. Testovaná byla také injekční forma preparátu. Oba u nás dostupné preparáty jsou určeny ve druhé linii antiemetické terapie.

Nežádoucími účinky jsou obstrukce, bolest hlavy a škytavka.

Kortikoidy

Kortikoidy jsou nedílnou součástí antiemetických režimů. Jejich antiemetický účinek není zcela objasněn, snad jde o působení na prostaglandiny. Hojně užívaný a nejúčinnější z této skupiny je **dexametazon** v injekční či perorální formě. Uplatňuje se zejména v kombinovaných antiemetických režimech. Doporučené používání kortikoidů znázorňuje tabulka 5.

Antagonisté dopaminu

V profylaxi a léčbě nauzey i zvracení se uplatňují antagonisté dopaminových receptorů, na D2 receptorech. Lze je rozdělit do dvou skupin: **metoklopramid** – prokinetikum a **thietylperazin a antipsychotika** (např. levomepromazin, chlorprothixen, haloperidol, olanzapin).

Metoklopramid. Dříve šlo o nejpoužívanější antiemetikum. Ovlivňuje nevolnost u méně emetogenních léčebných režimů, i tím, že ovlivňuje motilitu trávicího ústrojí. Stimuluje evakuaci žaludku, pohyb tenkým střevem a zvyšuje tonus dolního jícnového svěrače. Ve vyšších dávkách tlumí i 5-HT3 receptory. S vyššími dávkami se však zvyšují nežádoucí účinky.

Mezi často zmiňované, ne však časté, nežádoucí účinky patří extrapyramidové příznaky.

Thietylperazin a antipsychotika. Thietylperazin má podobnou strukturu jako antipsychotika. Do této skupiny antiemetik je řazen i haloperidol, který patří k butyrofenonům a kromě jiných má i antiemetické účinky. Tyto

preparáty jsou k dispozici v perorálních i injekčních formách.

V poslední době přinesly klinické studie, včetně dvojitě zaslepené placebem kontrolované randomizované studie fáze 3, důkazy o velmi dobrém antiemetickém působení **olanzapinu** (7). Jde o perorální sedativní antipsychotikum, které vykazuje antiemetické účinky u dospělých pacientů, kterým byla aplikována vysoce emetogenní chemoterapie nebo zažili průlomové zvracení. Olanzapin je účinný u pozdní a špatně ovlivnitelné nevolnosti a měl by být zařazen do standardních postupů antiemetické profylaxe a terapie.

Benzodiazepiny

Alprazolam ve formě tablet je anxiolytikem ze skupiny benzodiazepinů, které má též antiemetické účinky a používá se nejen k ovlivnění úzkosti a anticipační nevolnosti. Z dalších benzodiazepinů může být použit např. **klonazepam**, který je k dispozici i v injekční formě.

Objevují se informace o antiemetickém účinku marihuany, potažmo kanabinoidů.

Antiemetická terapie v době radioterapie

Profylaktické podání antiemetik má význam i u radioterapie některých oblastí např. u celotělového ozáření, ozáření horní části břicha a kraniospinální oblasti. Nízkou emetogenitu vykazuje iradiace hrudníku, páneve a krania. Použití antiemetik při radioterapii ukazuje tabulka č. 6.

Další postupy

Velmi důležité je s pacientem komunikovat a to nejen před zahájením léčby, ale po celou dobu jejího trvání. Poučit ho o možnosti rozvoje nauzey a zvracení podle typu plánované onkologické léčby a zároveň zdůraznit výhody a význam současné antiemetické terapie.

Pacient by měl být poučen o nutnosti dobré výživy i v průběhu onkologické léčby, o možnosti použití sippingu či jiné nutriční podpoře, o úpravě jídelníčku, o důležitosti příjmu tekutin a významu pohybu. Případně by měl být ode-

slán k nutriční terapeutce či do některé z nutričních ambulancí.

Antiemetika jsou využívána i v paliativní péči např. k terapii nauzey a zvracení vyvolané opiáty či symptomy onemocnění. I v těchto případech je nutné příčinu zvracení vyšetřit a podle toho se dále rozhodovat.

Závěr

Nauzea a zvracení může významně negativně ovlivnit průběh onkologické léčby i kvalitu života nemocných, a to i po ukončené onkologické léčbě. Proto je úkolem všech zdravotníků těmto symptomům předcházet, pokud je pravděpodobné, že nastanou či na ně reagovat, pokud nastaly. V současné době je k dispozici řada antiemetik či léčiv s antiemetickým efektem, která lze kombinovat a pomoci tak v profylaxi i léčbě nevolnosti a zvracení v průběhu protinádorové terapie, ale i v paliativní péči. Vždy je však potřeba původ nauzey a zvracení zjistit a podle toho postupovat.

Podpořeno MZ ČR – RVO (NNB, 00064211)

LITERATURA

1. Lukáš K, Žák A. Chorobné znaky a příznaky: diferenciální diagnostika. Praha: Grada, 2014.
2. Tomáška M, Vorlíček J. Nevolnost a zvracení v paliativní léčbě. Postgraduální medicína [online]. 2001, 15.3.2001, [cit. 2018-05-04]. Dostupné z: <https://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/nevolnost-a-zvraceni-v-paliativni-lecbe-134573>.
3. Aapro M, Gralla RJ, Herrstedt J, et al. MASCC/ESMO ANTI-EMETIC GUIDELINE 2016 v.1.2. . [online]. 2016, [cit. 2018-09-30]. Dostupné z: <https://www.mascc.org/assets/Guidelines->

- Tools/mascc_antiemetic_guidelines_english_v1.2.1.pdf.
4. Antiemetics. NCCN guidelines, Inc.US [online]. 2018, 30-apr-2018, [cit. 2018-05-04]. Dostupné z: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf.
5. Zásady prevence a léčby nevolnosti a zvracení po protinádorové léčbě. Modrá kniha [online]. 2018, 30-apr-2018, 177-185 [cit. 2018-05-03]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/17/649.pdf>.
6. Klener P. Současné možnosti léčby nevolnosti a zvrace-

- ni. Remedia [online]. 2003, 5-2003, (3), [cit. 2018-05-03]. Dostupné z: <http://www.remmedia.cz/Okruhy-temat/Gastroenterologie/Soucasne-moznosti-lecby-nevolnosti-a-zvraceni/8-12-dt.magarticle.asp>.
7. Navari RM QR, Ruddy KJ. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting, July 14, 2016, N Engl J Med 2016; 375:134-142, DOI: 10.1056/NEJMoa1515725, [cit. 2018-05-03] Dostupné z: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1515725>.