

tinální (GI) symptomy jsou nejčastější a nejvíce spojeny se sníženou kvalitou života. Mohou také vést k předčasnému ukončení terapie, což má také důsledky pro její účinnost a přežití, popř. možnosti nasazení další linie léčby (1). V tomto textu se věnujeme chemoterapií indukované nevolnosti a zvracení (CINV) a imunitně podmíněným GI nežádoucím účinkům (NÚ) inhibitorů kontrolního bodu imunitního systému (Immune Checkpoint Inhibitors, ICI), kde mezi nejčastější problémy patří autoimunitní kolitida, hepatitida a pankreatitida. Tyto NÚ jsou samostatně zpracovány v Modré knize České onkologické společnosti.

Chemoterapií indukovaná nausea a zvracení (CINV)

Nausea a zvracení jsou velmi dobře známé a obávané vedlejší účinky chemoterapie. Literatura ukazuje, že 60–80 % pacientů s nádorovými onemocněními trpí chemoterapií indukovanou nauzeou a zvracením, pokud nejsou léčeni. Cílem komplexní terapie je především prevence nevolnosti a zvracení než léčba již vzniklých obtíží. Navíc účinnost samotných antiemetik je v prevenci vyšší než při jejich léčebném podání (2).

Neovlivnitelné faktory, které zvyšují riziko nevolnosti a zvracení, jsou ženské pohlaví a nižší věk (3, 4). Modifikovatelné rizikové faktory zahrnují výběr konkrétní látky, rychlost podání a dávku (5, 6).

Patogeneze chemoterapií indukovaného zvracení je komplikovaná. Předpokládá se, že existuje několik propojených neuronálních oblastí v prodloužené míše, které tvoří centrum zvracení. Rozlišujeme chemorecepční spouštěcí zónu v area postrema, která se nachází vně hematoencefalické bariéry, a centrum pro zvracení, které tvoří soubor jader včetně dorzálního motorického jádra vagu a nucleus tractus solitarius.

Enteroendokrinní buňky v GI sliznici jsou stimulovány cytostatiky k uvolňování mediátorů, jako jsou prostaglandiny, serotonin (5-hydroxytryptamin, 5-HT), cholecystokinin a substance P, které stimulují vagové aferenty a spouštějí emetický reflex (7–10). Stimulace 5-HT₃ receptorů (centrálních i periferních) se zdá být jedním z nevýznamnějších spouštěčů akutní nauzey a zvracení. Vedle serotoninu se v patogenезi zvracení uplatňují i další receptorové systémy a specifické receptory: dopaminový (především D2), opioidní, histaminový (H1), muskarinový (M1), neurokininový (NK1), glutamátergní. Substance P je dalším mediátorem, o kterém se předpokládá, že spouští emetický reflex při vazbě na NK1 receptor (7, 8).

V zásadě rozlišujeme následující typy CINV (8):

- **Akutní** nausea a zvracení se objevují do 24 hodin od zahájení protinádorové léčby.
- **Opožděná** nausea a zvracení se objevují za 24 až 120 hodin (den 2. až 5., výjimečně až do sedmého dne od zahájení léčby).
- **Anticipační** nausea a zvracení se vyskytují před zahájením dalšího cyklu léčby (na podkladě podmíněného reflexu po prodělané nevolnosti a zvracení).
- **Průlomové** zvracení nastupuje i přes optimální antiemetickou profylaxi.
- **Refrakterní** nausea a zvracení přetrvávají i po záchranné antiemetické léčbě.

- **Chronická** nausea a zvracení se vyskytují u pacientů s pokročilým onemocněním a mohou mít různou etiologii (GIT, kraniální, metabolické, léčbou indukované (morfin, chemoterapie, radioterapie)).

Další příčiny nauzey a zvracení, které je třeba vyloučit, mohou zahrnovat následující stavy:

Částečná nebo úplná obstrukce střev – mezi symptomy patří bolest břicha, nadýmání a zvracení; stav vyžaduje okamžitou reakci a často chirurgický zásah k odstranění překážky.

Vestibulární dysfunkce – způsobená poškozením vnitřního ucha nebo vestibulárního nervu, může vést k závratím, nevolnosti a problémům s rovnováhou. Tento stav může být důsledkem nádorového onemocnění i samotné terapie.

Mozkové metastázy – mohou způsobit bolesti hlavy, nevolnost, zvracení a neurologické symptomy. Léčba obvykle zahrnuje kombinaci chirurgie, radioterapie a chemoterapie.

Elektrolytová nerovnováha – hyperkalcemie, hyperglykemie nebo hyponatremie mohou vést k nevolnosti a zvracení. Příčinou iontové dysbalance může být jak základní onemocnění, tak i konkomitantní terapie nebo samotná farmakoterapie.

Uremie – z důvodu selhání ledvin, může vyvolat nevolnost a zvracení.

Gastroparéza – může být způsobena nádorem nebo chemoterapií (například vinkristinem), další příčinou gastroparézy může být diabetes mellitus.

Nadměrná sekrece – u pacientů s nádory hlavy a krku může docházet k nadměrné sekreci slin a hlenu, což způsobuje nevolnost a zvracení. Tento problém často vyžaduje kombinaci farmakologické a podpůrné péče.

Maligní ascites – hromadění tekutiny v břišní dutině kvůli nádoru; léčba zahrnuje odstranění tekutiny a zaměření se na základní onemocnění.

Psychosomatické faktory – úzkost a anticipační nausea a zvracení jsou běžné u pacientů, kteří očekávají léčbu. Psychologická podpora a farmakologické intervence (NK1 antagonisté, psychofarmaka) mohou pomoci zmírnit tyto symptomy.

Vlastní doporučené postupy pro zvládání CINV vydávají odborné společnosti MASCC/ESMO a NCCN, ve kterých je chemoterapie rozdělována na základě emetogenity na 4 stupně: high ($\geq 90\%$) – moderate (30–90 %) – low (10–30 %) – minimal $\leq 10\%$ (11, 12). V doporučených postupech pak odborné společnosti rozlišují různé úrovně evidence i síly doporučení. Doporučení vycházejí z údajů založených na důkazech (úroveň důkazů) a z kolektivního odborného názoru autorů („grade“). MASCC/ESMO rozlišuje pět úrovní evidence (I–V) a čtyři stupně doporučení (A–D), zatímco metodologie NCCN kategorizuje důkazy a konsenzus pro doporučené postupy do čtyř kategorií (6, 11, 12).

Doporučené postupy v České republice jsou přehledně zpracovány v rámci Modré knihy České onkologické společnosti (2). Riziko nauzey a zvracení lze snížit i vlastním režimem a optimalizací podání – prodloužením/zpomalením infuze, pečlivým dodržováním premedikací a časového rozestupu mezi jednotlivými podáními všech premedikací a chemoterapie (především podání glukokortikoidů, antihistaminik, setronů). Riziko CINV se mezi originálním přípravkem a generiky/biosimilars neliší (4). Léčba by měla být přizpůsobena pacientům na základě očekávaného rizika emeze (2, 6, 8, 11, 12).