

## NAUZEJA A ZVRACENÍ

Mohou být projevem nežádoucích účinků léčivých látek (cytostatika, opioidy, celková anestetika, digoxin), vznikat při intoxikacích, být projevem infekcí (bakteriální toxiny) nebo jiných onemocnění (kinetóza, migréna, vestibulární onemocnění [Ménièreův syndrom - vertigo, tinnitus, ztráta sluchu a nauzea]).

### Spuštění zvracení:

**Periferně:** jedy, bakteriální toxiny, cytotoxické léky či mechanická distenze vedou k uvolnění mediátorů jako je 5-HT z enterochromafinních buněk v gastrointestinálním traktu (GIT) a ty následně aktivují aferentní vagová vlákna

**Centrum zvracení v prodloužené míše** je síť neurálních drah integrující signály z dalších míst. Centrum zvracení dostává signály z vagu, chemorepční spouštěcí zóny a z kortexu.

### Chemorepční spouštěcí zóna (CTZ) v area postrema:

- obsahuje receptory: dopaminergní ( $D_2$ ) a 5-HT<sub>3</sub>
- dostává stimuly z labyrintu (přes vestibulární jádra, v přenosu se uplatňují cholinergní a histaminergní synapse), prostřednictvím vagu z GIT a také přímo z krve (hematoencefalická bariéra je zde permeabilní)
- je místem účinku řady antiemetik

### K mediátorům účastnícím se zvracení patří:

acetylcholin, histamin, 5-HT, dopamin a substance P (neurokininové NK<sub>1</sub> receptory), enkefaliny (opioidní  $\delta$  receptory v CTZ,  $\mu$  v centru pro zvracení) a endokanabinoidy.

## Nauzea

Její neurobiologie je méně objasněna. Nauzea a zvracení se mohou vyskytovat spolu i samostatně. Farmakologicky je nauzea hůře kontrolovatelná

## ANTIEMETIKA

Používá se několik skupin látek, každá se používá u jiného typu zvracení, i když použití se u některých skupin může překrývat. (Léčba zvracení u vysoce emetogenní chemoterapie viz samostatný text.)

### Antagonisté H<sub>1</sub> receptorů

**Cinnarizin, cyklizin, promethazin, thiethylperazin.** Jsou účinné u nauzey a zvracení různé etiologie včetně kinetózy, a při podráždění žaludku. Nejsou příliš účinné proti látkám, které působí přímo na CNS.

**Promethazin** se používá u závažné ranní nevolnosti v těhotenství.

K hlavním nežádoucím účinkům patří ospalost a sedace.

Komplikovaný účinek na receptory histaminu má **betahistin** – je antagonistou H<sub>3</sub> receptorů a slabým agonistou H<sub>1</sub> receptorů a používá se k léčbě nauzey a zvracení u Ménièreova syndromu.

### Antagonisté muskarinových receptorů

**Skopolamin (hyoscin)** se používá pro profylaxi a léčbu kinetóz. Kromě perorálního podání je možné jej podat i ve formě transdermálního terapeutického systému. Nejčastějším nežádoucím účinkem je sucho v ústech a rozostřené vidění. Únava je nižší než u antihistaminově působících látek

### Antagonisté 5-HT<sub>3</sub> receptorů

**Granisteron, ondansetron, palonosetron** se používají k léčbě zvracení, na nauzeu působí méně. Používají se u pooperačního zvracení, zvracení po radioterapii nebo u chemoterapií indukovaného zvracení (např. u cisplatiny).

Primárním místem účinku je CTZ. Mohou se podávat perorálně nebo injekčně.

**Palonosetron** je selektivní kompetitivní antagonist 5-HT<sub>3</sub> receptorů 2. generace, který se od starších látek této skupiny liší vyšší afinitou k receptoru a delším eliminačním poločasem. Na receptoru působí jako alosterický antagonist s pozitivní kooperací a navozuje internalizaci 5-HT<sub>3</sub> receptorů, což vede jejich dlouhodobé inaktivaci.

### Antagonisté dopaminu

**Antipsychotika ze skupiny fenothiazinů (prochlorfenazin, perfenazin, trifluorfenazin, chlorpromazin)** jsou účinnými antiemetiky, která se používají v léčbě závažnější nauzey a zvracení u zhoubných onemocnění, radiační léčby, u zvracení po chemoterapii, opioidech, podání anestetik a dalších látek. Podání je možné perorálně, intravenózně či rektálně ve formě čípku. Hlavním mechanismem účinku je blok dopaminových D<sub>2</sub> receptorů v CTZ, ale blokují také histaminové a muskarinové receptory.

K nežádoucím účinkům, které jsou běžné, patří především sedace, hypotenze a extrapyramidové symptomy včetně dystonií a tarditivní dyskinezie.

**Jiná antipsychotika** jako **haloperidol** a příbuzný **droperidol** nebo **levomepromazin** také působí na D<sub>2</sub> receptory a mohou se použít při akutním chemoterapií indukovaném zvracení.

**Metoklopramid a domperidon** jsou antagonisté D<sub>2</sub> receptorů a podávají se perorálně. **Metoklopramid** působí centrálně na CTZ a také periferně v GIT, kde zvyšuje motilitu

jícnu, žaludku a střeva. Tento účinek přispívá k antiemetickému působení a vysvětluje jeho účinnost při gastroezofageálním refluxu.

Metoklopramid blokuje D receptory i v dalších oblastech CNS, což má za následek řadu nežádoucích účinků včetně poruch pohybu, únavy, motorického neklidu, spastické tortikolis, okulogyrické krize, stimulace sekrece prolaktinu, jejímž důsledkem je galaktorea a poruchy menstruace.

**Domperidon** je podobná látka, která se používá k léčbě chemoterapií indukovaného zvracení a také GIT symptomů. Na rozdíl od metoklopramidu neprochází snadno přes hematoencefalickou bariéru a má tedy nižší tendenci vyvolávat centrální nežádoucí účinky.

### Antagonisté receptorů NK<sub>1</sub>

Substance P je uvolňovaná gastrointestinálními aferentními vlákny nervus vagus i v centru zvracení. Bylo prokázáno, že její i.v. podání vyvolá zvracení. Neurokininový receptor NK<sub>1</sub> je aktivovaný především substancí P

**Aprepitant** je antagonist s vysokou afinitou pro receptory neurokininu 1 (NK<sub>1</sub>) lidské substance P. Blokuje NK<sub>1</sub> receptory v centru zvracení a CTZ. Podává se perorálně.

**Fosaprepitant** je prolečivo aprepitantu, podává se i.v.

K nejnovějším látkám patří **rolapitant** a **netupitant**.

**NEPA** je perorálně podávaná **fixní kombinace** nového antagonisty NK<sub>1</sub> receptoru netupitantu a antagonisty 5-HT<sub>3</sub> receptoru palonosetronu, která se podává v jedné dávce. Netupitant má poločas okolo 90 hodin a vysokou vazebnou afinitu k NK<sub>1</sub> receptoru. Palonosetron působí jako allosterický antagonist s pozitivní kooperativitou, může spustit internalizaci 5-HT<sub>3</sub> receptorů, a také ovlivnit vzájemné signální interakce mezi 5-HT<sub>3</sub> a NK<sub>1</sub> receptory. Schopnost palonosetronu ovlivnit "crosstalk" receptorů vede následně internalizaci NK<sub>1</sub> receptorů. NEPA je tedy kombinace dvou vysoce účinných látek, které antagonistují dva klíčové neurotransmitery, které se účastní patofyziologie CINV (substanci P a serotonin).

Kombinace NEPA je určena k prevenci akutní a oddálené nauzey a zvracení u vysoce a středně emetogenní protinádorové chemoterapie. *(Akutní zvracení vzniká 1–6 hodin po podání chemoterapie a ustupuje do 24 hodin. Je léčbou lépe ovlivnitelné, než opožděné zvracení, které se objevuje po více než 24 hodinách a na jehož vzniku se podílejí jiné mechanismy. Zatímco akutní zvracení je zprostředkováno především vazbou serotoninu na 5-HT<sub>3</sub> receptory, na vzniku opožděného zvracení se významně podílí vazba substance P na NK<sub>1</sub> receptory.)*

### Kanabinody

Syntetický kanabinol **nabilon** má schopnost tlumit zvracení vyvolané látkami působícími v CTZ (chemoterapie) a je někdy účinný, i když jiná léčba selže. V

mechanismu účinku, který není zatím plně objasněn, hrají zřejmě důležitou roli opioidní receptory (jeho účinek je možné blokovat naloxonem). Podává se perorálně. K nežádoucím účinkům patří únava, točení hlavy a suchost v ústech. U některých pacientů se mohou objevit halucinace a psychotické reakce, jako u jiných kanabinoidů.

## Kortikosteroidy

Vysoké dávky mohou kontrolovat zvracení, zvláště zvracení po podávání cytostatik. Mechanismus účinku není jasný. Používá se **dexametazon**, často v kombinaci s jinými látkami.

Skupina	Látky	Místo účinku	Poznámky
Antihistaminika	cinnarizin, cyklizin, promethazin, thiethylperazin	H <sub>1</sub> receptory v CNS (způsobují sedaci) a pravděpodobně anticholinergní účinky ve vestibulárním aparátu	Široce účinné u různých typů zvracení, promethazin se používá u závažné nevolnosti v těhotenství
Látky s antimuskarinovým účinkem	skopolamin (hyoscín)	Anticholinergní účinky ve vestibulárním aparátu a zřejmě i jinde.	Především kinetózy
Kanabinoidy	nabilon	Pravděpodobně CB <sub>1</sub> receptory a zřejmě i opioidní receptory	CINV
Antagonisté dopaminu	fenothiaziny: prochlorfenazin, perfenazin, trifluorfenazin, chlorpromazin	D <sub>2</sub> receptory v CTZ	CINV, PONV, NNV, RN
	příbuzné látky: droperidol, haloperidol	D <sub>2</sub> receptory v GIT	CINV, PONV, RN
	metoklopramid	D <sub>2</sub> receptory v CTZ a GIT	PONV, CINV, zvracení při urémii, GIT potížích
	domperidon	D <sub>2</sub> receptory v CTZ	CINV
Glukokortikoidy	dexamethason	Pravděpodobně působí na více místech včetně GIT	CINV; často v kombinaci s jinými látkami

Skupina	Látky	Místo účinku	Poznámky
Antagonisté 5-HT <sub>3</sub> receptorů	granisteron, ondansetron, palonosetron	5-HT <sub>3</sub> receptory v CTZ a GIT	PONV, CINV, RN
Antagonisté receptorů NK <sub>1</sub>	aprepitant, fosaprepitant, rolapitant, netupitant	NK <sub>1</sub> receptory v CTZ, centru zvracení a pravděpodobně GIT	CINV; často v kombinaci s jinými látkami

CINV, cytotoxic drug-induced nausea and vomiting = chemoterapií indukovaná nauze a zvracení; CTZ, chemorecepční spouštěcí zóna; PONV = pooperační nauze a zvracení; kinetóza; RN = nevolnost a zvracení po radioterapii

