

**MASARYKOVA UNIVERZITA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



**VLIV NEVOLNOSTI A ZVRACENÍ PO CHEMOTERAPII
NA PŘÍJEM STRAVY ONKOLOGICKÝCH PACIENTŮ**

Diplomová práce

Vedoucí diplomové práce:

doc. MUDr. Miroslav Tomáška, CSc.

Autor:

Bc. Monika Šotková

Obor:

Nutriční specialista

Brno, srpen 2015

Jméno a příjmení autora: Bc. Monika Šotková

Název diplomové práce: Vliv nevolnosti a zvracení po chemoterapii na příjem stravy onkologických pacientů

Pracoviště: Lékařská fakulta, Masarykova univerzita
Ústav ochrany a podpory zdraví

Studijní obor: Nutriční specialista

Vedoucí diplomové práce: doc. MUDr. Miroslav Tomáška, CSc.

Rok obhajoby diplomové práce: 2015

Počet stran: 88

Počet příloh: 3

Anotace:

Teoretická část diplomové práce je zaměřena na problematiku nevolnosti a zvracení vyvolaných emetogenní chemoterapií (chemotherapy-induced nausea and vomiting; CINV). Zabývá se patofyziologií vzniku CINV, rozdělením na jednotlivé typy, rizikovými faktory ovlivňujícími výskyt těchto potíží a v neposlední řadě antiemetickou profylaxi. Dále je popisován vliv nevolnosti a zvracení po chemoterapii na příjem stravy a nutriční stav onkologických pacientů.

V praktické části je u vybraného souboru pacientů léčených chemoterapií vysoké emetogenity pro hematologické maligní onemocnění sledováno do jaké míry CINV narušuje příjem stravy a do jaké míry je toto narušení významné vzhledem k riziku podvýživy. Také je zhodnocen reálný výskyt nevolnosti a zvracení po režimu chemoterapie CHOP/R-CHOP při používané antiemetické profylaxi na onkologické ambulanci.

Klíčová slova: chemoterapií indukovaná nevolnost a zvracení, profylaxe, antiemetika, chemoterapie, příjem stravy, malnutrice

Annotation:

The theoretical part of this thesis focuses on the issues of nausea and vomiting induced by emetogenic chemotherapy (chemotherapy-induced nausea and vomiting; CINV). The work deals with the pathology of CINV origins, its classification into individual types, risk factors influencing the occurrence of these ailments, and last but not least antiemetic prophylaxis. Further, the impact of nausea and vomiting after chemotherapy on food intake and nutritional status of oncology patients is described.

In the practical part, a selected number of patients with haematological malignant disease treated with highly emetogenic chemotherapy were chosen to observe to which extent CINV affects their food intake and how substantial this affection is with regard to the risk of malnutrition. Also, this part assesses the actual presence of nausea and vomiting after CHOP/R-CHOP chemotherapy along with antiemetic prophylaxis in oncology outpatient department.

Key words: chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV), prophylaxis, antiemetics, chemotherapy, food intake, malnutrition

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci na téma „Vliv nevolnosti a zvracení po chemoterapii na příjem stravy onkologických pacientů“ vypracovala samostatně pod vedením doc. MUDr. Miroslava Tomíšky, CSc. a uvedla v seznamu literatury všechny použité literární a odborné zdroje.

Souhlasím, aby práce byla půjčována ke studijním účelům a byla citována dle platných norem.

V Brně dne

.....

Bc. Monika Šotková

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala panu doc. MUDr. Miroslavu Tomíškovi, CSc., za odborné vedení a poskytnutí cenných rad a připomínek při zpracování mé diplomové práce. Dále bych chtěla poděkovat zdravotnickému personálu lymfomové ambulance FN Brno a pacientům za jejich ochotu a spolupráci při sběru dat. Mé poděkování patří také RNDr. Lucii Burešové za pomoc při statistickém zpracování získaných dat.

V neposlední řadě děkuji své rodině za veškerou podporu v průběhu studia.

Obsah

Obsah	6
Úvod	8
Teoretická část	9
1 Protinádorová chemoterapie u pacientů s onkologickým onemocněním	9
1.1 Nežádoucí účinky chemoterapie.....	9
2 Nevolnost a zvracení po chemoterapii (chemotherapy-induced nausea and vomiting; CINV)	10
2.1 Patofyziologie CINV	11
2.2 Klasifikace CINV	13
2.3 Rizikové faktory CINV	15
2.3.1 Emetogenní potenciál cytotoxické léčby.....	15
2.3.2 Faktory ze strany nemocného ovlivňující výskyt nevolnosti a zvracení po chemoterapii	16
2.4 Důsledky CINV	18
2.5 Profylaxe a léčba CINV.....	19
2.5.1 Antiemetická terapie.....	19
2.5.2 Standardní doporučení pro antiemetickou profylaxi	22
2.5.2.1 Nevolnost a zvracení, které přetrvávají navzdory antiemetické léčbě	23
2.5.3 Efektivita a úspěšnost léčby CINV.....	23
2.5.4 Nefarmakologická intervence.....	25
3 Vliv protinádorové léčby na stav výživy	26
3.1 Snížený příjem stravy způsobený CINV	26
3.2 Protinádorová chemoterapie jako možná příčina malnutrice	27
3.3 Nutriční podpora onkologického pacienta v průběhu chemoterapie	29
3.3.1 Možnosti nutriční podpory	32
3.3.1.1 Dietní rada	32
Praktická část	34
4 Cíl práce	34
5 Stanovení hypotéz	35
6 Metodika práce	36
6.1 Výběr souboru - kritéria	36
6.2 Metodika a sběr dat.....	36

6.3	Zpracování dat	37
6.4	Popis souboru	38
7	Výsledky	40
7.1	Výskyt nevolnosti, zvracení a dalších potíží po chemoterapii CHOP/R-CHOP.....	40
7.2	Příjem stravy ve sledovaném období.....	46
7.3	Účinnost antiemetické profylaxe	48
7.4	Hodnocení nutričního stavu.....	51
7.5	Srovnání jednotlivých parametrů mezi pacienty s CINV a bez těchto potíží.....	53
7.5.1	Srovnání věku pacientů mezi skupinami	54
7.5.2	Srovnání pohlaví mezi skupinami	55
7.5.3	Srovnání přítomnosti nádorového postižení břišní oblasti mezi skupinami....	56
7.5.4	Srovnání sledovaného cyklu mezi skupinami	57
7.5.5	Srovnání dávky chemoterapie mezi skupinami	58
7.5.5.1	Srovnání výskytu nechutenství podle dávky chemoterapie.....	60
7.5.5.2	Srovnání průměrného příjmu stravy podle dávky chemoterapie.....	61
8	Testování hypotéz.....	62
8.1	Vliv CINV na příjem stravy	62
8.2	Výskyt nechutenství mezi pacienty s CINV a bez těchto potíží.....	66
8.3	Výskyt malnutrice u pacientů s CINV a bez těchto potíží	67
	Diskuze.....	68
	Závěr	73
	Seznam použité literatury	74
	Seznam zkratk.....	81
	Seznam obrázků.....	82
	Seznam tabulek	83
	Seznam grafů	84
	Seznam příloh	85

Úvod

V průběhu onkologické léčby je pacient vystaven celé řadě nežádoucích účinků, které znemožňují adekvátní příjem potravy a tekutin. Problém nevolnosti a zvracení po emetogenní chemoterapii je v současné době stále aktuální. Je třeba si uvědomit, že u pacienta, který vlivem léčby zvrací a kterému je mu špatně, může snadno dojít k poklesu příjmu stravy. Déle trvající narušení příjmu živin je nežádoucí z důvodu zhoršení nutričního stavu a s tím spojených komplikací. V běžné praxi se stále setkáváme s faktem, že je lékařským personálem skutečný výskyt těchto potíží podhodnocován, a to především v opožděné fázi po podání chemoterapie. Krátkodobý pokles příjmu stravy není mnoha lékaři považován za významný, a to ani v případě, že je chemoterapie opakována. Při rozhodování o intenzitě antiemetické profylaxe většina lékařů nebere do úvahy nutriční stav pacienta ani riziko podvýživy.

Účinná profylaxe nevolnosti a zvracení při podání chemoterapie je velice důležitou součástí léčby nádorového onemocnění rozhodující nejen o kvalitě života pacienta v jejím průběhu, ale i o jejím zdárném dokončení (1).

Teoretická část diplomové práce se zabývá problematikou nevolnosti a zvracení vyvolaných emetogenní chemoterapií (chemotherapy-induced nausea and vomiting; CINV) a jejich vlivem na příjem stravy a nutriční stav onkologických pacientů.

Pro své zkoumání jsem si vybrala pacienty s hematologickým maligním onemocněním, kteří podstupují onkologickou léčbu vysoké emetogenity. Hlavním cílem práce je zjistit, do jaké míry nevolnost a zvracení po chemoterapii narušují příjem stravy a do jaké míry je toto narušení významné vzhledem k riziku podvýživy onkologického pacienta. Dalším cílem je zhodnocení reálného výskytu nevolnosti a zvracení po režimu CHOP/R-CHOP při používané antiemetické profylaxi na onkologické ambulanci.

Teoretická část

1 Protinádorová chemoterapie u pacientů s onkologickým onemocněním

Od poloviny 60. let minulého století je protinádorová chemoterapie považována za jednu ze základních léčebných metod onkologického onemocnění (2). Podávané léky vykazují cytotoxický účinek, který spočívá v inhibici buněčné proliferace projevující se zánikem buněk. Účinek cytostatik je neselektivní, což se projeví nejen na buňkách nádorových, ale také v určité míře na normálních proliferujících buňkách. Důsledkem každé protinádorové chemoterapie je poškození zdravých tkání člověka provázené vznikem nežádoucích účinků (3).

1.1 Nežádoucí účinky chemoterapie

Onkologická léčba je pravidelně doprovázena různými vedlejšími účinky (4). Toxické projevy závisejí nejen na typu cytostatické terapie, její dávce, délce a způsobu podávání, ale také na existenci značných individuálních rozdílů mezi nemocnými, kdy jsou projevy toxicity léčby při stejných dávkách u každého pacienta rozdílné (5).

Na nutriční stav má vliv především gastrointestinální toxicita způsobená cytostatiky (6). Již v prvním týdnu po zahájení chemoterapie může pacient trpět nevolností, zvracením, nechutenstvím, změnami vnímání jednotlivých chutí, suchostí v ústech nebo bolestivostí sliznice dutiny ústní, průjmami, celkovou tělesnou slabostí a v neposlední řadě i psychickými problémy. Všechny tyto komplikace výrazně omezují příjem stravy a ve výsledku zhoršují stav výživy nemocného (7, 8). Nezbytnou součástí klinické onkologické praxe je intenzivní profylaxe a léčba vedlejších účinků u každého pacienta, aby byl dodržen daný léčebný plán (9). Antiemetická profylaxe a nutriční podpora jsou významnou součástí podpůrné péče v onkologii, přičemž finanční nároky na terapii tvoří jen zlomek celkových nákladů na protinádorovou léčbu (10).

2 Nevolnost a zvracení po chemoterapii (chemotherapy-induced nausea and vomiting; CINV)

I přes značné pokroky v prevenci a léčbě patří nevolnost a zvracení indukované chemoterapií stále mezi časté a závažné akutní nežádoucí účinky léčby nádorového onemocnění. Tyto symptomy kromě toho, že jsou pro nemocné velmi vysilující, mají negativní dopad na kvalitu jejich života a jsou často hlavními faktory pro předčasné ukončení onkologické léčby (11). Více než 84 % pacientů i dnes pociťuje v souvislosti s chemoterapií nevolnost a 40 % jich zažije alespoň jednu epizodu zvracení během léčby (12). CINV patří stále k nejobávanějším a k nejhůře tolerovaným vedlejším účinkům cytotoxické léčby (13).

Vymezení pojmů

Nevolnost (nausea) představuje nepříjemný subjektivní pocit „nucení na zvracení“ různé intenzity doprovázený vazomotorickými změnami, pocitem slabosti, zvýšenou salivací a frekvencí dýchání, které jsou vysvětlovány topografickou polohou příslušných řídicích center v těsné blízkosti centra pro zvracení nacházející se v prodloužené míše. Častým průvodním znakem je zvýšená aktivita parasymptiku (pocení, bledost, hypotenze a bradykardie) (5).

Zvracením (vomitus) dochází k impulsivnímu vypuzení žaludečního obsahu dutinou ústní prostřednictvím eferentních drah představovaných *n. phrenicus* k bráničnímu svalstvu (kontrakce bránice), spinálními nervy na svalovinu břicha (kontrakce břišního svalstva) a na žaludek a jícen (dilatace žaludku a dolního jícnového svěrače) (14). Návaly na zvracení jsou způsobeny podobným patofyziologickým mechanismem usnadňujícím regurgitaci obsahu žaludku do jícnu (15).

Posouzení intenzity nevolnosti a zvracení

Na rozdíl od zvracení, které lze měřit objektivně, je hodnocení nevolnosti založeno na subjektivním údaji pacienta, tudíž je velmi obtížné přesně posoudit její intenzitu (16). Neexistuje univerzálně přijatý systém pro měření těchto potíží. K vyjádření intenzity (tíže) CINV lze využít kritéria WHO, CTC-SWOG, VAS nebo škálu ESAS (17, 18). Vizualní analogová škála (VAS) vyjadřuje míru nevolnosti na číselné stupnici 0-10 (popř. 0-100), kde 0 znamená žádné potíže a 10 maximální nevolnost. Dále se nabízí také použití Likertovy škály, která hodnotí nauzeu jako žádnou, mírnou, středně těžkou nebo těžkou (19).

Tabulka 1: WHO kritéria pro hodnocení tíže nevolnosti a zvracení (17, 18)

1. stupeň	2. stupeň	3. stupeň	4. stupeň
nevolnost	ojedinělé zvracení nevyžadující léčbu	zvracení vyžadující léčbu	neovlivnitelné zvracení

Tabulka 2: CTC-SWOG kritéria hodnocení tíže nevolnosti a zvracení (17, 18)

	1. stupeň	2. stupeň	3. stupeň	4. stupeň
nevolnost	příjem stravy není ovlivněn	snížený příjem	nemůže jíst pro nevolnost	x
zvracení	1x/24 h	2-5x/24 h	6-10x/24 h	> 10x/24 h

2.1 Patofyziologie CINV

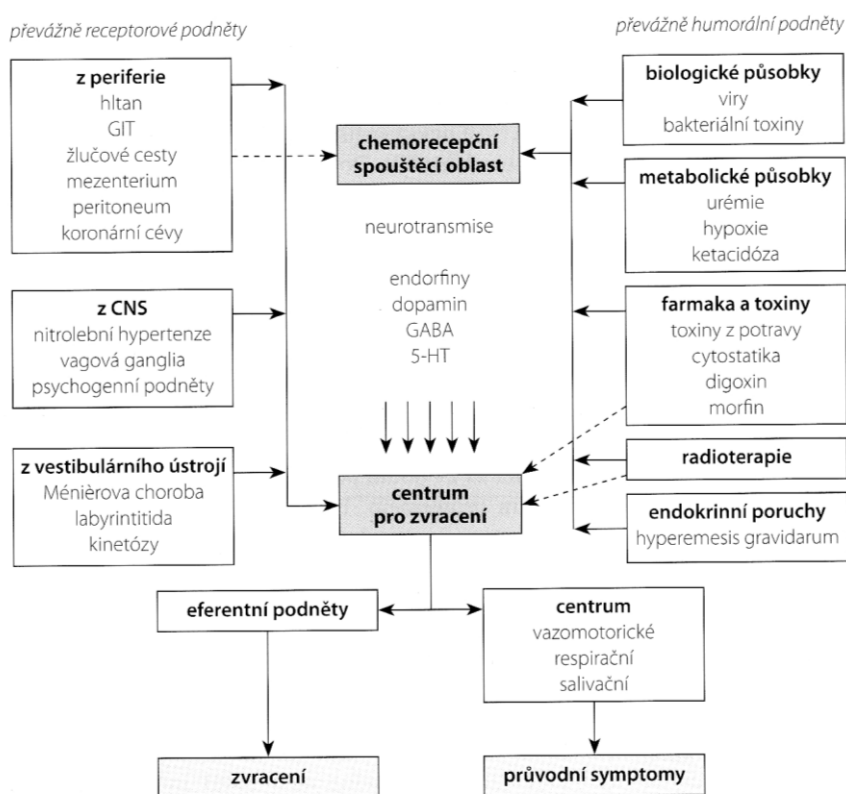
Hlavní roli při vzniku nevolnosti a zvracení má centrum zvracení uložené v retikulární formaci prodloužené míchy. Centrum pro zvracení v prodloužené míše dostává podněty přímo z několika oblastí CNS (mozkové kůry, limbického systému a vestibulárního aparátu) nebo z periferie (cestou *n. vagus* z horní části trávicího ústrojí vč. hltanu a dutiny ústní). Důležitou úlohu v ovlivnění tohoto centra dále hraje chemorecepční spouštěcí zóna nacházející se v *area postrema* na spodině IV. mozkové komory. Tato oblast postrádá specifickou hematoencefalickou bariéru, což umožňuje detekovat emetogenní humorální podněty jak z mozkomíšního moku, tak i z krve (20, 21).

V patofyziologii CINV se uplatňuje řada mediátorů nervového přenosu (neurotransmitery), které mají vliv na specifické receptory přítomné v uvedených oblastech CNS. Chemorecepční spouštěcí zóna zahrnuje serotoninové 5-HT₃ receptory, dopaminové D₂ receptory, receptory acetylcholinové a opioidní vykazující při jejich podráždění emetogenní účinky. V centru pro zvracení byly prokázány emetogenní receptory acetylcholinové, dopaminové D₂ receptory, H₁ histaminové, 5-HT₂ serotoninové a GABAergní. Na zvracení se mohou podílet i periferně lokalizované receptory v oblasti gastrointestinálního traktu. Uvolnění serotoninu účinkem chemoterapie z enterochromafinních buněk trávicího ústrojí je významným faktorem v udržování zvracení. Ve střevě jsou na vagových zakončeních přítomny emetogenní 5-HT₃ receptory a dále prokinetické 5-HT₄ receptory. Protože prokinetické receptory ovlivňuje mediátor acetylcholin, mohou být antagonizovány léky

s anticholinergními účinky (20).

V patogenezi nevolnosti je dnes zdůrazňován význam substance P, jež se vyskytuje v gastrointestinálním traktu i v CNS. Tento neuropeptid indukuje vznik nevolnosti vazbou na specifický neurokininový NK₁ receptor (20, 22). Zatímco se 5-HT₃ receptory uplatňují při časném zvracení po chemoterapii, NK₁ receptory jsou pravděpodobně zapojeny do mechanismu tzv. opožděného zvracení (21).

Obrázek 1: Schéma různých aferentních podnětů přicházejících do centra pro zvracení (3)



Nevolnost po chemoterapii do určité míry ve svém výskytu doprovází zvracení, ale mechanismus vzniku těchto dvou obtíží je poněkud odlišný. U nauzey se podílejí i jiné oblasti CNS než je tomu u zvracení. Z tohoto důvodu se samotná nevolnost po léčbě cytostatiky vyskytuje častěji a je obecně obtížněji farmakologicky ovlivnitelná (23).

2.2 Klasifikace CINV

Nevolnost a zvracení při podávání protinádorové léčby jsou rozděleny do tří základních kategorií podle doby vzniku po podání chemoterapie na akutní, opožděné a anticipační. Další dva typy spojené s nedostatečnou kontrolou jsou průlomová a refrakterní CINV (24).

Důležité je rozlišovat jednotlivé typy CINV, protože každý z nich vyžaduje jinou terapeutickou intervenci (23).

Tabulka 3: Typy nevolnosti a zvracení (25)

Typ zvracení	Charakteristika
akutní	do 24 hod. od zahájení protinádorové léčby
opožděné	za 24-120 hod. (den 2.-5., výjimečně až do sedmého dne od zahájení léčby)
anticipační	před zahájením opakovaného cyklu léčby
průlomové	vzniká přes optimální antiemetickou profylaxi
refrakterní	přetrvává i po záchranné antiemetické léčbě

Akutní zvracení

Akutní zvracení se může objevovat již od několika minut po zahájení léčby cytostatiky až do 24 hodin, s maximem výskytu ve většině případů za 5-6 hodin (za 9-18 hodin po cyklofosfamidu). Vlivem cytotoxických léků dochází k náhlému uvolnění serotoninu, k jeho vazbě na 5-HT₃ receptory na periférii v zaživacím traktu a také v oblasti chemorecepční spouštěcí zóny na spodině IV. mozkové komory (23). Akutní nevolnost a zvracení jsou poměrně dobře ovlivnitelné léčbou (26).

Opožděné zvracení

Opožděné zvracení začíná až následující den (> 24 hodin) po podání cytotoxické léčby, avšak v mnoha případech se jedná spíše o pokračující akutní zvracení než o nově vzniklé potíže. Většinou se vyskytuje 2. až 5. den po zahájení chemoterapie, ale může se objevit i později. Hlavním faktorem vzniku opožděného zvracení je přítomnost akutního zvracení a také vyšší dávka emetogenních cytostatik. Častěji se s tímto typem můžeme setkat po léčbě platinovými cytostatiky, po cyklofosfamidu a antracyklinech a ještě častěji po jejich kombinacích (21). Opožděné zvracení má odlišný mechanismus vzniku oproti zvracení akutnímu. Významně se na něm podílejí NK₁ receptory se svým mediátorem - substancí P, ale

mohou být zastoupeny i jiné receptory a mediátory (23). Zatímco frekvence a počet epizod zvracení může být nižší v průběhu fáze opožděné ve srovnání s akutní, opožděná forma zvracení je hůře ovladatelná současnými antiemetickými léky (27).

Anticipační nevolnost a zvracení

K tomuto typu dochází již před vlastním podáním cytostatik pacientovi (např. při jeho příchodu do zdravotnického zařízení nebo při spatření ošetřujícího personálu). Emeze je založena na podmíněném reflexu, který si onkologický pacient vypěstuje v průběhu cytotoxické léčby. Výskyt je tedy podmíněn předchozí zkušeností již dříve prodělaného zvracení a narůstá téměř lineárně s přibývajícím cykly chemoterapie (21). Je dobře známo, že pacienti, kteří nejsou dostatečně chráněni proti nevolnosti a zvracení v průběhu prvního cyklu chemoterapie, jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku anticipačního zvracení v následujících cyklech léčby. Tento typ zvracení je velmi obtížně léčebně ovlivnitelný a stále představuje v onkologii dosti velký terapeutický problém (13). Důsledná profylaxe a léčba nevolnosti již při prvním cyklu chemoterapie zamezí rozvoji tohoto typu zvracení (14). Anticipační zvracení se vyskytuje u 11 % pacientů dostávajících chemoterapii a 29 % zažívá anticipační nevolnost (28). Pro zmírnění obtíží lze zařadit behaviorální léčbu, ovšem nejlépe aplikovanou profylakticky. Také se uplatňují benzodiazepiny v malých dávkách (lorazepam, alprazolam) (21).

Průlomové zvracení

Tyto obtíže mohou nastat přes standardní antiemetickou profylaxi a vyžadují záchrannou antiemetickou terapii. Při selhání léčby setronovými antiemetiky se nemusí jednat o nedostatečnou blokádu 5-HT₃ receptorů, ale o zapojení jiných receptorů do mechanismu zvracení (21).

Refrakterní zvracení

Refrakterní zvracení charakterizují přetrvávající potíže i při optimální profylaxi v dalším cyklu léčby a navzdory farmakologické intervenci (23). Je nutné pomýšlet také na jiné možné příčiny způsobující vznik zvracení (21).

2.3 Rizikové faktory CINV

Výskyt a závažnost nevolnosti a/nebo zvracení u pacienta dostávajícího chemoterapii můžeme určit již před zahájením léčebného režimu. Rizikové faktory vyplývají nejen z druhu cytostatik a jejich kombinace, dávky, aplikační cesty a režimu podávání, ale také je velmi důležité posouzení individuálního rizika z hlediska nemocného (29). Vliv má také místo podávání chemoterapie. Pro pacienty bývá pohodlnější ambulantní léčba, která je ale náročnější pro lékaře z hlediska volby podpůrné léčby (30).

2.3.1 Emetogenní potenciál cytotoxické léčby

Současná doporučení různých odborných společností (MASCC/ESMO, ASCO, NCCN) řadí protinádorové léky podle jejich emetogenního potenciálu do čtyř skupin: vysoký, střední, nízký a minimální (31). Emetogenita jednotlivých cytostatik je hodnocena dle pravděpodobnosti výskytu zvracení při nepodání účinné antiemetické profylaxe. V takovém případě by cytostatika z kategorie vysokého rizika vyvolala zvracení u více než 90 % nemocných, zatímco léky středně emetogenní u 30-90 %. Protinádorové léky nižší emetogenity představují menší riziko vzniku CINV (23). Při kombinované chemoterapii dochází obvykle k většímu riziku CINV než u jednotlivých léků v monoterapii (21). Tabulka 4 ukazuje na stupeň emetogenního rizika některých kombinací cytostatik (32).

Tabulka 4: Riziko emetogenity kombinované chemoterapie, přeloženo z (32)

Vysoké riziko	Střední riziko
AC - doxorubicin + cyklofosfamid	FOLFOX = fluorouracil + oxaliplatina
CAF - cyklofosfamid + doxorubicin + fluorouracil	FOLFIRI = fluorouracil + irinotekan
FEC - fluorouracil + epirubicin + cisplatina	NAV + KARBOPLATINA
CMF - cyklofosfamid + metotrexat + fluorouracil	TAXOL + KARBOPLATINA
BEP - bleomycin + etoposid + platina (cisplatina)	GEM + TAXAN
ABVD - doxorubicin + bleomycin + vinblastin + dakarbazin	GEM + KARBOPLATINA
CHOP - cyklofosfamid + doxorubicin + vinkristin + prednison	

Standardní léčbou první volby pro téměř všechny pacienty s NHL je režim CHOP/R-CHOP obsahující cytostatika doxorubicin, cyklofosamid, vinkristin, prednison/ \pm rituximab (33). Kombinace dvou středně emetogenních léků, označovaná jako AC kombinace (antracyklin + cyklofosamid), je řazena v mezinárodních standardech jako vysoce emetogenní, popř. zvláště vyčleněna s doporučením profylaxe odpovídající chemoterapii vysoké emetogenity, a to proto, že při léčbě AC kombinací bez účinných antiemetik hrozí výskyt CINV až v 85 %. Toto riziko je blízké kategorii vysoké emetogenity (34). Nicméně součástí režimu CHOP/R-CHOP je kromě uvedených léků ještě prednison, který naopak přispívá ke snížení výskytu CINV (33).

Antiemetické režimy byly dosud hodnoceny zejména po chemoterapii obsahující cisplatinu u nemocných se solidními nádory. V hematologii se cytotoxická léčba od těchto testovaných režimů odlišuje a většinou nebyla z pohledu antiemeze systematicky sledována. V mnoha případech se jedná o kombinovanou chemoterapii, kdy je kombinace antracyklinu s cyklofosfamidem zatížena zvláště vysokým rizikem opožděné CINV, především pak u mladších jedinců. Protože hematologická protinádorová terapie představuje specifický problém provázený vysokým rizikem CINV a s ním spojenými dalšími komplikacemi, je třeba plně využít možností kombinované antiemetické profylaxe v popředí s moderními léky, palonosetronem a aprepitantem, které mají vyšší účinnost a výskyt jejich nežádoucích účinků je nízký (35).

2.3.2 Faktory ze strany nemocného ovlivňující výskyt nevolnosti a zvracení po chemoterapii

Riziko CINV je vyšší u žen a u mladých jedinců. Dále hraje roli anamnestický údaj o zvracení v minulosti např. při jízdě dopravním prostředkem, při změnách pohybu či u žen v období těhotenství. Častější výskyt mají nemocní, kteří trpí úzkostí a abnormální únavou. Pokud došlo ke zvracení při předcházejících cyklech chemoterapie, je nyní větší pravděpodobnost vzniku nevolnosti a zvracení (36). Na tento fakt ukazuje Morrow et al. (1998) ve své studii s 1413 onkologickými pacienty. 72 % těch, kteří zvraceli během svého prvního cyklu, udávalo emezu i v průběhu následující léčby a 30,7 % z nich dokonce zvracelo po celou dobu léčby. Naproti tomu 76,2 % nemocných bez zvracení v prvním cyklu chemoterapie nezvracelo ani v pozdějších cyklech (37).

Nižší výskyt CINV bývá pozorován u starších pacientů a u osob s pravidelnou konzumací alkoholických nápojů (36). Posouzení významu rizikových faktorů ze strany

pacienta bylo provedeno ve dvou podobně uspořádaných randomizovaných klinických studiích šetřením souboru 1043 nemocných dostávajících vysokou dávku cisplatiny. Významně nižší výskyt CINV se ukázal u pacientů starších 65 let ($p = 0,021$), u mužů oproti ženám ($p = 0,023$) a u nemocných konzumujících pravidelně 5 nebo více dávek alkoholických nápojů denně ($p = 0,027$) (38).

Tabulka 5: Rizikové faktory nevolnosti a zvracení po chemoterapii z hlediska pacienta (36)

Ženské pohlaví
Věk do 50 roků
Výskyt nevolnosti nebo zvracení při minulých cyklech chemoterapie
Sklon ke zvracení v minulosti (jízda dopravním prostředkem, na kolotoči, v těhotenství)
Anxiozita, očekávání CINV
Nízká nebo žádná konzumace alkoholu

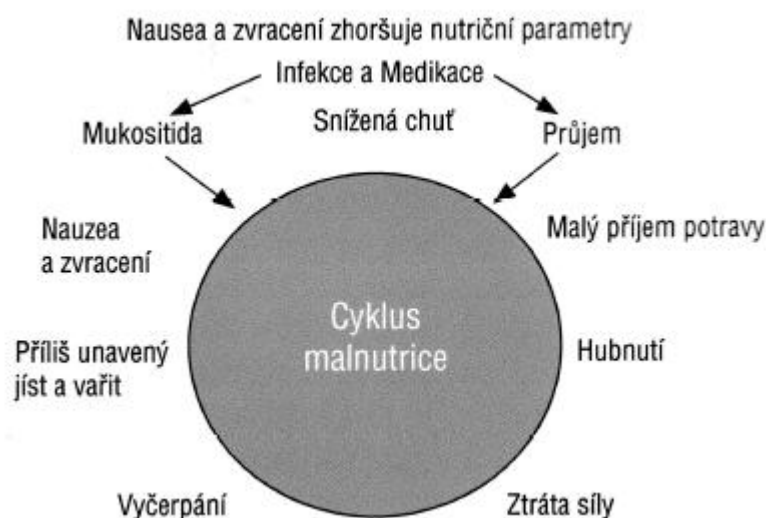
Při opakovaných cyklech chemoterapie je u pacienta velmi důležité zohlednit v anamnéze údaj o toleranci předchozích cyklů, o podané antiemetické profylaxi a případně i o efektu léčby již vzniklých potíží. Musí být zahrnuto nejen zvracení akutní, ale také zvracení opožděné v délce 3 dnů po skončení podávání chemoterapie. Důležité je kromě zvracení rovněž posouzení žaludeční nevolnosti, její trvání, intenzity a míry výskytu (23).

Vedle protinádorové chemoterapie je třeba nepřehlédnout ostatní možné příčiny přispívající ke vzniku nevolnosti a zvracení u onkologických pacientů. Jejich opomenutí by mohlo mít za následek chybné určení původu potíží a nesprávně zvolenou léčbu. Zvracení může být vyvoláno vlivem vlastního nádorového onemocnění (např. střevní obstrukce, mozkové metastázy), současně podávanou medikací (opioidy, antibiotika aj.) nebo přítomností přidružených chorob (elektrolytové poruchy, hyperglykemie, uremie) (39, 40). V těchto případech je úprava medikace či léčba komplikací souvisejících s nádorem mnohem důležitější než výběr vhodného antiemetika (39).

2.4 Důsledky CINV

Na začátku cytotoxické léčby pacienti často uvádějí riziko nevolnosti a/nebo zvracení jako jednu ze svých největších obav (41). Déle trvající nevolnost a zvracení mají závažné klinické dopady. Mohou způsobit metabolické komplikace, především dehydrataci či elektrolytovou dysbalanci, mají dopad na stav výživy s následným hubnutím a ztrátou tělesné síly, čímž je vytvářen bludný kruh (viz. Obrázek 2), bývají příčinou plicních (aspirace a následná pneumonie) a gastrointestinálních (Malloryho-Weissův syndrom) komplikací (30). Nedostatečná kontrola těchto příznaků může způsobit nejen pokles kvality života nemocného, ale také snadno dochází k narušení dodržování léčebného režimu (42). V konečném důsledku může dojít k redukci onkologické léčby, snížení dávek, prodloužení intervalu nebo dokonce i k odmítnutí chemoterapie ze strany pacienta (41). Těžké případy mohou vést k hospitalizaci pacienta vyžadující infuzní terapii a k sondové nebo parenterální výživě. Důsledky CINV jsou závažnější než by se na první pohled zdálo.

Obrázek 2: Bludný kruh CINV (30)



2.5 Profylaxe a léčba CINV

Léky s antiemetickým účinkem jsou základem profylaxe i léčby nevolnosti a zvracení, které vznikají v souvislosti s protinádorovou léčbou. Většina antiemetik působí antagonisticky proti různým stimulujícím neurotransmiterům a jejich receptorům, avšak z důvodu složitosti nervových drah není téměř možné najít jediný lék účinný pro všechny emetogenní podněty (21).

Česká onkologická společnost ČLS JEP (ČOS) uvádí principy efektivní profylaxe a léčby CINV:

- cílem je účinná prevence nevolnosti a zvracení, nikoliv až léčba již rozvinutých obtíží
- preventivní podání antiemetických léků znamená vyšší účinnost než při podání léčebném
- CINV představuje pro nemocné nejvíce obávané a stresující potíže
- nemocný může během chemoterapie zvracet i z jiných důvodů
- nevolnost se vyskytuje častěji než zvracení a bývá hůře ovlivnitelná
- riziko vzniku nevolnosti a zvracení může trvat ještě 2-4 dny po skončení chemoterapie
- při opakujících se cyklech protinádorové léčby dochází k nárůstu potíží
- opožděné zvracení je častější u nemocných, kteří prodělali časné zvracení
- již prodělaná CINV znamená riziko anticipačního zvracení
- skutečný výskyt a závažnost CINV nelze hodnotit podle dojmu vzniklého první den chemoterapie
- lékaři a zdravotní sestry často podhodnocují reálný výskyt CINV (25).

Vedle farmakologických postupů je velice důležitá také vzájemná spolupráce mezi pacientem, lékařem a sestrou. Protože pečlivé objasnění celého léčebného postupu, pozitivní přístup pacienta a zdravotnického personálu k terapii, dodržení vhodných režimových i dietních opatření a rovněž prostředí, ve kterém je nemocný léčen, mají vliv na prevenci a zmírnění CINV (9).

2.5.1 Antiemetická terapie

Před dvaceti lety patřily nevolnost a zvracení mezi nejčastější nežádoucí účinky chemoterapie, kvůli kterým bylo nutné přibližně u 20 % pacientů léčbu odložit nebo ukončit.

Od této doby byl v antiemetické terapii zaznamenán obrovský pokrok (43). Použití nových antiemetik, palonosetronu a aprepitantu, představuje rozšíření možností úplné terapie, proto jsou zařazována do schématu standardní profylaxe dle našich a mezinárodních doporučení (44). Jejich cena je však podstatně vyšší oproti všem starším lékům, což poněkud omezuje jejich využití v praxi. Použití palonosetronu v rámci antiemetické profylaxe představuje vyšší finanční náklady na jeden cyklus chemoterapie a to nejméně 10krát proti všem starším setronům. Na druhé straně, jestliže jsou zváženy všechny negativní dopady neúspěšného potlačení CINV na celkový výsledek léčby nemocných, je profylaktické podání palonosetronu považováno za farmakoekonomický postup (45). Modrá kniha ČOS uvádí podmínky úhrady nových antiemetik z veřejného zdravotního pojištění v ČR pro rok 2015:

- palonosetron je při předpisu na recept hrazen zdravotní pojišťovnou v prevenci nauzey a zvracení v důsledku silného uvolnění serotoninu, navozeného cytotoxickou chemoterapií
- aprepitant je při předpisu na recept hrazen zdravotní pojišťovnou po dobu 3 dnů jako součást léčebného režimu zahrnujícího kortikosteroid a inhibitor 5-HT₃ receptorů u pacientů s nevolností a zvracením v souvislosti s vysoce emetogenní chemoterapií, založenou na bázi cisplatiny, v další linii po selhání léčby setrony (25).

Inhibitory 5-HT₃ receptorů

Samotné inhibitory 5-HT₃ receptorů zabraňují CINV v akutní fázi jen u přibližně poloviny léčených vysoce emetogenní chemoterapií a ještě menší účinek mají ve fázi opožděné. Proto je nezbytná jejich kombinace s dalšími léky, především kortikosteroidy. Starší přípravky této skupiny, ondansetron (Zofran) a granisetron (Kytril), setrony I. generace, jsou ekvivalentní ve svém antiemetickém účinku (23).

Zvláštní postavení v této skupině léků má palonosetron (Aloxi), který se odlišuje svými farmakologickými vlastnostmi. Jedná se o kompetitivního antagonistu 5-HT₃ receptoru s vazebnou afinitou až 100krát vyšší než u ostatních serotoninových antagonistů a delším terminálním plazmatickým poločasem eliminace. Bývá označován za setron II. generace (21, 31). Dostupnou formu představuje intravenózní aplikace (0,25 mg), v posledních letech také forma perorální (0,5 mg) (46). Metaanalýza 16 randomizovaných kontrolovaných studií ukázala jeho bezpečnost a vyšší působení zábrany CINV v akutní a opožděné fázi po podání středně i vysoce emetogenní chemoterapie ve srovnání s ostatními antagonisty 5-HT₃ receptorů (47). Významným přínosem je také lepší ovlivnění samotné nevolnosti související s léčbou, díky čemuž může palonosetron přispívat k udržení příjmu stravy

u malnutričních pacientů (36). Randomizovaná dvojitě zaslepená studie III. fáze ukázala vyšší účinnost jednotlivé intravenózní dávky palonosetronu (0,25 mg) oproti ondansetronu (32 mg i.v.) v prevenci CINV ve fázi akutní (81 % vs. 68,6 %; $p < 0,01$) a opožděné (74,1 % vs. 55,1 %; $p < 0,01$) u pacientů léčených středně emetogenní chemoterapií. Přetrvávající antiemetická aktivita jednorázové dávky palonosetronu byla v této studii považována za klinicky významný nález (29, 48).

Kortikosteroidy

Ačkoliv přesný mechanismus antiemetického působení kortikosteroidů není znám, účinnost v léčbě CINV především u dexametazonu ukazuje řada studií (49). Při současném podání zesiluje působení inhibitorů 5-HT₃ receptorů a dále má významný efekt proti opožděnému zvracení a nevolnosti (23). Proto by dnes měla být kombinace tohoto léku součástí standardní profylaxe u chemoterapie střední a vysoké emetogenity (21). Účinek dexametazonu závisí na dávce, pohybuje se v rozmezí 4-20 mg (23). Lze podat i jiné kortikoidy, např. metylprednisolon (100-150 mg) nebo prednison (20-100 mg/den) (9).

Inhibitory NK₁ receptorů

Aprepitant (Emend), první dostupný inhibitor NK₁ receptorů, je zástupcem nové skupiny antiemetik rozšiřujících možnosti účinné profylaxe nevolnosti a zvracení u onkologických pacientů (34). Antiemetické působení aprepitantu se vyznačuje signifikantním snížením výskytu opožděného zvracení i nevolnosti po chemoterapii oproti ostatním, dosud používaným antiemetikům (50). Je podáván v trojkombinaci společně s blokátory 5-HT₃ receptoru a kortikosteroidy v rámci antiemetické terapie vysoce a středně emetogenních režimů (51). Modrá kniha ČOS uvádí, že trojkombinace setron, dexametazon, aprepitant zabraňuje vzniku akutního zvracení u 90 % pacientů léčených protinádorovou chemoterapií, kdežto dvojkombinace setron plus dexametazon u 70 % a samotný setron pouze u 50 % (25). Doporučený způsob podávání je formou p.o. během tří dnů (první den 125 mg, další dva dny po 80 mg) (50, 52). Dnes se stává dostupným (pouze v zahraničí) také fosaprepitant, intravenózní podání aprepitantu (53).

Další antiemeticky působící léky

Mezi další používaná antiemetika patří blokátory D₂ receptorů (metoklopramid), benzodiazepiny (alprazolam), neuroleptika a kanabinoidy, které jsou využívány většinou jako záchranná léčba CINV (42). Protože mají nižší antiemetický účinek oproti ostatním skupinám

léků (viz. výše), souhrnně se označují jako „low therapeutic index“ antiemetika (49).

Metoklopramid tlumí dopaminové receptory na centrální a periferní úrovni. Jeho využití je široké, uplatňuje se zejména v profylaxi zvracení u méně emetogenních režimů nebo jako doplňková medikace při kombinaci antiemetik. Vyšší dávky bývají výhodné v léčbě opožděného zvracení, avšak takovéto podávání je spojeno s výskytem extrapyramidových nežádoucích účinků (9).

2.5.2 Standardní doporučení pro antiemetickou profylaxi

Efektivní antiemetická profylaxe závisí především na emetogenním potenciálu jednotlivých cytotoxických léků, z čehož vycházejí doporučené postupy odborných onkologických společností (MASCC/ESMO, ASCO, NCCN). Jsou založeny na výsledcích řady klinických výzkumů a představují tak vědecky podložená doporučení využitelná v každodenní praxi. Stále zůstává značný rozdíl mezi těmito standardy a klinickou praxí, ačkoliv jsou běžně dostupné a pro odborný lékařský personál dobře známé (36). Přitom je vědecky doloženo, že dodržování těchto pokynů vede ke zlepšení kontroly CINV téměř o 20 % (22). Zásady profylaxe CINV podle MASCC/ESMO guidelines (viz. Tabulka 6) jsou vhodné pro použití v našich podmínkách (54).

Tabulka 6: Zásady profylaxe CINV dle MASCC/ESMO 2013 (55)

Emetogenita	Akutní CINV	Opožděné CINV
vysoká	5-HT ₃ + DEX + APR/FOS	DEX + APR
antracyklin + cyklofosfamid (AC kombinace)	5-HT ₃ + DEX + APR/FOS	APR
střední (jiné než AC)	PALO + DEX	DEX
nízká	DEX nebo 5-HT ₃ nebo DRA	žádná rutinní profylaxe
minimální	žádná rutinní profylaxe	žádná rutinní profylaxe

Vysvětlivky: 5-HT₃ - antagonist serotoninových receptorů, DEX - dexametazon, APR - aprepitant, FOS - fosaprepitant, PALO - palonosetron, DRA - antagonist dopaminových receptorů

U každého cyklu emetogenní léčby (vysoce a středně emetogenní) je standardním přístupem profylaktické podání kombinace antiemetik každý den aplikace chemoterapie a následně pak pokračování v antiemetické profylaxi ještě po skončení této léčby kvůli ochraně nemocného před možným rizikem opožděné CINV, které přetrvává nejméně další

3 dny při vysoce emetogenním režimu a 2 dny u chemoterapie střední emetogenity (23, 29). Ambulantní pacient by měl dostat léky k profylaxi opožděné emeze a současně obdržet doporučení pro vznik případného průlomového zvracení (23).

Účinná profylaxe vyžaduje, aby při každém podání chemoterapeutické léčby onkologové posoudili riziko nevolnosti a zvracení podle všeobecně přijatých standardních postupů zahrnujících emetogenitu zvolené chemoterapie, dále aby přihlédli k individuálním rizikovým faktorům nemocného a zhodnotili průběh předchozích cyklů léčby včetně efektu antiemetické profylaxe (23, 36). Správné předcházení CINV pomáhá udržet kvalitu života pacientů podstupujících chemoterapii, rovněž zvyšuje šance na úspěch onkologické léčby zlepšením compliance nemocných, jejich nutričního stavu a umožňuje dodržení léčebných schémat chemoterapie (56).

Mnoho typů nádorových onemocnění představuje pro nemocného vysoké riziko podvýživy a často sebou přináší obtíže s léčbou již rozvinutého stavu. Proto je zcela nezbytné, aby každému pacientovi ve špatném stavu výživy byla onkologem indikována plně účinná antiemetická profylaxe podle současných standardních doporučení (35).

2.5.2.1 Nevolnost a zvracení, které přetrvávají navzdory antiemetické léčbě

V léčbě průlomového a refrakterního zvracení by měli lékaři zhodnotit, zda byla pacientovi podána optimální antiemetická profylaxe, dále vlastní nádorové onemocnění a medikaci. ASCO doporučuje zvážit přidání benzodiazepinu (lorazepam nebo alprazolam) do režimu, nahradit vysoké dávky intravenózního metoklopramidu v pravidelných intervalech za antagonistu 5-HT₃ receptorů, zařadit antagonistu dopaminových receptorů nebo zástupce neuroleptik. MASCC/ESMO a NCCN guidelines navrhují olanzapin, atypické antipsychotikum (31). Ve výjimečných případech může být přetrvávající CINV důvodem ke změně protinádorové léčby (57).

2.5.3 Efektivita a úspěšnost léčby CINV

V současnosti se díky setronům a inhibitorům NK₁ receptorů daří dostat CINV pod kontrolu u 85 % pacientů léčených vysoce emetogenními režimy založenými na cisplatině a u 75 % pacientů s často používanou chemoterapií založenou na doxorubicinu a cyklofosfamidu (58). S příchodem nových antiemetik se v posledních dvou desetiletích významně zlepšily možnosti v profylaxi CINV, přesto zde stále přetrvává prostor pro zlepšení.

Nemalá část nemocných i nadále zažívá nevolnost a zvracení během onkologické léčby, zvláště při déle trvající chemoterapii a při jejích opakovaných cyklech. Jednou z příčin by mohlo být podhodnocování těchto potíží odborným personálem a nedodržování guidelines (23). Ve své studii autor Grunberg et al. hodnotil, zda lékaři a zdravotní sestry ve své klinické praxi správně odhadovali u pacientů incidenci akutní a pozdní CINV. Studie se zúčastnilo 24 lékařů a zdravotních sester a 298 pacientů (z toho 67 léčených vysoce emetogenními režimy, 231 středně emetogenními) ze 14 onkologických center v 6 zemích. U akutního zvracení se lékaři a sestry téměř shodovali se skutečným počtem, avšak reálný výskyt opožděné CINV výrazně podhodnotili (u vysoce emetogenní chemoterapie o 21 % pro nevolnost a 28 % pro zvracení, u středně emetogenního režimu o 28 % pro nevolnost). Incidenci pozdní nevolnosti a zvracení po vysoce a středně emetogenní chemoterapii podcenilo více než 75 % onkologů a zdravotních sester (59). Opožděné zvracení a nevolnost po podání chemoterapie nemusejí již být přičítány cytotoxické léčbě, zvláště když jimi ambulantní pacient trpí v domácím prostředí. Skutečný výskyt CINV nemá být posuzován podle dojmu, který vzniká první den podání chemoterapie (8). Gilmore et al. (2014) ve své prospektivní observační studii sledoval u 1295 onkologických pacientů vliv dodržování antiemetické profylaxe podle standardních doporučení na přítomnost CINV po vysoce či středně emetogenní chemoterapii. Tato studie zjistila statisticky významný pokles ve výskytu CINV v případech, kdy byly guidelines respektovány (60).

Kontrola zvracení se během posledních několika let výrazně zlepšila, nicméně redukce emetických epizod neznamena snížení nevolnosti, a proto výzvou pro další klinický výzkum zůstává nadále hledání efektivní léčby nauzey způsobené protinádorovou chemoterapií. Jak již bylo zmíněno (viz. kapitola 2), hodnocení nevolnosti závisí pouze na subjektivním údaji pacienta na rozdíl od zvracení, jehož výskyt lze měřit objektivně a s větší přesností. Budoucí studie by měly pracovat s novými nástroji, které by diferencovaněji hodnotily jak frekvenci emetických epizod, tak i vliv antiemetické terapie na intenzitu nevolnosti (49, 61).

Převážná většina důkazů velkých klinických studií zahrnuje nemocné, kteří podstupují svůj první cyklus chemoterapie často pouze s jednodenní aplikací cytostatik. V běžné praxi ovšem většina onkologických pacientů dostává několik cyklů kombinované léčby. Je nutné myslet na to, že s narůstajícím počtem chemoterapií se účinnost antiemetické profylaxe snižuje. Nedostatečné vědecké doklady se týkají také vícedenních režimů cytotoxické léčby, kdy dochází k překrývání akutního, opožděného a dokonce i anticipačního zvracení a nauzey (36).

2.5.4 Nefarmakologická intervence

Při prevenci zvracení po chemoterapii je možné z nefarmakologických intervencí využít akupunkturu nebo akupresuru (57). Akupunktura představuje léčebnou metodu tradiční čínské medicíny, která byla používána po staletí k léčbě nevolnosti a zvracení (22). I přesto, že se celkový efekt akupunktury jeví jako efektivní proti akutní a opožděné CINV, údaje o její účinnosti nejsou zcela přesvědčivé. V roce 2005 Ezzo et al. publikoval metaanalýzu, ze které vyplývá, že akupunktura v kombinaci se standardními antiemetiky výrazně snížila akutní CINV. Nicméně v roce 2007 autoři Gardani a Dibble neprokázali žádný pozitivní vliv na časnou nevolnost a zvracení po chemoterapii.

Behaviorální techniky zahrnující progresivní svalovou relaxaci, řízenou imaginaci a hypnózu jsou také účinnými postupy pro zmírnění závažnosti anticipační, akutní a opožděné CINV. Zvláště vhodné a přínosné jsou pokud se provádí preventivně před začátkem prvního cyklu chemoterapie, tedy hlavně ještě před nástupem příznaků CINV (22).

Tyto podpůrné terapie je vhodné zařadit jako doplněk do léčby CINV, protože mají blahodárny vliv na pacientovo fyzické i psychické rozpoložení. Nevýhodou představuje časová náročnost většiny metod, dále požadavek plné angažovanosti nemocného a jeho kladný vztah k alternativním technikám (62).

3 Vliv protinádorové léčby na stav výživy

Onkologická léčba účinně působí proti nádoru, nicméně je zároveň často doprovázena výraznými vedlejšími účinky. Řada z nich nepříznivě zasahuje do výživy nemocného. Nežádoucí účinky chemoterapie bývají obvykle přítomny pouze po dobu léčby, avšak není výjimkou, že u některých nemocných mohou přetrvávat ještě několik dnů po jejím skončení. Čím déle tyto potíže trvají, tím výraznější je zásah do výživy nemocného (7). Dlouhodobým nedostatečným příjmem stravy v poměru k energetické potřebě vzniká celkově špatný stav výživy neboli malnutrice (63).

3.1 Snížený příjem stravy způsobený CINV

Nevolnost a zvracení jsou provázeny ztrátou chuti k jídlu, která má za následek nižší příjem stravy projevující se nežádoucím hubnutím a celkovou slabostí (24, 64). Vyzvracení přináší někdy i výraznou úlevu, proto jsou pacienti s pouze občasným zvracením bez přítomné nevolnosti schopni více jíst než ti s přetrvávající nauzeou (18, 20). Lépe bývá tolerováno epizodické zvracení v případě, že se v mezidobí nevyskytne nevolnost (20). Důležité je, že už i mírná nevolnost trávající jen několik dní se významně podílí na sníženém příjmu potravy. U pacientů s rozvíjející se podvýživou vyžaduje tato situace daleko větší pozornost, neboť krátkodobá nauzea přispívá k dalšímu zhoršení nutričního stavu a při opakovaných cyklech chemoterapie může dokonce zhoršit celkovou prognózu (35). Krátkodobé několikadenní narušení dietního příjmu se na první pohled nemusí jevit jako významné, ale v konečném důsledku se sčítá. Výsledkem může být ztráta tělesných bílkovin, kterou je obtížné později získat zpět (65).

O vlivu CINV na příjem stravy existuje v literatuře prozatím jedna studie z roku 2012. Lorusso et al. studoval souvislost mezi těmito potížemi a průměrným příjmem energie ve stravě pacientů léčených opakovanými cykly vysoce emetogenní chemoterapie (paclitaxel, cisplatina, isofosfamid) nebo střední emetogenity (epirubicin, isofosfamid) a dostávajících antiemetickou profylaxi (kombinace palonosetronu 0,25 mg i.v. jednorázově s dexametazonem 20 mg). Ve skupině 50 onkologicky nemocných bylo dosaženo kompletní odpovědi v prvním cyklu chemoterapie u 76 % a u 88 % v šestém cyklu léčby. Tato studie poprvé prokázala během všech cyklů chemoterapie významně vyšší příjem stravy u pacientů s kompletní odpovědí na antiemetickou profylaxi, kdy průměrný týdenní příjem energie

ve stravě v průběhu chemoterapie dosahoval 11 280 kcal, ve srovnání s pacienty, u kterých profylaxe selhala (4 620 kcal; $p < 0,0001$). Porovnán byl také energetický příjem pacientů podle výskytu nevolnosti. Ukázalo se, že pacienti zažívající nauzeu během chemoterapie měli o 2500 kcal nižší týdenní energetický příjem ze stravy než ti bez této potíže (13).

Při cílené nutriční anamnéze je pacient většinou schopen semikvantitativně odhadnout svůj průměrný celodenní příjem stravy v posledních 1-2 týdnech vyjádřený v procentech původního obvyklého celodenního příjmu z doby, kdy normálně jedl a držel svou hmotnost. Nemocný vyjadřuje své aktuální množství stravy v průměrném dni na čtvrtiny nebo na desítky procent. Nejzávažnější bude situace u jedinců, kteří konzumují pouze $\frac{1}{4}$ svého obvyklého množství nebo dokonce ještě méně. Ale i nemocní, kteří mají příjem kolem $\frac{1}{2}$ jsou ohroženi malnutricí, pokud je již přítomno zhubnutí nebo pokud tento stav trvá déle než 2 týdny a pokračuje (65).

Tabulka 7: Interpretace odhadu celodenního množství stravy (65)

$\frac{3}{4}$ a více > 70 % příjem stravy	$\frac{1}{2}$ 70-30 % příjem stravy	$\frac{1}{4}$ a méně < 30 % příjem stravy
nemocný se může adaptovat, pokud nemá zvýšený výdej energie nebo zvýšenou potřebu bílkovin	lze tolerovat jen krátkodobě, pokud nejsou jiné známky malnutrice	nelze tolerovat ani krátkodobě, je nutná nutriční podpora

3.2 Protinádorová chemoterapie jako možná příčina malnutrice

Nádorové onemocnění bývá velmi často spojeno se ztrátou hmotnosti a s rozvojem malnutrice, která se vyskytuje u 40-80 % nemocných v závislosti na typu nádoru, jeho lokalizaci, stádiu onemocnění a způsobu léčby (66). V průběhu onkologického onemocnění se na rozvoji malnutrice podílí jak samotný nádor, tak i obranná odpověď organismu projevující se systémovou produkcí některých cytokinů, dále podávání protinádorové terapie resp. její vedlejší účinky (67). Časté nežádoucí účinky chemoterapie, CINV a nechutenství mají negativní dopad na energetický příjem. Stejně tak omezují množství potravy a tekutin vzniklé polykací potíže při mukozitidě nebo xerostomii. K malnutrici dále přispívá řada cytostatik svým toxickým postižením buněk sliznice GIT, která je pro svoji rychlou obměnu zvláště

zranitelná, rovněž vznik kandidózy v dutině ústní a jícnu (68). Únava představuje nedílnou součást projevů nežádoucích účinků doprovázejících chemoterapii (69). Týká se více než 90 % pacientů podstupujících léčbu (70). Pacienti se cítí tak unaveni, že je pro ně příprava jídla velmi vysilující (69). Významný vliv má i psychický stav nemocného, zvláště při depresivních náladách, které může doprovázet snížený zájem o různé činnosti včetně příjmu stravy. Někteří pacienti v souvislosti s onkologickým onemocněním prožívají nejistotu, nervozitu nebo strach a následkem toho trpí ztrátou chuti k jídlu vedoucí k prohlubující se poruše výživy (7). V takových případech je třeba u nemocných indikovat účinnou nutriční podporu pro zabránění hubnutí a udržení výživového stavu (viz. kapitola 3.3) (71).

Podvýživa u onkologických pacientů představuje silný negativní prognostický faktor projevující se již při váhovém úbytku okolo 5 % původní hmotnosti. Klinické studie ukazují, že špatný stav výživy nemocných je predikován vyšším rizikem toxicity protinádorové léčby a zpravidla je spojen se zhoršenou odpovědí na chemoterapii. Možnou příčinou je ztráta tělesných bílkovin a deprese imunitních funkcí (17). Hubnutí může nepříznivě ovlivňovat nejen kvalitu života a výkonnostní stav (*performance status*, PS), hodnocený pomocí ECOG nebo Karnofského indexu (viz. Příloha 1), ale také má značný podíl na morbiditě a mortalitě pacientů (6, 65). Vliv ztráty tělesné hmotnosti na prognózu nádorového onemocnění byl zkoumán v multicentrické studii zahrnující 3047 pacientů. Bylo prokázáno, že snížení tělesné hmotnosti o více než 5 % původní hmotnosti prokazatelně zhoršuje prognózu onemocnění, a to nezávisle na stádiu nádoru, jeho histologii a celkovém stavu pacienta (72).

Ztráta tělesné hmotnosti a rozvoj malnutrice mohou pro nemocného znamenat významné zhoršení celkového výsledku onkologické léčby (65). Naopak nemocní, kteří si udrží dobrý stav výživy a příjem stravy během léčby, mají několik výhod oproti pacientům ve špatném nutričním stavu:

- častěji absolvují plnou onkologickou léčbu
- lépe snášejí vedlejší účinky protinádorové terapie
- jsou odolnější vůči komplikacím
- jsou schopni lépe vystavět tkáň poškozené léčbou
- cítí se lépe a fyzicky silnější
- mají lepší kvalitu života (7, 65).

Pro hodnocení stavu výživy bývá využíváno několika klinických a laboratorních ukazatelů, které ale samy o sobě nedostačují k identifikaci podvýživy (9). Jedním z nejdůležitějších ukazatelů malnutrice je signifikantní úbytek tělesné hmotnosti o více než 5 % za poslední měsíc, 7,5 % za 3 měsíce nebo 10 % původní hmotnosti za posledních 6 měsíců. Čím je hubnutí rychlejší, tím je klinicky významnější. Klinicky významná je zejména taková ztráta hmotnosti, která dále pokračuje i v době vyšetření, je současně provázena každodenním snížením příjmu stravy (< 80 % dřívějšího množství) a přetrvávajícími gastrointestinálními potížemi omezujícími dietní příjem. Zvýšená únavnost a pokles výkonnosti, které se časově kryjí s dobou hubnutí a nemohou být vysvětleny jinou příčinou, také zvyšují významnost malnutrice (73). Aktuální hmotnost (důležité je přesné zvážení nemocného s přihlédnutím k jeho stavu hydratace a přítomnosti otoků) se posuzuje ve vztahu k tělesné výšce prostřednictvím indexu tělesné hmotnosti (BMI). Pro nemocného ve středním věku znamená BMI < 20,5 počínající malnutrici a < 18,5 odpovídá malnutrici těžkého stupně. V případě, že má pacient více než 65 let, se hranice BMI posouvá na < 22 a < 20. Ohrožený může být i nemocný se zvýšeným BMI, jestliže jeho stav doprovází významné zhubnutí. Průměrné celodenní množství stravy za poslední 1-2 týdny lze odhadnout díky cílené nutriční anamnéze (semikvantitativní odhad na procenta dřívějšího obvyklého příjmu z doby před začátkem hubnutí) (9).

3.3 Nutriční podpora onkologického pacienta v průběhu chemoterapie

Nutriční péče představuje významný způsob podpůrné léčby u onkologických pacientů v malnutrici nebo v riziku jejího rozvoje. Vzhledem k závažnosti podvýživy pro prognózu onemocnění je důležité, aby bylo toto riziko rozpoznáno, nutriční podpora byla zahájena včas a aby došlo k jejímu systematickému provádění souběžně s protinádorovou terapií. Onkologové se velmi často zaměřují na podrobné vyšetření nádoru a na volbu optimální léčby, ale zhodnocení nutričního stavu pacienta a podpora výživy už nejsou považovány za tak významné, tím pádem mohou lehce uniknout pozornosti (8). Proto by měl lékař vždy před zahájením protinádorové léčby současně s vyšetřením rozsahu nádorového poškození posoudit vstupní nutriční riziko u konkrétního pacienta.

Pro hodnocení rizika podvýživy se rutinně používá nástroj Nutriční rizikový screening 2002 (*Nutritional Risk Screening, NRS 2002*) doporučený ČOS pro klinickou onkologickou praxi v České republice (25). Stanovení rizika vzniku malnutrice vyplývá z parametrů

nutričního stavu a dále také z faktorů základního onemocnění, jeho komplikací a plánované léčby (viz. Tabulka 8). Nutriční stav pacienta v levé části tabulky je posuzován podle procenta zhubnutí, BMI a podle odhadu celodenního příjmu stravy v procentech původního obvyklého množství. Hodnocení stavu výživy se pohybuje ve škále 0-3 body, totéž platí pro pravou polovinu tabulky posuzující závažnost onemocnění. O bodovém hodnocení rozhoduje vždy nejhůře narušený parametr. Součet bodů z obou polovin tabulky udává výsledné rizikové skóre NRS (0-6 bodů) (67). Skóre 3 body a více znamená pro nemocného závažné riziko podvýživy a vyžaduje stanovení individuálního nutričního plánu (i kdyby byl ze začátku tvořen jen úpravou diety a dalším sledováním stavu výživy). Čím je počet bodů NRS vyšší, tím větší prospěch může pacientovi nutriční podpora včetně umělé klinické výživy přinést (9).

V případě, že se pacient nachází ve vysokém nutričním riziku, je nutné usilovat o maximální účinnou podpůrnou léčbu pro zmírnění všech obtíží interferujících s příjmem stravy. Takto vedená podpůrná léčba má být důraznější než u nemocných, u kterých je riziko podvýživy malé (25).

Tabulka 8: Modifikace NRS 2002 pro onkologické pacienty (9)

Body	Nutriční stav (NS)	Body	Riziko vyplývající z nádorového onemocnění a jeho léčby
0	nutriční stav bez významného narušení	0	nádor v remisi
1	zhubnutí o 5-10 % za 1-3 měsíce BMI nemusí být snížené příjem stravy < 75 %	1	aktivní nádorové onemocnění léčba bez většího rizika komplikací běžná chemoterapie, operace
2	zhubnutí o 10-15 % za 1-3 měsíce BMI 20,5-18,5 kg/m ² , nad 65 roků 22-20 kg/m ² příjem stravy kolem 50 %	2	nádor horního GIT včetně žaludku léčba s vysokým rizikem komplikací konkomitantní chemoradioterapie velký operační výkon, břišní chirurgie akutní leukemie, autologní transplantace závažné komplikace (pneumonie aj.) pokročilé nádorové onemocnění relaps/progrese nádoru
3	zhubnutí o > 15 % za 3 měsíce BMI < 18,5 kg/m ² , nad 65 roků < 20 kg/m ² příjem stravy 25 % nebo méně	3	multimodální léčba komplikace s nutností intenzivní péče alogenní transplantace krvinek

Cíle nutriční podpory onkologicky nemocných dle Modré knihy ČOS jsou:

- profylaxe malnutrice u pacientů ohrožených vysokým rizikem podvýživy
- terapie malnutrice
- zlepšení odpovědi na protinádorovou léčbu (přímo - zvýšením citlivosti nádorových buněk na cytostatika, nepřímo - dodržáním celé dávky léčby bez odkladů)
- zmírnění nežádoucích účinků, které onkologickou léčbu doprovázejí
- zlepšení kvality života.

Uvedené cíle ukazují, že pro pacienta podstupujícího protinádorovou léčbu znamená zahájení včasné a systematicky prováděné nutriční podpory nejen udržení dobrého stavu výživy, ale i zlepšení celkového výsledku onkologické léčby (25). Proto je nejlepším postupem současné zajištění protinádorové terapie spolu s podporou výživy, zaměřenou na zabránění zhubnutí a udržení nutričního stavu. Je třeba zdůraznit, že úbytek hmotnosti nemusí být nezbytně

součástí nádorového onemocnění a že je možné mu do značné míry včasným zásahem zabránit nebo jej alespoň zmírnit (63).

3.3.1 Možnosti nutriční podpory

Existují různé formy nutriční podpory, které vytvářejí tzv. stupňovitý systém (25).

Tabulka 9: Stupňovitý systém nutriční podpory (25)

Stupeň	Intervence	Zajištění
1	léčba symptomů omezujících příjem stravy (léčba bolesti, deprese, zácpy, anorexie, maximální antiemetická profylaxe aj.	lékař - onkolog
2	dietní rada (edukace pacienta, výživná strava)	nutriční terapeut (NT) částečně lékař - onkolog, tištěné materiály
3	perorální nutriční suplementy (sipping)	lékař - držitel licence F016 (úhrada ZP) onkolog nebo NT (úhrada pacientem)
4	umělá klinická výživa (enterální a parenterální výživa)	lékař - nutriční specialista (úhrada ZP)

V případě, že podpurná léčba všech symptomů omezujících příjem stravy a edukace pacienta o výživě nepostačují k udržení nutričního stavu, je nutno nemocnému doporučit některou z forem umělé klinické výživy (sipping, enterální nebo parenterální výživu) (25).

3.3.1.1 Dietní rada

Vychází z rozpoznání nutričních problémů, které během onkologické léčby vedou ke sníženému energetickému příjmu (73). Hlavní cíl dietní rady spočívá v úpravě složení a příjmu stravy každého pacienta s maximální snahou zabránit dalšímu nechtěnému hubnutí, udržení tělesné hmotnosti a nejlépe dosáhnouti částečného návratu ztracených kilogramů (65). Důležitou součástí dietní rady je seznámit pacienta s možnými riziky podvýživy a motivovat

ho ke snaze udržet si tělesnou hmotnost po celou dobu léčby. Je důležité, aby nemocný pochopil potřebu dobrého nutričního stavu a sám vyvíjel úsilí pro překonání kolísání v příjmu živin (74).

Doporučení výživy při nevolnosti a zvracení

Pro zmírnění CINV lze provést několik jednoduchých opatření, která mohou pomoci:

- jíst menší porce několikrát denně (6-7x), vyvarovat se přejídání
- jíst pomalu, jídlo dobře rozžvýkat
- v průběhu jídla nepít tekutiny, počkat s pitím nejméně půl hodiny po jídle
- při pocitu nevolnosti/nucení na zvracení během chemoterapie se vyvarovat jídlu nejméně 2 hodiny před jejím podáním
- v případě ranní nevolnosti mít u postele kousek suchého jídla (krekry, slané netučné sušenky, trvanlivé slané pečivo aj.)
- vyzkoušet příchut' zázvoru (zázvorová limonáda, čaj či sušený zázvor)
- vyhýbat se aromatickým, kořeněným, smaženým, tučným a velmi sladkým pokrmům
- jíst lehce stravitelná jídla, která jsou netučná (měkké ovoce, tvaroh, jogurty, tavené sýry, kompoty, bílé pečivo, brambory, rýži, těstoviny, kuře bez kůže apod.)
- lépe jsou snášena jídla pokojové teploty a jídla chladnější
- jíst v dobře větrané místnosti, vyhýbat se intenzivním vůním a zápachům (kouř, vůně vznikající při vaření, parfémy)
- vyvarovat se na nějaký čas oblíbených jídel kvůli možnému vzniku trvalého negativního vztahu
- popíjet v průběhu dne chlazené nápoje, neperlivé vody, ředěné neslazené ovocné šťávy, slabý mírně slazený čaj
- vyzkoušet pít nápoje pomocí slámky
- zkusit zmrazit nápoj nebo ovoce a ledové kostky cumlat
- po epizodě zvracení si dávat po lžičkách malé množství čirých tekutin, ze začátku každých 20-30 minut a postupně množství zvyšovat, poté přidat měkkou stravu
- při jídle sedět
- po jídle odpočívat (nejlépe na židli nebo v křesle)
- nosit volný a pohodlný oděv
- odvracet pozornost od svých potíží povídáním si s ostatními, neprobírat s nimi své zdravotní potíže (64, 75–77).

Praktická část

4 Cíl práce

Hlavním cílem této práce je zjistit, do jaké míry nevolnost a zvracení po emetogenní chemoterapii narušují příjem stravy a do jaké míry je toto narušení významné vzhledem k riziku podvýživy onkologického pacienta.

Dalším cílem je zhodnocení reálného výskytu nevolnosti a zvracení po chemoterapii CHOP/R-CHOP při používané antiemetické profylaxi na onkologické ambulanci.

5 Stanovení hypotéz

1. Nulová hypotéza (H_0): Rozdíl v příjmu stravy mezi nemocnými s nevolností nebo zvracením po chemoterapii a nemocnými bez těchto potíží není statisticky významný.

Alternativní hypotéza (H_A): Rozdíl v příjmu stravy mezi nemocnými s nevolností nebo zvracením po chemoterapii a nemocnými bez těchto potíží je statisticky významný.

2. Nulová hypotéza (H_0): Rozdíl v příjmu stravy mezi nemocnými s nevolností (bez zvracení) po chemoterapii a nemocnými bez těchto potíží není statisticky významný.

Alternativní hypotéza (H_A): Rozdíl v příjmu stravy mezi nemocnými s nevolností (bez zvracení) po chemoterapii a nemocnými bez těchto potíží je statisticky významný.

3. Nulová hypotéza (H_0): Výskyt nechutenství kdykoliv během 7 dní sledování u pacientů s nevolností nebo zvracením po chemoterapii a u nemocných bez těchto potíží není statisticky významný.

Alternativní hypotéza (H_A): Výskyt nechutenství kdykoliv během 7 dní sledování u pacientů s nevolností nebo zvracením po chemoterapii a u nemocných bez těchto potíží je statisticky významný.

4. Nulová hypotéza (H_0): Výskyt malnutrice se neliší mezi skupinou pacientů s nevolností nebo zvracením po chemoterapii a nemocnými bez těchto potíží.

Alternativní hypotéza (H_A): Výskyt malnutrice se liší mezi skupinou pacientů s nevolností nebo zvracením po chemoterapii a nemocnými bez těchto potíží.

6 Metodika práce

6.1 Výběr souboru - kritéria

Pro své zkoumání jsem si vybrala hematologická maligní onemocnění na pracovišti Interní hematologické a onkologické kliniky (IHOK). Sledovaný soubor tvořili ambulantně chemoterapeuticky léčení pacienti na lymfomové ambulanci FN Brno.

Vstupní kritéria pro zařazení do souboru:

- diagnóza non-Hodgkinův lymfom (NHL)
- ambulantní chemoterapie v lymfomové ambulanci
- léčba emetogenním režimem CHOP nebo R-CHOP (AC kombinace)
- běžně používaná antiemetická profylaxe
- pacient je ochotný spolupracovat.

Vylučující kritéria:

- věk pacienta < 18 let
- zvracení a výrazná nevolnost jakékoliv příčiny v týdnu před zahájením chemoterapie
- nespolupracující pacient.

6.2 Metodika a sběr dat

K získání potřebných dat jsem zvolila metodu řízeného osobního rozhovoru s pacientem doplněnou o domácí dotazníkové šetření. Použit byl dotazník „Záznam obtíží pacienta v průběhu antiemetické léčby“ (viz. Příloha 2) publikovaný v českém odborném časopisu *Antiemetics news* (2011). Pro účely své diplomové práce jsem provedla jeho modifikaci.

Tabulka dotazníku obsahuje každodenní záznam počtu emetických epizod (jednou epizodou je případně i opakované těsně po sobě následující zvracení v rozmezí 1 minuty), počet návalů na zvracení, také intenzitu nevolnosti, celkové tělesné únavy/slabosti a nechutenství, vše v bodové škále 0-3 body, snadno vyjádřené slovní škálou, které je pacient schopen lépe porozumět (0 pro žádné potíže, 1 pro lehké, 2 pro střední, 3 pro těžké).

Dále záznam odhadu příjmu stravy 0-100 % (0 % znamená nulový příjem stravy, 100 % naopak plný příjem stravy) v porovnání s dřívějším obvyklým celodenním množstvím. Poslední položkou dotazníku je užití záchranné antiemetické medikace (ano/ne).

V den zahájení dalšího cyklu chemoterapie byl pacient seznámen s výzkumem, obdržel dotazník a byl mu vysvětlen způsob záznamu daných údajů. Současně dostal návod (viz. Příloha 3), jak jej má doma správně vyplňovat. S každým pacientem jsem vypsala hlavičku dotazníku (jméno a příjmení, rodné číslo, datum zahájení chemoterapie), další potřebné údaje jsem později dohledala ve zdravotnické dokumentaci (diagnóza, klinické stádium nádorového onemocnění, nádorové postižení břišní oblasti, agresivita lymfomu, komorbidity, ECOG skóre, typ a dávka nynější chemoterapie, přesné složení antiemetické profylaxe při aktuálním cyklu chemoterapie, počet dřívějších cyklů chemoterapie, otoky, aktuální váha a výška, hmotnost před 3 měsíci).

Dotazovala jsem se na položky v tabulce souhrnem za předchozí týden a za dřívější cykly chemoterapie (dotazována byla tolerance nejhoršího z cyklů).

Pacienti doma sami zaznamenávali své potíže, příjem stravy a užití záchranné antiemetické medikace po dobu 7 dnů do tabulky dotazníku. Vyplněný dotazník odevzdali ošetřujícímu personálu při další návštěvě lymfomové ambulance.

V případě nejasností v odevzdaném dotazníku jsem jednotlivé pacienty telefonicky kontaktovala a zpětně se na dané nesrovnalosti dotazovala.

Sběr dat probíhal v období od ledna 2015 do konce dubna 2015. Osloveno bylo celkem 43 pacientů, kdy 39 z nich bylo ochotno zúčastnit se výzkumu. Čtyři pacienti dotazník neodevzdali. Ze souboru byl vyřazen 1 pacient, protože nesplňoval kritéria pro zařazení do souboru a 2 dotazníky z důvodu neúplného vyplnění. Dohromady bylo ke zpracování použito 32 dotazníků.

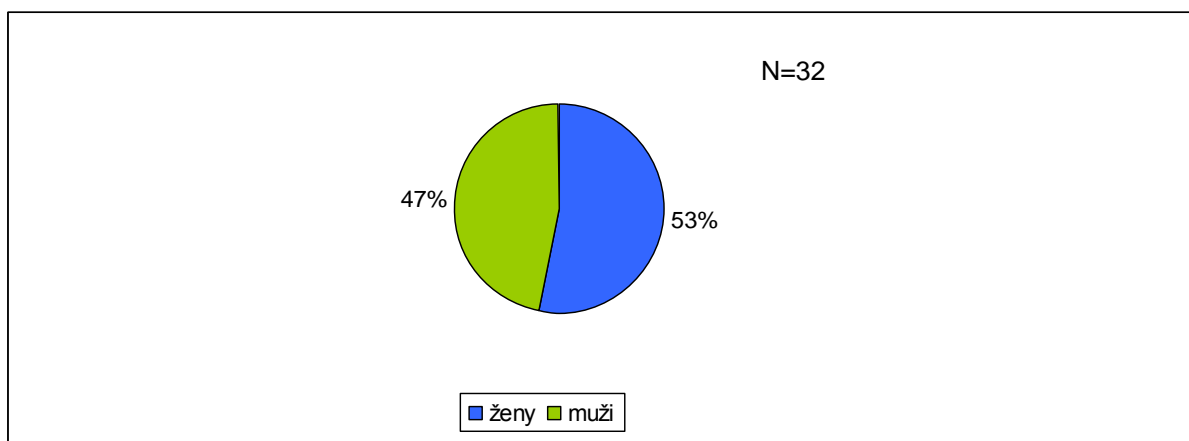
6.3 Zpracování dat

Data získaná prostřednictvím dotazníku byla zpracována a vyhodnocena pomocí programů Microsoft Office Excel 2003 a Statistica, verze 10.

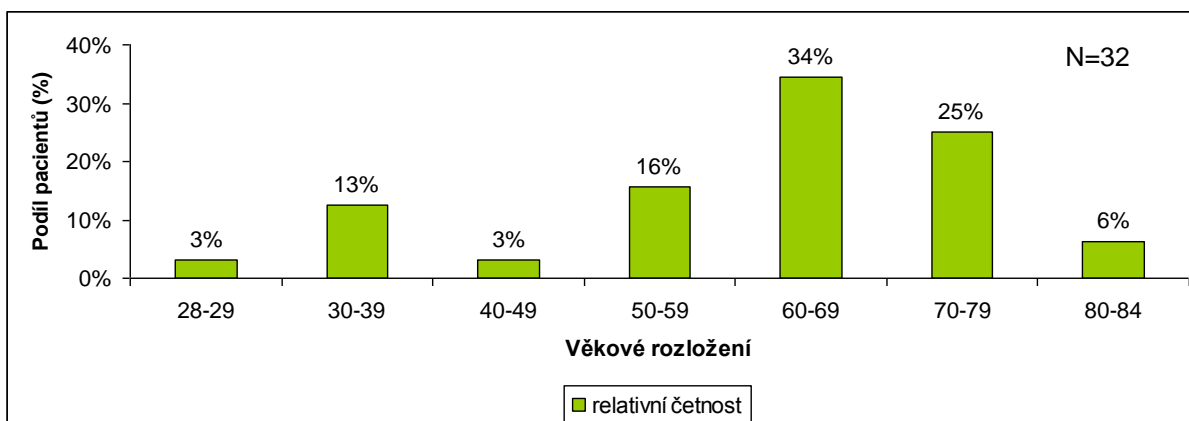
6.4 Popis souboru

Sledovaný soubor tvořilo 32 pacientů. Z tohoto počtu bylo 17 žen (53 %) a 15 mužů (47 %). Věk nemocných se pohyboval od 28 let do 84 let. Věkový průměr souboru byl 62 let, směrodatná odchylka $\pm 14,7$, medián 68 let. Rozložení pacientů dle věkových skupin ukazuje Graf 2.

Graf 1: Rozdělení pacientů podle pohlaví

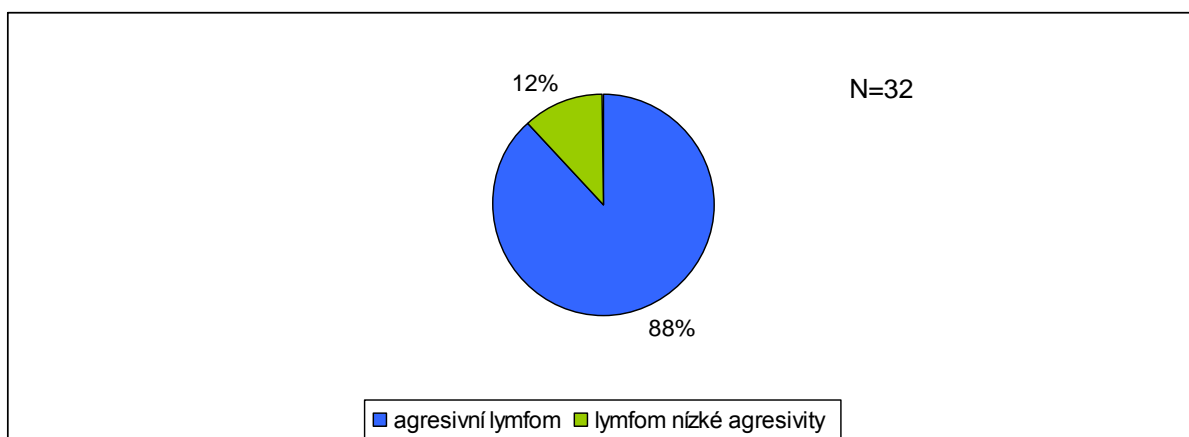


Graf 2: Rozložení pacientů podle věkových skupin



Všichni pacienti měli diagnostikovaný NHL lymfom v různém stupni pokročilosti. U 28 pacientů (88 %) se jednalo o agresivní formu maligního lymfomu a 4 pacienti (12 %) se léčili pro maligní lymfom nízké agresivity (viz. Graf 3). V klinickém stádiu (KS) onemocnění I byli 4 pacienti (12 %), KS II 14 pacientů (44 %), KS III 5 pacientů (16 %) a KS IV 9 pacientů (28 %).

Graf 3: Agresivita NHL lymfomu



Tabulka 10: Klinické stádium onemocnění

KS	Absolutní četnost	Relativní četnost %
I	4	12 %
II	14	44 %
III	5	16 %
IV	9	28 %
celkem	32	100 %

Většina pacientů neměla závažná přidružená onemocnění (komorbidity), až na jednoho pacienta se současnou přítomností nádoru plic.

Výkonnostní stav PS (*performance status* dle ECOG) byl u většiny 28 nemocných dobrý s hodnotami 0-1, pouze 3 pacienti měli PS 2 a jeden PS 3. Všichni nemocní byli schopni ambulantní chemoterapie.

Pacienti dostávali ambulantně 2 typy kombinované chemoterapie. Režimem R-CHOP bylo léčeno celkem 31 pacientů (97 %) a režim CHOP dostal 1 pacient (3 %). Jedná se o AC kombinaci, chemoterapii vysoké emetogenity.

- R-CHOP - 1. den rituximab 375 mg/m² i.v., cyklofosfamid 750 mg/m² i.v., doxorubicin 50 mg/m² i.v., vinkristin 1,4 mg/m² (max. 2 mg) i.v., 1.-5. den prednison 100 mg/den p.o.
- CHOP - stejné složení jako R-CHOP pouze s vynecháním rituximabu

7 Výsledky

7.1 Výskyt nevolnosti, zvracení a dalších potíží po chemoterapii

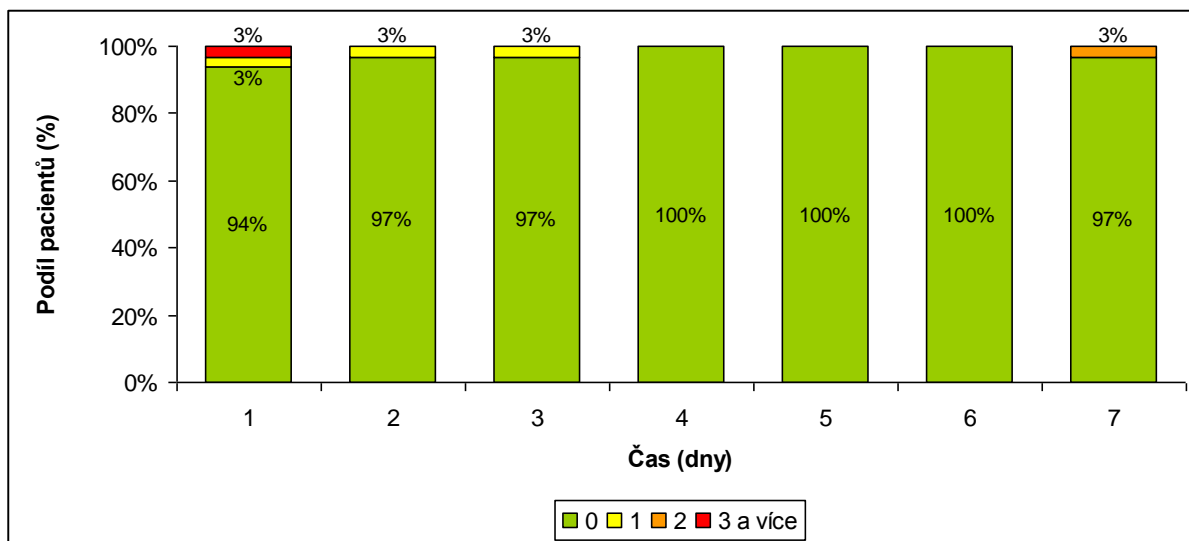
CHOP/R-CHOP

Následující grafy (Graf 4 - Graf 8) zobrazují, u kolika pacientů se vyskytly sledované potíže v průběhu 7 dnů po podání chemoterapeutické léčby. Žádný z pacientů v týdnu před chemoterapií nezvracel a nezažil horší než mírnou nevolnost.

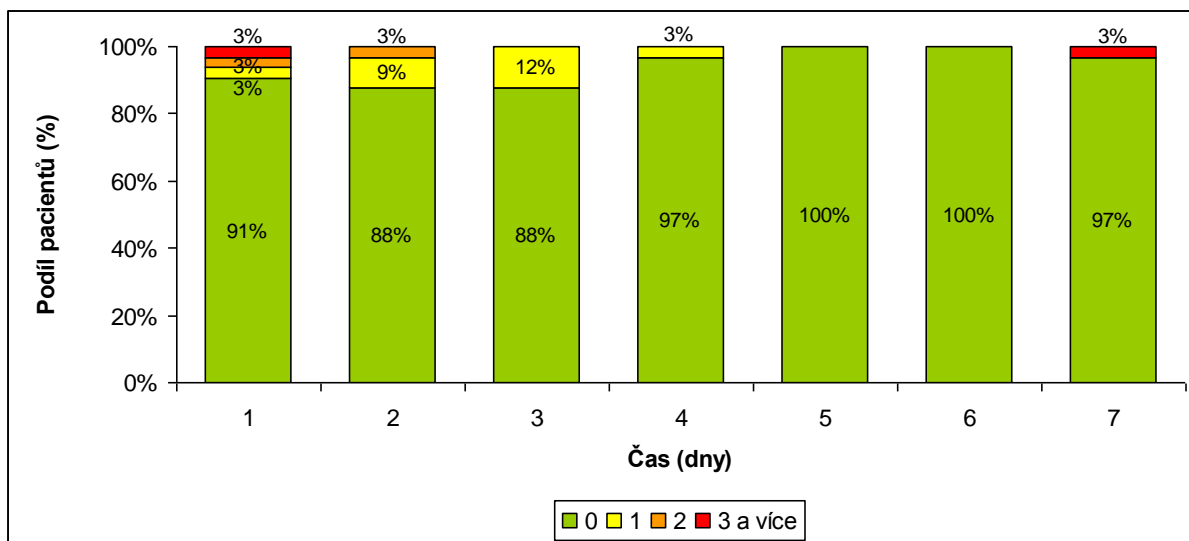
Pacienti zaznamenávali počet emetických epizod a návalů na zvracení v jednotlivých dnech. Problém se zvracením byl minimální, vyskytlo se u pouhých 3 pacientů (9 %). Z celkového počtu 3 pacientů, kteří ve sledovaném týdnu po chemoterapii zvraceli, dva z nich uvedli zvracení 1 den a jeden pacient zvracel po dobu 3 dnů. Více než 90 % osob nezažilo během celého sledovaného období ani jednu epizodu zvracení. Ze záznamů počtu emetických epizod v nejhorsím z již absolvovaných cyklů chemoterapie 26 pacientů (82 %) udávalo, že nezvracelo. Jednu epizodu zvracení zažili 2 pacienti (6 %), po dvou pacientech byl zaznamenán počet dvou a taktéž tří a více epizod zvracení.

Návaly na zvracení mělo celkem 5 nemocných (16 %). Nejčastější výskyt byl v prvních třech dnech po chemoterapii, kdy se nejvíce epizod návalů objevilo 1. den.

Graf 4: Zastoupení pacientů podle počtu epizod zvracení v jednotlivých dnech po podání chemoterapie

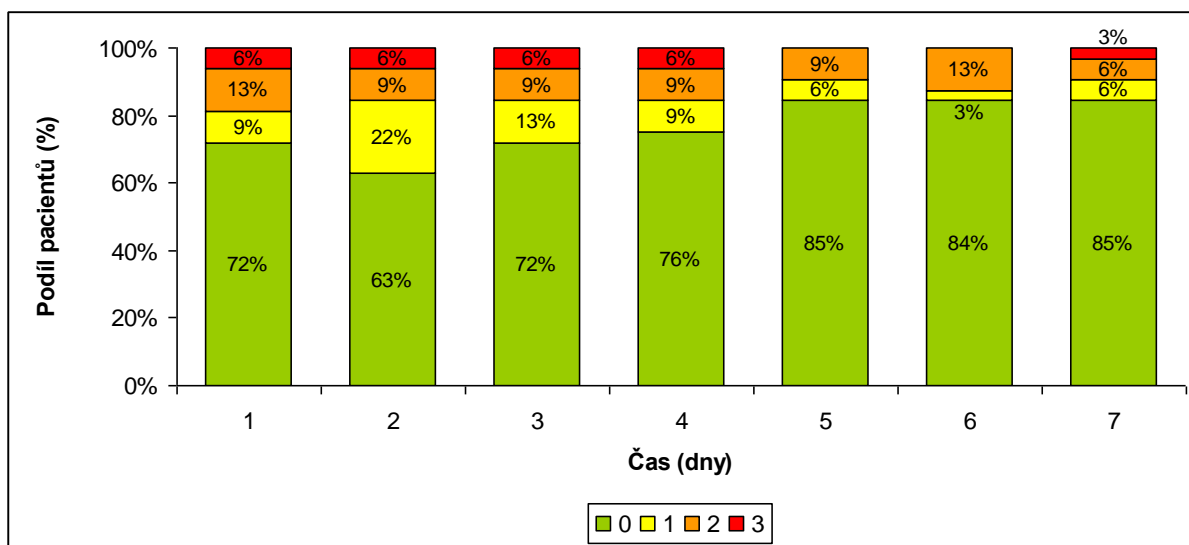


Graf 5: Zastoupení pacientů podle počtu epizod návalů na zvracení v jednotlivých dnech po podání chemoterapie



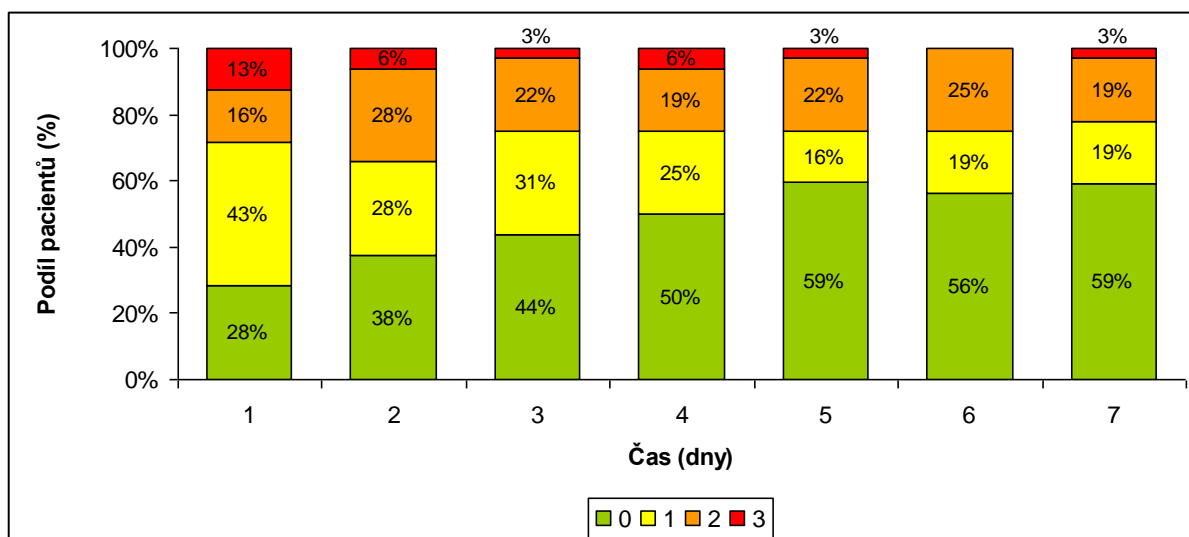
Intenzita nevolnosti byla hodnocena subjektivně a to v bodové škále 0-3, kde 0 bodů znamenalo žádné potíže, 1 bod mírnou nevolnost, 2 střední nevolnost a 3 velkou nevolnost, výrazně narušující běžný život. Žádnou nevolnost v průběhu 7 dnů v návaznosti na chemoterapii nepopisovalo 17 pacientů (53 %), 6 pacientů (19 %) udávalo mírnou nevolnost a 9 osob (28 %) zažilo nauzeu stupně 2-3. Většina pacientů (7, 22 %), kteří měli nevolnost jakékoliv intenzity v průběhu 7 dnů po aplikaci chemoterapie, zažívala tuto potíž déle než 3 dny, jeden pacient (3 %) měl nevolnost 3 dny, čtyři pacienti (13 %) 2 dny a tři pacienti (9 %) jen 1 den. Graf 6 znázorňuje, u kolika pacientů a s jakou intenzitou se nevolnost vyskytovala. Bez nevolnosti v nejhorším z již absolvovaných cyklů chemoterapie byla polovina z dotazovaných (16 pacientů). Mírnou nauzeu uvedlo 7 pacientů (21 %), střední 5 pacientů (16 %) a těžkou nauzeu 4 pacienti (13 %).

Graf 6: Zastoupení pacientů podle intenzity nevolnosti v jednotlivých dnech po podání chemoterapie



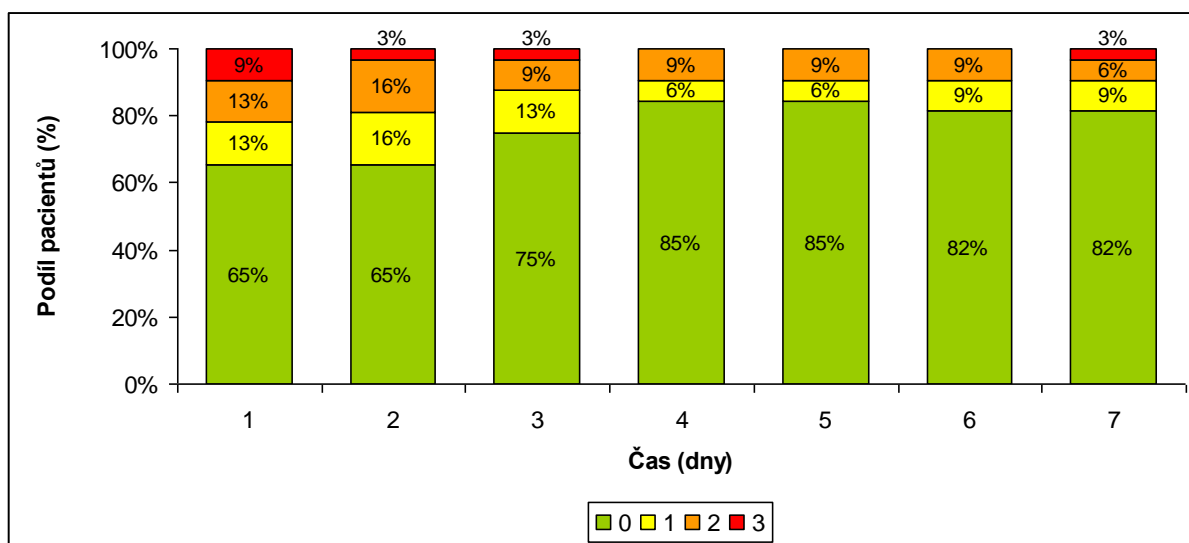
Celková tělesná únava a slabost byla pacienty hodnocena 0-3 body jako 0 žádná, 1 mírná, 2 středně těžká a 3 výrazná/velká slabost. Podle každodenních záznamů nepocíťovalo žádnou únavu/slabost dohromady pouze 5 pacientů (16 %).

Graf 7: Zastoupení pacientů podle celkové tělesné únavy/slabosti v jednotlivých dnech po podání chemoterapie



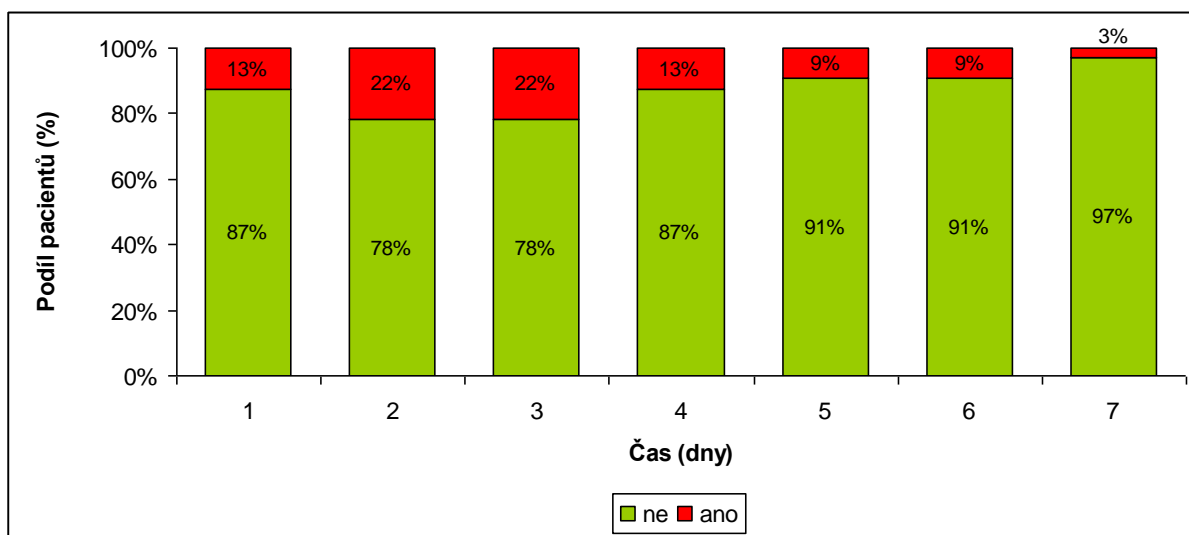
Výskyt nechutenství v průběhu sledovaného cyklu ukazuje Graf 8. Pro jeho měření bylo využito škály s bodovým ohodnocením 0-3 body (0 bodů znamenalo žádné potíže, 1 bod mírně sníženou chuť k jídlu, 2 středně sníženou chuť k jídlu, 3 výrazné nechutenství až odpor k jídlu). Největší intenzita potíží byla udávána v průběhu prvních tří dnů po chemoterapii. Chuť k jídlu nebyla snížena po celou dobu sledování celkem u více než poloviny nemocných (20, 63 %).

Graf 8: Zastoupení pacientů podle nechutenství v jednotlivých dnech po podání chemoterapie



V průběhu celého sledovaného období nemusela užít záchrannou antiemetickou medikaci dohromady více jak polovina pacientů (22, 69 %). Graf 9 ukazuje užití léků v období 7 dnů od podání cytostatik.

Graf 9: Zastoupení pacientů podle užití záchranné medikace v jednotlivých dnech po podání chemoterapie

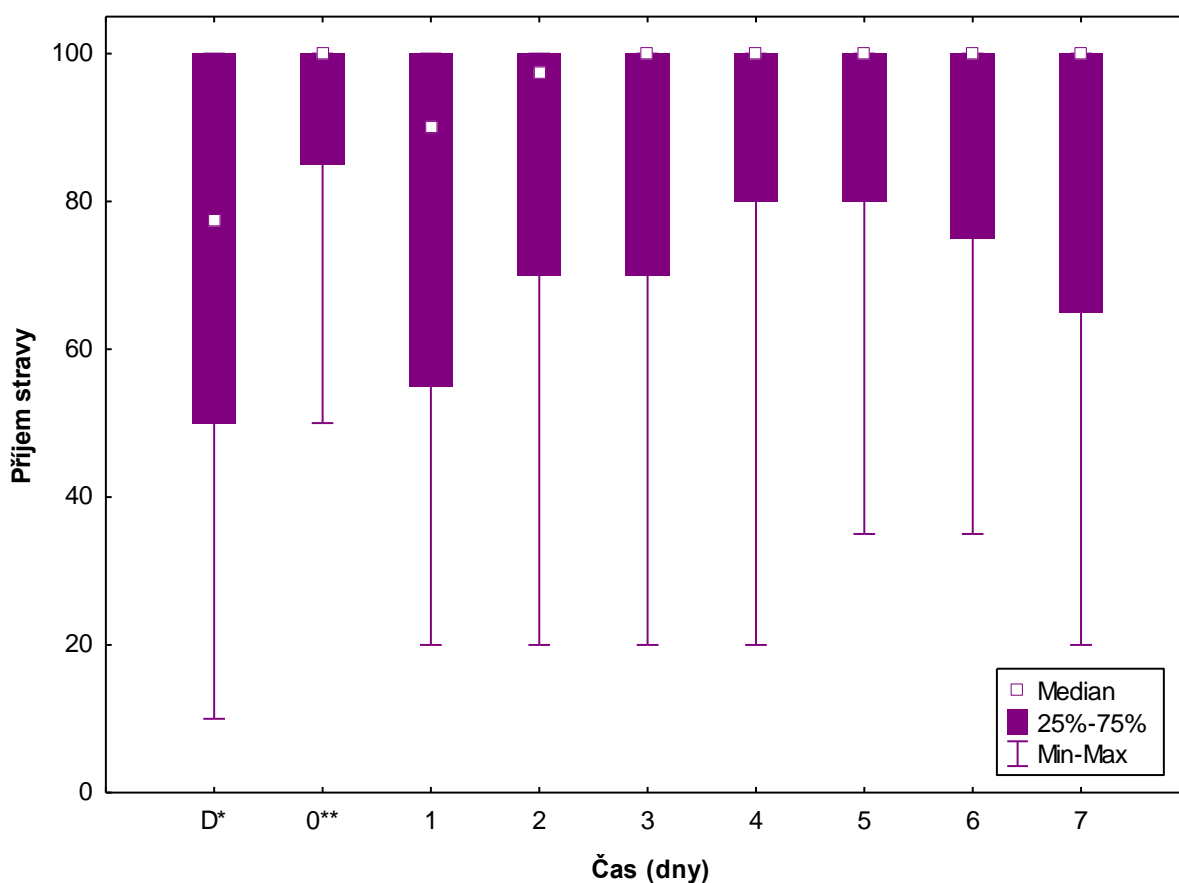


7.2 Příjem stravy ve sledovaném období

Data o příjmu stravy byla zjištěna z dotazníku. Za každý den pacient uvedl množství přijímané potravy vyjádřené v procentech (0 % znamená nulový příjem stravy, 100 % naopak plný příjem stravy) dřívějšího obvyklého celodenního množství z doby, kdy normálně jedl a držel svou hmotnost.

Ke znázornění příjmu stravy pacientů za poslední týden před podáním chemoterapie, za nejhorší z již absolvovaných cyklů a za jednotlivé dny po podání cytostatik byl použit krabicový graf, který zobrazuje informace o mediánu, horním a dolním kvartilu a minimu až maximu. Jak je z Grafu 10 patrné, nejnižší příjem stravy ve sledovaných 7 dnech po chemoterapii byl zaznamenán první dva dny. V den 1 byl medián příjmu stravy o něco nižší (90 %) než v den 2 (98 %).

Graf 10: Příjem stravy v %



* dřívější chemoterapie, ** předchozí týden

U pacientů byl hodnocen průměrný příjem stravy za celý týden po podání cytostatik. Rozdělení pacientů podle přijatého množství potravy je znázorněno v Tabulce 11. Převážná část (25, 78 %) zvládla sníst více než 70 % dřívějšího obvyklého celodenního množství, z tohoto počtu byl plný příjem stravy (100 %) zaznamenán u celkem 13 nemocných. U nikoho se nevyskytl nižší příjem než 30 %.

Tabulka 11: Průměrný příjem stravy za celou dobu 7 dnů po chemoterapii

Příjem stravy	Absolutní četnost	Relativní četnost %
> 70 %	25	78 %
70-30 %	7	22 %
< 30 %	0	0 %
celkem	32	100 %

7.3 Účinnost antiemetické profylaxe

Pro zhodnocení reálného výskytu nevolnosti a zvracení po režimu CHOP/R-CHOP při používané antiemetické profylaxi na lymfomové ambulanci byly použity stejné parametry jako ve velkých klinických studiích posledního desetiletí zabývajících se CINV, kde je antiemetická účinnost léků posuzována v průběhu 5 dnů od aplikace protinádorové chemoterapie.

Zjišťován byl podíl pacientů s úplnou odpovědí na léčbu (CR) a pacientů s úplnou kontrolou (CC) v akutní fázi (0-24 hodin po léčbě = 1. den), opožděné fázi (25-120 hodin = 2.-5. den) a v celém sledovaném období (0-120 hodin = 1.-5. den).

- CR (complete response) znamená úplnou odpověď na léčbu, tj. pacienti bez zvracení, bez záchranné medikace
- CC (complete control) znamená úplnou kontrolu, tj. pacienti s úplnou odpovědí na léčbu a maximálně mírnou nevolností

Antiemetickou profylaxi na lymfomové ambulanci tvořil u všech pacientů ondansetron, pouze u některých pacientů byl navíc lékaři předepsán jako součást profylaxe metoklopramid.

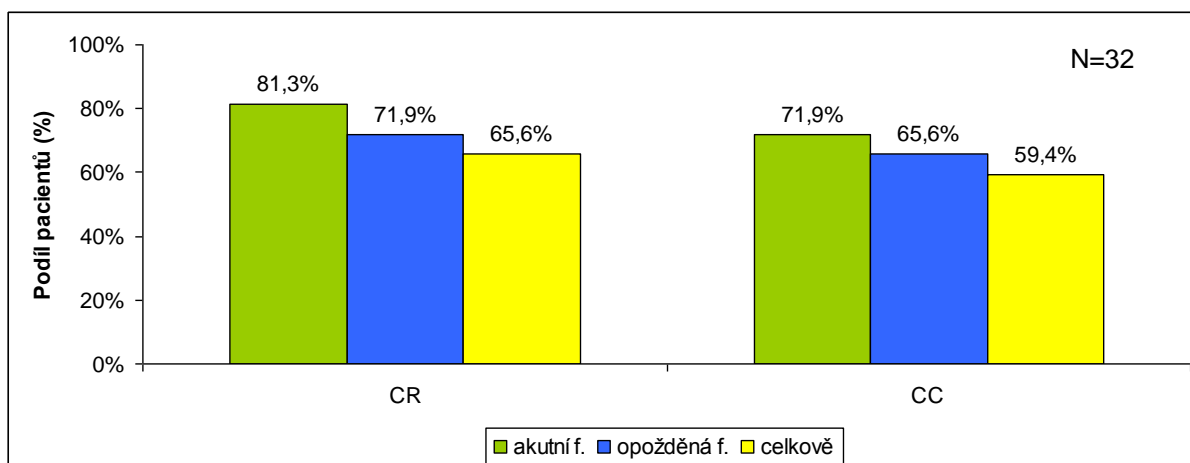
- Dávkování ondansetronu (Zofran 8 mg) - perorálně 1 tbl. ráno 1-2 hodiny před chemoterapií den 1 a užití 1 tbl. večer v tentýž den aplikace chemoterapie, většina pacientů (30, 94 %). Jeden pacient (3 %) dostal 2 tbl. před chemoterapií a večer užil 1 tbl. U jednoho pacienta (3 %) bylo dávkování navýšeno o užití ondansetronu ještě další den po chemoterapii.
- Dávkování metoklopramidu (Degan 10 mg) - perorální užívání 3x denně 1 tbl. u 2 pacientů po dobu 3 dnů po chemoterapii, u 2 pacientů po dobu 5 dní a u 1 pacienta po dobu 7 dní.

V případě potíží jako záchrannou antiemetickou medikaci mohli pacienti (celkem 28 z nich) užít metoklopramid (Degan 10 mg) 3x denně 1 tbl. po dobu 3-5 dní po chemoterapii, 2 pacienti namísto Deganu měli předepsáno prokinetikum Kinito a 2 pacienti nedostali žádnou záchrannou antiemetickou medikaci pro případ CINV.

Tabulka 12: Dávkování ondansetronu (Zofran 8 mg)

Celková dávka (mg)	Absolutní četnost	Relativní četnost %
ondansetron 16 mg	30	94 %
ondansetron 24 mg	1	3 %
ondansetron 32 mg	1	3 %
celkem	32	100 %

Úplné odpovědi na antiemetickou léčbu bylo dosaženo u 81,3 % pacientů v akutní fázi, u 71,9 % pacientů v oddálené fázi a u 65,6 % nemocných v celém sledovaném období. Úplná kontrola byla zaznamenána u 71,9 % pacientů v časně fázi, u 65,6 % ve fázi pozdní a u 59,4 % celkově. Graf 11 znázorňuje podíl pacientů s CR a CC v jednotlivých fázích po chemoterapii.

Graf 11: Podíl pacientů s úplnou odpovědí na antiemetickou léčbu (CR) a úplnou kontrolou (CC)

Tabulka 13: Počet pacientů se zvracením, nevolností a bez potíží ve fázi akutní, opožděné a celkově

N = 32		
	Počet pacientů N	Relativní četnost %
zvracení		
akutní fáze	2	6,3 %
opožděná fáze	1	3,1 %
celé sledované období	2	6,3 %
nevolnost		
akutní fáze	9	28,1 %
opožděná fáze	14	43,8 %
celé sledované období	14	43,8 %
bez potíží (nevolnosti a zvracení)		
akutní fáze	22	68,8 %
opožděná fáze	18	56,3 %
celé sledované období	17	53,1 %

7.4 Hodnocení nutričního stavu

K posouzení stavu výživy pacientů v souboru byla použita levá část tabulky Nutričního rizikového screeningu 2002, která charakterizuje nutriční stav (NS). Celková hodnota skóre NS vycházela z bodového ohodnocení podle následujícího obecného schématu pro onkologické pacienty viz. Tabulka 14.

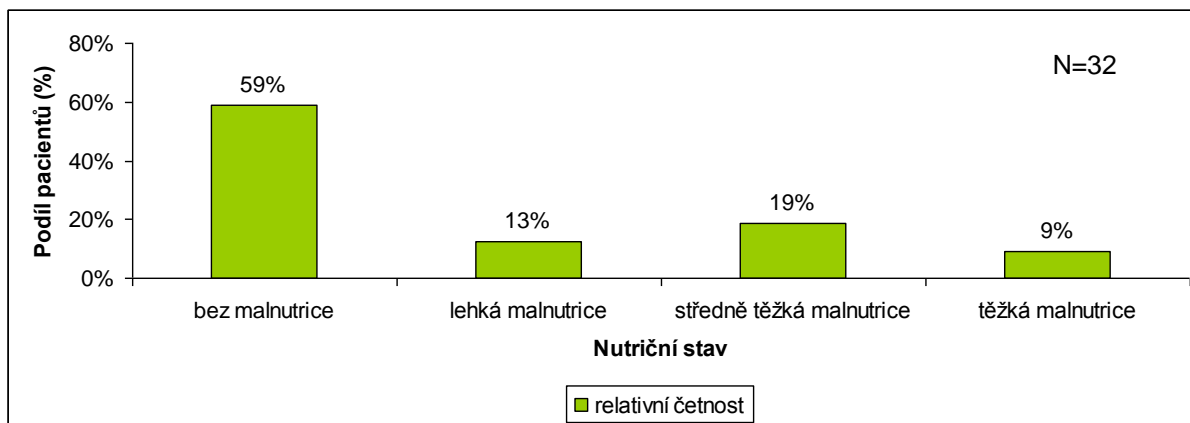
Tabulka 14: Modifikace NRS 2002 pro onkologické pacienty (9) - levá část tabulky hodnotící nutriční stav pacienta

Body	Nutriční stav (NS)
0	nutriční stav bez významného narušení
1	zhubnutí o 5-10 % za 1-3 měsíce BMI nemusí být snižené příjem stravy < 75 %
2	zhubnutí o 10-15 % za 1-3 měsíce BMI 20,5-18,5 kg/m ² , nad 65 roků 22-20 kg/m ² příjem stravy kolem 50 %
3	zhubnutí o > 15 % za 3 měsíce BMI < 18,5 kg/m ² , nad 65 roků < 20 kg/m ² příjem stravy 25 % nebo méně

Nutriční stav byl hodnocen 0 až 3 body vždy podle tří proměnných: hodnota % zhubnutí za poslední 3 měsíce, BMI a celodenní příjem stravy (vyjádřený v procentech obvyklého plného příjmu) za poslední týden. Pacientova tělesná výška a hmotnost byla zjišťována z údajů uvedených ve zdravotnické dokumentaci (vždy aktuální hodnoty pro daný den aplikace chemoterapie). Bylo přihlíženo k přítomnosti a závažnosti otoků u každého pacienta a v důsledku toho byla upravena aktuální hmotnost. Otoky se vyskytovaly pouze u 2 pacientů (6 %). Závažnost otoků byla hodnocena jako mírná (otoky kotníků) u jednoho pacienta a u druhého pacienta jako velmi těžká (ascites). Údaj o tělesné hmotnosti před 3 měsíci byl získán taktéž z pacientovy dokumentace a příjem potravy v posledním týdnu byl hodnocen z dotazníku. Pro bodové ohodnocení nutričního stavu byl rozhodující nejvíce narušený parametr.

Následující Graf 12 ukazuje nutriční stav pacientů ve sledovaném souboru. V dobrém stavu výživy se nacházelo 19 nemocných (59 %), 4 pacienti (13 %) byli v lehké malnutrici, 6 pacientů (19 %) ve středně těžké a 3 pacienti (9 %) v malnutrici těžkého stupně.

Graf 12: Nutriční stav pacientů



7.5 Srovnání jednotlivých parametrů mezi pacienty s CINV a bez těchto potíží

Pacienti byli rozděleni do skupin podle výskytu nevolnosti a zvracení po chemoterapii. Kritéria pro rozdělení pacientů do skupin byla následující:

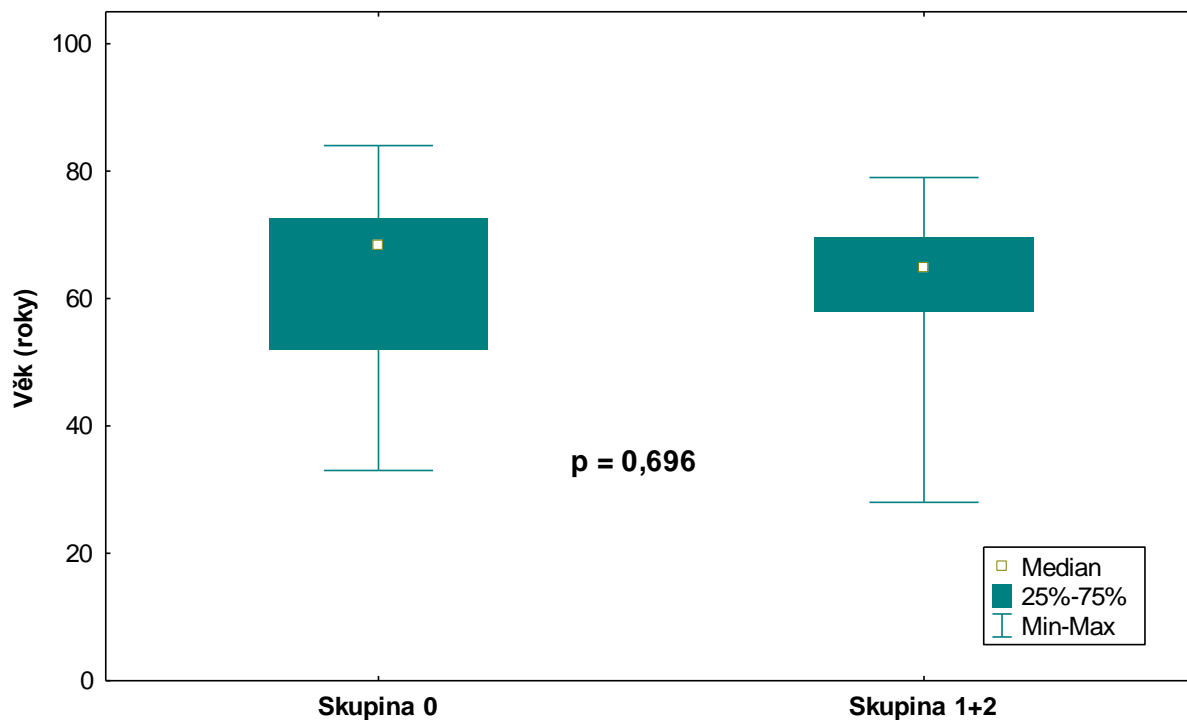
- skupinu 2 tvořili pacienti, kteří po dobu 7 dnů od zahájení chemoterapie buď zvraceli, nebo trpěli nevolností nebo užili záchrannou medikaci proti zvracení
- skupinu 1 pacienti, kteří trpěli samotnou nevolností bez jediné epizody zvracení nebo užili záchrannou medikaci
- skupinu 0 pacienti, kteří nezvraceli a netrpěli nevolností.

Z důvodu malého počtu pacientů se zvracením ve sledovaném období (3 pacienti) musela být pro srovnání a statistické zpracování skupina 2 sloučena se skupinou 1.

7.5.1 Srovnání věku pacientů mezi skupinami

Medián věku ve skupině pacientů s nevolností nebo zvracením byl 65 let, ve skupině pacientů bez těchto potíží byl medián věku 68,5 roku. Graf 13 zahrnuje medián, horní a dolní kvartil a minimum až maximum.

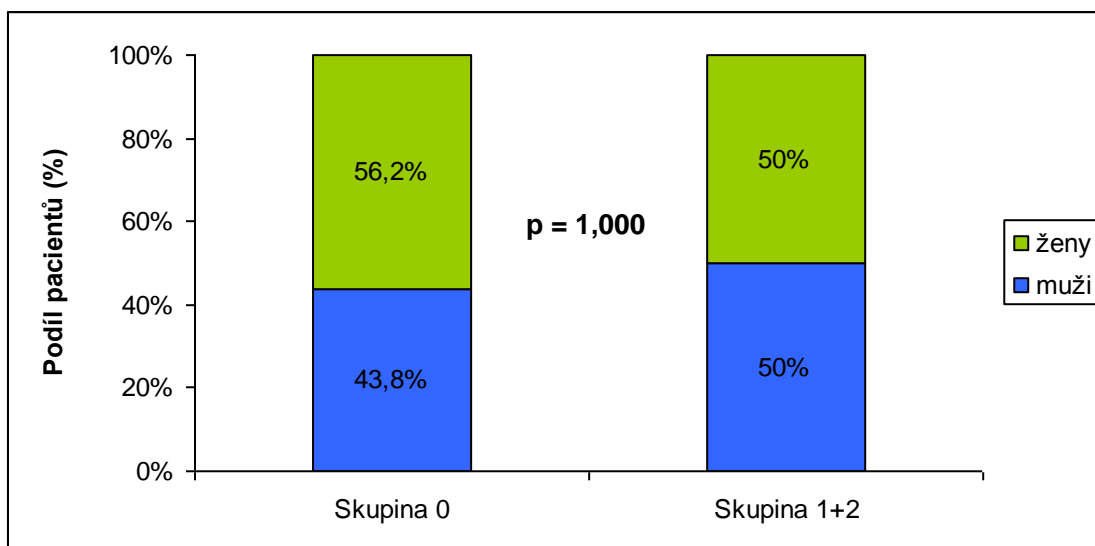
Graf 13: Věkové rozložení pacientů ve skupinách



7.5.2 Srovnání pohlaví mezi skupinami

Zastoupení mužů a žen ve skupině pacientů s nevolností nebo zvracením a ve skupině pacientů bez těchto obtíží bylo téměř identické.

Graf 14: Zastoupení mužů a žen ve skupinách



7.5.3 Srovnání přítomnosti nádorového postižení břišní oblasti mezi skupinami

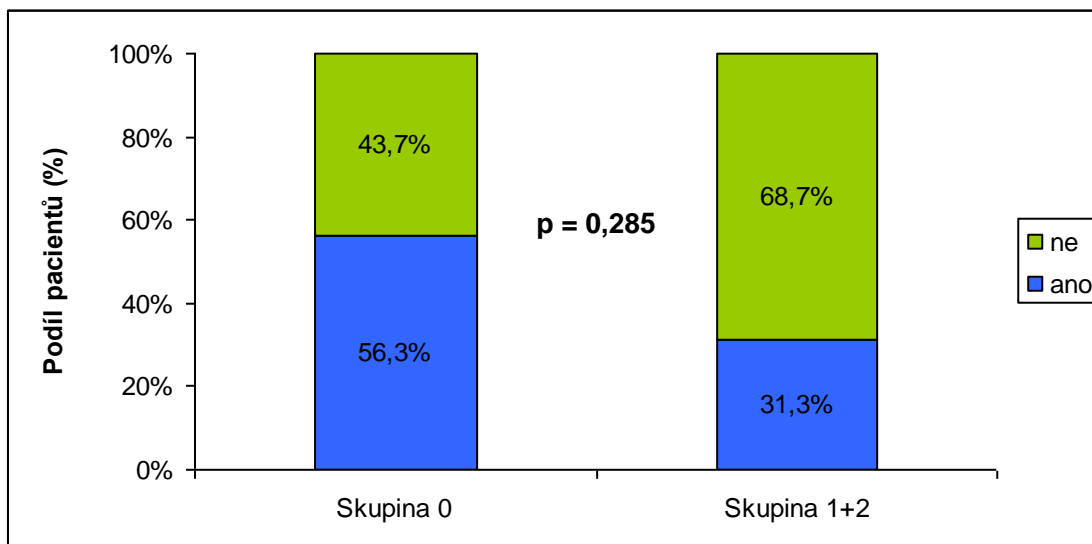
U pacientů bylo sledováno, zda mají postiženou břišní oblast v důsledku maligního lymfomu. Dle Tabulky 15 lze vidět, že nádorové postižení této oblasti bylo zjištěno u 14 pacientů (44 %), zbylých 18 nemocných (56 %) nemělo lokalizovaný lymfom v GIT.

Tabulka 15: Nádorové postižení břišní oblasti

Nádorové postižení břišní oblasti	Absolutní četnost	Relativní četnost %
ano	14	44 %
ne	18	56 %
celkem	32	100 %

Vyšší podíl pacientů s nádorovým postižením břišní oblasti byl ve skupině pacientů bez potíží než ve skupině pacientů s nevolností nebo zvracením.

Graf 15: Výskyt nádorového postižení břicha mezi skupinami



7.5.4 Srovnání sledovaného cyklu mezi skupinami

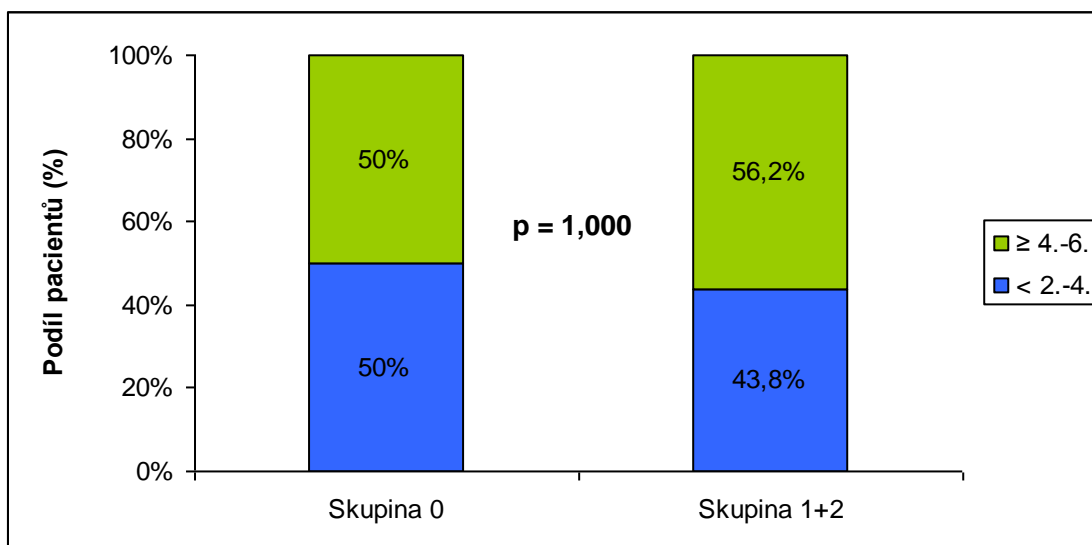
Každý pacient se v době výzkumu nacházel v jiném cyklu léčby. Režim CHOP/R-CHOP je podáván v intervalu 21 dní, celkem 6x. Z následující Tabulky 16 vyplývá, že 9 pacientů (28 %) bylo sledováno ve druhém cyklu chemoterapie, 6 pacientů (19 %) ve třetím, 9 pacientů (28 %) ve čtvrtém, 6 pacientů (19 %) v pátém a 2 pacienti (6 %) v posledním cyklu léčby.

Tabulka 16: Zastoupení pacientů podle sledovaného cyklu chemoterapie

Cyklus chemoterapie	Absolutní četnost	Relativní četnost %
druhý	9	28 %
třetí	6	19 %
čtvrtý	9	28 %
pátý	6	19 %
šestý	2	6 %
celkem	32	100 %

Zastoupení pacientů, kteří byli sledováni na začátku onkologické léčby (ve druhém nebo třetím cyklu chemoterapie) a kteří byli sledováni ve druhé polovině léčby (ve čtvrtém, pátém nebo šestém cyklu), je téměř identické ve skupině pacientů s nevolností nebo zvracením a ve skupině pacientů bez těchto obtíží.

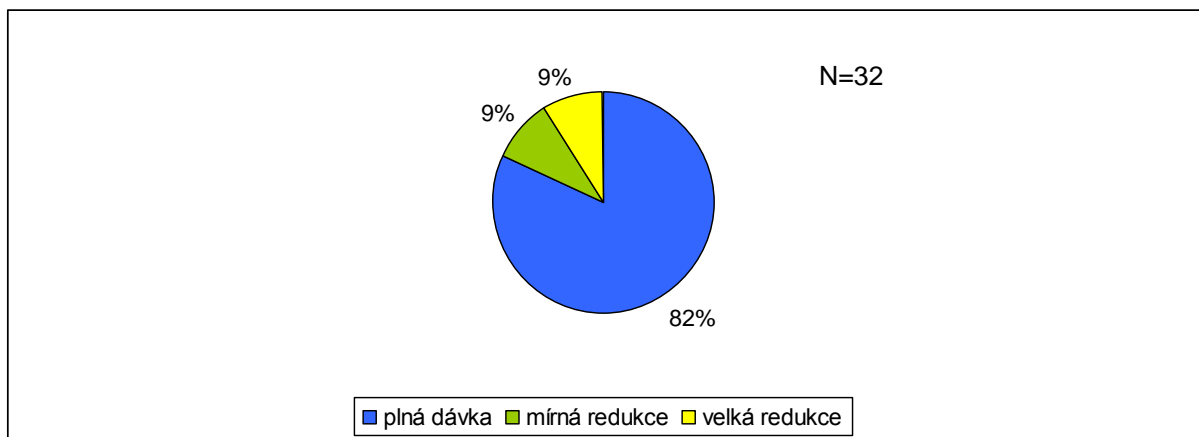
Graf 16: Sledovaný cyklus chemoterapie mezi skupinami



7.5.5 Srovnání dávky chemoterapie mezi skupinami

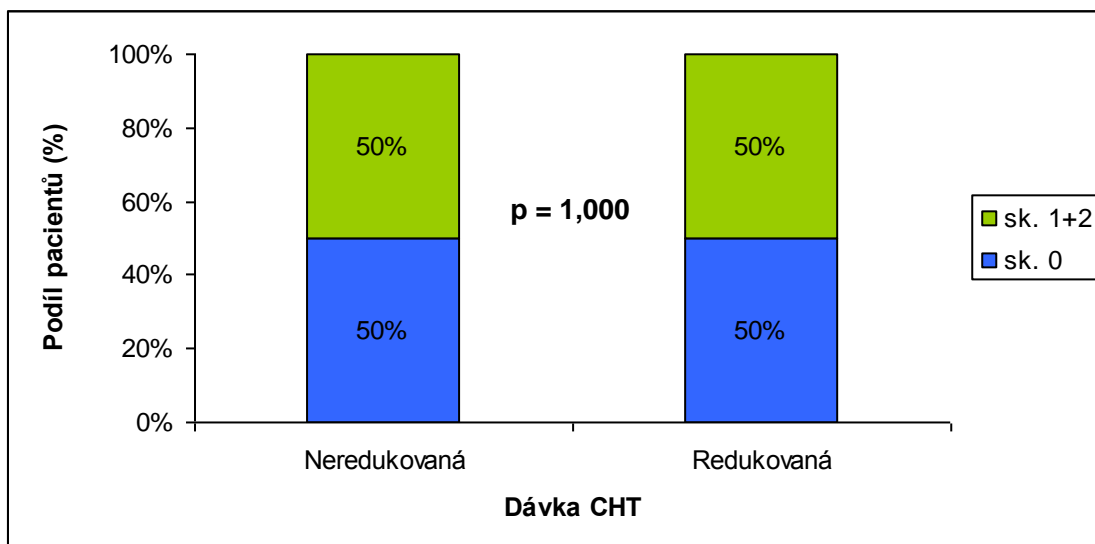
Někteří pacienti měli redukovanou dávku chemoterapie. Dle velikosti redukce byli pacienti rozděleni do tří skupin. Mírnou redukci jsem definovala jako redukci alespoň jednoho z léků (cyklofosfamid, doxorubicin) $\leq 20\%$ a velkou redukci jako redukci alespoň jednoho z léků $> 20\%$. Nejpočetnější skupinou byli pacienti (26, 82%), kteří dostali plnou dávku, 3 pacienti (9%) měli dávku mírně redukovanou a u 3 pacientů (9%) byla velká redukce cytostatik.

Graf 17: Dávka chemoterapie



Výskyt nevolnosti nebo zvracení během 7 dní (skupina 0 vs. skupina 1+2) byl naprosto identický ve skupině pacientů s redukovanou a nereduovanou dávkou chemoterapie.

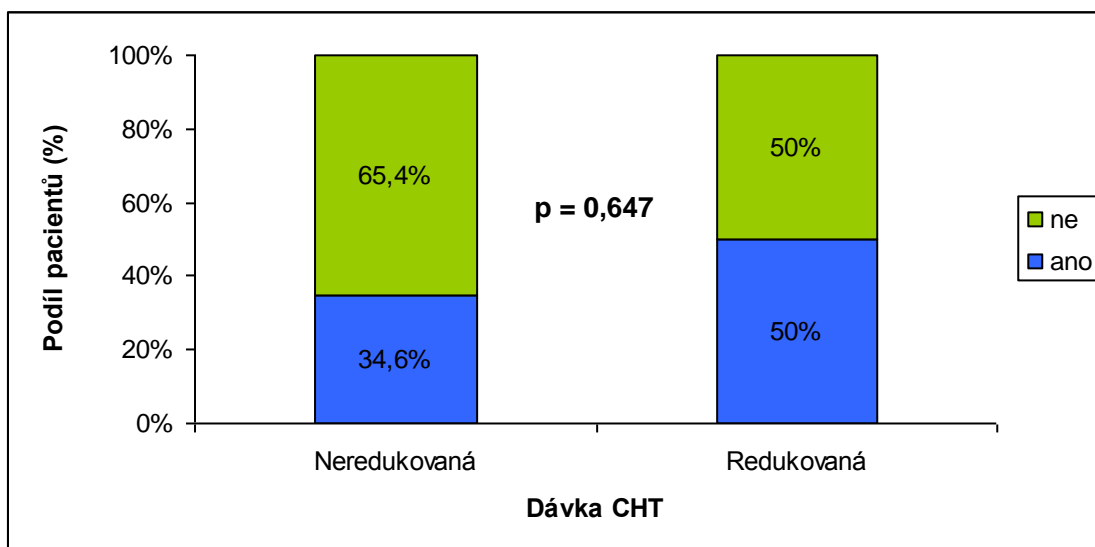
Graf 18: Výskyt CINV podle dávky chemoterapie



7.5.5.1 Srovnání výskytu nechutenství podle dávky chemoterapie

Nechutenství kdykoliv během 7 dnů sledování se vyskytovalo častěji u skupiny pacientů s redukovanou než u skupiny s neredukovanou dávkou chemoterapie.

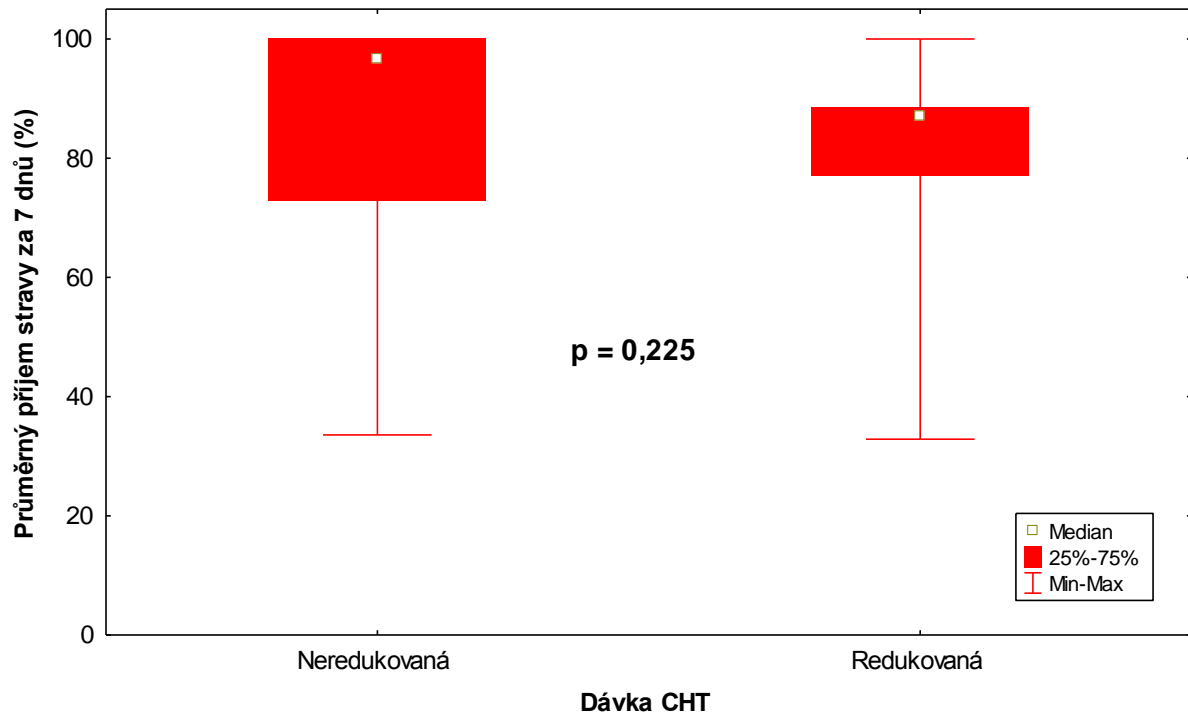
Graf 19: Výskyt nechutenství podle dávky chemoterapie



7.5.5.2 Srovnání průměrného příjmu stravy podle dávky chemoterapie

Medián průměrného příjmu stravy ve skupině pacientů s plnou dávkou chemoterapie byl 96,8 %. Ve skupině pacientů s redukovanou dávkou cytostatik byl medián příjmu stravy 87,1 %. Graf 20 zahrnuje medián, horní a dolní kvartil a minimum až maximum.

Graf 20: Průměrný příjem stravy podle dávky chemoterapie



8 Testování hypotéz

8.1 Vliv CINV na příjem stravy

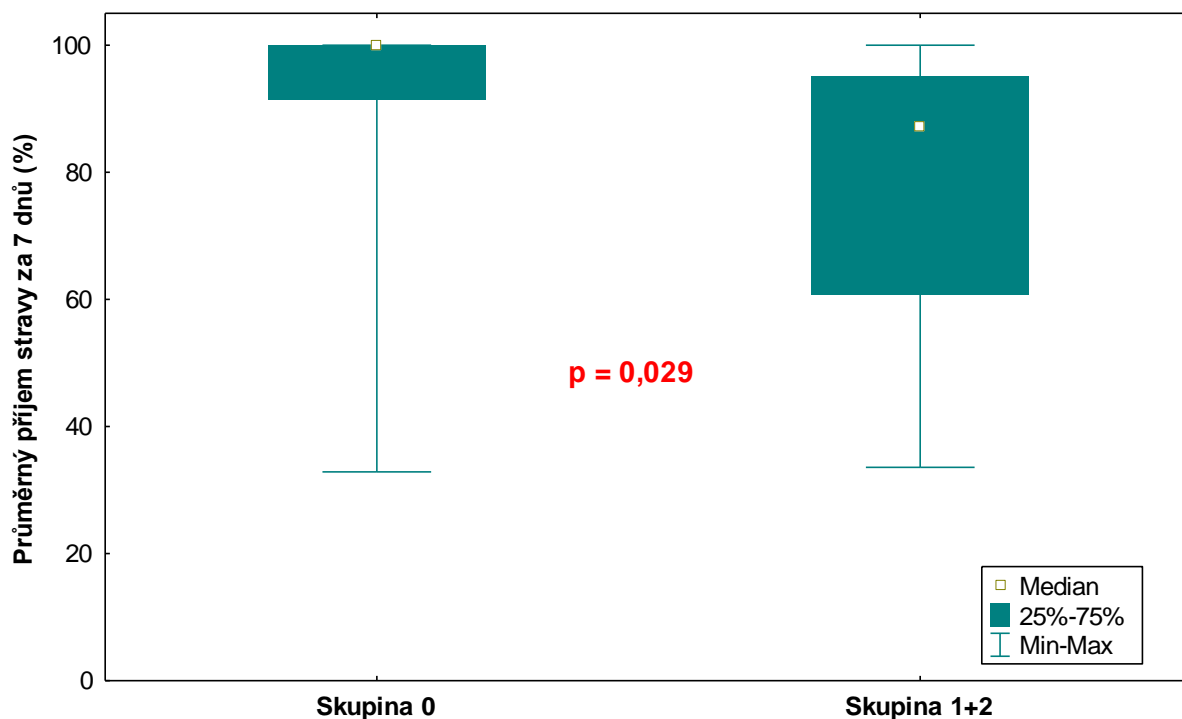
Mezi jednotlivými skupinami pacientů byl srovnán příjem stravy, vyjádřený v procentech obvyklého plného celodenního příjmu stravy, a to v období 7 dnů od zahájení chemoterapie.

Byla stanovena nulová a alternativní hypotéza.

1. Nulová hypotéza (H_0): Rozdíl v příjmu stravy mezi nemocnými s nevolností nebo zvracením po chemoterapii a nemocnými bez těchto potíží není statisticky významný.

Alternativní hypotéza (H_A): Rozdíl v příjmu stravy mezi nemocnými s nevolností nebo zvracením po chemoterapii a nemocnými bez těchto potíží je statisticky významný.

Graf 21: Srovnání příjmu stravy mezi skupinami 0 a 1+2



Když se ke skupině 1 přidali pacienti, kteří během sledovaného období zvraceli (3 pacienti = skupina 2), vyšel statisticky významný rozdíl oproti pacientům bez obtíží v průměrném příjmu stravy za celé sledované období ($p = 0,029$), medián průměrného příjmu stravy pacientů trpících nevolností nebo zvracením byl 87,1 %. Ve skupině pouhých 3 pacientů byl medián průměrného příjmu stravy zdaleka nejnižší (67,1 %), zatímco ve skupině pacientů se samotnou nevolností to bylo 88,6 % a u pacientů bez obtíží byl medián průměrného příjmu stravy 100 %.

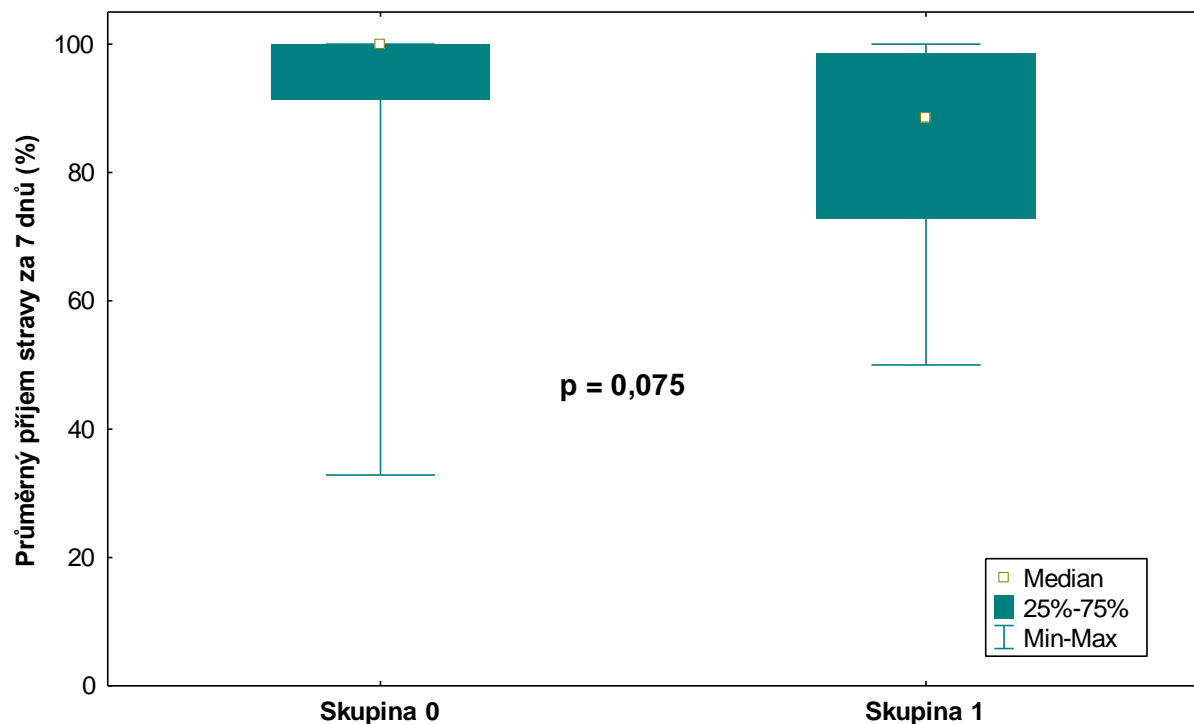
U hypotézy 1 na hladině významnosti 0,05 zamítáme nulovou hypotézu a přijímáme hypotézu alternativní. Z toho vyplývá, že rozdíl v příjmu stravy mezi nemocnými s nevolností nebo zvracením po chemoterapii a nemocnými bez těchto potíží je statisticky významný.

Byla stanovena nulová a alternativní hypotéza.

2. Nulová hypotéza (H_0): Rozdíl v příjmu stravy mezi nemocnými s nevolností (bez zvracení) po chemoterapii a nemocnými bez těchto potíží není statisticky významný.

Alternativní hypotéza (H_A): Rozdíl v příjmu stravy mezi nemocnými s nevolností (bez zvracení) po chemoterapii a nemocnými bez těchto potíží je statisticky významný.

Graf 22: Srovnání příjmu stravy mezi skupinami 0 a 1



Medián průměrného příjmu stravy ve skupině pacientů, kteří netrpěli nevolností ani zvracením, se rovnal 100 %. Ve skupině pacientů se samotnou nevolností byl medián průměrného příjmu stravy 88,6 %. V průměrném příjmu stravy nebyl prokázán statisticky významný rozdíl mezi pacienty s nevolností a pacienty bez nevolnosti, i když výsledek byl blízky statistické významnosti ($p = 0,075$).

U hypotézy 2 nelze zamítnout nulovou hypotézu. Na hladině významnosti 0,05 nelze tvrdit, že rozdíl v příjmu stravy mezi nemocnými s nevolností (bez zvracení) po chemoterapii a nemocnými bez těchto potíží je statisticky významný.

Pro testování těchto hypotéz byl použit neparametrický Mann-Whitney test, protože pro data byl zamítnut předpoklad normálního rozložení. Graf 21 a Graf 22 zahrnují medián, horní a dolní kvartil a minimum až maximum.

Tabulka 17: Srovnání příjmu stravy mezi skupinami

	Skupina 1+2	Skupina 1	Skupina 0
N	16	13	16
Průměr (SD)	78,2 (20,9)	81,7 (18,6)	89,9 (20,1)
Medián	87,1	88,6	100
95 % IS	67-89,3	70,4-93	79,1-100
Min-Max	33,6-100	50-100	32,9-100

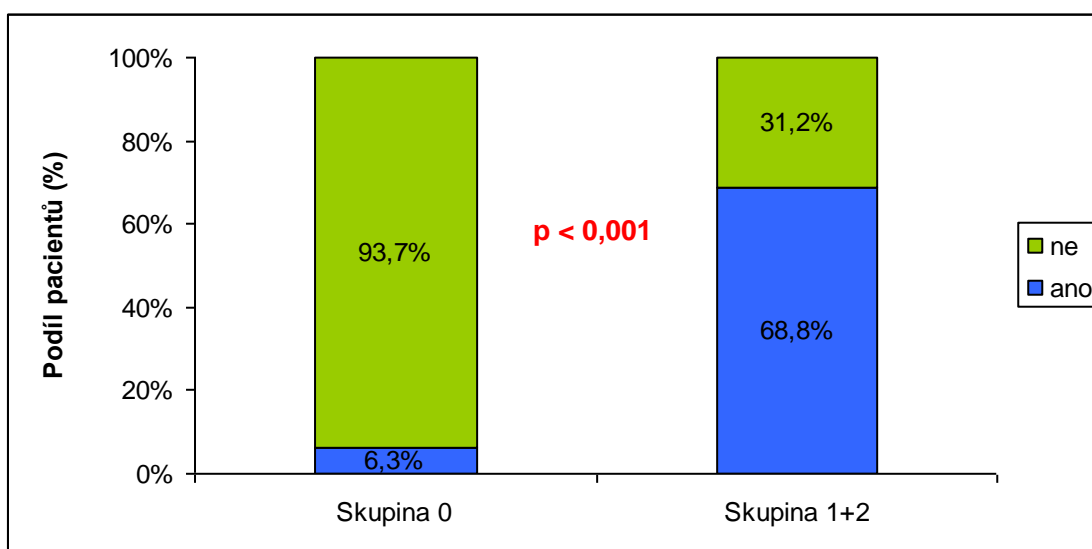
8.2 Výskyt nechutenství mezi pacienty s CINV a bez těchto potíží

Byla stanovena nulová a alternativní hypotéza.

3. Nulová hypotéza (H_0): Výskyt nechutenství kdykoliv během 7 dní sledování u pacientů s nevolností nebo zvracením po chemoterapii a u nemocných bez těchto potíží není statisticky významný.

Alternativní hypotéza (H_A): Výskyt nechutenství kdykoliv během 7 dní sledování u pacientů s nevolností nebo zvracením po chemoterapii a u nemocných bez těchto potíží je statisticky významný.

Graf 23: Srovnání výskytu nechutenství mezi skupinami 0 a 1+2



Ve skupině pacientů s nevolností nebo zvracením se nechutenství vyskytovalo statisticky významně častěji než ve skupině pacientů bez těchto potíží ($p < 0,001$). Pro testování této hypotézy byl použit Fisherův exaktní test.

U hypotézy 3 na hladině významnosti 0,05 zamítáme nulovou hypotézu a přijímáme hypotézu alternativní. Výskyt nechutenství kdykoliv během 7 dní sledování je statisticky významně vyšší u pacientů s nevolností nebo zvracením po chemoterapii než u nemocných bez těchto potíží.

8.3 Výskyt malnutrice u pacientů s CINV a bez těchto potíží

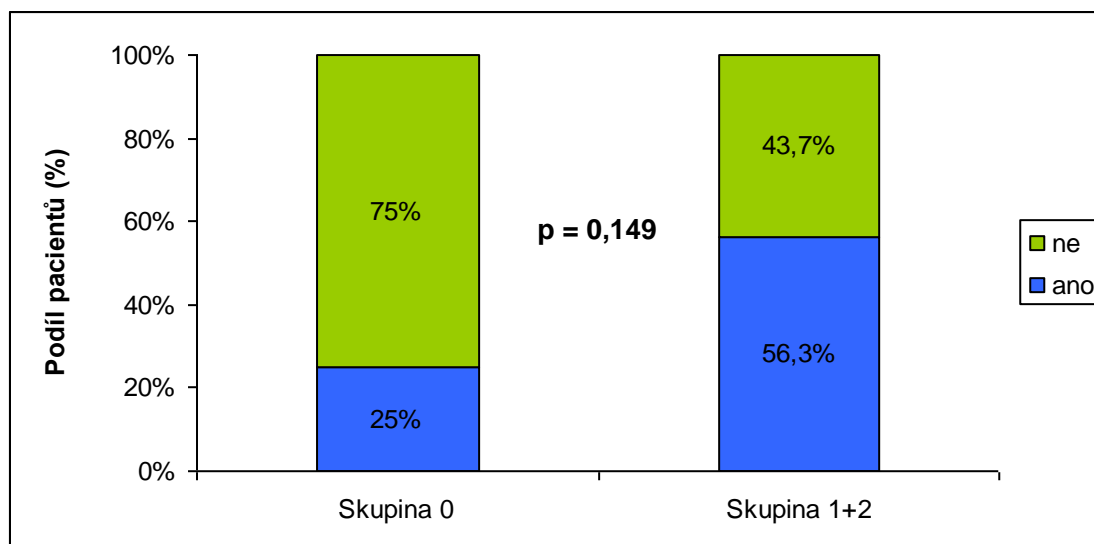
Pro srovnání nutričního stavu mezi skupinou 0 a skupinou 1+2 byli pacienti rozděleni podle dobrého stavu výživy (bez malnutrice) a přítomné malnutrice (lehká, středně těžká, těžká).

Byla stanovena nulová a alternativní hypotéza.

4. Nulová hypotéza (H_0): Výskyt malnutrice se neliší mezi skupinou pacientů s nevolností nebo zvracením po chemoterapii a nemocnými bez těchto potíží.

Alternativní hypotéza (H_A): Výskyt malnutrice se liší mezi skupinou pacientů s nevolností nebo zvracením po chemoterapii a nemocnými bez těchto potíží.

Graf 24: Výskyt malnutrice mezi skupinami



Výskyt malnutrice byl výrazně vyšší ve skupině pacientů s nevolností nebo zvracením (56,3 %) než ve skupině pacientů bez těchto potíží (25 %), ale statisticky významný rozdíl ve výskytu malnutrice mezi těmito skupinami pacientů prokázán nebyl ($p = 0,149$). Pro testování této hypotézy byl použit Fisherův exaktní test.

U hypotézy 4 nelze zamítnout nulovou hypotézu. Na hladině významnosti 0,05 nelze tvrdit, že se výskyt malnutrice mezi skupinou pacientů s nevolností nebo zvracením po chemoterapii a nemocnými bez těchto potíží liší.

Diskuze

Onkologická léčba přináší pro pacienta kromě nesporné naděje na uzdravení i řadu negativních vedlejších účinků. I přes značné pokroky v antiemetické terapii jsou v současné době nežádoucí účinky, nevolnost a zvracení vyvolané chemoterapií, problémem stále nepřekonaným. Nedílnou součástí podpůrné péče v onkologii má být adekvátní antiemetická profylaxe, která zamezí nedostatečné kontrole těchto komplikací omezujících příjem stravy. Praktická část diplomové práce se věnovala problému CINV a jeho vlivu na příjem stravy u souboru 32 pacientů s diagnózou NHL, kteří byli léčeni ambulantní chemoterapií vysoké emetogenity.

Výskyt nevolnosti a zvracení po chemoterapii byl poměrně nízký, zvláště s ohledem na skutečnost, že profylaxe CINV nebyla podávána v plné intenzitě podle guidelines. Ve sledovaném týdnu po aplikaci chemoterapie zvraceli jen 3 pacienti (9 %) z celého souboru, naopak výskyt nevolnosti byl zaznamenán u téměř poloviny z nich (47 %), kdy u většiny nemocných tato potíže trvala déle než 3 dny. V mnoha literárních zdrojích se uvádí, že antiemetická terapie je účinná proti zvracení, avšak snížení nauzey bývá obtížněji farmakologicky ovlivnitelné (23). Tento fakt lze potvrdit v mém šetření, kdy se nevolnost po léčbě cytostatiky vyskytovala častěji oproti zvracení. Důležité je, že už i mírná nevolnost trvající jen několik dní se může významně podílet na sníženém příjmu stravy a přispívat tak ke zhoršení nutričního stavu a s tím spojených komplikací.

Rovněž další nežádoucí účinky doprovázející protinádorovou léčbu, únava a nechutenství, mají svůj podíl na narušení příjmu potravy. Pouze 5 pacientů nepociťovalo za celou dobu 7 dnů po chemoterapii žádnou tělesnou únavu a slabost, což je v porovnání s údaji uváděnými v odborné literatuře týkající se výskytu těchto obtíží až u 90 % pacientů podstupujících léčbu téměř srovnatelné (70). Chuť k jídlu nebyla snížena u více než poloviny osob (63 %).

Výskyt všech nežádoucích účinků sledovaných v rámci této práce byl z celého týdne nejčastěji udáván v prvních třech dnech po chemoterapii. Překvapivé je, že se u jednoho pacienta objevily návaly a zvracení až 7. den od zahájení léčby. Je tedy důležité, aby skutečný výskyt CINV nebyl posuzován jen podle dojmu vzniklého první den podání chemoterapie, ale také podle možného výskytu potíží v horizontu několika dnů po ukončení léčby.

Hypotézy a jednotlivá srovnání parametrů vyšetřovaného souboru vycházely z rozdělení pacientů do dvou skupin (skupina bez potíží a skupina s nevolností nebo zvracením). Kvůli malému počtu pacientů, kteří ve sledovaném období zvraceli, bylo nutné skupinu 2 sloučit se skupinou 1. Sledované parametry souboru (věk, pohlaví, nádorové postižení břišní oblasti, sledovaný cyklus chemoterapie) se mezi skupinami významně nelišily.

Vzhledem k dostupným datům ze studie autorů Hesketh et al., zabývajících se významem rizikových faktorů ze strany nemocného, se očekávalo, že nižší výskyt CINV bude pozorován u mužů a u starších jedinců (38). Tento předpoklad se v práci potvrdil jen zčásti. Podle výsledků se potíže typu nevolnosti a zvracení vyskytovaly častěji u mladších pacientů a mezi pohlavím se nepotvrdilo, že by ženy měly vyšší riziko CINV oproti mužům.

Mezi pacienty dostávajícími redukovanou dávkou chemoterapie a léčbu v plné dávce se výskyt CINV, nechutenství a nízkého příjmu stravy také významně nelišil. Z toho je možné usoudit, že i když má pacient menší dávku chemoterapie, stejně je ohrožen vznikem potíží.

V rámci hypotézy 1 byl testován průměrný příjem stravy za celé sledované období mezi pacienty s nevolností nebo zvracením po chemoterapii a skupinou pacientů bez těchto potíží. Byl prokázán statisticky významný rozdíl mezi těmito dvěma skupinami ($p = 0,029$). Výsledky z mého průzkumu se částečně shodují se závěry studie autorů Lorusso et al., která se zabývala souvislostí mezi CINV a průměrným příjmem energie ve stravě pacientů léčených opakovanými cykly emetogenní chemoterapie. Tato studie poprvé prokázala během všech cyklů léčby významně vyšší příjem stravy u pacientů s kompletní odpovědí na antiemetickou profylaxi ve srovnání s pacienty, u kterých profylaxe selhala. Porovnáván byl také energetický příjem podle výskytu nevolnosti. Ukázalo se, že pacienti zažívající nauzeu během chemoterapie měli nižší týdenní příjem energie ze stravy než ti bez nevolnosti (13). Hypotéza 2 hodnotící průměrný příjem stravy pacientů trpících samotnou nevolností (bez zvracení) a pacientů bez potíží se nepotvrdila, avšak výsledek byl blízký statistické významnosti ($p = 0,075$).

Moje práce ukazuje, že i relativně nízký výskyt CINV se sdružuje nebo dokonce má za následek menší příjem stravy a rovněž vyšší výskyt nechutenství. Právě

hypotéza 3 pracovala se vzájemným vztahem mezi CINV a nechutenstvím. Ve skupině pacientů s nevolností nebo zvracením se nechutenství vyskytovalo statisticky významně častěji než ve skupině pacientů bez potíží ($p < 0,001$).

Z hodnocení vztahu mezi nutričním stavem pacientů a CINV (hypotéza 4) je zřejmé, že výskyt malnutrice byl častější ve skupině pacientů s nevolností nebo zvracením (56,3 %) než ve skupině pacientů bez těchto potíží (25 %), ale statisticky významný rozdíl ve výskytu malnutrice mezi těmito skupinami prokázán nebyl ($p = 0,149$). To by mohlo odrážet skutečnost výsledků klinických studií, které uvádějí, že špatný stav výživy nemocných je predikován vyšším rizikem toxicity protinádorové léčby a s tím je zpravidla spojen také vyšší výskyt vedlejších účinků (17).

Zjistila jsem, že skutečný příjem stravy, pacienty uváděný v procentech dřívějšího obvyklého celodenního množství, nebyl výrazně narušen. Dokonce jsem se u některých pacientů při vyplňování dotazníku setkala s tím, že uváděli mnohem lepší chuť k jídlu než dříve a kdyby to bylo možné, ohodnotili by příjem stravy hodnotou vyšší než 100 %. U nikoho se nevyskytl za celý týden po podání cytostatik průměrný příjem stravy nižší než 30 %, převážná část pacientů zvládla sníst více než 70 % dřívějšího množství, kdy z tohoto počtu byl zaznamenán plný příjem (100 %) celkem u 13 nemocných.

Klinický význam omezeného příjmu stravy z hlediska narušení nutričního stavu je nejzávažnější u 22 % nemocných, kteří jedli za celý týden kolem ½ dřívějšího množství a ještě více u těch s již přítomnou malnutricí. Příklad příjem stravy v rozmezí 30-70 % lze tolerovat jen krátkodobě, pokud nejsou jiné známky podvýživy (65). Takový pokles příjmu stravy se týkal dohromady 7 nemocných, z nichž 4 byli v lehké až středně těžké malnutrici a jeden pacient dokonce v těžké malnutrici.

Režim CHOP/R-CHOP je standardní léčbou první volby pro téměř všechny pacienty s NHL (33). Jedná se o kombinovanou chemoterapii, kdy je kombinace cytostatik antracyklinu s cyklofosfamidem provázena vysokým rizikem vzniku CINV, zvláště pak v opožděné fázi (35). Dle aktuálních doporučených postupů skupiny MASCC/ESMO z roku 2013 by u každého pacienta podstupujícího režim založený na AC kombinaci měla být upřednostněna trojkombinace antiemetik (inhibitor 5-HT₃ receptorů + dexametazon + inhibitor NK₁ receptorů) v popředí s moderními léky (55). Ačkoliv existují guidelines jak

správně zabezpečit nemocného vůči nevolnosti a zvracení, běžně dostupné a pro odborný lékařský personál dobře známé, stále zůstává značný rozdíl mezi těmito standardy a klinickou praxí (36). O této skutečnosti se můžeme přesvědčit u sledovaného vzorku pacientů, kterému nebyla onkology dána odpovídající antiemetická profylaxe podle současných doporučení.

Hodnocená antiemetická léčba zahrnovala u všech ondansetron, u 5 pacientů byl podáván současně metoklopramid. Součástí režimu CHOP/R-CHOP je užívání kortikoidu (prednison) 1.-5. den, který se podílí na prevenci CINV. Podle získaných výsledků bylo dosaženo úplné odpovědi na léčbu (CR) u 81,3 % pacientů v akutní fázi, u 71,9 % v oddálené fázi a u 65,6 % během celého období sledování. Úplná kontrola (CC) byla pozorována u 71,9 % pacientů v časné fázi, u 65,6 % ve fázi pozdní a u 59,4 % celkově. Zjištěný výskyt CR a CC odpovídá literárním údajům klinických studií, které srovnávaly efekt kvalitní profylaxe s účinností starších inhibitorů 5-HT₃ receptorů. Například ve studii autorů Gralla et al. zahrnující heterogenní soubor 563 pacientů užívajících emetogenní chemoterapii (nejčastěji používán cyklofosfamid a doxorubicin) vedlo podávání palonosetronu v dávce 0,25 mg k dosažení vyššího stupně kompletní odpovědi ve fázi akutní oproti ondansetronu 32 mg i.v. (81 % vs. 68,6 %; $p < 0,01$). Pozorovaný rozdíl se týkal opožděného účinku (74,1 % vs. 55,1 %) a celkové odpovědi (69,3 % vs. 50,3 %). V rámci studie byla hodnocena také úplná kontrola. I v tomto ohledu byla účinnost palonosetronu poněkud větší (v opožděné fázi 66,7 % vs. 50,3 % a během celého sledování 63 % vs. 44,9 %) (48).

Výsledky mé práce poukazují na skutečnost, že antiemetická profylaxe používaná na lymfomové ambulanci sice zajišťuje prevenci CINV u většiny pacientů léčených CHOP/R-CHOP, ale nezabraňuje významnému poklesu příjmu stravy.

Mezi hlavní možné limitace tohoto průzkumu patří relativně malý vzorek pacientů, díky čemuž nebylo možné některé souvislosti statisticky prokázat. Existují zde také faktory, které mohly výsledky sledovaného souboru ovlivnit. Jedná se zejména o vyšší věk pacientů (medián 68 let), což může mít vliv na kvalitu posbíraných dat. I přesto, že jsem každému pacientovi vysvětlila, co jednotlivé položky v dotazníku znamenají a jak je mají doma vyplňovat, důležitou roli v porozumění a zapamatování si správného způsobu záznamu mohlo ovlivnit rozrušení z důvodu aplikace chemoterapie, která je čekala. Tomuto problému jsem se snažila předejít vytvořením návodu pro správné vyplnění dotazníku.

Při práci s dotazníkem jsem narazila na několik jeho úskalí. Jedním z nich je zavádějící název položky „Užití léků proti zvracení“, kdy se pacient mohl domnívat, že má zaznamenat i ta antiemetika, která si vzal v rámci profylaxe a ne pouze léky proti průlomovým potížím. Dále zvolený způsob vyjádření intenzity nevolnosti, únavy/slabosti a nechutenství v bodové škále 0-3 mohlo být vnímáno každým jedincem odlišně, neboť se jedná o subjektivní hodnocení závažnosti obtíží. Příčinou zkreslených výsledků mohou být rovněž údaje o aktuální tělesné výšce, tělesné hmotnosti a váze před 3 měsíci, které jsem zjišťovala ze zdravotnické dokumentace. Otázkou je do jaké míry byly uváděné hodnoty přesné a pravdivé.

Závěr

Cílem výzkumné části diplomové práce bylo zjistit, do jaké míry CINV narušuje příjem stravy a do jaké míry je toto narušení významné vzhledem k riziku podvýživy onkologického pacienta. Vedlejším cílem bylo zhodnotit reálný výskyt nevolnosti a zvracení po chemoterapii CHOP/R-CHOP při používané antiemetické profylaxi na onkologické ambulanci. Pomocí dotazníkového šetření jsem sledovala přítomnost obtíží a příjem stravy pacientů v průběhu antiemetické léčby.

Z výsledků průzkumu vyplynulo, že výskyt nevolnosti a zvracení po chemoterapii byl poměrně nízký, zvláště s ohledem na skutečnost, že profylaxe CINV nebyla podávána v plné intenzitě podle guidelines. Avšak zjištěný výskyt CR a CC přece jen odpovídá údajům v odborné literatuře. Moje práce ukazuje, že i u nemocných s relativně malým výskytem nevolnosti a zvracení po chemoterapii klesá příjem stravy a zvláště se významně častěji objevuje nechutenství. Vzájemný vztah mezi příjmem stravy pacientů se samotnou nevolností a pacientů bez potíží se v práci nepotvrdil, avšak výsledek byl blízký statistické významnosti.

Výskyt CINV byl nejčastěji udáván v prvních třech dnech po chemoterapii. Právě potíže trávající 3 dny a s nimi spojený snížený příjem stravy může nemocného ohrozit hubnutím, což vede ke zhoršení stavu výživy. Tato skutečnost bude závažná především u jedinců v již přítomné malnutrici, kteří mají obecně vyšší toxicitu chemoterapie a tím i vyšší výskyt vedlejších účinků léčby. V mém průzkumu byl nalezen vyšší výskyt malnutrice u pacientů s CINV, avšak ne statisticky významný. I přesto, že se tato hypotéza nepotvrdila, zřejmě kvůli malému vzorku pacientů, je zcela nezbytné, aby se onkologové věnovali problematice výživy svých pacientů a každému nemocnému ve špatném nutričním stavu podávali plně účinnou antiemetickou profylaxi podle současných standardních doporučení.

Závěrem lze konstatovat, že antiemetická profylaxe používaná na lymfomové ambulanci sice zajišťuje prevenci CINV u většiny pacientů léčených CHOP/R-CHOP, ale nezabraňuje významnému poklesu příjmu stravy.

Výsledky této práce přinesly klinicky zajímavá data, která by mohla posloužit pro další výzkum i přes fakt, že se dotazníkového šetření zúčastnilo poměrně malé množství pacientů.

Seznam použité literatury

1. VRAŠTILOVÁ, Pěva. Profylaktická antiemetická léčba v praxi onkologického stacionáře radioterapeuticko-onkologického oddělení FN Motol. *Antiemetics News*. 2012, roč. 2, č. 1, s. 12–14.
2. KLENER, Pavel. Protinádorová chemoterapie pro 21. století. *Klinická onkologie*. 2003, roč. 16, č. 6, s. 241–248.
3. KLENER, Pavel. *Základy klinické onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-716-5.
4. SKÁLA, Bohumil. Nežádoucí účinky léčby. *Sestra*. 2011, č. 11, s. 31–33.
5. KLENER, Pavel. *Klinická onkologie*. Praha: Galén: Karolinum, 2002. ISBN 80-7262-151-3.
6. DAVIDSON, Wendy, Laisa TELENI, Jacqueline MULLER, Maree FERGUSON, Alexandra MCCARTHY, Jo VICK a Elisabeth ISENRING. Malnutrition and Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: Implications for Practice. *Oncology Nursing Forum* [online]. 2012, roč. 39, č. 4, s. 340–345 [vid. 20. prosinec 2014]. Dostupné z: doi:10.1188/12.ONF.E340-E345
7. ŠACHLOVÁ, Milana a Danuše HRBKOVÁ. *Nádorová onemocnění a výživa*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2004.
8. SVOBODA, Marek a Ondřej SLABÝ, ed. *Sborník abstrakt: XXXVIII. brněnské onkologické dny a XXVII. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky*. 1. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2014. ISBN 978-80-86793-32-0.
9. JURGA, Ľudovít. *Klinická a radiačná onkológia*. 1. vyd. Martin: Osveta, 2011. ISBN 978-80-8063-302-8.
10. MAŇÁSEK, Viktor. Antiemetická profylaxe a nutriční podpora - partneři v prevenci nežádoucích účinků protinádorové léčby. *Antiemetics News*. 2014, roč. 4, č. 1, s. 8–10.
11. BOTREL, Tobias Engel Ayer, Otávio Augusto C. CLARK, Luciana CLARK, Luciano PALADINI, Enéas FALEIROS a Bruna PEGORETTI. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT3R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer* [online]. 2011, roč. 19, č. 6, s. 823–832 [vid. 22. prosinec 2014]. ISSN 1433-7339. Dostupné z: doi:10.1007/s00520-010-0908-8
12. BECZE, Elisa. Manage malnutrition in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *ONS connect*. 2012, roč. 27, č. 8, s. 16–17. ISSN 1935-1623.
13. LORUSSO, Vito, Marianna GIAMPAGLIA, Luciana PETRUCELLI, Valeria SARACINO, Tania PERRONE a Antonio GNONI. Antiemetic efficacy of single-dose palonosetron and dexamethasone in patients receiving multiple cycles of multiple day-based chemotherapy. *Supportive Care in Cancer* [online]. 2012, roč. 20, č. 12, s. 3241–

3246 [vid. 24. prosinec 2014]. ISSN 0941-4355. Dostupné z: doi:10.1007/s00520-012-1469-9

14. KLENER, Pavel. Současné možnosti léčby nevolnosti a zvracení. *Remedia*. 2003, roč. 13, č. 3, s. 182–187.
15. SLÁMA, Ondřej. *Paliativní medicína pro praxi*. 1. vyd. Praha: Galén, 2007. ISBN 978-80-7262-505-5.
16. NAVARI, Rudolph. A Review of the Prevention of Nausea and Vomiting Induced by Chemotherapy. *European Oncology & Haematology*. 2013, roč. 9, č. 1, s. 51–55.
17. SVOBODA, Marek, ed. *Edukační sborník: XXXVI. brněnské onkologické dny a XXVI. konference pro nelékařské zdravotnické pracovníky*. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2012. ISBN 978-80-86793-23-8.
18. VOKURKA, Samuel. *Ošetrovatelské problémy a základy hemoterapie: učební texty a ošetrovatelské intervence nejen pro sestry z oboru hematologie a onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2005. ISBN 80-7262-299-4.
19. NAVARI, Rudolph. 5-HT₃ receptors as important mediators of nausea and vomiting due to chemotherapy. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes* [online]. [vid. 23. duben 2015]. ISSN 0005-2736. Dostupné z: doi:10.1016/j.bbamem.2015.03.020
20. TOMÍŠKA, Miroslav a Jiří VORLÍČEK. Nevolnost a zvracení v paliativní léčbě. *Postgraduální medicína*. 2001, č. 2, s. 211–220.
21. ADAM, Zdeněk. *Obecná onkologie*. 1. vyd. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-715-8.
22. MUSTIAN, Karen M, Katie DEVINE, Julie L RYAN, Michelle C JANELSINS, Lisa K SPROD, Luke J PEPPONE, Grace D CANDELARIO, Supriya G MOHILE a Gary R MORROW. Treatment of Nausea and Vomiting During Chemotherapy. *US oncology & hematology*. 2011, roč. 7, č. 2, s. 91–97. ISSN 2045-6344.
23. TOMÍŠKA, Miroslav. Antiemetická profylaxe chemoterapií indukované nevolnosti a zvracení. *Remedia*. 2011, roč. 21, č. 6, s. 441–447.
24. WISER, Wendy a Ann BERGER. *Practical Management of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting | Cancer Network* [online]. 15. duben 2005 [vid. 25. prosinec 2014]. Dostupné z: <http://www.cancernetwork.com/nausea-and-vomiting/practical-management-chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting/page/0/1>
25. *Modrá kniha České onkologické společnosti*. 20. vyd. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2015. ISBN 978-80-86793-36-8.
26. VORLÍČEK, Jiří a Pavel KLENER, ed. *Podpůrná léčba v onkologii*. 1. vyd. Praha: Galén, 1998. ISBN 80-902501-2-2.
27. HESKETH, Paul, Reed DREWS a Diane SAVARESE. Pathophysiology and prediction of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Uptodate* [online]. [vid. 25. prosinec 2014]. Dostupné z: <http://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-and-prediction->

of-chemotherapy-induced-nausea-and-vomiting?source=see_link

28. UCHINO, Junji, Ryosuke HIRANO, Naoki TASHIRO, Yuji YOSHIDA, Shinichiro USHIJIMA, Takemasa MATSUMOTO, Keiichi OHTA, Keita NAKATOMI, Koichi TAKAYAMA, Masaki FUJITA, Yoichi NAKANISHI a Kentaro WATANABE. Efficacy of Aprepitant in Patients with Advanced or Recurrent Lung Cancer Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* [online]. 2012, roč. 13, č. 8, s. 4187–4190 [vid. 24. prosinec 2014]. ISSN 1513-7368. Dostupné z: doi:10.7314/APJCP.2012.13.8.4187
29. ETTINGER, David a PANNEL MEMBERS. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines): Antiemesis* [online]. B.m.: National Comprehensive Cancer Network, 2014. Dostupné z: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#supportive
30. ZAFAROVÁ, Zuzana. Palonosetron - opravdový přínos pro pacienty s rizikem nevolnosti a zvracení. *Zpráva ze symposia, XXXVIII. Brněnské onkologické dny*. 2014.
31. NEVADUNSKY, Nicole a Ursula MATULONIS. Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting. *US Oncological Review*. 2009, roč. 5, č. 1, s. 10–15.
32. ZAIDAN, Manal, Lana SOUFI, M. HAFEEZ, M. ABDELWAHID a Kakil I. RASUL. Assessing prescribing patterns for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in the national center for cancer care and research. *Saudi Pharmaceutical Journal* [online]. [vid. 22. duben 2015]. ISSN 1319-0164. Dostupné z: doi:10.1016/j.jsps.2015.01.003
33. SCHWARTZBERG, Lee S., Peter JACOBS, Panagiota MATSOUKA, Wellington AZEVEDO a Antonio PINTO. The role of second-generation 5-HT₃ receptor antagonists in managing chemotherapy-induced nausea and vomiting in hematological malignancies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [online]. 2012, roč. 83, č. 1, s. 59–70. ISSN 1879-0461. Dostupné z: doi:10.1016/j.critrevonc.2011.09.005
34. TOMÍŠKA, Miroslav. Úloha aprepitantu v antiemetické profylaxi z perspektivy doporučených postupů a úhradového omezení. *Antiemetics News*. 2014, roč. 4, č. 1, s. 11–14.
35. TOMÍŠKA, Miroslav a Jiří VORLÍČEK. Antiemetická léčba u hematoonkologických nemocných. *Lékařské listy: odborná příloha Zdravotnických novin*. 2011, roč. 2011, č. Extra Duben 2011, s. 8–9.
36. TOMÍŠKA, Miroslav. Současné přístupy k prevenci a léčbě nevolnosti a zvracení při chemoterapii. *Farmakoterapie*. 2011, roč. 7, č. 2, s. 201–208.
37. MORROW, G. R., J. A. ROSCOE, J. T. HICKOK, R. M. STERN, H. I. PIERCE, D. B. KING, T. K. BANERJEE a P. WEIDEN. Initial control of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patient quality of life. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. 1998, roč. 12, č. 3 Suppl 4, s. 32–37. ISSN 0890-9091.
38. HESKETH, Paul J., Matti AAPRO, James C. STREET a Alexandra D. CARIDES. Evaluation of risk factors predictive of nausea and vomiting with current standard-of-care antiemetic treatment: analysis of two phase III trials of aprepitant in patients

- receiving cisplatin-based chemotherapy. *Supportive Care in Cancer* [online]. 2010, roč. 18, č. 9, s. 1171–1177 [vid. 24. prosinec 2014]. ISSN 0941-4355, 1433-7339. Dostupné z: doi:10.1007/s00520-009-0737-9
39. WARR, David, Steven ADES a Julia MOUKHARSKAYA. Management of Nausea and Vomiting | Cancer Network. *Cancer Network* [online]. 1. květen 2014 [vid. 24. prosinec 2014]. Dostupné z: <http://www.cancernetwork.com/management-nausea-and-vomiting>
40. LOHR, Lisa. Chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)* [online]. 2008, roč. 14, č. 2, s. 85–93. ISSN 1528-9117. Dostupné z: doi:10.1097/PPO.0b013e31816a0f07
41. YOUNG, Annie, Pascale DIELENSEGER, Paz FERNANDEZ ORTEGA, Dolores FERNANDEZ PEREZ, Philippa JONES, Elaine LENNAN, Eileen O'DONOVAN, Sue SHARP, Alison WHITEFORD a Lilian WILES. Helping patients discuss CINV management: development of a Patient Charter. *Ecancermedalscience* [online]. 2013, roč. 7 [vid. 25. prosinec 2014]. ISSN 1754-6605. Dostupné z: doi:10.3332/ecancer.2013.296
42. JORDAN, Karin, Sandra PAUL a Klaus HEISSNER. Prevence nauzey a zvracení navozených chemoterapií s využitím cisplatiny, *European Journal of Clinical & Medical Oncology. Antiemetics News*. 2011, roč. 1, č. 1, s. 18.
43. KREJČÍ, Jana. Antiemetická profylaxe aprepitantem u pneumologických nemocných. *Antiemetics News*. 2012, roč. 2, č. 1, s. 8–11.
44. VORLÍČEK, Jiří. Doporučené postupy v antiemetické léčbě. Jak je dodržujeme, proč jsou důležité a co omezuje jejich používání. *Antiemetics News*. 2012, roč. 2, č. 1, s. 3.
45. TOMÍŠKA, Miroslav. Postavení palonosetronu v antiemetické profylaxi v České republice. *Farmakoterapie*. 2015, roč. 11, č. 2, s. 198–200.
46. TOMÍŠKA, Miroslav. Nová léková forma palonosetronu. *Farmakoterapie*. 2013, roč. 9, č. 5, s. 463–466.
47. POPOVIC, Marko, David G. WARR, Carlo DEANGELIS, May TSAO, Kelvin K. W. CHAN, Michael POON, Cheryl YIP, Natalie PULENZAS, Henry LAM, Liying ZHANG a Edward CHOW. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Supportive Care in Cancer* [online]. 2014, roč. 22, č. 6, s. 1685–1697 [vid. 22. duben 2015]. ISSN 0941-4355, 1433-7339. Dostupné z: doi:10.1007/s00520-014-2175-6
48. GRALLA, R., M. LICHINITSER, S. VAN DER VEGT, H. SLEEBOOM, J. MEZGER, C. PESCHEL, G. TONINI, R. LABIANCA, A. MACCIOCCHI a M. AAPRO. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003, roč. 14, č. 10, s. 1570–1577. ISSN 0923-7534.
49. SLÁMA, Ondřej a Rostislav VYZULA. Profylaxe a léčba nevolnosti a zvracení v

- onkologii v roce 2011: nové léky, nové léčebné strategie, nové otázky. *Lékařské listy: odborná příloha Zdravotnických novin*. 2011, roč. 2011, č. Extra Duben 2011, s. 2–4.
50. TOMÍŠKA, Miroslav a Jiří VORLÍČEK. Profylaxe nevolnosti a zvracení v hematonekologii. *Lékařské listy: prevence - diagnostika - terapie - péče - teorie - praxe: příloha Zdravotnických novin*. 2011, roč. 60, č. 5, s. 12–14.
51. SOUČEK, Miroslav, Jindřich ŠPINAR a Jiří VORLÍČEK, ed. *Vnitřní lékařství*. 1. vyd. Praha: Grada Publishing, 2011. ISBN 978-80-247-2110-1.
52. WICKHAM, Rita. Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting - Where We Stand Now. *Oncology Hematology Review*. 2013, roč. 9, č. 2, s. 154–160.
53. HESKETH, Paul J. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *New England Journal of Medicine* [online]. 2008, roč. 358, č. 23, s. 2482–2494 [vid. 25. prosinec 2014]. ISSN 0028-4793. Dostupné z: doi:10.1056/NEJMra0706547
54. KRÁKOROVÁ, Gabriela. Zásady antiemetické léčby v pneumologii. *Antiemetics News*. 2014, roč. 4, č. 1, s. 4–7.
55. GRALLA, Richard, Fausto ROILA, Maurizio TONATO a Jørn HERRSTEDT. *MASCC/ESMO Antiemetic guideline 2013* [online]. 2013 [vid. 25. prosinec 2014]. Dostupné z: http://www.mascc.org/assets/documents/mascc_guidelines_english_2013.pdf
56. BÜCHLER, Tomáš. Incidence pozdní nevolnosti a zvracení u pacientů léčených emetogenní chemoterapií - předpoklady a realita. Grunberg et al. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics: perception versus reality. *Antiemetics News*. 2011, roč. 1, č. 1, s. 16–17.
57. TOMÍŠKA, Miroslav. Problémy nevolnosti a zvracení při onkologické léčbě. *Onkologická péče*. 2004, roč. 8, č. 4, s. 1–7.
58. Pozornost podpůrné léčbě se mnohokrát vrátí. *Medical tribune: aktuální - nezávislá - mezinárodní* [online]. 2014, roč. 10, č. 22 [vid. 24. duben 2015]. Dostupné z: <http://www.medvik.cz/link/bmc14080466>
59. GRUNBERG, Steven M., Robert R. DEUSON, Panagiotis MAVROS, Olga GELING, Mogens HANSEN, Giorgio CRUCIANI, Bruno DANIELE, Gerard DE POUVOURVILLE, Edward B. RUBENSTEIN a Gedske DAUGAARD. Incidence of chemotherapy-induced nausea and emesis after modern antiemetics. *Cancer* [online]. 2004, roč. 100, č. 10, s. 2261–2668 [vid. 23. duben 2015]. ISSN 1097-0142. Dostupné z: doi:10.1002/cncr.20230
60. WOOD, Margaret, Laura HALL, Marilyn HOCKENBERRY a Scott BORINSTEIN. Improving Adherence to Evidence-Based Guidelines for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Journal of Pediatric Oncology Nursing: Official Journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses* [online]. 2015. ISSN 1532-8457. Dostupné z: doi:10.1177/1043454214563403
61. ROILA, F., J. HERRSTEDT, M. AAPRO, R. J. GRALLA, L. H. EINHORN, E. BALLATORI, E. BRIA, R. A. CLARK-SNOW, B. T. ESPERSEN, P. FEYER, S. M.

- GRUNBERG, P. J. HESKETH, K. JORDAN, M. G. KRIS, E. MARANZANO, A. MOLASSIOTIS, G. MORROW, I. OLVER, B. L. RAPOPORT, C. RITTENBERG, M. SAITO, M. TONATO, D. WARR a ESMO/MASCC GUIDELINES WORKING GROUP. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* [online]. 2010, roč. 21 Suppl 5, s. 232–243. ISSN 1569-8041. Dostupné z: doi:10.1093/annonc/mdq194
62. VORLÍČEK, Jiří. *Paliativní medicína*. 1. vyd. Praha: Grada, 1998. ISBN 80-7169-437-1.
63. VYZULA, Rostislav. *Výživa při onkologickém onemocnění*. 1. vyd. Praha: Galén, 2001. ISBN 80-7262-120-3.
64. HRBKOVÁ, Danuše, Milana ŠACHLOVÁ a Miroslav TOMÍŠKA. *Doporučení výživy při nevolnosti a zvracení* [online]. Brno: Masarykův onkologický ústav, 2005 [vid. 25. prosinec 2014]. Dostupné z: <http://www.medvik.cz/link/MED00178742>
65. TOMÍŠKA, Miroslav. Co můžeme udělat pro výživu pacienta s nádorovým onemocněním. *Onkologická péče*. 2007, roč. 11, č. 3, s. 3–7.
66. BAUER, Judy. Nutritional Management and Dietary Guidelines for Cancer Cachexia. *European Oncological Disease*. 2007, roč. 1, č. 2, s. 12–14.
67. TOMÍŠKA, Miroslav. Nutriční rizikový screening v onkologické ambulanci. *Medical tribune: aktuální - nezávislá - mezinárodní*. 2008, roč. 4, č. 1, s. 15–16. ISSN 1214-8911.
68. KLENER, Pavel. *Protinádorová chemoterapie*. 1. vyd. Praha: Galén, 1996. ISBN 80-85824-36-1.
69. BROWN, Patricia A. Nutrition and Cancer. *Medsurg Nursing*. 1999, roč. 8, č. 6, s. 333–347. ISSN 10920811.
70. POON, Ken Shing Ho, Man Kit UN, Xiu Hui LOW, Yin Ting CHEUNG, Kevin Yi-Lwern YAP a Alexandre CHAN. Impact of cancer-related fatigue on chemotherapy-induced nausea and vomiting in Asian cancer patients. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* [online]. 2013, roč. 22, č. 12, s. 1345–1351 [vid. 28. prosinec 2014]. ISSN 1099-1557. Dostupné z: doi:10.1002/pds.3516
71. VODVÁŘKA, Pavel. *Podpůrná léčba v onkologii 2003: podpora výživy, léčba komplikací chemoterapie, bolest, kvalita života, genetika*. Praha: Galén, 2004. ISBN 80-7262-264-1.
72. JATOI, A. a C. L. LOPRINZI. Current management of cancer-associated anorexia and weight loss. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. 2001, roč. 15, č. 4, s. 497–502, 508; discussion 508–510. ISSN 0890-9091.
73. ADAM, Zdeněk. *Obecná onkologie a podpůrná léčba*. 1. vyd. Praha: Grada, 2003. ISBN 80-247-0677-6.
74. TOMÍŠKA, Miroslav. Výživa onkologického pacienta. *Acta medicae*. 2012, roč. 1, č.

2, s. 62–65.

75. ELDRIDGE, Lynne. Coping With Nausea and Vomiting During Chemotherapy. *About health* [online]. [vid. 25. prosinec 2014]. Dostupné z: <http://lungcancer.about.com/od/treatmentoflungcancer/a/nausea.htm>
76. NELMS, Marcia, Kathryn SUCHER a Sara LONG. *Nutrition therapy and pathophysiology*. 1. vyd. B.m.: Wadsworth, 2007. ISBN 9780534621544.
77. VORLÍČEK, Jiří, Zdeněk ADAM, Lenka ŠMARDOVÁ a Hilda VORLÍČKOVÁ, ed. *Chemoterapie a vy: rady pro nemocné léčené chemoterapií*. 5. přeprac. a dopl. vyd. Praha: Masarykův onkologický ústav Brno ve spolupráci se společností Teva Pharmaceuticals CR a s nakl. Medical Tribune CZ, 2013. ISBN 978-80-87135-51-8.
78. OKEN, M. M., R. H. CREECH, D. C. TORMEY, J. HORTON, T. E. DAVIS, E. T. MCFADDEN a P. P. CARBONE. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *American Journal of Clinical Oncology*. 1982, roč. 5, č. 6, s. 649–655. ISSN 0277-3732.

Seznam zkratk

ASCO	American Society of Clinical Oncology
BMI	body mass index
CINV	chemotherapy-induced nausea and vomiting
CNS	centrální nervová soustava
CTC-SWOG	Common Toxicity Criteria-Southwest Oncology Group
ČOS	Česká onkologická společnost ČLS JEP
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ESAS	Edmonton Symptom Assessment Scale
ESMO	European Society for Medical Oncology
GABA	kyselina γ -aminomáselná
GIT	gastrointestinální trakt
KS	klinické stádium
MASCC	Multinational Association of Supportive Care in Cancer
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NHL	non-Hodgkinův lymfom
NRS 2002	Nutritional Risk Screening 2002
NS	nutriční stav
PS	performance status
VAS	vizuální analogová škála
WHO	World Health Organization

Seznam obrázků

Obrázek 1: Schéma různých aferentních podnětů přicházejících do centra pro zvracení	12
Obrázek 2: Bludný kruh CINV	18

Seznam tabulek

Tabulka 1: WHO kritéria pro hodnocení tíže nevolnosti a zvracení	11
Tabulka 2: CTC-SWOG kritéria hodnocení tíže nevolnosti a zvracení	11
Tabulka 3: Typy nevolnosti a zvracení	13
Tabulka 4: Riziko emetogenity kombinované chemoterapie, přeloženo z (32)	15
Tabulka 5: Rizikové faktory nevolnosti a zvracení po chemoterapii z hlediska pacienta.....	17
Tabulka 6: Zásady profylaxe CINV dle MASCC/ESMO 2013	22
Tabulka 7: Interpretace odhadu celodenního množství stravy	27
Tabulka 8: Modifikace NRS 2002 pro onkologické pacienty	31
Tabulka 9: Stupňovitý systém nutriční podpory	32
Tabulka 10: Klinické stádium onemocnění	39
Tabulka 11: Průměrný příjem stravy za celou dobu 7 dnů po chemoterapii	47
Tabulka 12: Dávkování ondansetronu (Zofran 8 mg)	49
Tabulka 13: Počet pacientů se zvracením, nevolnostmi a bez potíží ve fázi akutní, opožděné a celkově.....	50
Tabulka 14: Modifikace NRS 2002 pro onkologické pacienty - levá část tabulky hodnotící nutriční stav pacienta	51
Tabulka 15: Nádorové postižení břišní oblasti	56
Tabulka 16: Zastoupení pacientů podle sledovaného cyklu chemoterapie.....	57
Tabulka 17: Srovnání příjmu stravy mezi skupinami	65

Seznam grafů

Graf 1: Rozdělení pacientů podle pohlaví	38
Graf 2: Rozložení pacientů podle věkových skupin	38
Graf 3: Agresivita NHL lymfomu.....	39
Graf 4: Zastoupení pacientů podle počtu epizod zvracení v jednotlivých dnech po podání chemoterapie.....	41
Graf 5: Zastoupení pacientů podle počtu epizod návalů na zvracení v jednotlivých dnech po podání chemoterapie.....	41
Graf 6: Zastoupení pacientů podle intenzity nevolnosti v jednotlivých dnech po podání chemoterapie.....	42
Graf 7: Zastoupení pacientů podle celkové tělesné únavy/slabosti v jednotlivých dnech po podání chemoterapie.....	43
Graf 8: Zastoupení pacientů podle nechutenství v jednotlivých dnech po podání chemoterapie	44
Graf 9: Zastoupení pacientů podle užití záchranné medikace v jednotlivých dnech po podání chemoterapie.....	45
Graf 10: Příjem stravy v %.....	46
Graf 11: Podíl pacientů s úplnou odpovědí na antiemetickou léčbu (CR) a úplnou kontrolou (CC)	49
Graf 12: Nutriční stav pacientů	52
Graf 13: Věkové rozložení pacientů ve skupinách	54
Graf 14: Zastoupení mužů a žen ve skupinách.....	55
Graf 15: Výskyt nádorového postižení břicha mezi skupinami	56
Graf 16: Sledovaný cyklus chemoterapie mezi skupinami	57
Graf 17: Dávka chemoterapie.....	58
Graf 18: Výskyt CINV podle dávky chemoterapie	59
Graf 19: Výskyt nechutenství podle dávky chemoterapie.....	60
Graf 20: Průměrný příjem stravy podle dávky chemoterapie.....	61
Graf 21: Srovnání příjmu stravy mezi skupinami 0 a 1+2	62
Graf 22: Srovnání příjmu stravy mezi skupinami 0 a 1	64
Graf 23: Srovnání výskytu nechutenství mezi skupinami 0 a 1+2	66
Graf 24: Výskyt malnutrice mezi skupinami.....	67

Seznam příloh

Příloha 1: Hodnocení výkonnostního stavu (performance status) - ECOG, Karnofsky index .	86
Příloha 2: Dotazník „Záznam obtíží pacienta v průběhu antiemetické léčby“	87
Příloha 3: Návod pro správné vyplnění dotazníku	88

Příloha 1: Hodnocení výkonnostního stavu (performance status) - ECOG, Karnofsky index (78)

ECOG	Stupnice		Karnofsky index
normální aktivita	0	100	normální, bez obtíží
s příznaky choroby, ale téměř plně ambulantně	1	90	schopen normální činnosti, mírné známky nebo příznaky choroby
		80	normální činnost s námahou
tráví na lůžku méně než 50 % denní doby	2	70	postará se o sebe, neschopen normální činnosti ani aktivní práce
		60	potřebuje občasnou pomoc, věci osobní potřeby si obstará sám
tráví na lůžku více než 50 % denní doby	3	50	potřebuje občasnou pomoc a častou léčebnou péči
		40	nemohoucí, potřebuje sociální pomoc a péči
neschopen opustit lůžko	4	30	těžce nemohoucí, nutná hospitalizace, ale není nebezpečné úmrtí
		20	hospitalizace nezbytná, těžký stav, aktivní podpůrná léčba
		10	umírající
mrtev	5	0	mrtev

Příloha 2: Dotazník „Záznam obtíží pacienta v průběhu antiemetické léčby“

Záznam obtíží pacienta v průběhu antiemetické léčby

Pacient:

R.č.:

Dg.:

Počet dřív.cyků CHT:

Nynější CHT:

Datum zahájení:

Antiemetika:

Datum Den v týdnu	Dřívější CHT	Předch. týden	1	2	3	4	5	6	7
Zvracení	počet								
Návaly na zvracení	počet								
Nevolnost	0-3 bodů								
Únava/slabost	0-3 bodů								
Nechutenství	0-3 bodů								
Příjem stravy	0-100 %								
Užití léků proti zvracení									

Zvracení (návaly):

každou epizodu označit čárkou (1 epizoda = platí pro 1 minutu)

Škála 0-3 bodů:

0 bodů = žádné potíže, 1 bod = lehké potíže, 2 body = střední potíže, 3 body = těžké potíže

Příjem stravy:

ve srovnání s dřívějším obvyklým celodenním příjmem stravy

Užití léků proti zvracení:

ano/ne

Příloha 3: Návod pro správné vyplnění dotazníku

Vážená paní, vážený pane,

po předchozí domluvě Vás žádám o vyplnění dotazníku „Záznam obtíží pacienta v průběhu antiemetické léčby“, který je součástí diplomové práce zabývající se vlivem nevolnosti a zvracení po chemoterapii na příjem stravy onkologických pacientů. Veškeré Vámi uvedené informace slouží pouze pro účely tohoto šetření a budou zpracovány anonymně.

Vyplněný dotazník prosím odevzdejte ošetřujícímu personálu při další návštěvě lymfomové ambulance FN Brno.

Děkuji Vám za podíl na tomto důležitém výzkumu.

Bc. Monika Šotková
koordinátorka projektu, LF MU Brno

Příkládám návod pro správné vyplnění dotazníku.

Návod pro správné vyplnění dotazníku „Záznam obtíží pacienta v průběhu antiemetické léčby“

Za **každý den** je třeba zaznamenat:

- ✓ **Zvracení - počet**
každé zvracení zaznačte čárkou
(jednou epizodou je případně i opakované těsně po sobě následující zvracení v rozmezí 1 minuty)
- ✓ **Návaly na zvracení - počet**
každý nával na zvracení zaznačte čárkou
(jednou epizodou je případně i opakovaný těsně po sobě následující nával na zvracení v rozmezí 1 minuty)
- ✓ **Nevolnost - 0-3 bodů**
0 bodů znamená žádné potíže, 1 bod = mírné potíže, 2 body = střední potíže, 3 body = velké potíže, výrazně narušující běžný život
- ✓ **Únava/slabost - 0-3 bodů**
0 bodů znamená žádné potíže, 1 bod = mírná slabost/únavnost, 2 body = středně těžká slabost, 3 body = výrazná/velká slabost
- ✓ **Nechutenství - 0-3 bodů**
0 bodů znamená žádné potíže, 1 bod = mírně snížená chuť k jídlu, 2 body = středně snížená chuť k jídlu, 3 body = výrazné nechutenství až odpor k jídlu
- ✓ **Příjem stravy - 0-100 %**
0 % znamená nulový příjem stravy, 100 % znamená plný příjem stravy
za plný příjem stravy 100 % považujte Váš obvyklý celodenní příjem stravy
- ✓ **Užití léků proti zvracení – ano/ne**
zaznačte ano/ne