GRADA®

Michal Frelich, Vojtěch Vodička a kolektiv

Pooperační nevolnost a zvracení



GRADA®

Michal Frelich, Vojtěch Vodička a kolektiv

Pooperační nevolnost a zvracení

Grada Publishing

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy
Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude ***trestně stíháno****. Automatizovaná analýza textů nebo dat ve smyslu čl. 4 směrnice 2019/790/EU a použití této knihy k trénování AI jsou bez souhlasu nositele práv zakázány.*

MUDr. Michal Frelich, Ph.D., MBA; MUDr. Vojtěch Vodička, MBA, a kolektiv

POOPERAČNÍ NEVOLNOST A ZVRACENÍ

Hlavní autoři a pořadatelé:
MUDr. Michal Frelich, Ph.D., MBA; MUDr. Vojtěch Vodička, MBA

Spoluautoři:
MUDr. Filip Burša, Ph.D., EDEC; MUDr. Jan Divák, Ph.D., MBA;
MUDr. Ondřej Jor, Ph.D., MBA; MUDr. Peter Sklienka, Ph.D.;
Mgr. Kristýna Křenková; Bc. Zuzana Mučková; Mgr. et Mgr. Natálie Varga

Recenzenti:
prof. MUDr. Tomáš Vymazal, Ph.D., MHA; doc. MUDr. Tomáš Gabrhelík, Ph.D.

Vydání odborné knihy schválila Vědecká redakce nakladatelství Grada Publishing, a.s.

© Grada Publishing, a.s., 2025
Cover Photo © shutterstock.com, 2025
Cover Design © Grada Publishing, a.s., 2025

Vydala Grada Publishing, a.s.
U Průhonu 22, Praha 7
jako svou 10336. publikaci
Odpovědná redaktorka Mgr. et Mgr. Olga Kopalová
Sazba a zlom Bc. Jaroslav Kolman
Počet stran 172
1. vydání, Praha 2025
Vytiskla TISKÁRNA V RÁJI, s.r.o., Pardubice

Za podporu vydání knihy děkujeme firmám AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH – organizační složka – a Electric Medical Service s.r.o.

Názvy produktů, firem apod. použité v knize mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.

Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autorů. Z jejich praktického uplatnění však pro autory ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.

ISBN 978-80-271-8333-3 (ePub)
ISBN 978-80-271-8332-6 (pdf)
ISBN 978-80-271-5068-7 (print)

Autorský kolektiv

Hlavní autoři a pořadatelé:

MUDr. Michal Frelich, Ph.D., MBA
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Ostrava
Lékařská fakulta Ostravské univerzity
Zdravotnická záchranná služba Moravskoslezského kraje

MUDr. Vojtěch Vodička, MBA
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Ostrava

Spoluautoři:

MUDr. Filip Burša, Ph.D., EDEC
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Ostrava
Lékařská fakulta Ostravské univerzity
Zdravotnická záchranná služba Moravskoslezského kraje

MUDr. Jan Divák, Ph.D., MBA
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Ostrava
Lékařská fakulta Ostravské univerzity

MUDr. Ondřej Jor, Ph.D., MBA
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Ostrava
Lékařská fakulta Ostravské univerzity

MUDr. Peter Sklienka, Ph.D.
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Ostrava
Lékařská fakulta Ostravské univerzity

Mgr. Kristýna Křenková
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Ostrava

Bc. Zuzana Mučková
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Ostrava

Mgr. et Mgr. Natálie Varga
Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny Fakultní nemocnice Ostrava

E·M·S
ELECTRIC MEDICAL SERVICE S.R.O.

GE HealthCare

Partner lékařů od roku 1993

Autorizovaný distributor ultrazvukových systémů a denzitometrů
GE HealthCare v České republice



Voluson

Logiq

Vivid

Versana

Venue

Vscan

E·M·S
ELECTRIC MEDICAL SERVICE S.R.O.

Autorizovaný distributor
GE HealthCare

Electric Medical Service, s.r.o., tel.: +420 543 524 381, info@emsbrno.com, Kancelář Brno: Vídeňská 546/55, 639 00 Brno, Kancelář Praha: Žirovnická 3124/1, 106 00 Praha 10.

www.ultrazvuky.cz

Obsah

Předmluva **12**

Úvod **13**

1 Nevolnost a zvracení **15**

1.1 Definice základních pojmů a význam nevolnosti a zvracení 15
1.2 Patofyziologie vzniku zvracení 16
1.2.1 Centrum pro zvracení 17
1.2.2 Aferentace z gastrointestinálního traktu 17
1.2.3 Chemorecepční spouštěcí zóna 18
1.2.4 Klíčové receptory a jejich lokalizace v CNS 19
1.3 Akt zvracení 20
1.4 Role vestibulárního aparátu v procesu vzniku nevolnosti a zvracení 21
1.5 Vznik nevolnosti a zvracení na úrovni vyšších etáží CNS 22
1.6 Chemoterapií indukovaná nevolnost a zvracení (CINV) 22
1.7 Radioterapií indukovaná nevolnost a zvracení (RINV) 24
1.8 Důsledky závažného zvracení 25

2 Pooperační nevolnost a zvracení – úvod do problematiky **28**

2.1 Definice základních pojmů 28
2.2 Incidence PONV 29
2.3 Důsledky PONV 29
2.4 Patofyziologie PONV 30
2.4.1 Receptory zapojené v patogenezi PONV 31
2.4.2 Nitrobuněčný přenos signálu 33
2.5 Výzkum nevolnosti a zvracení na modelech zvířat 33
2.6 Studium nevolnosti u lidí 34
2.7 Opioidy indukovaná nevolnost a zvracení (OINV) 34

3 Rizikové faktory vzniku PONV, farmakogenetika a genomika v managementu PONV 37

3.1 Individuální rizikové faktory 38
3.2 Chirurgické rizikové faktory 39
3.3 Anesteziologické rizikové faktory 40
3.4 Rizikové faktory jako celek 41
3.5 Farmakogenetika a personalizovaná medicína v problematice PONV 42
3.5.1 Definice základních pojmů a úvod do farmakogenetiky ... 43
3.5.2 Farmakogenetika antagonistů 5-hydroxytryptaminového receptoru 44
3.5.3 Cytochromy 45
3.5.4 Opioidní receptor μ 46
3.5.5 Muskarinový receptor 47
3.5.6 NK_1 receptor 47
3.5.7 Dopaminové receptory 47
3.5.8 Katechol-O-metyltransferáza (COMT) 47
3.5.9 P-glykoprotein 48
3.6 Význam farmakogenetiky v současné klinické praxi 48

4 Riziková stratifikace pacientů 52

4.1 Riziko vzniku PONV podle Koivuranty 52
4.2 Riziko vzniku PONV podle van den Bosche 53
4.3 Riziko vzniku PONV podle Apfela 53
4.4 Implementace skórovacích systémů do klinické praxe 55
4.4.1 Efektivita PONV protokolu 57
4.4.2 Finanční náklady protokolu antiemetické profylaxe 58
4.4.3 Nežádoucí účinky 58

5 Farmakologie nejčastěji používaných antiemetik 61

5.1 Blokátory $5\text{-}HT_3$ receptorů 1. generace 61
5.1.1 Ondansetron 61
5.1.2 Granisetron 63
5.1.3 Dolasetron 64
5.1.4 Tropisetron 64
5.2 Blokátory $5\text{-}HT_3$ receptorů 2. generace 65
5.2.1 Palonosetron 65
5.2.2 Ramosetron 66

5.3 Dexametazon a další kortikoidy 67
5.4 Blokátory dopaminových receptorů 70
5.4.1 Droperidol 70
5.4.2 Haloperidol 71
5.4.3 Metoklopramid 71
5.4.4 Tietylperazin 72
5.4.5 Amisulprid 72
5.5 Antagonisté NK_1 receptoru 73
5.5.1 Aprepitant 74
5.5.2 Fosaprepitant 75
5.5.3 Netupitant 75
5.5.4 Casopitant, rolapitant a vestipitant 75
5.6 Blokátory H_1 receptorů 77
5.6.1 Dimenhydrinát 77
5.6.2 Prometazin 78
5.7 Propofol 78
5.8 Benzodiazepiny 80
5.8.1 Midazolam 81
5.8.2 Lorazepam 81

6 Podání kombinace antiemetik a multimodální přístup k prevenci pooperační nevolnosti a zvracení 86

6.1 Kombinace dvou antiemetik v prevenci PONV 87
6.1.1 Kombinace dexametazonu se setronem 1. nebo 2. generace 88
6.1.2 Kombinace setronu 1. generace s aprepitantem 89
6.1.3 Kombinace setronu 2. generace s aprepitantem 90
6.1.4 Kombinace setronu s droperidolem 90
6.1.5 Kombinace droperidolu/haloperidolu s dexametazonem ... 91
6.1.6 Další možnosti kombinované antiemetické profylaxe 92
6.2 Porovnání účinnosti různých antiemetických kombinací 93
6.3 Nežádoucí vedlejší účinky kombinované antiemetické terapie 93
6.4 Redukce baseline rizikových faktorů vzniku PONV 94

7 Nefarmakologická prevence PONV 103

7.1 Akupunktura/akupresura a jejich modifikace v prevenci PONV 104
7.2 Zázvor 108
7.3 Aromaterapie 109

8 Pooperační nevolnost a zvracení u dětí 113

8.1 Incidence PONV u dětí 113
8.2 Rizikové faktory PONV 113
8.2.1 Individuální rizikové faktory 114
8.2.2 Chirurgické rizikové faktory 115
8.2.3 Anesteziologické rizikové faktory 115
8.3 Riziková stratifikace pacientů 117
8.3.1 Riziko vzniku PONV dle Eberharta 117
8.3.2 Riziko vzniku PONV dle Bourdauda 118
8.3.3 Riziko vzniku PONV ve specifických situacích 119
8.4 Přítomnost pooperační nevolnosti u malých dětí 120
8.4.1 Keller Index of Nausea – KIN 120
8.4.2 Pediatric Nausea Assessment Tool – PeNAT 121
8.4.3 Baxter Animated Retching Faces – BARF 122
8.5 Praktický přístup k prevenci PONV u dětí 123
8.5.1 Redukce základních (baseline) rizikových faktorů 124
8.6 Přehled nejčastěji používaných antiemetik v prevenci a léčbě PONV u dětí 126
8.6.1 Blokátory 5-HT_3 receptorů 126
8.6.2 Dexametazon 128
8.6.3 Aprepitant 130
8.7 Kombinovaná antiemetická profylaxe 131
8.8 Management PONV u specifických operačních výkonů s vysokým rizikem PONV 131
8.8.1 Management PONV u dětí po tonzilektomii 131
8.8.2 Management PONV u dětí po korekci strabismu 132
8.9 Léčba PONV 133
8.10 Nefarmakologické metody v prevenci PONV u dětí 133
8.10.1 Akupunktura a její varianty v prevenci PONV u dětí 134
8.10.2 Další nefarmakologické postupy prevence PONV u dětí 134

9 Nevolnost a zvracení po propuštění z nemocnice 141

9.1 Úvod 141
9.2 Důsledky PDNV 142
9.3 Management PDNV 142
9.3.1 Předoperační identifikace pacientů se zvýšeným rizikem PDNV 142
9.3.2 Předoperační edukace pacienta 144

9.3.3 Management PONV/PDNV během hospitalizace 144
9.3.4 Léčba PONV na PACU 144
9.3.5 Prevence a léčba časné PDNV 144
9.3.6 Léčba pozdní PDNV 145
9.4 Pooperační bolest a PDNV 146
9.5 Přehled antiemetik k prevenci a léčbě PDNV 146
9.5.1 Palonosetron 147
9.5.2 Aprepitant 147

10 PONV a PDNV z pohledu pacienta a zdravotních sester 150

10.1 Zkušenosti a pohledy pacientů na problematiku PONV a PDNV 150
10.2 Role zdravotní sestry v managementu PONV/PDNV 153
10.2.1 Role zdravotní sestry v předoperační přípravě pacienta .. 155
10.2.2 Role anesteziologické sestry 156
10.2.3 Role sestry v pooperačním období 156

Přílohy 158

Seznam zkratek 161

Seznam obrázků 163

Seznam tabulek 164

Rejstřík 165

Souhrn 169

Summary 170

Předmluva

Velký „malý problém“

Na škále obav pacientů z následků operace a anestezie se na předním místě stále nachází pooperační nevolnost a zvracení (PONV), v některých šetřeních dokonce výše než obava z pooperační bolesti a dalších nepříjemností. Před téměř 35 lety označila Patricia Kapur z Kalifornské univerzity v Los Angeles v časopise Anesthesia & Analgesia pooperační nauzeu a emezi za velký „malý problém“ (v editorialu *The big „little problem*“). Od té doby byl publikován nespočet studií na téma PONV a vyšla řada doporučení různých odborných společností, přesto zůstává nauzea a zvracení v pooperačním období nadále vážnou komplikací. A to i navzdory skutečnosti, že dobře známe její příčiny a patofyziologii, jsou objasněna rizika jejího vzniku, opatření profylaktická i řešení terapeutická, léková i nefarmakologická.

Je proto navýsost dobře, že v našem písemnictví vychází monotematická monografie se stručným, leč výstižným názvem *Pooperační nevolnost a zvracení* a že v ní naleznete vše podstatné, co bylo o tomto nepříjemném a zhusta úporném symptomu vypozorováno, vybádáno a sepsáno, a to jak ve vztahu k dospělým, tak k dětským pacientům.

Jsem hrdý, že kniha vznikla na naší klinice. Tandem Michal Frelich a Vojtěch Vodička se spoluautory publikovali před třemi lety pěkný přehledový článek s téměř totožným názvem v časopise Klinická farmakologie a farmacie a na jeho základě vystavěl velmi podobně složený autorský tým více než stopadesátistránkový text ve stylu „všechno, co chcete vědět o…“.

Ku prospěchu vašich pacientů a k vlastnímu pocitu dobře vykonané práce vám monografii vřele doporučuji k přečtení a v ní uvedená, pro danou situaci přiměřená opatření k následování.

prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.
přednosta KARIM LF Ostravské univerzity a FN Ostrava

Úvod

Mezi nejčastější obtíže v časném pooperačním období patří pooperační nevolnost a zvracení (PONV), které kromě subjektivního diskomfortu ohrožují pacienta dehydratací, metabolickým rozvratem a řadou dalších komplikací. Navzdory těmto závažným skutečnostem jsou pooperační nevolnost a zvracení mnohdy považovány za komplikaci malého významu, a není jim proto věnována dostatečná pozornost. Cílem této knihy je přesvědčit čtenáře o opaku.

Předkládaná publikace podává ucelený pohled na patofyziologii, rizikové faktory, prevenci a léčbu této pooperační komplikace. Založena je na výsledcích recentních klinických studií a mezinárodních doporučeních. Důraz je kladen na identifikaci rizikových pacientů a rovněž na odpovídající antiemetickou profylaxi. Diskutována je též problematika nevolnosti a zvracení po propuštění z nemocnice (PDNV), jejichž léčba je svízelná kvůli nedostupnosti vysoce účinné parenterální antiemetické a rehydratační terapie.

Ačkoli je kniha určena především anesteziologům, pevně doufáme, že se stane pomocníkem lékařů a sester všech oborů, kteří každodenně pečují o pacienty podstupující operační výkony v celkové anestezii. Náš cíl je totiž společný a je jím kvalitní perioperační péče a minimum komplikací a v neposlední řadě také spokojený pacient.

Michal Frelich a Vojtěch Vodička

MEDICAL TRIBUNE.cz

jediné noviny o lékařské vědě, klinické medicíně a zdravotnictví

široké portfolio témat z oblastí vědy a klinické medicíny, ale také aktuální problematiky organizace, řízení a financování zdravotnictví v ČR i v zahraničí

čtenářská obec zahrnuje 46 000 lékařů, lékárníků a dalších pracovníků ve zdravotnictví



ODBORNÉ ČASOPISY A KNIHY

speciální projekty a reprinty
české výběry z časopisů „Current Opinion in…"
Kapitoly online
Postgraduální nefrologie
odborné časopisy a knihy
výroční zprávy
aktuální informace na internetu i v tištěné podobě

MINUTY MT

aktuální videozpravodajství z českého zdravotnictví na webu i v aplikaci ve vašem mobilu

rozhovory se specialisty
názory předních českých odborníků
reportáže

moderní webový portál s rozsáhlým archivem článků

MEDICAL TRIBUNE.sk

Medicína po promoci

nejvyšší tištěný náklad ze všech odborných medicínských časopisů

distribuován všem členům Společnosti všeobecného lékařství ČLS JEP

originální práce českých autorů

v každém čísle je vědomostní test odměňovaný dvěma kredity České lékařské komory



REMEDIA

aktuální informace z oblasti medicíny a farmacie

články předních českých odborníků

originální grafická podoba

specializované přílohy
Zaostřeno na…



Více informací najdete na **WWW.TRIBUNE.CZ**

MEDICAL TRIBUNE CZ, s. r. o., Radlická 37/901 / 150 00 Praha 5, tel. +420 733 625 908, e-mail: obchod@tribune.cz

1 Nevolnost a zvracení

1.1 Definice základních pojmů a význam nevolnosti a zvracení

Nevolnost (nauzea) a zvracení patří mezi nejčastější symptomy, se kterými se lze v klinické praxi setkat. Jsou součástí klinického obrazu řady onemocnění a patologických stavů. Zároveň však představují důmyslný obranný mechanismus, který člověka chrání před ingescí škodlivých látek.

Zvracení je definováno jako vypuzení (expulze) žaludečního obsahu (event. i obsahu proximální části tenkého střeva) dutinou ústní ven z organismu. Jedná se o ochranný reflex, jehož hlavním účelem je eliminace toxinu nebo jiné potenciálně škodlivé látky z gastrointestinálního traktu (GIT). V optimálním případě dojde díky zvracení k úplnému odstranění toxinu z GIT před jeho absorpcí do krevního oběhu nebo je alespoň toto množství podstatně sníženo. Současně je tím zajištěno, že člověk není schopen dalšího perorálního příjmu. Rozpoznání potenciálně škodlivé látky se děje celou řadou mechanismů, z nichž nejdůležitější je pravděpodobně aktivace 5-hydroxytryptaminových receptorů typu 3 (5-HT_3), které jsou přítomny na intraluminálním povrchu zažívacího traktu.

Variantou zvracení je tzv. retching, který je do češtiny překládán jako **dávení**. Mechanismus retchingu je identický se zvracením, ale nedochází při něm k evakuaci žaludečního obsahu. Epizoda retchingu se vyskytuje prakticky vždy před vlastním zvracením nebo se jedná o samostatnou jednotku, kdy po operačních výkonech je dávení pouze důsledkem předoperačního lačnění pacienta, u kterého prázdný žaludek znemožňuje expulzi žaludečního obsahu, a nedochází tedy ke zvracení v pravém slova smyslu.

Nevolnost je zcela subjektivní prožitek tělesného diskomfortu člověka, obvykle definovaný jako pocit nutkání na zvracení, ačkoliv řada pacientů jej může popisovat odlišně. Jiná definice popisuje nauzeu jako nepříjemný prožitek gastrointestinálního diskomfortu, který doprovází nebo předchází zvracení. Primárně se jedná o ochrannou reakci před hrozícím poškozením organismu z oblasti GIT, ale vyskytuje se i u celé řady dalších patologických stavů: hypoxie, hypotenze atd. Hlavní příčiny vzniku nevolnosti a zvracení jsou uvedeny v tabulce 1.1.

Tab. 1.1 Základní příčiny nauzey a zvracení (upraveno dle Kovacs, 2020)

infekce	virové, bakteriální, mykotické, parazitární
onemocnění GIT	náhlé příhody břišní, gastritida, hepatitida, pankreatitida, krvácení do GIT
onemocnění CNS	nitrolební hypertenze (tumory, krvácení, absces), edém mozku
oběhové změny	hypotenze, hypertenze
vestibulární systém	neuritida vestibulokochleárního nervu, labyrintitida, kinetóza
bolest, nervozita, psychogenní zvracení	
metabolické příčiny	diabetická ketoacidóza, onemocnění štítné žlázy, nadledvin, uremie při selhání ledvin
expozice emetogenním substancím	toxiny, opioidy, řada léčiv chemoterapie – CINV anestezie – PONV radioterapie – RINV

Nauzea je obvykle prodromálním příznakem ke zvracení, i když nemusí být vyjádřena u všech pacientů. Na druhou stranu jsou situace, kdy zvracení přichází bez předchozího pocitu nevolnosti, například typicky při rozvíjející se nitrolební hypertenzi (tumor, krvácení atd.).

Nevolnost a zvracení jsou pro člověka důležité i jako edukační prvky, které významně modifikují jeho chování v budoucnosti – např. po požití látky, která vedla ke zvracení, se jí člověk instinktivně vyhýbá apod. U mladších jedinců je intenzita nevolnosti a zvracení zpravidla vyšší ve srovnání se staršími lidmi, což z pohledu evoluce podporuje výše zmíněnou ochranu mladších a zpravidla méně zkušených jedinců před požitím nevhodné či škodlivé stravy nebo látky.

Není bez zajímavosti, že nevolnost a zvracení se typicky vyskytují zejména v prvním trimestru gravidity, kdy je vyvíjející se plod nejvíce vulnerabilní z pohledu účinků mutagenně či toxicky působících látek z vnějšího prostředí. Tímto způsobem je sníženo riziko pozření látek, které by mohly plod poškodit.

1.2 Patofyziologie vzniku zvracení

Na vzniku a realizaci zvracení se podílí celá řada struktur napříč všemi úrovněmi centrální nervové soustavy (CNS) – od prodloužené míchy po mozkovou kůru. Emetogenní signály vznikají v samotné CNS (vzestup intrakraniálního tlaku, vestibulární systém, psychogenní stimuly), tak i mimo CNS, zejména v GIT.

1.2.1 Centrum pro zvracení

Klíčová oblast pro vznik a realizaci vlastního aktu zvracení se nachází v prodloužené míše a je označována termínem centrum pro zvracení. Nejedná se o přesně anatomicky definovanou strukturu centrální nervové soustavy, ale spíše o funkční nebo signály generující oblast složenou z retikulární formace a nucleus tractus solitarii (NTS). NTS je viscerosenzitivní jádro uložené zevně od sulcus limitans a sahá přibližně od středu 4. komory mozkové až po křížení pyramidové dráhy (decussatio pyramidum).

NTS hraje klíčovou roli v příjmu, integraci a modulaci signálů vedoucích ke vzniku zvracení. Tato část centra dostává přímé nebo nepřímé signály z nitrohrudních a břišních orgánů prostřednictvím aferentních vláken nervus vagus, dále z V. a IX. hlavového nervu, míchy, area postrema a vyšších etáží CNS: mozečku, vestibulárního aparátu, hypotalamu a mozkové kůry. Z hlediska vzniku nevolnosti a zvracení je důležitou součástí také aferentace, která vede do NTS informace o chutích, které jsou zprostředkovány chorda tympani (větev n. facialis), která inervuje přední 2/3 jazyka, nervus glossopharyngeus ze zadní 1/3 jazyka a nervus vagus, který přináší informace z malé plochy epiglottis.

Eferentní nervová vlákna z NTS vedou do celé řady struktur, které jsou zodpovědné za komplexní reakci organismu při vlastním aktu zvracení. Konkrétně se jedná o somatomotorické jádro postranního smíšeného systému – nucleus ambiguus a visceromotorické jádro nucleus posterior nervi vagi. Další vlákna vedou do ventrální respirační skupiny a nucleus parabrachialis, jehož prostřednictvím signál pokračuje do limbického systému a korových center. Aktivace výše zmíněných struktur se podílí na vzniku vlastního zvracení a doprovodných reakcí ostatních orgánových systémů, které budou podrobněji popsány dále v textu.

1.2.2 Aferentace z gastrointestinálního traktu

Informace o funkčním stavu GIT jsou zaznamenány sítí mechano-, chemo- a osmoreceptorů, které reagují jednak na pohyb a složení tráveniny, jednak na distenzi či kontrakci jednotlivých částí trávicí trubice. Sliznice GIT rovněž reaguje na přítomnost virových a bakteriálních enterotoxinů a toxicky působících léčiv (chemoterapie – viz dále). Stimulace výše zmíněnými látkami s emetogenním účinkem vede v enterochromafinních (Kultschitského) a žírných buňkách k intracelulární mobilizaci Ca^{2+} s následným uvolněním klíčových neurotransmiterů: serotoninu, substance P, dopaminu, prostaglandinů a histaminu. V dalším kroku dochází ke vzniku signálu buď z periferie prostřednictvím aktivace neuronů v enterálním nervovém systému (ENS), nebo přímo na úrovni CNS – centrální stimulace. Centrální stimulace je zprostředkována

zejména aferentními vlákny X. hlavového nervu, které vedou do výše zmíněného NTS, dále do area postrema a nucleus posterior nervi vagi.

V patofyziologii vzniku chemoterapií indukované nauzey a zvracení (CINV – chemotherapy induced nausea and vomiting) je klíčové výše uvedené uvolnění serotoninu z enterochromafinních buněk v návaznosti na podání chemoterapie – například cisplatiny, metotrexátu atd. Kultschitského buňky patří mezi populace neuro- a enteroendokrinních buněk, které jsou difuzně rozprostřeny ve sliznici trávicího traktu, zejména v duodenu. Jejich hlavním úkolem je produkce serotoninu (dále chromograninu A a B), který má celou řadu funkcí, včetně vyvolání nevolnosti a zvracení při styku sliznice GIT s toxickými látkami.

1.2.3 Chemorecepční spouštěcí zóna

Chemorecepční spouštěcí zóna (CTZ – chemoreceptor trigger zone) je další kritickou strukturou v patogenezi vzniku nevolnosti a zvracení. Poprvé byla popsána Borisonem a Wangem v roce 1949. Je lokalizována v area postrema (AP) na spodině 4. komory mozkové v prodloužené míše. Area postrema je párová struktura, která patří mezi tzv. cirkumventrikulární orgány. Jedná se o anatomicky specifické struktury CNS, které nejsou v důsledku bohaté vaskularizace fenestrovanými kapilárami zcela oddělené hematoencefalickou bariérou (HEB) od periferní cirkulace. V určité míře tak mohou z krve pronikat do CNS látky bez ohledu na jejich velikost, náboj či liposolubilitu. Dalším specifikem je absence těsných mezibuněčných spojení typu tight-junctions v endotelu těchto cév. Buněčné složení AP je rovněž odlišné a obsahuje zploštělé ependymální buňky, malé neurony a pouze řídkou síť podpůrné neuroglie. V cirkumventrikulárních orgánech dále nalezneme specifickou buněčnou populaci – tanycyty. Jsou to modifikované ependymální buňky intercelulárně spojené pomocí tight-junctions a vybavené chemoreceptory, které umožňují komunikaci mezi krví a CNS.

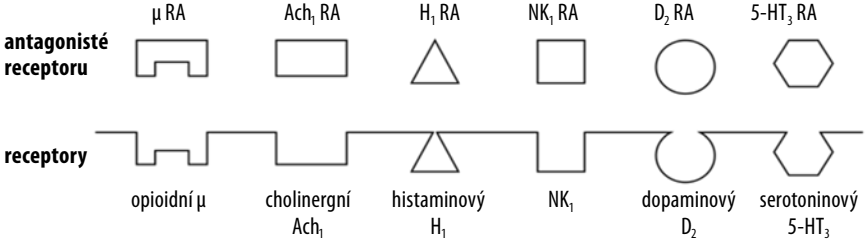
CTZ je složena z neuronů s bohatou receptorovou výbavou (viz dále), které mohou v důsledku výše zmíněných strukturálních specifik cirkumventrikulárních orgánů reagovat na substance obsažené v krvi. Aktivace těchto neuronů (resp. jejich receptorů) emetogenními stimuly vede ke vzniku nervového signálu, který je dále veden a zpracován v NTS, odkud míří ke všem efektorovým systémům za vzniku nevolnosti a zvracení.

Pro úplnost je třeba říci, že ke vzniku nevolnosti a zvracení dochází i bez působení látek s emetogenním účinkem. Subarachnoidální krvácení vyvolá nevolnost a zvracení cestou komprese neuronů v area postrema s přerušením krevního zásobení. Dysregulací tonu mozkových tepen je vysvětlován vznik

nevolnosti a zvracení během ataky migrény. Funkční a posléze strukturální poškození neuronů v area postrema je rovněž zodpovědné za vznik zvracení v důsledku progrese nitrolební hypertenze.

1.2.4 Klíčové receptory a jejich lokalizace v CNS

V centrální nervové soustavě je do vzniku nevolnosti a zvracení zapojena celá řada receptorových systémů a jejich příslušných ligandů. Mezi nejdůležitější patří serotoninové receptory 5-HT_3 a 5-HT_4, neurokinin-1 (NK_1) receptor, dopaminové receptory D_2 a D_3, histaminové receptory H_1, μ-opioidní receptory a muskarinové receptory M_3 a M_5 (obr. 1.1). V klinické praxi je znalost výše uvedených receptorů klíčová, neboť podání antagonisty jednoho nebo více receptorů tvoří základ farmakologické prevence a léčby nevolnosti a zvracení.



Obr. 1.1 Přehled hlavních receptorů a jejich antagonistů zapojených v patogenezi nevolnosti a zvracení

Výše uvedené receptory nejsou na neuronech klíčových oblastí CNS distribuovány homogenně. V CTZ jsou exprimovány zejména receptory μ, NK_1, D_2 a 5-HT_3, zatímco v centru pro zvracení jsou zastoupeny především receptory NK_1 a 5-HT_3. Mezi hlavní receptory ve vestibulárním aparátu, které spouští nevolnost a zvracení při pohybu (např. kinetóza), patří receptory H_1, M_3 a M_5.

Základní i aplikovaný výzkum v oblasti signální transdukce stále pokračuje a postupně byla objevena celá řada dalších receptorů a jejich ligandů, které jsou do vzniku nevolnosti a zvracení zapojeny. Jedná se například o TRPV-1 (Transient Receptor Potential cation channel subfamily V member 1) receptor, prostaglandinové receptory DP, FP a EP, tromboxanový receptor TP a další. Zmíněné objevy potvrzují velmi komplexní patogenezi vzniku nevolnosti a zvracení, které mohou být vyvolány působením celé řady podnětů jak na periferní (GIT), tak centrální (CNS) úrovni. Klinický dopad složité patogeneze se zapojením celé řady nervových okruhů a receptorových systémů je značný,

neboť doposud neexistuje (a pravděpodobně nikdy nebude) univerzální antiemetikum, které by zabránilo vzniku nevolnosti a zvracení u všech pacientů.

1.3 Akt zvracení

Samotné zvracení je vysoce koordinovaný proces, do kterého je v přesném pořadí zapojena řada orgánů (obr. 1.2). Nejprve dochází k nadměrné salivaci zvýšením činnosti slinných žláz, a to z důvodu ochrany zubní skloviny před působením kyselé žaludeční šťávy. Následuje hluboký nádech s uzávěrem glottis jako prevence aspirace do plic. Po zástavě fyziologické motility žaludku dochází ke vzniku antiperistaltických pohybů trávicí trubice, a to zejména v oblasti pyloru a duodena. Tímto mechanismem je obsah žaludku přesouván orálně. Současně dochází k poklesu klidového tonu dolního jícnového svěrače. Motoneurony zodpovědné za inervaci hladké svaloviny dolního jícnové svěrače jsou lokalizovány v nucleus posterior nervi vagi. Toto jádro, prostřednictvím aferentace z NTS, se podílí na centrální koordinaci polykání



Obr. 1.2 Akt zvracení

a ochranných reflexů dýchacích cest. Tímto mechanismem je zajištěno přesné načasování relaxace dolního jícnového svěrače s uzávěrem epiglottis a hrtanu jako celku při začátku zvracení.

Samotný tlakový gradient potřebný pro expulzi žaludečního obsahu je generován koordinovanou činností dýchacích svalů. Dochází ke společné kontrakci bránice, břišních a zevních interkostálních svalů, zatímco vnitřní mezižeberní svaly jsou relaxované. Nárůst nitrobřišního tlaku je doprovázen náhlým poklesem tlaku nitrohrudního, čehož je dosaženo prudkým nádechem proti uzavřené glottis. Následuje různě dlouhý interval retchingu a poté samotné zvracení.

Během zvracení hrají významnou roli i změny kardiovaskulárního systému, které jsou zprostředkovány jak zvýšenou aktivitou chemoreceptorů a baroreceptorů, tak i změnou jejich citlivosti. Během zvracení dochází ke zvýšení krevního tlaku, přechodná bradykardie je následována zvýšením tonu sympatického nervového systému a tachykardií.

1.4 Role vestibulárního aparátu v procesu vzniku nevolnosti a zvracení

Aktivace neuronů, které jsou součástí vestibulárního systému, je klíčová pro vznik nevolnosti a zvracení, které doprovází tzv. kinetózy (nemoci z pohybu). Jako příčina vzniku kinetózy se uvádí nesoulad mezi vnímáním pohybu vestibulárním aparátem a vizuálními a dalšími vjemy. Nervové vzruchy z vestibulárního systému jsou vedeny zejména do NTS a retikulární formace prodloužené míchy. Neurofyziologické studie prokázaly existenci neuronů v NTS, které jsou zodpovědné za konvergentní aferentaci z vestibulárních jader a gastrointestinálního traktu. Tato signalizace může být zodpovědná za výše zmíněnou abnormální integraci vjemů vestibulárního aparátu a dalších senzorických systémů se vznikem nevolnosti a zvracení.

Z vestibulárního aparátu směřují nervová vlákna rovněž do vyšších etáží CNS, a to prostřednictvím parabrachiálního komplexu. Parabrachiální komplex či jádra leží v dorsolaterální části Varolova mostu. Komplex se skládá ze 3 hlavních jader: mediálního, laterálního a subparabrachiálního (Köllikerovo–Fuseho jádro). Z výše uvedených jader jsou nervové vzruchy vedeny do hypotalamu, limbického systému a mozkové kůry.

Nevolnost a zvracení jsou součástí klinického obrazu i řady dalších onemocnění, které jsou spojeny s vestibulárním aparátem: vertigo, vestibulární neuronitida, Menièrova choroba, benigní paroxyzmální polohové vertigo atd.

1.5 Vznik nevolnosti a zvracení na úrovni vyšších etáží CNS

Neurony NTS obousměrně komunikují prostřednictvím nervových drah s neurony lokalizovanými v hypotalamu. Hypotalamus je místem integrace a regulace celé řady životně důležitých funkcí, od řízení autonomního nervového systému po termoregulaci. Ačkoliv se zdá, že hypotalamus není klíčovou strukturou pro vznik nevolnosti a zvracení, přesto některá jeho jádra (zejména v blízkosti 3. komory mozkové) mohou být aktivována cirkulujícími neuropeptidy/neurohormony, např. GLP-1 (glucagon like peptide-1), a na vzniku nevolnosti a zvracení se tak aktivně podílet.

1.6 Chemoterapií indukovaná nevolnost a zvracení (CINV)

CINV je typickou komplikací protinádorové léčby a vyskytuje se až u 80 % pacientů, kterým je podávána chemoterapie. Plně rozvinutá CINV je spojena s celou řadou nežádoucích účinků: dehydratace a metabolický rozvrat, snížená kvalita života, předčasné ukončení kurabilní terapie, snížená úspěšnost terapie a zvýšení celkových nákladů na léčbu pacienta.

Emetogenita protinádorových léčiv je různá a je hodnocena podle pravděpodobnosti výskytu zvracení, které vyvolá samostatné podání konkrétního léku pacientovi bez antiemetické profylaxe. Vysoce emetogenní léky vyvolají zvracení u více než 90 % pacientů a patří mezi ně např. cisplatina, doxorubicin, vysoce dávkovaný cyklofosfamid atd. Mezi léky se středním emetogenním rizikem (zvracení u 30–90 % pacientů) řadíme např. busulfan, metotrexát, karboplatinu atd. Pro klinickou praxi je důležité, že obě skupiny léčiv jsou považovány za emetogenní léčbu, a při jejich podání je plně indikována antiemetická profylaxe.

V případě podání kombinované protinádorové léčby se obecně riziko CINV u pacienta zvyšuje, rozhodující je lék s největším emetogenním potenciálem. Vyšší incidence CINV je rovněž pozorována při bolusovém podání léčiv, zatímco pomalá kontinuální aplikace chemoterapie riziko CINV snižuje.

Vedle typu podané onkologické léčby je pro vznik CINV důležitá přítomnost individuálních rizikových faktorů či predispozic. Vyšší incidence CINV je typická pro pacienty mladšího věku a ženského pohlaví. Anamnesticky je důležitý údaj o vzniku nevolnosti a zvracení po operačních výkonech, během

těhotenství nebo při jízdě v dopravních prostředcích. Protektivně naopak působí pravidelná konzumace alkoholu. Přehled individuálních rizikových faktorů vzniku CINV je uveden v tabulce 1.2.

Tab. 1.2 Individuální rizikové faktory vzniku CINV

ženské pohlaví
věk pod 50 let
nevolnost a zvracení v předchozích cyklech chemoterapie
kinetóza, zvracení v těhotenství
psychické problémy: úzkosti, deprese
abstinence, nízká konzumace alkoholu

Etiologie CINV je multifaktoriální a jsou v ní zapojeny prakticky všechny receptorové systémy a struktury CNS zmíněné v kapitole 1.2. Pro klinickou praxi je důležité rozdělení CINV na 5 typů:

- Akutní CINV – vzniká do 24 hodin od podání chemoterapie.
- Pozdní (delayed) CINV – vzniká v intervalu od 1. do 5. dne od podání chemoterapie.
- Anticipační CINV – vzniká ještě před samotným zahájením chemoterapie.
- Průlomová (breakthrough) CINV – vyskytuje se i přes profylaxi.
- Refrakterní CINV – vyskytuje se i přes podání rescue terapie.

Každé podání chemoterapie by mělo být doplněno o rozvahu se stanovením rizika vzniku CINV u konkrétního pacienta na základě posouzení emetogenity aplikovaných léků, přítomnosti individuálních rizikových faktorů a míře tolerance předchozích cyklů chemoterapie.

Výše uvedené rozdělení je důležité z hlediska taktiky prevence a léčby CINV s ohledem na etiologii obtíží a dále na farmakokinetické a farmakodynamické vlastnosti dostupných antiemetik. Příkladem může být podání setronu 1. generace (zejména ondansetronu), který je vysoce účinným antiemetikem podaným samostatně nebo v kombinaci s dalšími preparáty v prevenci a léčbě akutní CINV. Poločas eliminace ondansetronu činí 3,5 hodiny, a proto je zcela neúčinný v prevenci pozdní CINV, která je navíc zprostředkována spíše uvolněním substance P a navázáním na NK_1 receptory. Účinné prevence pozdní CINV je tedy daleko lépe dosaženo podáním aprepitantu nebo jiného blokátoru NK_1 receptoru. Anticipační CINV dobře reaguje na podání benzodiazepinů, např. alprazolamu.

V současné době je k dispozici celá řada doporučených postupů v prevenci a léčbě CINV. Jejich podrobný popis přesahuje rámec textu a odkazujeme čtenáře na stránky ESMO (European Society for Medical Oncology), MASCC (Multinational Association for Supportive Care in Cancer) a další.

1.7 Radioterapií indukovaná nevolnost a zvracení (RINV)

RINV je další klinická jednotka, která se vyskytuje až u třetiny (některé zdroje však uvádějí incidenci 40–80 %) pacientů, kteří podstupují radioterapii z indikace léčby onkologického onemocnění. Spektrum nežádoucích důsledků RINV je obdobné jako u CINV, jež bylo popsáno v kapitole 1.6. Z pohledu onkologa je nejzávažnější komplikací nezvládnuté RINV především opoždění či odmítnutí další léčby pacientem. RINV se nejčastěji vyskytuje u pacientů podstupujících celotělové ozáření (TBI – total body irradiation), ozáření poloviny těla (HBI – half body irradiation) a ozáření břicha.

K dalším rizikovým faktorům vzniku RINV řadíme:

- faktory spojené se samotnou radioterapií – jednotlivá a celková dávka aplikovaného záření, použitý frakcionační režim, velikost a místo ozařované plochy, technika radioterapie;
- individuální predispozice pacienta – věk, pohlaví, stadium nádorového onemocnění.

Míru individuálního rizika vzniku RINV lze stanovit podle tabulky 1.3.

Tab. 1.3 Individuální rizikové faktory vzniku RINV (upraveno dle Feyer et al., 2004)

Rizikový faktor		**Skóre**
věk pacienta	nad 55 let pod 55 let	0 1
pohlaví pacienta	muž žena	1 2
konzumace alkoholu	ano (nad 100 g/denně) ne	0 1
předchozí nevolnost a zvracení	ano ne	1 0
úzkost	ano ne	1 0
Rizikový profil: ≤ 4 – normální riziko; 5 až 6 – zvýšené riziko		

Z observačních studií provedených IGARR (Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy) byly vyvozeny ještě další nezávislé rizikové faktory vzniku RINV: ozáření horní části břicha, plocha ozáření nad 400 cm^2 a konkomitantní chemoradioterapie. Z IGARR rovněž vyplynuly poznatky o nežádoucí praxi onkologů, kteří rutinně nepředepisují pacientům podstupujících radioterapii antiemetika. V celé studii pouze 14 % pacientů byla aplikována antiemetická léčba, a to častěji již při rozvinuté nevolnosti a zvracení (9 %) než profylakticky (5 %).

V případě konkomitantní chemoradioterapie platí zásada, že prevence a léčba nevolnosti a zvracení se řídí platnými doporučeními pro CINV. Výjimkou je pouze situace, kdy riziko RINV je vyšší než CINV (raritně), a v tomto případě se postupuje dle zásad platných pro léčbu RINV.

Popis konkrétních postupů v prevenci a léčbě RINV je rovněž nad rámec této publikace, nicméně je preferována léčba blokátory 5-HT_3 receptorů před blokátory dopaminových receptorů, a to zejména pro daleko vyšší účinnost prvně jmenované skupiny antiemetik (80 % vs. 50 %). U vysoce rizikových pacientů je indikována kombinace antiemetik, např. s dexametazonem.

1.8 Důsledky závažného zvracení

Na nežádoucí účinky PONV lze nahlížet ze tří základních hledisek: nebezpečí pro pacienta, diskomfort pacienta a vzestup finančních nákladů. Zkušenosti pacientů s PONV a jejím prožíváním jsou podrobněji popsány v kapitole 10.

Kromě nepříjemných prožitků spojených s nevolností a zvracením je nejčastějším důsledkem protrahovaného zvracení závažná dehydratace s metabolickým rozvratem, a to zejména u dětí, u kterých se dehydratace rozvíjí rychleji ve srovnání s dospělou populací. V extrémních případech může dojít ke smrti pacienta, zejména v rozvojových zemích při epidemii cholery nebo rotavirové infekce při nedostupné parenterální rehydratační léčbě.

Vedle dehydratace a rozvratu vnitřního prostředí má vznik nevolnosti a zejména zvracení po operačním výkonu specifické důsledky. Zvracení může způsobit dehiscenci operační rány s následným krvácením. Dalším rizikem je aspirace kyselého žaludečního obsahu do plic s rozvojem aspirační pneumonitidy. Nevolnost a zvracení vedou k prodloužení doby do obnovy perorálního příjmu, užívání chronické medikace a vertikalizace pacienta. Celkové prodloužení hospitalizace vede ke zvýšení finančních prostředků na léčbu. V případě ambulantních operačních výkonů, a to zejména u dětí, je PONV jednou z nejčastějších příčin opětovné hospitalizace pacienta. Úporné zvracení může vést ke vzniku krvácejících defektů na sliznici dolní části jícnu, které

se klinicky manifestují jako hematemeza (Malloryho–Weissův syndrom). Extrémně vzácnou, nicméně závažnou komplikací úporného zvracení je ruptura jícnu (Boerhaaveův syndrom).

LITERATURA KE KAPITOLE 1

Babic T, Browning KN. The role of vagal neurocircuits in the regulation of nausea and vomiting. *European Journal of Pharmacology*. 2013; 722, p. 38–47. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.08.047.

Bashashati M, McCallum RW. Neurochemical mechanisms and pharmacologic strategies in managing nausea and vomiting related to cyclic vomiting syndrome and other gastrointestinal disorders. *European Journal of Pharmacology*. 2013; 722, p. 79–94. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.09.075.

Becker DE. Nausea, Vomiting, and Hiccups: A review of Mechanisms and treatment. *Anesthesia Progress*. 2010; 57(4), p. 150–157. doi: 10.2344/0003-3006-57.4.150.

Donaghey CT, Bowers C, Kiefer J. Evaluation of a nausea assessment tool in the pediatric oncology population. *Journal for Specialists in Pediatric Nursing*. 2022; 27(4). doi: 10.1111/jspn.12394.

Feyer PCh, Maranzano E, Molassiotis A, et al. Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): antiemetic guidelines. *Supportive Care in Cancer*. 2004; 13(2), p. 122–128. doi: 10.1007/s00520-004-0705-3.

Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al. Fourth consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 2020; 131(2), p. 411–448. doi: 10.1213/ane.0000000000004833.

Gan TJ, Habib AS. *Postoperative nausea and vomiting*. Cambridge University Press, 2016. doi: 10.1017/cbo9781316135853.

Haiderali A, Menditto L, Good M, Teitelbaum A, Wegner J. Impact on daily functioning and indirect/direct costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in a US population. *Supportive Care in Cancer*. 2010; 19(6), p. 843–851. doi: 10.1007/s00520-010-0915-9.

Heckroth M, Luckett RT, Moser C, Parajuli D, Abell TL. Nausea and vomiting in 2021. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2021; 55(4), p. 279–299. doi: 10.1097/mcg.0000000000001485.

Horn CC. Why is the neurobiology of nausea and vomiting so important? *Appetite*. 2007; 50(2–3), p. 430–434. doi: 10.1016/j.appet.2007.09.015.

Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, Williams JP. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *European Journal of Pharmacology*. 2013; 722, p. 55–66. doi: 10.1016/j.ejphar.2013.10.037.

Kovac AL. Postoperative nausea and vomiting in pediatric patients. *Pediatric Drugs*. 2020; 23(1), p. 11–37. doi: 10.1007/s40272-020-00424-0.

Vážení čtenáři, právě jste dočetli ukázku z knihy Pooperační nevolnost a zvracení**.**
Pokud se Vám ukázka líbila, na našem webu si můžete zakoupit celou knihu.