

СПРЕЧАВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ ПОСТОПЕРАТИВНОГ ПОВРАЋАЊА

Слободан М. Јанковић

Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу

PREVENTION AND TREATMENT OF POSTOPERATIVE VOMITING

Slobodan M. Janković

Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

Примљен/Received: 31.12.2014.

Прихваћен/Accepted: 8.2.2015.

САЖЕТАК

Постоперативна мучнина и повраћање се дефинишу као мучнина, напињање или повраћање у току првих 24 до 48 сати после операције. Учесталост постоперативне мучнине и повраћања је око 30% код свих оперисаних пацијената, и око 80% код пацијената под високим ризиком (непушачки статус, женски пол, повраћање после неке претходне операције и планирана постоперативна употреба опиоида за сузбијање бола). С обзиром да су постоперативна мучнина и повраћање веома непријатни и да могу довести до компликација, треба учинити све да се они спрече или ефикасно сузбију.

Постоперативно повраћање може да покрене више периоперативних фактора: опиоиди, инхалациони анестетици, анксиозност, нежељена дејства лекова, покретање пацијента. Више неуротрансмитерских система је укључено у физиологију мучнине и повраћања: холинергички, допаминергички, серотонергички, хистаминергички и неурокинински систем.

Мере које могу смањити учесталост постоперативног повраћања су: коришћење локалне или регионалне анестезије уместо опште и коришћење пропофола за увођење пацијента у анестезију (смањује се учесталост повраћања за 30%).

У превенцији постоперативног повраћања ондансетрон, дексаметазон и дроперидол су

подједнако ефикасни: смањују ризик од повраћања за 25%. Ефекат ових лекова је адитиван, пошто делују преко различитих врста рецептора. Код пацијената са посебно високим ризиком од постоперативног повраћања треба применити дугоделујуће антиеметике, као што су трансдермални скополамин или палоносетрон, као и комбинацију два антиеметика.

У случају да је пацијент примио антиеметик профилактички, уколико ипак дође до повраћања, треба применити антиеметик из друге групе у односу на ону коју је већ примио, тј. онај који делује преко друге врсте рецептора.

Кључне речи: постоперативно повраћање, 5-НТ₃ блокатори, дексаметазон

ABSTRACT

Postoperative nausea and vomiting emerge during the first 24-48 hours from surgery. Prevalence of postoperative nausea and vomiting is as high as 30% among all patients undergoing surgery, and almost 80% among the patients with high risk of postoperative vomiting (nonsmoker, female sex, previous postoperative vomiting and planned use of opioids for postoperative pain). Since postoperative nausea and vomiting create very unpleasant experience and could lead to serious complications, they should be either prevented or treated.

There are several perioperative factors which may initiate postoperative vomiting: opioids, in-

halation anesthetics, anxiety, adverse drug effects and transporting the patient. More than one neurotransmitter system is involved in regulation of nausea and vomiting: cholinergic, dopaminergic, serotonergic, histaminergic and neurokinin system.

Procedures which may decrease prevalence of postoperative vomiting are: use of local or regional anesthesia instead of general one and use of propofol for anesthesia induction (prevalence of vomiting drops for 30%).

Ondansetron, dexamethasone and droperidol are equally effective: when administered prophylactically, they decrease risk of postoperative vomiting for 25%. These drugs have additive effect, since their mechanisms of action are different. The patients with extreme risk of postoperative vomiting should receive long-acting antiemetic, like transdermal scopolamine or palonosetron, or combinations of two antiemetics.

If a patient who already received antiemetic prophylaxis still develops nausea and vomiting, he or she should be treated by new antiemetic having another mechanism of action.

Key Words: postoperative vomiting, 5-HT₃ blockers, dexamethasone

УВОД

Постоперативна мучнина и повраћање се дефинишу као мучнина, напињање или повраћање у току првих 24 до 48 сати после операције. Учесталост постоперативне мучнине и повраћања је око 30% код свих оперисаних пацијената, и око 80% код пацијената под високим ризиком (непушачки статус, женски пол, повраћање после неке претходне операције и планирана постоперативна употреба опиоида за сузбијање бола). С обзиром да су постоперативна мучнина и повраћање веома непријатни, треба учинити све да се они спрече или ефикасно сузбију. Постоперативно повраћање понекада има тешке последице: може довести до дехидратације, дехисценције оперативне ране, аспирације желудачног садржаја, руптуре езофагуса и других озбиљних компликација, а често продужава хоспитализацију или доводи до поновне хоспитализације хируршких пацијената, како у абдоминалној хирургији, тако и у осталим врстама хирургије^{1,2}.

Постоперативно повраћање може да изазове више периоперативних фактора: опиоиди, инхалациони анестетици (укључујући азот-оксидул), примена великих доза неости-

гмина на крају анестезије, дехидратисаност пацијента, анксиозност, нежељена дејства лекова и интензивно покретање пацијента^{3,4}. Више неуротрансмитера и паракриних фактора је укључено у механизам настанка мучнине и повраћања. Ентерохромафине ћелије гастроинтестиналног тракта ослобађају серотонин услед трауме или релативне исхемије слузокоже, који делује на хемиорецепторску тригер зону преко 5-HT₃ рецептора (ова регија на поду четврте мождане коморе нема хематоенцефалну баријеру, тако да је супстанце из крви могу активирати – нпр. опиоиди или инхалациони анестетици). Аферентна парасимпаричка влакна вагалног нерва такође активирају хемиорецепторску зону, која даље комуницира са нуклеус трактус солитариусом највише преко допаминских D₂ рецептора. Вестибуларни систем, који детектује промене у равнотежи, комуницира са нуклеус трактус солитариусом преко хистаминских (H₁) и ацетилхолинских мускаринских рецептора. Све супстанце које активирају наведене рецепторе могу довести до повраћања⁵.

ФАКТОРИ ПОВЕЗАНИ СА НАСТАНКОМ ПОСТОПЕРАТИВНОГ ПОВРАЋАЊА И ПРОЦЕНА РИЗИКА

До сада је у научној литератури описан велики број фактора ризика за настанак постоперативног повраћања⁵, али је за само неколико потврђено да сигурно и независно предвиђају ову непријатну компликацију постоперативног тока. Најзначајнији фактори ризика су: општа инхалациона анестезија, примена азот-оксидула, дуже трајање анестезије, операције жучне кесице и гинеколошке операције, примена опиоида после анестезије, женски пол, чињеница да особа није пушач, старост мања од 50 година, и повраћање приликом претходних операција или у оквиру кинетозе⁶. Комбиновањем неколико наведених фактора формиран су упитници којима је могуће проценити ризик од настанка постоперативног повраћања, на основу кога се затим одређује да ли је потребно применити антиеметике профилактички, и ако је потребно, који антиеметик треба изабрати.

За одрасле пацијенте највише је у употреби поједностављени упитник Апфела и сарадника^{7,6}, који узима у обзир четири фактора ризика: непушачки статус, женски пол, повраћање после неке претходне операције и планирана постоперативна употреба опиоида

за сузбијање бола. Ако пацијент има један или ниједан фактор од поменутих четири, његов ризик да повраћа после операције је низак, па профилактичка примена антиеметика није потребна. Ако постоје два фактора ризика, пацијент тада има умерен ризик од постоперативног повраћања, па би требало да прими један антиеметик профилактички. Код пацијената са 3 или 4 фактора, ризик од постоперативног повраћања је висок, и њих треба заштитити са чак два антиеметика различитих механизма дејства.

Код деце су фактори ризика нешто другачији, па је Апфел и за њих конструисао упитник од следећа четири фактора: трајање операције пола сата или дуже, старост 3 године или више, повраћање после неке претходне операције или постоперативно повраћање код најближих рођака, и операција страбизма. Уколико дете има један или ниједан фактор ризика, профилакса постоперативног повраћања није потребна. Ако постоје два или више фактора ризика, дете треба заштитити са комбинацијом два антиеметика из различитих фармакотерапијских група^{8,6}.

ИЗБОР АНТИЕМЕТИКА ЗА ПРОФИЛАКСУ ПОСТОПЕРАТИВНОГ ПОВРАЋАЊА

У профилакси постоперативног повраћања могу се користити антиеметици из следећих група: блокатори серотонинских рецептора, кортикостероиди, блокатори допаминских рецептора, блокатори неурокининских NK1 рецептора, блокатори мускаринских рецептора и блокатори хистаминских H₁ рецептора. Од блокатора серотонинских 5-HT₃ рецептора још увек је највише употребљаван ондансетрон, који је регистрован и у нашој земљи. Он се примењује интравенским путем на крају хируршке интервенције, у само једној дози од 4 милиграма. Осим ондансетрона, у Србији су регистрована још два блокатора 5-HT₃ рецептора за парентералну примену која могу да се користе за профилаксу постоперативног повраћања: гранисетрон и палонсетрон. Посебно је палонсетрон интересант, јер је ефикаснији и од ондансетрона и од гранисетрона. Палонсетрон има јако дуго време полуреминације (око 40 сати), па успешно спречава повраћање читава два дана, док друга два лека пружају знатно слабију заштиту другог постоперативног дана. Нажалост, Републички фонд за здравствено осигурање је ограничио употребу ових лекова само на повраћање после цитостатске терапије,

што отежава њихову примену у пракси за превенцију постоперативног повраћања⁹. Постоји и значајна разлика у цени: док 4 милиграма ондансетрона за интравенску примену кошта 1.585,40 динара а 1 милиграм гранисетрона 1.421,00 динара, доза палонсетрона од 0,25 милиграма кошта чак 5.055,10 динара (мада је за профилаксу постоперативног повраћања довољно дати само 0,075 милиграма интравенски)⁹. Недостатак ондансетрона и гранисетрона је њихова склоност да продужавају QT-интервал и тиме повећавају ризик за настанак коморских аритмија^{10,6}.

Од кортикостероида за профилаксу постоперативног повраћања се највише користи дексаметазон, у интравенској дози од 8 милиграма на почетку хируршке интервенције. Ефикасност дексаметазона је иста као и ефикасност 5-HT₃ блокатора, с тим што дексаметазон не делује проаритмогено и има још једно додатно корисно дејство: смањује потребу за аналгетикама у постоперативном току¹¹. Дексаметазон доводи до пролазне хипергликемије, а неке студије су указале да нешто повећава учесталост постоперативних инфекција; међутим, ово друго нежељено дејство још увек није са сигурношћу утврђено, јер има студија и са другачијим резултатима. Дексаметазон је веома јефтин лек – његова цена у Листи лекова РФЗО-а је свега 55 динара по дози од 8 милиграма⁹.

Блокатори допаминских рецептора су значајна група антиеметика који су врло ефикасни у спречавању постоперативног повраћања. У нашој земљи су на располагању два лека из те групе: халоперидол и метоклопрамид. Међутим, док је халоперидол релативно ефикасан у спречавању постоперативног повраћања ако се примени у дози од око 1 милиграм интравенски или интрамускуларно у току хируршке интервенције¹², метоклопрамид у уобичајеној дози од 10 милиграма не пружа довољну заштиту. Да би метоклопрамид био ефикасан у овој индикацији, требало би да се примени у интравенској дози од 30 до 50 милиграма, али тада често испољава екстрапирамидалне нежељене ефекте. Зато се метоклопрамид више не препоручује за профилаксу и лечење постоперативног повраћања⁶. Халоперидол се може користити, али слично блокаторима 5-HT₃ рецептора продужава QT-интервал и тиме делује про-аритмогено.

Велики напредак на пољу профилаксе и лечења постоперативног повраћања представ-

ља апрепитант, блокатор NK1 рецептора. Апрепитант има дуготрајно дејство (попут палоносетрона) па успешно штити од повраћања свих 48 сати после операције. С друге стране не делује проаротмогено, и нема неких тежих нежељених ефеката¹³. Највећи недостатак лежи у чињеници да је у Србији регистрована само орална форма овог лека, тако да се он примењује око 3 сата пре операције оралним путем, у дози од 80 милиграма. Такав начин примене може створити проблем приликом увођења пацијента у анестезију, јер повећава ризик од аспирације гастричног садржаја. Примену апрепитанта је Републички фонд за здравствено осигурање ограничио само на повраћање после цитостатика, тако да се може користити у профилакси постоперативног повраћања само о трошку саме здравствене установе (његова цена је иначе 5.777,00 динара за две дозе од по 80 милиграма)⁹.

Најзад је запажено да се мускарински антагонисти такође могу користити у профилакси постоперативног повраћања. Трансдермални препарат скополамина, који се иначе користи за профилаксу повраћања услед вожње (код кинетоза), је ефикасан и у профилакси постоперативног повраћања ако се примени 2 до 4 сата пре операције. Ефикасност скополамина је слична ефикасности ондансетрона. Нежељена дејства овог лека представљају последицу блокаде мускаринских рецептора у другим органима: сувоћа уста, тахикардија, парализа акомодације, пораст интраокуларног притиска, опстипација и ретенција урина¹⁴. Трансдермални препарат скополамина није регистрован у Србији, тако да се не налази на располагању нашим лекаrima.

КОМБИНОВАЊЕ АНТИМЕТИКА У ПРОФИЛАКСИ ПОСТОПЕРАТИВНОГ ПОВРАЋАЊА

Одрасли пацијенти који имају висок ризик од постоперативног повраћања и деца која имају умерен или висок ризик треба да приме комбинацију два антиеметика у профилакси постоперативног повраћања. Основни принцип комбиновања антиеметика је да треба истовремено примењивати лекове са различитим механизмом деловања. Највише позитивних искустава има са комбиновањем дексаметазона и блокатора 5-HT₃ рецептора и дексаметазона са дроперидолом или халоперидолом¹⁵. Дексаметазон се може комбино-

вати и са апрепитантом, посебно код пацијената са највишим ризиком. Комбиновање блокатора 5-HT₃ рецептора са дроперидолом или халоперидолом није контраиндиковано, али тада треба органичити дозе ових лекова да не би дошло до адитивног продужења QT-интервала и настанка аритмија.

ЛЕЧЕЊЕ ПОСТОПЕРАТИВНОГ ПОВРАЋАЊА

Шта треба учинити ако пацијент повраћа после операције иако је примио антиеметичку профилаксу? Одговор је једноставан, мада не и задовољавајући: треба применити антиеметик из неке од група лекова које нису биле примењене у профилакси. Ефикасност антиеметика у терапији већ успостављеног повраћања није већа него у профилакси, тако да се повремено срећу и рефрактерни случајеви. Треба у сваком случају избећу непотребно понављање доза истог антиеметика који је био дат у профилакси, поготово ако се повраћање јавило у првих 6 сати после операције. Код касније појаве повраћања, никако не треба понављати дозе антиеметика чије дејство иначе траје дуже: палоносетрона, дексаметазона и апрепитанта⁶.

ЗАКЉУЧАК

Као што се може видети из овог кратког прегледа профилактичких и терапијских опција за постоперативно повраћање, данас располажемо са неколико група врло ефикасних лекова чија нежељена дејства нису претерано изражена. Аутор овог чланка ће овде изнети и свој лични став: можда је у данашњем тренутку најбоље користити дексаметазон за профилаксу, јер нема кардиоваскуларна нежељена дејства, делује довољно дуго и има најнижу цену од свих осталих антиеметика који се могу користити за постоперативно повраћање.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sood J. Advancing frontiers in anaesthesiology with laparoscopy. *World J Gastroenterol* 2014; 20(39): 14308-14.
2. Sweis I, Yegiyants SS, Cohen MN. The management of postoperative nausea and vomiting: current thoughts and protocols. *Aesthetic Plast Surg* 2013; 37(3): 625-33.
3. Skledar SJ, Williams BA, Vallejo MC, Dalby PL, Waters JH, Glick R, Kentor ML. Eliminating postoperative nausea and vomiting in outpatient surgery with multimodal strategies including low doses of nonsedating, off-patent antiemetics: is "zero tolerance" achievable? *ScientificWorldJournal* 2007; 7: 959-77.

4. Rüsç D, Eberhart LH, Wallenborn J, Kranke P. Nausea and vomiting after surgery under general anesthesia: an evidence-based review concerning risk assessment, prevention, and treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107(42): 733-41.
5. Moon YE. Postoperative nausea and vomiting. *Korean J Anesthesiol* 2014; 67(3): 164-70.
6. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA, Watcha M, Chung F, Angus S, Apfel CC, Bergese SD, Candiotti KA, Chan MT, Davis PJ, Hooper VD, Lagoo-Deenadayalan S, Myles P, Nezat G, Philip BK, Tramèr MR; Society for Ambulatory Anesthesia. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2014; 118(1): 85-113.
7. Apfel CC, Läärä E, Koivuranta M, Greim CA, Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers. *Anesthesiology* 1999; 91: 693-700.
8. Apfel CC, Philip BK, Cakmakkaya OS, Shilling A, Shi YY, Leslie JB, Allard M, Turan A, Windle P, Odom-Forren J, Hooper VD, Radke OC, Ruiz J, Kovac A. Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery? *Anesthesiology* 2012; 117: 475-86.
9. Правилник о Листи лекова који се прописују и издају на терет средстава обавезног здравственог осигурања. "Службени гласник РС", број 123/14, у примени од 1. јануара 2015. године.
10. Wadood F, Muhammad R, Jamil M, Un Nisa W. Efficacy of ondansetron alone and ondansetron plus dexamethasone in preventing nausea and vomiting after middle ear surgery. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2014; 26(1): 80-3.
11. Höhne C. Postoperative nausea and vomiting in pediatric anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27(3): 303-8.
12. Dagtekin O, Wiese P, Wolter K, Hermann MM, Pietruck C, Kampe S. Haloperidol versus haloperidol plus ondansetron for the prophylaxis of postoperative nausea and vomiting after ophthalmologic surgery. *Pharmacology* 2009; 83(4): 205-10.
13. Moon HY, Baek CW, Choi GJ, Shin HY, Kang H, Jung YH, Woo YC, Kim JY, Park SG. Palonosetron and aprepitant for the prevention of postoperative nausea and vomiting in patients indicated for laparoscopic gynaecologic surgery: a double-blind randomised trial. *BMC Anesthesiol* 2014; 14: 68.
14. Antor MA, Uribe AA, Erminy-Falcon N, Werner JG, Candiotti KA, Pergolizzi JV, Bergese SD. The effect of transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Front Pharmacol* 2014; 5: 55.
15. Ahsan K, Abbas N, Naqvi SM, Murtaza G, Tariq S. Comparison of efficacy of ondansetron and dexamethasone combination and ondansetron alone in preventing postoperative nausea and vomiting after laparoscopic cholecystectomy. *J Pak Med Assoc* 2014; 64(3): 242-6.