

Operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine täiskasvanutel ja lastel

Dmitri Stepanov^{1, 2, 3}, Hardo Toim¹, Juri Karjagin^{1, 4}

Eesti Arst 2022;
101(3):166–176

Saabunud toimetusse:
09.04.2021
Avaldamiseks vastu võetud:
16.11.2021
Avaldatud internetis:
28.03.2022

¹ Tartu Ülikooli Kliinikumi
anestesioloogia ja
intensiivravi kliinik,
² Tartu Kiirabi,
³ Ida-Viru Keskhaigla
anestesioloogia ja
intensiivravi kliinik,
⁴ Tartu Ülikooli
anestesioloogia ja
intensiivravi kliinik

Kirjavahetajaautor:
Dmitri Stepanov
dmitri.stepanov@kiirabi.ee

Võtmesõnad:
operatsioonijärgne iiveldus,
operatsioonijärgne
oksendamine, PONV, PDNV

Operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine on sage kaebus pärast operatsiooni. Kuigi see laheneb enamasti ise ja on harva eluohtlik, on tegu anesteesia ja operatsiooni ebasoovitava ja ebameeldiva kõrvaltoimega. Riskitegurite tundmine ja riski hindamine erinevaid skoorisüsteeme kasutades on abiks operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise ennetamisel ning nende tekkimisel vaevuste leevendamisel ja ravis. Artiklis on antud ülevaade operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise riskidest, riskide hindamisest, tekkemehhanismidest, profülaktikast ja ravist.

Iiveldus ja oksendamine on pärast operatsiooni valu järel levinuim kaebus, mida esineb 20–30%-l opereeritud patsientidest ja kuni 80%-l suure riskiga kohortides (1, 2). Olulise ja sagedase probleemina on seda kirjeldatud juba 1840. aastatel, s.o kohe pärast üldnarkoosi kasutuselevõttu (3).

Inglisekeelses kirjanduses tähistatakse ärkamisruumis või kuni 24 tunni jooksul pärast lõikust tekkivat iiveldust ja oksendamist lühendiga PONV (*postoperative nausea and vomiting*). Kuna lastel on iiveldust sageli raske hinnata, kasutatakse nende puhul paralleelvormina ka terminit „operatsioonijärgne oksendamine“ (*postoperative vomiting*, POV). Lastel on selle fenomeni esinemissagedus ligi kaks korda suurem kui täiskasvanutel ning see on üks peamine põhjus, miks vanemad ei ole arstiabiga rahul (4). Ambulatoorses kirurgias kasutatakse lisaks terminit „väljakirjutamisjärgne iiveldus ja oksendamine“ (*post-discharge nausea and vomiting*, PDNV) (5). Selle eristamine on tingitud asjaolust, et järjest laialdasemalt kasutatava ambulatoorse, päevakirurgia korral lahkuvad patsiendid haiglast lõikuspäeval ning kodus ei ole kiiretoimelised veenisisesed anitemeetilised ravimid (nt dopaminergilised või serotoninergilised antagonistid) kättesaadavad, mistõttu PDNV nõuab mõnevõrra teistsugust käsitlust.

PONV ei ole tavaliselt eluohtlik ja on sageli iselahenev. Peale selle, et tegu on äärmiselt ebameeldiva subjektiivse kogemusega, mida patsiendid on hinnanud niisama häirivaks kui valu (6), võib PONV

põhjustada ka raskeid tervisehäireid: dehüdratsiooni, elektrolüütide tasakaalu häirumist, operatsioonihaava dehistsentsi, verejooksu, söögitoru rebendit, õhkrinda ja hingamisteede obstruktsiooni. PONV võib pikendada ärkamisruumis ja haiglas viibimise aega ning olla rehospitaliseerimise põhjuseks (2, 7). Seetõttu on PONVi ohjamine oluline nii patsiendi heaolu, kiirema tervenemise kui ka tervishoiukulude kontrolli aspektist.

Praegu Eestis ühist PONVi ravijuhendit ei ole.

IIVELDUSE JA OKSENDAMISE NEURAAALNE REGULATSIOON

Iivelduse ja oksendamisega seotud neuraalsest regulatsioonist rääkides kasutatakse sageli terminit oksekeskus, kuid sellist anatoomilist struktuuri ei ole olemas. Terminiga kirjeldatakse närviühenduste võrke, mis integreerivad sensoorseid ja genereerivad eferentseid signaale, mis viivad iivelduse ja oksendamiseni (8). Need ühendused asuvad põhiliselt piklikus ajus.

Iivelduse ja oksendamise tekkes arvatakse keskses rollis olevat *nucleus tractus solitarius* (NTS). Neli aferentset juhteteed, mis võivad kutsuda esile iivelduse ja oksendamise, projitseeruvad NTSi: uitnärviferentsed juhteteed seedetraktist, vestibulaarnärv, *area postrema* ja suuraju. Uitnärviferentseid kiude stimuleerivad parakriinsed tegurid (nt serotoniin), mis vabanevad maos ja peensooles asuvatest enteroendokriinsetest rakkudest, mis tuvastavad tsirkuleerivaid ravimeid või

naerugaasi on kasutatud tund kuni kaks, on vastav näitaja 23; kui üle kahe tunni, siis 9 (9, 11). Teisalt on kestvamad protseduurid enamasti seotud operatsiooni järel ka suurema kudede trauma ja opioidide kogusega, mis samuti suurendavad PONVi riski (1, 9). Lastel naerugaasi kasutamine PONVi riski ei suurenda (4).

Kirurgilisest protseduurist tulenevad riskid

Küsimuses, kas operatsiooni liik on iseseisev PONVi riskitegur või peegeldab pigem patsiendi ja anesteesiaga seotuid riske – kestev operatsioon, naissugu, suurema postoperatiivse opioidide kasutamisega seotud operatsioon –, puudub siiani konsensus. Nii näiteks on günekoloogiliste operatsioonide puhul PONVi sagedus võrreldes teiste operatsiooniliikidega suurem, kuid samas on naissugu kõige olulisem PONVi riskitegur üldse. Teatud tüüpi operatsioonid (bariaatrilised, laparoskoopilised) võivad olla seotud suurema PONVi riskiga *per se*,

samas ei ole selle tõendus väga tugev või on andmed hoopis vasturääkivad (2, 9).

Lastel on üks suurema POVi riskiga protseduur silmalihaste (kõõrsilmsuse) operatsioon (OR 4,3). Ilma spetsiifilise profülaktikata tekib POV selle järel keskmiselt 65%-l patsientidest. Tõenäoliselt on see põhjustatud silmade ja nende lihasaparaadi ning vestibulaarsüsteemi tihedast seosest (10, 12). Samuti on lastel POVi esinemissagedus suurem (kuni 70%-l) adenotonsillektomia ja keskkõrva operatsioonide puhul (13).

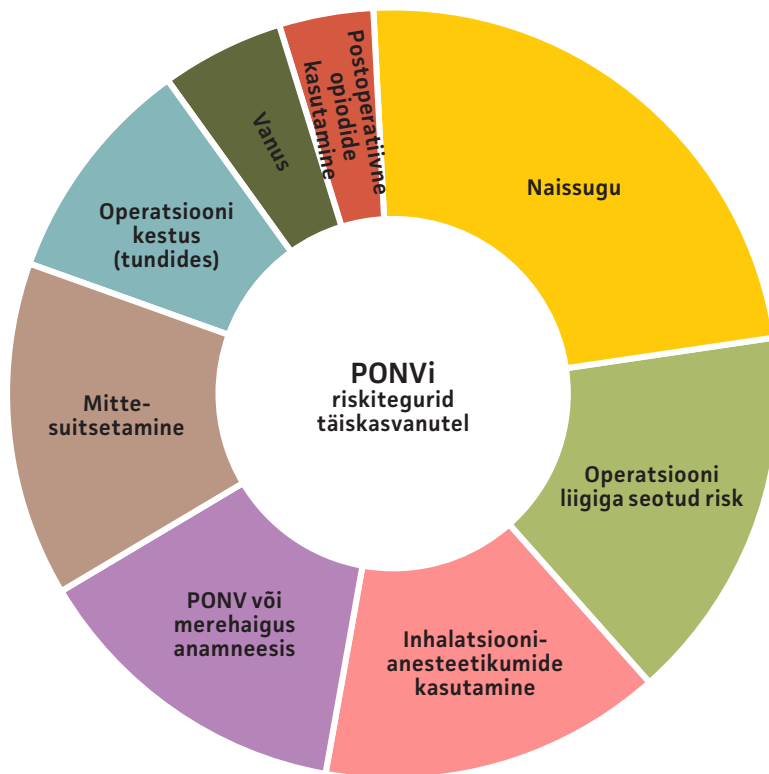
Operatsioonijärgse käsitlusega seotud riskitegurid

Üheks olulisemaks PONVi riskiteguriks nii lastel kui ka täiskasvanutel on opioidide kasutamine operatsioonijärgses perioodis (OR 1,39). Opioidide kasutamine suurendab PONVi riski annusest sõltuvalt kuni 2 korda olenemata kasutatavast preparaadist ning suurenenud risk püsib kogu opioidide kasutamise aja vältel (5, 7, 9). Vähem olulisteks riskiteguriteks postoperatiivses perioodis peetakse valu ja hüpotensiooni. Valu kupeerimiseks kasutatakse laialdaselt opioide, ning mida tugevam on valu, seda suurem on opioidide vajadus ja sellest tulenev PONVi risk. Hüpotensiooni toimemehhanism PONVi esilekutsumisel ei ole päris selge. Arvatakse, et hüpotensiooni foonil väheneb mesenteriaalarterites verevool, mis toob kaasa serotoniini vabanemise sooleseinast (on soolestikus vasodilatatiivse toimega), mis on samuti tugev PONVi esilekutsuv tegur (1, 5, 8).

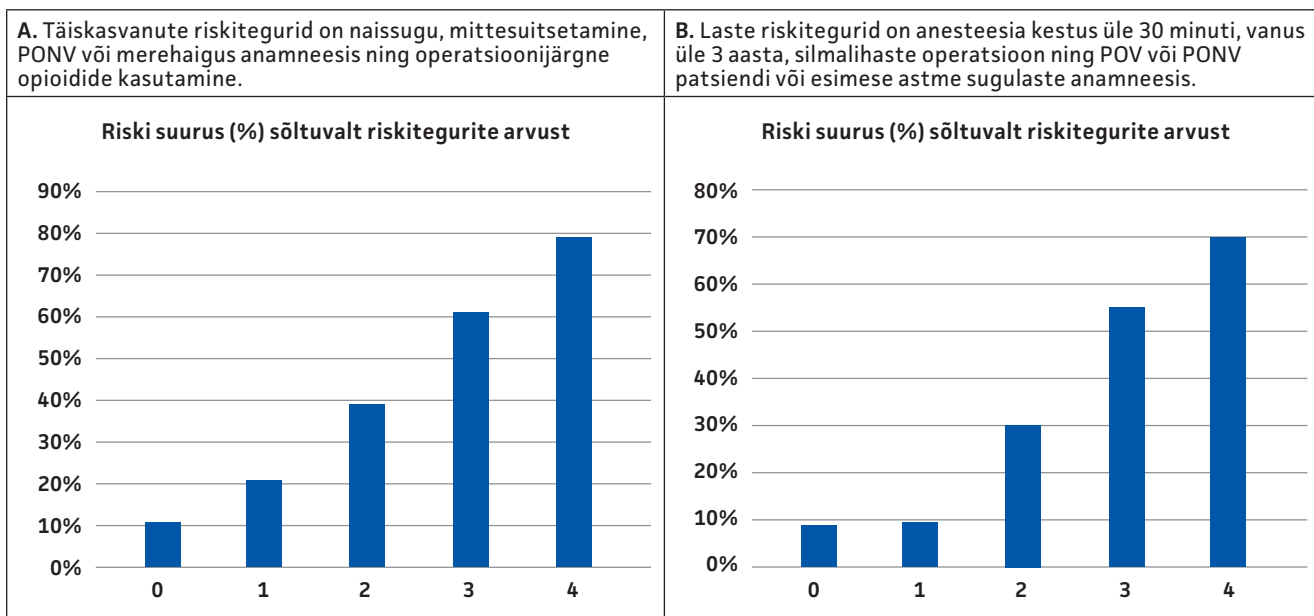
IIVELDUSE RISKI HINDAMINE

Kuna PONV on mitmeteguriline nähtus, kasutatakse selle paremaks ennustamiseks erinevaid riskitegureid arvestavaid riskiskoore (1). Riskiskoorid aitavad hinnata individuaalset PONVi tekkeriski, et selle põhjal valida kõige sobilikum ennetamise ja ravi taktika.

Kõige enam kasutatud riskiskoorisüsteem on täiskasvanutel Apfeli ja lastel Eberharti skoor (vt joonis 3). Apfeli lihtsustatud riskiskoor põhineb nelja riskiteguri hindamisel: naissugu, PONV ja/või merehaigus anamneesis, mittersuitsetamine ja opioidide kasutamine pärast operatsiooni. Eberharti skooris arvestatakse nelja riskiteguri: POVi või PONVi esinemine patsiendi, tema vanemate, õdede või vendade anamneesis, silmalihaste operatsioon, vanus 3 aastat või enam ja operatsiooni kestus üle 30 minuti. Sõltuvalt patsiendil esinevate riskitegurite



Joonis 2. Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise (PONV) peamised intra- ja postoperatiivsed riskitegurid täiskasvanutel. Iga segmendi suurus on proportsionaalne vastava riskiteguri šansside suhtega (*odds ratio*, OR). (2). Joonis on avaldatud autoriõiguste omaniku (American Society for Enhanced Recovery, ASER) nõusolekul.



Joonis 3. Apfeli operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise (PONV) lihtsustatud riskiskoor täiskasvanutel (A) ja Eberharti operatsioonijärgse oksendamise (POV) riskiskoor kasutamiseks lastel (B). Modifitseeritud viite 2 järgi.

hulgast kujuneb ka vastav riskiskoor (vt joonis 3) (2, 9, 10).

Päevakirurgias väljakirjutamise järgse iivelduse ja oksendamise (PDNV) riskiskoori arvutamisel arvestatakse viit riskitegurit: naissugu, vanus alla 50 aasta, varasem PONV anamneesis, opioidide kasutamine operatsioonijärgses palatis ja iivelduse esinemine operatsioonijärgses palatis. PDNV ennustatav risk on 0, 1, 2, 3, 4 ja 5 riskiteguri esinemisel vastavalt ca 10%, 20%, 30%, 50%, 60% ja 80% (2, 5).

PONVi PROFÜLAKTIKA JA RAVI

PONVi vältimiseks, vähendamiseks ja raviks kasutatakse erinevaid baasriski kontrolli võtteid, antiemeetilisi ravimeid ning mõningaid muid meetodeid.

PONVi RISKI VÄHENDAMINE

PONVi riski vähendab operatsiooniaegne opioidide kasutuse vähendamine, multimodaalne analgeesia, regionaalnesteesia eelistamine üldnesteesia, inhalatsioonianesteetikumide ja naerugaasi kasutamise vältimine, piisav hüdratsioon ja täieliku intravenoosse anesteesia (TIVA) kasutamine (2). PONVi risk propofooliga (lühitoimeline veenisine üldnesteetikum) läbi viidud TIVA puhul oli oluliselt väiksem kui inhalatsioonianesteetikumide kasutamisel (suhteline risk (RR) 0,61, $p < 0,00001$).

Lisaks vähenes ekstubatsioonijärgse valu skoor ($p = 0,001$) ja ärkamisruumis veedetud aeg ($p = 0,03$) (14). Operatsiooni läbiviimisel propofooli kasutades väheneb PONVi risk sama palju, kui üldnesteesia oleks läbi viidud inhalatsioonianesteetikumiga, kasutades samal ajal üht antiemeetikumi (15). Propofooli iiveldust ja oksendamist vähendav toime on hästi teada, kuid selle täpne toimemehhanism ei ole lõplikult selge.

Opioididest tingitud kõrvaltoimete – sh PONVi – vähendamisel on osutunud tõhusaks mittesteroidsete põletikuvastaste ainete (MSPVA) ja tsüklooksügenaas 2 (COX-2) inhibiitorite kasutamine opioidide asemel (16). Patsiendi piisav hüdreerimine ja euvoleemilise staatuse hoidmine on tõhusaks PONVi riski vähendamise meetmeks (17). Süsivesikurikaste jookide tarvitamisel enne operatsiooni ei ole aga selget eelist PONVi ennetamises (18).

ANTIEMEETIKUMID

Peamised PONVi profülaktikas ja raviks kasutatavad ravimirühmad ja nende esinejad on toodud tabelis 1.

Serotoniini 5-HT₃ retseptorite antagonistid

5-HT₃ antagonistid seonduvad serotoniini retseptoritega *area postrema's*, uitnärvi lõpmetes ja *nucleus tractus solitarius'es*

(NTS), pärssides aferentseid signaale ning seega vähendades iiveldust ja oksendamist (19). 5-HT₃ blokaatorid võib jagada kahte põlvkonda: esimesse kuuluvad ondansetron ja granisetron ning teise põlvkonna esindaja on palonosetron (1).

Ondansetron on esimene 5-HT₃ antagonist, mis jõudis kliinilisse praktikasse. Ondansetron on PONVi ravi kuldne standard (2), olles tõhus kemoterapia ja kiiritusravi puhuse iivelduse ja oksendamise ennetamises ja ravis, samas on tal piiratud

Tabel 1. Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise (PONV) puhul põhilised kasutatavad ravimirühmad ja nende esindajad; ravimite annused, poolestusaeg, manustamise ajastus ja kõrvaltoimed (1, 2, 20–22, 24, 33–39, 42–50)

Ravim	Annustamine	Laste annus	Maksimaalne ööpäevane annus	Lõplik poolestusaeg tundides	Manustamise ajastus	Märkused	Kõrvaltoimed
5-HT₃ antagonistid							
Ondansetron	4 mg IV; ühekordselt mitte rohkem, kui 8 mg	Lapsed al. 1 kuust 0,1 mg/kg (maksimaalselt 4 mg)	32 mg	3	Operatsiooni lõpus	Vastunäidustatud esimesel kolmel raseduskuul. Raske maksakahjustusega patsientidel maksimaalne ööpäevane annus 8 mg	Peavalu, maksaensüümide tõus, kõhukinnisus, halb enesetunne, suukui-vus, unisus, sedatsioon, QT-intervalli pikenemine
Granisetron	0,35–3 mg IV (tavaannus 1 mg)	40 µg/kg (maksimaalne ühekordne annus 0,6 mg)	3 mg	9		Vastunäidustatud raseduse ajal	
Palonosetron	0,075 mg IV	1 µg/kg	1,5 mg	40		Vastunäidustatud raseduse ajal	
Glükokortikosteroidid							
Deksametasoon	4 mg IV	150 µg/kg	–	24–72	Operatsiooni alguses	–	Veresuhkru tõus, unisus, erutus, ebastabiilne tuju. Lastel on kirjeldatud tuumori lüüsi sündroomi peale tsütotoksilist ravi
Metüülprednisoloon	40–125 mg IV	–	–	1,8–5,2		–	
Antidopaminergilised ravimid							
Droperidool	0,625–1,25 mg IV	10–15 µg/kg (maksimaalselt 1,25 mg)	–	2	Operatsiooni lõpus	–	QT-intervalli pikenemine, <i>torsades de pointes</i> 'i tekkeriskiga;
Haloperidool	0,5–2 mg IV või IM	–	–	18	Kasutatakse <i>rescue</i> -teraapiana	–	sedatsioon, ekstrapüramidaalsed kõrvaltoimed
Metoklopramiid	10 mg IV või PO	0,1–0,15 mg/kg	30 mg või 0,5 mg/kg. Vastunäidustatud alla 1-aastastel lastel	2,6–4,6	Kasutatakse <i>rescue</i> -teraapiana	Maksimaalne ravi kestus on 5 päeva. Ei sobi esmavaliku preparaadiks	Hüpotensioon, tahhükardia, epilepsialäve langetamine, ekstrapüramidaalsed nähud
NK-1 retseptorite antagonistid							
Aprepitant	80–125 mg PO	3 mg/kg (maksimaalselt 125 mg)	125 mg	9–13	1–2 tundi enne anesteesia induktiooni	Kasutatakse lastel alates 12. eluaastast	Peavalu, püreeksia, kõhukinnisus, bradükardia
Rolapitant	90–180 mg PO	–	180 mg	7 päeva		Manustamise vahe 2 nädalat. Lastel ei ole uuritud	

IV – veenisisesi, IM – lihasesisesi, PO – suu kaudu

toime merehaiguse põhjustatud iivelduse ja oksendamise puhul. Standardannus nii profülaktikaks kui raviks on 4 mg veenisisesi (lastel 0,1–0,15 mg/kg, maksimaalselt 4 mg) (4, 20) või 8 mg suukaudu (biosaadavus on 50%). Maksimaalne ühekordne annus veenisisesi on 16 mg QT-intervalli pikendamise riski tõttu elektrokardiogrammil. Keskmiselt pikeneb QT-intervall 0,17 ms (20, 21). Ondansetrooni kasutamise vastu näidustuseks on samaaegne apomofriini kasutamine sedatsiooni ja hüpotensiooni riski tõttu (20).

Esimese põlvkonna 5-HT₃ retseptorite antagonistide alla kuulub veel granisetroon (22, 23). Kõigil esimese põlvkonna serotoniini retseptorite blokaatoritel on kõrvaltoimete profiil sarnane, ekvipotentsetes doosides on neil sarnane toime (22, 24), nad pikendavad QT-intervalli ja on lühikese toime tõttu manustatavad operatsiooni lõpus (2, 22).

Teise põlvkonna 5-HT₃ retseptorite antagonist on palonosetroon, mis on afiinne 5-HT₃ ja neurokiniini-1 (NK-1) retseptorite suhtes. Selle poolestusaeg on 40 tundi, toime kestus on kuni 24 tundi (2, 25). Palonosetroon on osutunud efektiivseks antiemeetikumiks ka lastel (26). Efektiivsuselt on palonosetroon sarnane NK-1 antagonistiga aprepitantiga (27). Palonosetrooni standardannuse toime on tugevam kui ondanseteroonil (4 või 8 mg), graniseteroonil (1 mg) ja deksametasoonil (5 või 8 mg) (28).

Glükokortikosteroidid

Glükokortikosteroidide toimemehhanism PONVi vastu ei ole lõplikult selge. Kõigil glükokortikostreoidpreparaatidel ei ole PONVi vähendavat toimet.

Deksametasoon on enim kasutatud glükokortikosteroid PONVi profülaktikas ja ravis. 60 uuringu metaanalüüsi tulemusel selgus, et PONVi ennetamiseks on veenisisesed annused 4–5 mg, mis on sama efektiivsed kui 8–10 mg (29). Annuse suurendamisel PONVi ennetav toime ei suurene, kuid doosides üle 0,5 mg/kg kasvab lastel operatsioonihaava veritsemise risk (30).

Ühe profülaktilise doosi kasutamisel haavainfektsiooni või muude haava paranemise häirete risk ei suurene (31, 32). Kõige sagedasemaks deksametasooni kõrvaltoimeks on veresuhkru taseme tõus, mis püsib 6–12 tundi pärast ravimi manustamist (33). Üks harva esinev deksametasooni

kõrvaltoime on hematoloogiliste haigustega (mitte-Hodgkini lümfoom, äge leukeemia) lastel pärast tsütotoksilist ravi kirjeldatud tuumori lüüsi sündroom (*tumor lysis syndrome*) (34, 35). Toime aeglase alguse tõttu on deksametasooni kasutatud ainult PONVi profülaktikaks ja ravim manustatakse anesteesia induktsioonil (36). Metüülprednisoloon on ka näidanud PONVi-vastast toimet (37).

Antidopaminergilised ravimid

Droperidool on üks sagedamini PONVi profülaktikas ja ravis kasutatav dopamiini retseptorite antagonist. Droperidooli toime algab 3–10 minuti möödudes ja ravim manustatakse operatsiooni lõpus (38). Droperidooli kõrvaltoimetena on kirjeldatud QT-intervalli pikendamist ja sellest tingitud polümorfse ventrikulaarse tahhükardia teket (*torsade de pointes*). Kuna need kõrvalmõjud tekivad suuremate kui 25 mg annuste puhul (39), ei peeta iivelduse ravis ja ennetamisel kasutatavaid doose otseselt ohtlikeks. QT-intervalli pikenedamine on nende dooside puhul võrreldav ondanseterooniga analoogilise kõrvaltoimega, mistõttu on siiski soovitatav enne kasutamist teha 12 lülitusega EKG, et vältida kasutamist pikenenud QT-ajaga patsientidel (11, 40).

Droperidooli toimet PONVi profülaktikas ja ravis lastel ei ole tõestatud (41).

Teisel dopaminergiliste retseptorite antagonistil – haloperidoolil – on samuti kirjeldatud ondanseterooniga toime tugevuse poolest sarnast PONVi-vastast toimet veeni- või lihasesisesel kasutamisel. Haloperidool põhjustab sarnaselt ondanseterooniga QT-intervalli pikendamist ja nende ravimite kooskasutamisel PONVi-vastane toime tugevneb, ilma et QT-intervall täiendavalt pikeneks. Haloperidool võib tekitada ka sedatsiooni. Väljakujunenud PONVi raviks kasutatav haloperidooli annus – 1 mg veenisisesi – on toimelt võrdne 4 mg ondanseterooniga (42, 43).

Metoklopramiid on nõrga mõjuga prokiinetilise toimega antiemeetikum. Ravim suurendab mao kontraktsioonide amplituudi ja kestust, tõstab söögitoru alumise sfinkteri toonust ja samal ajal lõõgastab kaksteistsõrmiksoole proksimaalset osa ning sel viisil tugevneb kaksteistsõrmiksoole ja proksimaalse peensoole peristaltika (44). Metoklopramiidi tavaannus on 10 mg, mille toime tugevus on vaid 43% ondanseterooniga

tavaannuse antiemeetilise mõjust (45). Metoklopramiid on PONVi vastu efektiivne märkimisväärselt suuremates annustes (25–50 mg täiskasvanutel ja 0,15–0,25 mg/kg lastel), mis toob aga kaasa kõrvaltoimete sagenemise ning ületab maksimaalset ööpäevast annust (46).

Kõrvaltoimeteks on hüpotensioon, tahhükardia, epilepsialäve langetamine ja eriti ekstrapüramidaalsed nähud (treemor, düstoonia, lihaskrigiidsus). Ekstrapüramidaalsed nähud tekivad lastel 20 korda sagedamini kui täiskasvanutel (46). Raske kõrvaltoimete profiili ja vähese PONVi-vastase efektiivsuse tõttu ei peeta metoklopramiidi kasutamist tänapäeval mõistlikuks. Sagedate võimalike neuroloogiliste kõrvaltoimete tõttu ei soovi Euroopa Raviamet (*European Medicine Agency*) kasutada metoklopramiidi alla aastastel lastel ja soovib rakendada seda ravimit ainult teise valiku preparaadina vanuses 1–20 aastat doosides, mis ei ületa 0,5 mg/kg (maksimaalselt 30 mg ööpäevas) (47). Metoklopramiidi kasutamine on mõeldav vaid juhul, kui väljakujunenud PONVi muu ravi on osutunud tulemusetuks – rutiinne kasutamine ei ole soovitatav.

NK-1 retseptorite antagonistid

Kõige uuemaks oksendamisevastaseks ravimirühmaks on NK-1 retseptorite antagonistid. Aprepitant on esimene NK-1 retseptori antagonist, mis jõudis kliinilisse praktikasse. Aprepitandi teeb eriliseks pikk poolestusaeg, mis on 40 tundi, ja toime kestab 24–48 tundi pärast operatsiooni (2) ning seega katab ka hilisema iivelduse ja oksendamise ning on paljulubav PDNV käsitlemisel. Toime tugevuselt on aprepitant võrdne palonsetrooniga (24). Rolapitant on veelgi pikema poolestus- ja toimeajaga NK-1 antagonist, vastavalt 180 tundi ja 72–100 tundi (48).

NK-1 antagonistide võimalikeks kõrvaltoimeteks on peavalu, pürektsia, kõhukinnisus ja bradükardia (49). NK-1 antagonistide kasutamine on näidustatud juhtudel, kui oksendamine on eriti ebasoovitatav (nt pärast neurokirurgilist operatsiooni) (2). Praegu piirab selle uue ravimirühma kasutamist PONVi ennetamisel ravimite kõrge hind.

Antikolinergilised ravimid

Skopolamiin on ainuke PONVi profülaktikas kasutatav antikolinergiline ravim. Skopol-

amiin blokeerib m-kolinoretseptoreid vestibulaartuumas ja on näidanud oma tõhusust merehaiguse ravis. Skopolamiiniplaaster asetatakse nahale operatsioonieelsesel öhtul või 2–4 tundi enne anesteesia induktsiooni. Ravim hakkab avaldama toimet 2–4 tundi möödudes ja toime kestab 24 tundi (50). Skopolamiin on vastunäidustatud kitsa nurga glaukoomi esinemisel (51).

Skopolamiin ei ole Eestis registreeritud ning seda ravimit Eestis ei kasutata.

Histamiini retseptorite blokaatorid

PONVi ravis enam kasutatud histamiini H₁ retseptorite antagonistidel, nagu dimenhüdrinaadil ja difenhüdramiinil, on kirjeldatud teiste antiemeetikumidega sarnast toime tugevust. Ravimirühma kõrvaltoimed on suukuivus, pearinglus, uriiniretensioon, ekstrapüramidaalsed sümptomid ja sedatsioon (52). 2000. aastate alguses vähenes nende ravimite kasutamine järsult, sest Ameerika Ühendriikides keelati 2001. aastal nende kasutamine seoses koekahjustuse (nekroosi ja gangreeni tekkeni välja) riski tõttu süstelahuse ekstrasatsioonil (2).

Eelmainitud histamiini retseptorite blokaatoritel ei ole Eestis müügiluba.

MUUD MEETODID

Nõelravi

Nõelravi on efektiivne PONVi ennetamises ning vähendab väljakujunenud PONVi puhul ravimite kasutamise vajadust (53). Kõige levinum on perikardi 6. akupunktuuri punkt (PC6), mis paikneb randme palmaarsel pinnal labakäe ja randme ülemineku kohast 3 põikisõrme kaugusel proksimaalselt (umbes 5 cm täiskasvanu puhul) *musculus flexor carpi radialis*'e kohal. Positiivse efekti saavutamiseks piisab juba 5 minutiks paigaldatud nõelast või rakendatud rõhust. Võrreldavad tulemused on saavutatud selle tehnikaga nii enne anesteesia induktsiooni, operatsiooni ajal kui ka ärkamisruumis pärast operatsiooni. Akupunktuuri kõrvaltoimed on tavaliselt leebed: lokaalne turse, punetus, lühiajalised paresteesiad survest. Raskeid kõrvalmõjusid esineb üliharva (1, 4, 54).

Lõhnaravi

Isopropüülalkoholi – aine, mis on kasutusel naha desinfitseerimiseks – auru sissehinh-

gamine on efektiivne PONVi sümptomite kestuse ja raskuse vähendamiseks, aga toime ei ole kestav ja on antiemeetikutest nõrgem. Seetõttu on selle meetodi kasutamine monoterapiana küsitav (55), kuid mõeldav kasutamiseks sümptomite ajutiseks leevendamiseks väljakujunenud PONVi puhul ajal, kui meeskonna teine liige valmistab ette ravimi manustamist.

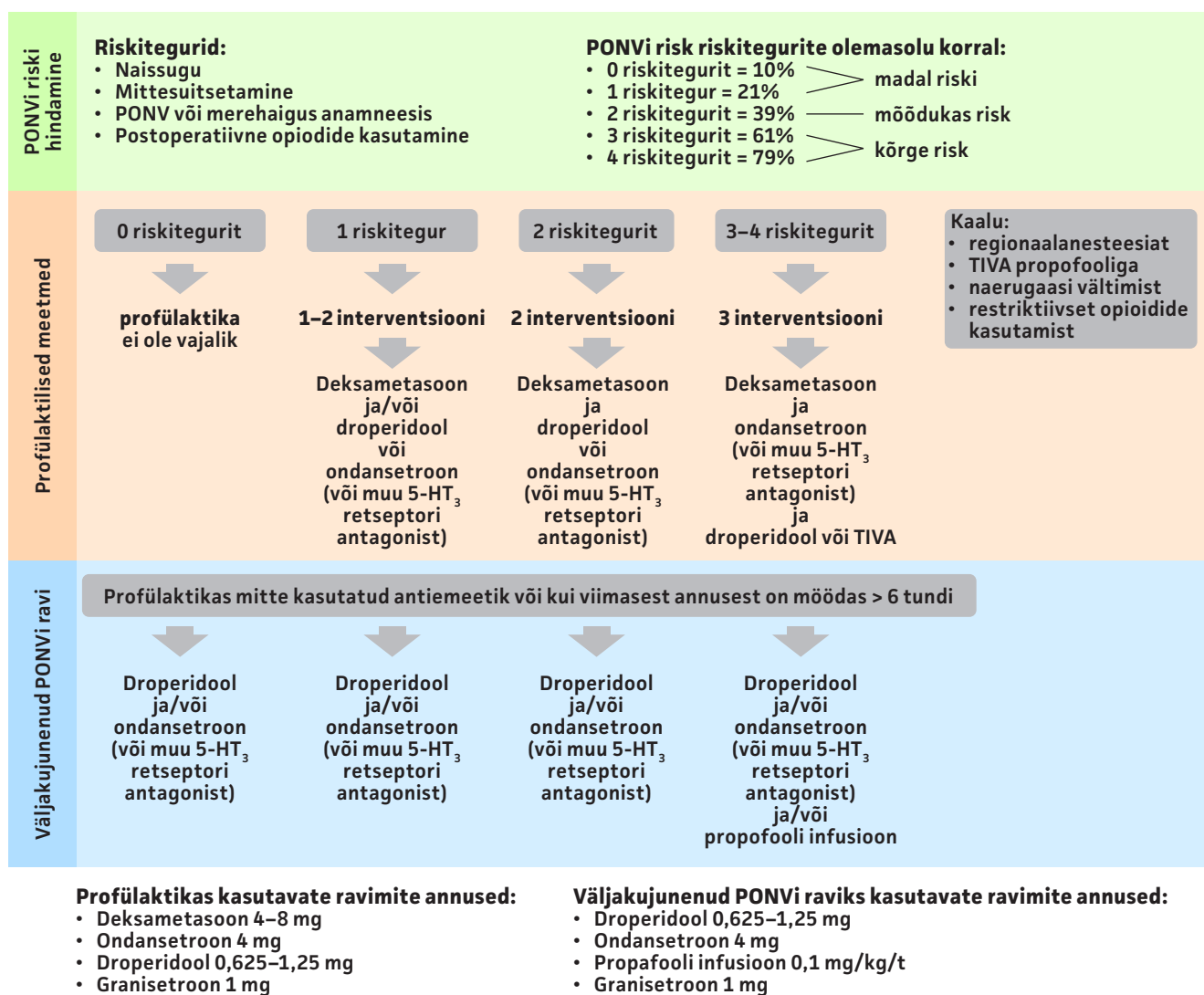
Riskiskooridel põhinev profülaktika ja ravi

Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise profülaktiliste võtete valik sõltub patsiendi algsest riskist. Iga profülaktiline meede vähendab PONVi tekke esialgset riski ligi

kaudu 25% võrra. Samas ei ole summaarne toime üksikute meetmete summa ja nelja meetme maksimaalne mõju on riski suhteline vähenemine 70% võrra (1, 19).

Väikese algse riski korral on profülaktika rakendamine kogu riski vähendamisel vähetõhus ja seetõttu ei peeta seda üldjuhul vajalikuks, kuna sel puhul oleks patsient eksponeeritud ravimite võimalikele kõrvalmõjudele, saamata mingit oodatavat kasu (2). Väikese üldise riski puhul on profülaktika näidustatud vaid siis, kui PONVi tekkimisel on patsiendil raskete tüsistuste tekke oht (ohtlik koljusisese rõhu tõus, õmbeluse või anastomoosi dehistsents) või kui patsient seda ise soovib (1, 2). Üldiselt soovitatakse

PONVi käsitlemine täiskasvanutel



Joonis 4. Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise (PONV) käsitlemise algoritm täiskasvanutel. Lähtudes Apfeli lihtsustatud skoorist, näidustatud interventsioonide arv ning sagedamini profülaktikaks ja väljakujunenud PONVi raviks kasutatavad ravimid (2, 4, 9, 10, 20, 22, 38, 47, 58).

rakendada profülaktikat 1–4 riskiteguri olemasolu korral (2). Joonisel 4 on PONVi käsitlemise algoritm, lähtudes rahvusvahelisest konsensusdokumendist (2).

Üldiselt soovitatakse mõõduka riski puhul kasutada kaht profülaktilist meetet, millest üks peab olema antiemeetikum. Suure riski korral kasutatakse 3–4 meetet, lisaks võib kaaluda pärast operatsiooni opioididide kasutamise vähendamist ning naerugaasi vältimist operatsiooni läbiviimisel (1, 2).

Kui vaatamata kasutatud profülaktilistele meetmetele tekib patsiendil operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine, siis selle raviks eelistatakse kiiretoimelisi ravimeid (nt 5-HT₃ antagonistide või antidopaminergilisi ravimeid), mida konkreetsel patsiendil profülaktikaks ei kasutatud. Kui ravimi manustamisest ei ole möödunud 6 tundi, siis peetakse sama preparaadi korduva annuse toimet võrdseks platseeboga (56, 57).

Esmavaliku preparaadid väljakujunenud PONVi ravis on ondansetron või muu 5-HT₃ retseptori antagonist: ondansetron 4 mg või granisetron 1 mg, eelistatult veenisisesi (2). Teise valiku ravimid väljakujunenud PONVi ravis on droperidool 0,625–1,25 mg veenisisesi ja metoklopramiid. Tugevama

toime saamiseks võib kasutada erinevate preparaatide kombinatsioone (2).

Profülaktiliste ja ravimeetmete kasutamisel võib võtta aluseks ka Dewinteri ja kaasautorite pakutud PONVi profülaktika ja ravi lihtsustatud algoritmi (vt joonis 5). Algoritmi kohaselt kasutatakse kõikidel operatsioonile tulevatel meestel 2 (deksametasoon ja ondansetron või droperidool) ja naistel 3 profülaktilist meetet (deksametasoon, ondansetron ja droperidool või TIVA). Väljakujunenud iivelduse või oksendamise puhul kasutatakse profülaktikas mittekasutatud antiemeetikumi – ondansetroni või droperidooli. Lihtsustatud mudeli väljatöötamise ja rakendamise eelduseks oli asjaolu, et enamikul patsientidest kasutatakse pärast operatsiooni valutustamiseks opioide ja suurem osa patsientidest ei suitseta ning naissugu on omaette riskitegur PONVi tekkeks. Kirjeldatud lähenemisega näidati statistiliselt olulist PONVi sageduse vähenemist parema ravisoostumuse tulemusena (58).

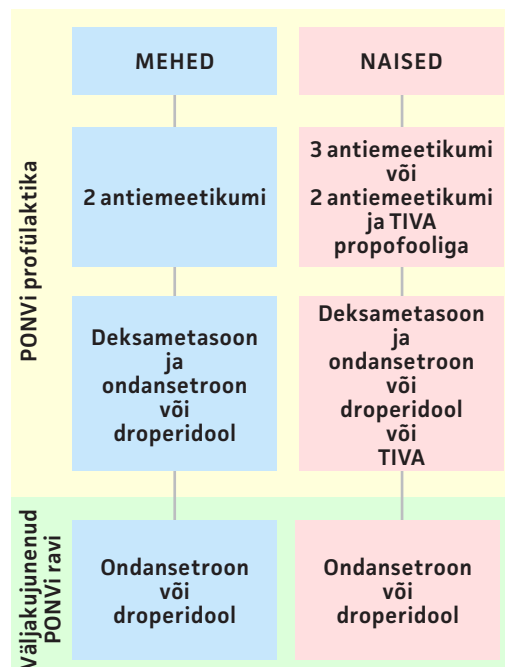
VÄLJAKIRJUTAMISJÄRGNE IIVELDUS JA OKSENDAMINE

Iiveldus ja oksendamine, mis tekib 72 operatsioonijärgse tunni jooksul pärast haiglast väljakirjutamist, nimetatakse väljakirjutamisjärgseks iivelduseks ja oksendamiseks (*postdischarge nausea and vomiting*, PDNV) (59). USAs täheldatakse seda 37%-l ambulatoorse kirurgia patsientidest esimese 48 operatsioonijärgse tunni jooksul (5). PDNV riski stratifitseerimiseks kasutatakse PDNV riski skoori lihtsustatud arvutamist täiskasvanutel (1, 5). PDNV profülaktikaks on eelistatud pikatoimelised ravimid (glükokortikosteroidid, antikolinergilised preparaadid, palonosetron; NK-1 retseptorite antagonistid) (1, 2). Suukaudne ondansetron on osutunud samuti kodus kasutamiseks PDNV puhul efektiivseks (60).

Lastel võib PDNV püsida kuni 7 päeva pärast operatsiooni, eriti tonsillektoomia korral. Profülaktilise meetmena võib kaaluda ondansetronitablettide regulaarset kasutamist kuni 3 korda päevas (61).

KOKKUVÕTE

Operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine (PONV) on sage postoperatiivne probleem. PONVi ennetamise strateegiad tuginevad riski hindamisele, milleks kasutatakse Apfeli skoori täiskasvanutel ja Eberharti skoori



TIVA – täielik intravenoosne anesteesia

Joonis 5. Operatsioonijärgse iivelduse ja oksendamise (PONV) profülaktika ja ravi lihtsustatud algoritm (58).

lastel. PONVi ennetamiseks kasutatakse anesteesia läbiviimise tehnika modifitseerimist (regionaalnesteesia üldnesteesia asemel, veenisine anesteesia inhalatsiooni-anesteetikumide asemel) ja farmakoloogilisi (antiemeetikumid, anesteesiaaravimite valik) ning mittefarmakoloogilisi (nõelravi, piisav hüdreerimine) meetmeid ja nende kombinatsioone. Väljakujunenud iivelduse ja oksendamise ravis kasutatakse eelkõige ravimeid, mida ei kasutatud profülaktilise meetmena, ja nende ammendumisel teise valiku preparaadina metoklopramiidi, mis tänapäeval ei peaks olema esmavalik väljakujunenud PONVi ravis.

Haiglast väljakirjutamise järgse iivelduse ja oksendamise (PDNV) riski hindamiseks täiskasvanutel kasutatakse lihtsustatud PDNV riski skoori, profülaktilikaks eelistatult selliseid pikatoimelisi ravimeid nagu glükokortikosteroidid, antikolinergilised preparaadid, palonosetron, NK-1 retseptorite antagonistid. Vajaduse korral võib patsiendile kodus kasutamiseks määrata ondansetroni tablette.

SUMMARY

Postoperative nausea and vomiting in adults and children

Dmitri Stepanov^{1,2,3}, Hardo Toim¹, Juri Karjagin^{1,4}

Postoperative nausea and vomiting (PONV) is a common postoperative issue. Strategies for PONV prevention serve as the basis for risk assessment, Apfel score is used to assess PONV risk in adults and Eberhart's score is used in children. For PONV reduction, a number of precautions can be taken: modification of anaesthesia technique (local instead of general anaesthesia, usage of TIVA instead of volatile anaesthetics), pharmacological (antiemetics, less emetogenic anaesthesia drugs), non-pharmacological (acupuncture, adequate hydration) and combinations of the above options. For rescue therapy in the case of nausea and vomiting, drugs that have not been previously used in prophylaxis are employed; for second-line therapy- metoclopramide, which should not definitely be used as a first-line treatment in the case PONV starts.

The risk of post-discharge nausea and vomiting (PDNV) in adults is assessed

using simplified PDNV risk score, while for prophylaxis, long-acting drugs are preferred (glucocorticosteroids, anticholinergic drugs, palonosetron, NK-1 receptor antagonists). If required, ondansetron tablets can be prescribed for home treatment.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Apfel CC. Postoperative nausea and vomiting. In: Miller's Anesthesia. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015:2947–73.
2. Gan TJ, Belani KG, Bergese S, et al. Consensus guidelines for managing postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2020;131:411–48.
3. DiLustro J. Postoperative nausea and vomiting: 168 years in review. *J Anest & Inten Care Med* 2017;1:5557.
4. Martin S, Carr AS, Baines D, Holtby H. Guidelines on the prevention of postoperative vomiting in children. The Association of Paediatric Anaesthetists of Great Britain & Ireland Autumn, 2016.
5. Apfel CC, Philip BK, Cakmakaya OS, et al. Who is at risk for postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery? *Anesthesiology* 2012;117:475.
6. Kerger H, Turan A, Kredel M, et al. Patients' willingness to pay for anti-emetic treatment. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:38–43.
7. Apfel CC, Kranke P, Katz MH, et al. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: a randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 2002;88:659–68.
8. Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, Williams JP. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol* 2014;722:55–66.
9. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth* 2012;109:742.
10. Eberhart LH, Geldner G, Kranke P, et al. The development and validation of a risk score to predict the probability of postoperative vomiting in pediatric patients. *Anesth Analg* 2004;99:1630.
11. Peyton PJ, Wu CY. Nitrous oxide-related postoperative nausea and vomiting depends on duration of exposure. *Anesthesiology* 2014;120:1137–45.
12. Shen YD, Chen CY, Wu CH, Cherng YG, Tam KW. Dexamethasone, ondansetron, and their combination and postoperative nausea and vomiting in children undergoing strabismus surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Paediatr Anaesth* 2014;24:490–8.
13. Stewart PC, Baines DB, Dalton C. Paediatric day stay tonsillectomy service: development and audit. *Anaesth Intensive Care* 2002;30:641–6.
14. Schraag S, Pradelli L, Alsaleh AJO, et al. Propofol vs. inhalational agents to maintain general anaesthesia in ambulatory and inpatient surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMC Anesthesiol* 2018;18:162.
15. Schaefer MS, Kranke P, Weibel S, Kreysing R, Kienbaum P. Total intravenous anaesthesia versus single-drug pharmacological antiemetic prophylaxis in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:750–60.
16. Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* 2011;106:292–7.
17. Jewer JK, Wong MJ, Bird SJ, Habib AS, Parker R, George RB. Supplemental perioperative intravenous crystalloids for postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;3:CD012212.
18. Awad S, Varadhan KK, Ljungqvist O, Lobo DN. A metaanalysis of randomised controlled trials on preoperative oral carbohydrate treatment in elective surgery. *Clin Nutr* 2013;32:34–44.
19. Patel P, Paw Cho Sing E, Dupuis LL. Safety of clinical practice guideline-recommended antiemetic agents for the prevention of acute chemotherapy-induced nausea and vomiting in pediatric patients: a systematic review and metaanalysis. *Expert Opin Drug Saf* 2019;18:97–110.
20. Tramèr MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Efficacy, dose-response, and safety of ondansetron in prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Anesthesiology* 1997;87:1277–89.
21. Tang J, Wang B, White PF, Watcha MF, Qij, Wender RH. The effect of timing of ondansetron administration on its efficacy, cost-effectiveness, and cost-benefit as a prophylactic antiemetic in the ambulatory setting. *Anesth Analg* 1998;86:274–82.

¹ Anaesthesiology and Intensive Care Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
² Foundation Tartu Ambulance, Tartu, Estonia,
³ Anaesthesiology and Intensive Care Clinic, Ida-Viru Central Hospital, Kohtla-Järve, Estonia,
⁴ Department of Anaesthesiology and Intensive Care, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:
 Dmitri Stepanov
 dmitri.stepanov@kiirabi.ee

Keywords:
 postoperative nausea,
 postoperative vomiting,
 PONV, PDNV

22. Sodhi K, Mohindra BK, Sodhi GS, Kumar M. A comparative study of granisetron, dexamethasone, and granisetron plus dexamethasone as prophylactic antiemetic therapy in female patients undergoing breast surgery. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2007;23:373–8.
23. Cieslak GD, Watcha MF, Phillips MB, Pennant JH. The dose-response relation and costeffectiveness of granisetron for the prophylaxis of pediatric postoperative emesis. *Anesthesiology* 1996; 85:1076.
24. Gan TJ, Apfel CC, Kovac A, et al. A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist, aprepitant, versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2007;104:1082.
25. Rojas C, Thomas AG, Alt J, et al. Palonosetron triggers 5-HT(3) receptor internalization and causes prolonged inhibition of receptor function. *Eur J Pharmacol* 2010;626:193–9.
26. Yildirim MD, Cantekin K. Effect of palonosetron on postoperative nausea and vomiting in children following dental rehabilitation under general anesthesia. *Pediatr Dent* 2014;36:7E–11E.
27. Moon HY, Baek CW, Choi GJ, et al. 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.
28. Singh PM, Borle A, Gouda D, et al. Efficacy of palonosetron in postoperative nausea and vomiting (PONV)-a meta-analysis. *J Clin Anesth* 2016;34:459–82.
29. De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Ahmad S, Kendall MC, McCarthy RJ. Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesth Analg* 2013;116:58–74.
30. Czarnetzki C, Elia N, Lysakowski C, et al. Dexamethasone and risk of nausea and vomiting and postoperative bleeding after tonsillectomy in children: a randomized trial. *JAMA* 2008;300:2621–30.
31. Corcoran T, Kasza J, Short TG, et al. Intraoperative dexamethasone does not increase the risk of postoperative wound infection: a propensity score-matched post hoc analysis of the ENIGMA-II trial (EnDEX). *Br J Anaesth* 2017;118:190.
32. Polderman JA, Farhang-Razi V, Van Dieren S, et al. Adverse side effects of dexamethasone in surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD011940.
33. Tien M, Gan TJ, Dhakal IB, White WD. The effect of anti-emetic doses of dexamethasone on postoperative blood glucose levels in non-diabetic and diabetic patients: a prospective randomised controlled study. *Anaesthesia* 2016;71:1037–43.
34. Osthaus WA, Linderkamp C, Bünte C, Jüttner B, Sümpelmann R. Tumor lysis associated with dexamethasone use in a child with leukemia. *Paediatr Anaesth* 2008;18:268–70.
35. McDonnell C, Barlow R, Campisi P, Grant R, Malkin D. Fatal peri-operative acute tumour lysis syndrome precipitated by dexamethasone. *Anaesthesia* 2008;63:652–5.
36. Wang JJ, Ho ST, Lee SC, Liu YC, Ho CM. The use of dexamethasone for preventing postoperative nausea and vomiting in females undergoing thyroidectomy: a dose-ranging study. *Anesth Analg* 2000;91:1404–7.
37. Smyla N, Eberhart L, Weibel S, Kranke P. Amisulpride for the prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systematic review (meta-analysis). *Drugs Future*. 2019;44:453.
38. Henzil, Sonderegger J, Tramer MR. Efficacy, dose-response, and adverse effects of droperidol for prevention of postoperative nausea and vomiting. *Can J Anaesth* 2000;47:537–51.
39. Habib AS, Gan TJ. Food and drug administration black box warning on the perioperative use of droperidol: a review of the cases. *Anesth Analg* 2003;96:1377–9.
40. Tracz K, Owczuk R. Small doses of droperidol do not present relevant torsadogenic actions: a double-blind, ondansetron-controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2015;79:669–76.
41. Bourdaud N, François C, Jacqmarcq O, et al. Addition of droperidol to prophylactic ondansetron and dexamethasone in children at high risk for postoperative vomiting. A randomized, controlled, double-blind study. *Br J Anaesth* 2017;118:918–23.
42. Yazbeck-Karam VG, Siddik-Sayyid SM, Barakat HB, Korjian S, Aouad MT. Haloperidol versus ondansetron for treatment of established nausea and vomiting following general anesthesia: a randomized clinical trial. *Anesth Analg* 2017;124:438–44.
43. Feng PH, Chu K-S, Lu I-C, et al. Haloperidol plus ondansetron prevents postoperative nausea and vomiting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Taiwan* 2009;47:3–9.
44. Ramsbottom N, Hunt JN. Studies of the effect of metoclopramide and apomorphine on gastric emptying and secretion in man. *Gut* 1970;11:989–93.
45. Domino KB, Anderson EA, Polissar NL, Posner KL. Comparative efficacy and safety of ondansetron, droperidol, and metoclopramide for preventing postoperative nausea and vomiting: a meta-analysis. *Anesth Analg* 1999;88:1370.
46. Wallenborn J, Gelbrich G, Bulst D, et al. Prevention of postoperative nausea and vomiting by metoclopramide combined with dexamethasone: randomised double blind multicentre trial. *BMJ* 2006;333:324.
47. Yis U, Ozdemir D, Duman M, Unal N. Metoclopramide induced dystonia in children: two case reports. *Eur J Emerg Med* 2005;12:117.
48. Gan TJ, Gu J, Singla N, et al. Rolapitant for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a prospective, double-blinded, placebo-controlled randomized trial. *Anesth Analg* 2011;112:804.
49. Diemunsch P, Gan TJ, Philip BK, et al. Single-dose aprepitant vs ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind Phase III trial in patients undergoing open abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2007;99:202–11.
50. Apfel CC, Zhang K, George E, et al. Transdermal scopolamine for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther* 2010;32:1987–2002.
51. Tateosian V, Champagne K, Gan T. What is new on the battle against post-operative nausea and vomiting? *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2018;32:137–48.
52. Eberhart LH, Seeling W, Bopp TI, Morin AM, Georgieff M. Dimenhydrinate for prevention of post-operative nausea and vomiting in female in-patients. *Eur J Anaesthesiol* 1999;16:284–9.
53. Lee A, Chan SK, Fan LT. Stimulation of the wrist acupuncture point PC6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11:CD003281.
54. Cheong KB, Zhang JP, Huang Y, Zhang ZJ. The effectiveness of acupuncture in prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting—a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e82474.
55. Hines S, Steels E, Chang A, Gibbons K. Aromatherapy for treatment of postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD007598.
56. Kovac AL, O'Connor TA, Pearman MH, et al. Efficacy of repeat intravenous dosing of ondansetron in controlling postoperative nausea and vomiting: a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial. *J Clin Anesth* 1999;11:453–9.
57. Habib AS, Gan TJ. The effectiveness of rescue antiemetics after failure of prophylaxis with ondansetron or droperidol: a preliminary report. *J Clin Anesth* 2005;17:62–5.
58. Dewinter G, Staelens W, Veef E, Teunkens A, Van de Velde M, Rex S. Simplified algorithm for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a before-and-after study. *Br J Anaesth* 2018;120:156–63.
59. Kovac AL. Postoperative and postdischarge nausea and vomiting after ambulatory surgery: An update. *Current Anesthesiology Reports* 2014;4:316–25.
60. Pan PH, Lee SC, Harris LC. Antiemetic prophylaxis for postdischarge nausea and vomiting and impact on functional quality of living during recovery in patients with high emetic risks: a prospective, randomized, double-blind comparison of two prophylactic antiemetic regimens. *Anesth Analg* 2008;107:429–38.
61. Höhne C. Postoperative nausea and vomiting in pediatric anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27:303–8.