

4-е совместное руководство по профилактике и лечению послеоперационной тошноты и рвоты.

https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/Fulltext/2020/08000/Fourth_Consensus_Guidelines_for_the_Management_of.16.aspx?context=FeaturedArticles&collectionId=6

Gan, Tong J. MD, MBA, MHS, FRCA⁺; Belani, Kumar G. MBBS, MS⁺; Bergese, Sergio MD⁺; Chung, Frances MBBS⁺; Diemunsch, Pierre MD, PhD⁺; Habib, Ashraf S. MBBS, MSc, MHS, FRCA⁺; Jin, Zhaosheng MBBS, BSc⁺; Kovac, Anthony L. MD⁺; Meyer, Tricia A. PharmD, MS, FASHP, FTSHP^{+,#}; Urman, Richard D. MD, MBA^{+,##}; Apfel, Christian C. MD, PhD^{+,##}; Ayad, Sabry MD, MBA, FASA^{+,##}; Beagley, Linda MS, RN, CPAN, FASPAN^{+,##}; Candiotti, Keith MD^{+,##}; Englesakis, Marina BA (Hons), MLIS^{+,##}; Hedrick, Traci L. MD, MSc^{+,##}; Kranke, Peter MD, MBA^{+,##}; Lee, Samuel CAA^{+,##}; Lipman, Daniel DNP, CRNA^{+,##}; Minkowitz, Harold S. MD^{+,##}; Morton, John MD, MPH, MHA^{+,##}; Philip, Beverly K. MD^{+,##}

Author Information

Anesthesia & Analgesia: [August 2020 - Volume 131 - Issue 2 - p 411-448](#)
doi: 10.1213/ANE.0000000000004833

Краткое содержание.

Данное совместно выработанное руководство представляет собой всесторонний и основанный на принципах доказательности набор указаний по борьбе с послеоперационной тошнотой и рвотой (ПОТР) как у взрослых пациентов, так и у детей. Указания сформулированы международной экспертной комиссией при содействии Американского Общества Быстрого Восстановления (American Society of Enhanced Recovery) и Общества Амбулаторной Анестезии (Society for Ambulatory Anesthesia) на основании всеобъемлющего поиска и обзора литературы вплоть до публикаций за сентябрь 2019 г. Руководство дает рекомендации по выявлению пациентов группы высокого риска по ПОТР, управлению исходными рисками ПОТР, выбору профилактических и лечебных средств в соответствии с рекомендациями основного рабочего протокола по ПОТР. В дополнение, текущие гайдлайны фокусируются на данных по применению новейших препаратов (например, второе поколение антагонистов рецепторов 3[5-НТ₃], антагонисты рецепторов нейрокина1(NK1), антагонисты допамина), изучения общей мультимодальной профилактики ПОТР и терапии ПОТР как части мер, направленных на быстрое восстановление пациента. Данный набор предписаний одобрен 23 профессиональными сообществами и организациями различных специализаций (Приложение 1).

Какие еще руководства доступны по данной теме?

Современные доступные гайдлайны включают 3 повторения общего руководства, публиковавшегося нами ранее, с последним обновлением около 6 лет назад; гайдлайн Американского сообщества фармацевтов системы здравоохранения (American Society of Health System Pharmacists), опубликованный в 1999 г.; краткую дискуссию по обеспечению терапии ПОТР как часть полного руководства по послеоперационному ведению пациента; тематические гайдлайны Сообщества акушеров и гинекологов Канады, Ассоциации детских анестезиологов Великобритании и Ирландии и Ассоциации по

периоперационному уходу (the Association of Perianesthesia Nursing); и несколько руководств на других языках.

Для чего выработано данное руководство?

Текущий гайдлайн разработан для того, чтобы предоставить практикующим специалистам всеобъемлющее, обновленное и основанное на доказательной базе руководство по определению рисков, профилактике и лечению синдрома послеоперационной тошноты и рвоты у детей и взрослых, в том числе в рамках концепции быстрого послеоперационного восстановления.

Чем данное руководство отличается от уже существующих?

Предыдущий гайдлайн опубликован 6 лет назад по данным, актуальным на октябрь 2011 г. Несколько более поздних публикаций либо ограничены специфическими популяциями пациентов, либо не охватывают в полной мере все аспекты медобеспечения ПОТР. Наше новое руководство выработано на основе систематического изучения литературных данных вплоть до сентября 2019 г. Оно включает недавние исследования новейших препаратов, таких как второе поколение антагонистов рецепторов 3[5-НТ₃], антагонисты рецепторов нейрокинина1(NK1), антагонисты допамина, также как и терапию оригинальными комбинациями. Дополнительно текущий гайдлайн содержит доказательные подходы к изучению вопроса ПОТР в аспекте быстрого послеоперационного восстановления (enhanced recovery pathways = ERPs). Также мы обсуждаем внедрение методов общей мультимодальной профилактики ПОТР у пациентов всех групп риска – на основании соглашения комиссии экспертов.

Тошнота и рвота – два наиболее распространенных неблагоприятных события в послеоперационном периоде, встречающихся с частотой приблизительно 30% в общей популяции пациентов хирургического профиля и до 80% в группах высокого риска. Это может стать крайне неприятным опытом и ассоциируется со значительной неудовлетворенностью пациента качеством медицинской помощи. Кроме того, возникновение ПОТР связано со значительно более длительным пребыванием пациента в отделении интенсивной терапии, непредвиденной госпитализацией и увеличением расходов на лечение.

Оптимальное обеспечение в связи с ПОТР – это сложный процесс. Существует множество антиэметиков с различной фармакокинетикой, эффективностью и побочными эффектами; таким образом, выбор антиэметика зависит от клинического контекста. Польза профилактики ПОТР должна быть уравновешена с риском побочных эффектов применяемых препаратов. Исходно на борьбу с ПОТР влияют такие факторы, как соотношение цена-эффективность, доступность препаратов, конкретной лекарственной формулы. Несмотря на существование нескольких утвержденных гайдлайнов по борьбе с ПОТР, они ограничены специфическими категориями пациентов, не охватывают всех аспектов терапии ПОТР в достаточной мере, либо не содержат обновленной информации.

Наша рабочая группа уже опубликовала предварительно три совместных издания гайдлайнов по ПОТР в 2003, 2009 и 2014 годах – с целью предоставить всесторонние клинические рекомендации на основе ЕВМ по обеспечению помощи при ПОТР у взрослых и детей. Систематический литобзор выявил около 9000 научных публикаций, вышедших уже после издания последнего совместного гайдлайна (составленного по данным литературы до 2011 г.) Кроме того, формирование направления быстрого послеоперационного восстановления привело к изменению парадигмы подходов к послеоперационному ведению пациентов. Вот почему мы представляем данное

обновление – чтобы включить в клинические рекомендации все достижения последних лет.

МЕТОДЫ.

Цели руководства.

Цели данного руководства определены экспертной группой как следующие:

1. Выявить достоверные предикторы рисков ПОТР у взрослых и рисков послеоперационной рвоты (ПОР) у детей;
2. Определить меры (вмешательства), уменьшающие исходную степень риска ПОТР;
3. Оценить эффективность отдельных антиэметиков и комбинированных методов профилактики и терапии ПОТР, включая нефармакологические;
4. Убедиться в эффективности терапии ПОТР и синдрома тошноты и рвоты после выписки (postdischarge nausea and vomiting = PDNV) с предшествующей профилактикой ПОТР либо без нее;
5. Определить оптимальные дозы и режимы профилактики ПОТР;
6. Оценить рентабельность стратегий профилактики и лечения ПОТР;
7. Создать алгоритм, обобщающий стратификацию рисков, снижение рисков, профилактику и лечение ПОТР;
8. Оценить медобеспечение ПОТР в рамках быстрого послеоперационного восстановления (ERPs);
9. Предложить научный план для дальнейших исследований.

Учреждение экспертной группы.

Общепринятый гайдлайн был создан на основании клинических публикаций, изученных международной междисциплинарной экспертной группой. Члены группы были приглашены на основании значительного вклада в сферу изучения ПОТР, либо представительства в профессиональных сообществах, занимающихся решением проблемы ПОТР; многие из участников также были задействованы в предыдущих изданиях гайдлайнов. Экспертов попросили работать в более узких тематических группах, каждая по заданному вопросу, изучая данные литобзоров. Первая группа оценивала факторы риска ПОТР. Две группы исследовали эффективность фармакологических и нефармакологических методов профилактики и лечения ПОТР у взрослых. Четвертая группа рецензировала различные комбинации методов терапии. Пятая группа оценивала антиэметическую терапию в исследованиях в рамках ERPs (Enhanced recovery Pathways, методы ускоренного послеоперационного восстановления). Шестая группа изучала данные с точки зрения экономической составляющей и создавала алгоритмы лечения. Седьмая группа анализировала методы профилактики и лечения ПОТР в педиатрической практике.

Результаты были просуммированы, обобщены и представлены на общей встрече. После изучения представленных данных экспертная группа должна была единодушно прийти к единой интерпретации и классификации полученного материала в соответствии с его клинической значимостью. Если консенсус не достигался, в гайдлайне использовались материалы, одобренные большинством, с подтверждением отсутствия единогласного мнения.

Статьи и литобзоры.

С помощью библиотекаря-исследователя с опытом в развитии стратегии научного поиска (Marina Englesaikis, University Health Network, Toronto, ON, Canada) в работе с соавтором

(F.C.) с исходным заданием от членов экспертной группы, стандартный поиск литературы должен был включать публикации с января 2011 г. до февраля 2019 г. Продолженный поиск литературы был выполнен вплоть до сентября 2019 г.

Источники включали руководства и иные библиотеки Cochrane, руководства (гайдлайны), мета-анализы и базы данных платформы Ovid и др.

Классификация данных, оценка достоверности.

С целью оценить качество данных для каждого вмешательства, мы использовали систему классификации (шкалу), как и в предыдущем гайдлайне (Табл. 1), о которой ранее было доложено в гайдлайне ASA по контролю острой боли в практике анестезиолога. Это дает нам объективный стандарт, с которым можно сравнивать клинические данные.

ТАБЛИЦА 1.

Качество клинических доказательств (уровни доказательности).

Категория А: вспомогательная литература.

Рандомизированные клинические испытания сообщают о статистически значимых различиях между клиническими вмешательствами по определенным клиническим исходам.

- **уровень 1:** литература содержит мультицентровые рандомизированные контролируемые исследования, и обобщенные результаты/выводы поддержаны мета-анализом
- **уровень 2:** литература содержит мультицентровые рандомизированные контролируемые исследования, но их количества недостаточно для проведения жизнеспособного мета-анализа для достижения целей данных руководств
- **уровень 3:** публикация содержит единичное рандомизированное контролируемое исследование

Категория В: суггестивная литература.

Информация из наблюдательных исследований позволяет сделать заключение о полезных либо вредных взаимодействиях между клиническими вмешательствами и клиническими исходами.

- **уровень 1:** литература содержит наблюдательные сравнения (например, когорты, исследования дизайна «случай-контроль») или клинические вмешательства либо условия и выявляет статистически значимые различия между клиническими вмешательствами по определенным исходам
- **уровень 2:** литература содержит несопоставимые наблюдательные исследования с ассоциативной (например, относительный риск, корреляция) или описательной статистикой
- **уровень 3:** литература/публикация содержит кейс-репорт (описание клинического случая)

Категория С: литература неопределенного толкования.

По данным литературы невозможно определить, существует ли взаимосвязь пользы/вреда от клинического вмешательства с клиническими исходами.

- **уровень 1:** мета-анализ не выявил существенных различий между группами и условиями ($p > 0,01$)
- **уровень 2:** количество исследований недостаточно для проведения мета-анализа (1), и РКИ не выявили значимых различий между группами или условиями (2) или РКИ сообщает о противоречивых данных
- **уровень 3:** наблюдательные исследования сообщают о противоречивых данных либо не позволяют сделать вывод о наличии вреда/пользы при клиническом исследовании

Категория D: недостаточно литературных данных.

Недостаток научных литературных данных описывается следующими терминами:

- **недостаточные** (не отвечающие требованиям) – имеющиеся публикации не могут быть использованы для оценки взаимосвязей между клиническим вмешательством и клиническим исходом. Литература также не удовлетворяет критериям содержания,

определяемым как «фокус» гайдлайна, либо не позволяет ясно (однозначно) интерпретировать результаты из-за методологической проблемы (напр., погрешности в дизайне исследования либо при выполнении)

- **молчание** (немые) данные – нет определенных исследований по интересующей проблеме. [см. ссылку на источник 25 в оригинале]

Результаты.

Гайдлайн 1. Оценка риска ПОТР.

Факторы риска.

Предыдущие руководства выявили независимые факторы риска, являвшиеся значимыми, согласно мультидисциплинарному анализу, в больших когортных исследованиях.

Пациент-специфичные факторы риска ПОТР у взрослых включают женский пол, ПОТР или укачивание в анамнезе, статус некурящего и молодой возраст (ур. док. B1)^{14, 26-31} Определенные хирургические вмешательства могут быть ассоциированы с повышенным риском ПОТР, например, лапароскопия, хирургия ожирения, гинекологические операции, холецистэктомия (B1).^{26,28,31-34}

Table 2. Risk Factors for PONV in Adults	
Evidence	Risk Factors
Positive overall	Female sex (B1)
	History of PONV or motion sickness (B1)
	Nonsmoking (B1)
	Younger age (B1)
	General versus regional anesthesia (A1)
	Use of volatile anesthetics and nitrous oxide ^a (A1)
	Postoperative opioids (A1)
	Duration of anesthesia (B1)
	Type of surgery (cholecystectomy, laparoscopic, gynecological) (B1)
	Type of surgery (cholecystectomy, laparoscopic, gynecological) (B1)
Conflicting	ASA physical status (B1)
	Menstrual cycle (B1)
	Level of anesthesiologist's experience (B1)
	Perioperative fasting (A2)
Disproven or of limited clinical relevance	BMI (B1)
	Anxiety (B1)
	Nasogastric tube (A1)
	Migraine (B1)
	Supplemental oxygen (A1)

Abbreviations: ASA, American Society of Anesthesiologists; BMI, body mass index; PONV, postoperative nausea and vomiting.

^aUse of nitrous oxide over 1 h duration.

гайдлайнов, исследования, касавшиеся других часто обсуждаемых факторов, продемонстрировали меньшую клиническую значимость (например, возбуждение³⁶), неопределенную/противоречивую значимость (напр. менструальный цикл³⁷), применение неостигмина³⁸ и предоперационное голодание⁴⁰, либо выявили отсутствие связи с ПОТР (напр., назогастральный зонд, ожирение, дополнительная дотация кислорода⁴¹⁻⁴³), Табл. 2. Анестетические факторы риска ПОТР включают летучие анестетики, закись азота, постоперационное применение опиоидов (A1).^{26,44} Влияние ингаляционных анестетиков на ПОТР дозозависимое и особенно заметно в первые 2 – 6 часов после оперативного вмешательства.²⁶ Безотносительно индивидуального назначения опиоидов^{45,46}, данный класс препаратов повышает риск ПОТР дозозависимым образом,⁴⁷ и этот эффект, по-видимому, будет длиться до тех пор, пока опиоиды применяются в послеоперационном периоде.

Частота ПОТР ниже в случае безопиоидной ТВВА,⁴⁸ мультимодального контроля боли, безопиоидной регионарной анестезии,⁴⁹ сниженного расхода/потребления опиоидов,⁵⁰ периоперационного назначения центральных α2-адреноагонистов⁵¹ и b-блокаторов.⁵²

Предыдущие гайдлайны ссылались на закись азота как на вероятную причину ПОТР. Недавнее исследование выявило, что риск ПОТР из-за закиси азота, по-видимому, зависит

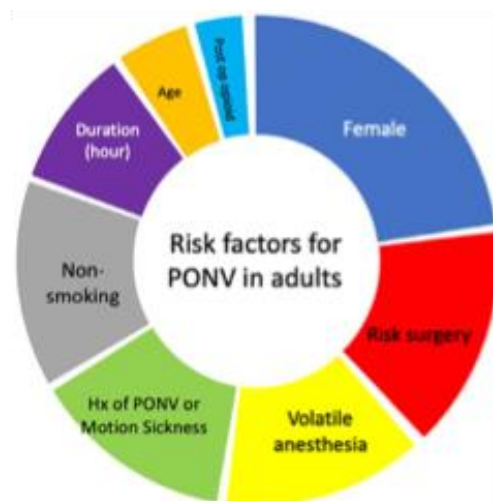


Figure 1. PONV risk factor summary. Intraoperative and postoperative risk factors of PONV in adults; the size of each segment is proportional to the odds ratios of PONV associated with each risk factors.²⁶ PONV indicates postoperative nausea and vomiting. The Figure reused with permission from the American Society for Enhanced Recovery. For permission requests, contact info@aserhq.org.

от продолжительности экспозиции. При анестезии длительностью менее часа количество нуждавшихся в лечении ПОТР (=NNT, см. глоссарий в оригинале) профилактическим отказом от закиси азота составило 128; NNT уменьшилось до 23 при длительности анестезии свыше 1 часа и до 9 при длительности анестезии более 2 часов.⁵³ (В течение первого часа анестезии закись азота мало влияет/не влияет на риск ПОТР; при более длительной анестезии в случае неприменения закиси азота частота ПОТР и количество нуждающихся в терапии ПОТР пациентов значительно снижаются, прим.пер.; разъяснение см. ниже)

☞Прим. пер.:

Источник 53: Peyton PJ, Wu CW. Nitrous oxide-related postoperative nausea and vomiting depends on duration of exposure. *Anesthesiology*. 2014;120:1137–1145.

Взаимосвязь риска ПОТР с N₂O может быть связана с нарушением обмена метионина и фолата.

Дискуссия: в течение 1-го часа анестезии эметогенный эффект N₂O незначителен. Поэтому в малой хирургии рекомендуется применять закись азота при коротких операциях, используя остальные преимущества данного анестетика в амбулаторной хирургии. При анестезии длительностью свыше 1 – 1,5 часов снижение риска ПОТР в результате отказа от закиси азота составило 12%.

Возможные механизмы развития ПОТР при применении закиси азота:

- воздействие на центральные опиоидные и дофаминергические рецепторы
- диффузия N₂O в полость среднего уха
- растяжение кишки (наиболее вероятно)

Прогрессивный рост ПОТР с увеличением времени экспозиции N₂O при длительных и травматичных хирургических вмешательствах коррелирует с метаболическими нарушениями: угнетение метионинсинтетазы, необратимое окисление кобальта в вит. В₁₂–зависимой метионинсинтетазе, находящейся в центре двух независимых метаболических путей: 1) S–аденозил–метиониновый цикл →снижение гомоцистеина плазмы →сердечно–сосудистые осложнения, дисфункция эндотелия, тошнота, рвота; 2) фолатный цикл →снижение внутриклеточного фолата, повышение фолата плазмы →появление гастроинтестинальных симптомов (тошнота, рвота) как общий признак истощения внутриклеточного фолата.

К тому же, закись азота часто применяется для анальгезии в родах, где также установлена связь с тошнотой и рвотой.⁵⁴ У пациенток, впоследствии подвергнувшихся экстренному кесареву сечению, применение N₂O может взаимодействовать с другими периоперационными факторами риска ПОТР; но эти вопросы, однако, еще недостаточно изучены.⁵⁵

Протоколы ускоренного восстановления смягчили требования «ничего через рот» и руководства по предоперационному голоданию, так как они влияют на ПОТР. В одном из исследований сообщается, что требование «ничего через рот» после полуночи (*голодный промежуток и водная пауза свыше 6 часов, прим. пер.*) повышает риск ПОТР.

Понимание факторов риска ПОТР позволит лучше оценивать риски в целом, равно как и снижать периоперационные риски.

Оценка риска ПОТР для пациента.

Факторы риска ПОТР должны использоваться для оценки риска и проведения профилактики и терапии ПОТР.

Несколько недавних исследований поставили под сомнение ориентацию на факторы риска для контроля ПОТР и предложили более широкое назначение средств профилактики у пациентов с низким риском.^{3,57} Полезность этого подхода требует дальнейшего утверждения с особым фокусом на частоте проявлений побочных эффектов антиэметиков.

National Anesthesia Clinical Outcomes Registry (NACOR) и Anesthesiology Quality Institute (AQI) сформировали базу данных по профилактике рвоты и тошноты, которая, после проведения оценки, была использована как маркер качества анестезии и мера несоответствия терапии.⁵⁸ Исследование выявило, что 53% пациентов получали ондансетрон и/или дексаметазон для профилактики и только 17% пациентов получили и ондансетрон, и дексаметазон.

Оперативная оценка факторов риска должна быть принята во внимание для информирования пациентов и оптимизации/коррекции терапии.

Шкалы оценки риска.

Шкалы оценки риска ПОТР предложены для снижения частоты ПОТР на организационном уровне и могут применяться для информирования и направляющей терапии.⁵⁹⁻⁶¹ К общепринятым относятся шкалы Koivuranta и Apfel.^{14,30}

Упрощенная шкала риска Апфеля основана на 4 предикторах: женский пол, ПОТР или кинетоз в анамнезе, некурящий пациент и постоперационное применение опиоидов (Рис. 2).¹⁴ Доля ПОТР при наличии 0, 1, 2, 3, и 4 факторов риска составляет приблизительно 10%, 20%, 40%, 60% и 80% соответственно.¹⁴

Risk Factors	Points
Female Gender	1
Non-Smoker	1
History of PONV and/or Motion Sickness	1
Postoperative Opioids	1
Sum of points	0-4

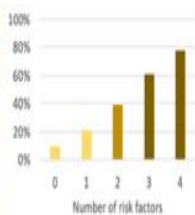


Figure 2. Risk score for PONV in adults. Simplified risk score from Apfel et al¹⁴ to predict the patient's risk for PONV 0, 1, 2, 3, and 4 risk factors correspond to PONV risks of approximately 10%, 20%, 40%, 60%, and 80%, respectively. PONV indicates postoperative nausea and vomiting. The Figure reused with permission from the American Society for Enhanced Recovery. For permission requests, contact info@aserhq.org.

Экспертный совет классифицирует пациентов с

суммой баллов 0–1, 2 и 3 и более как категории «низкого», «среднего», и «высокого» риска соответственно. Шкала Койвуранта включает 4 предиктора из шкалы Апфеля, а также длительность хирургического вмешательства более 60

минут.³⁰ по мнению некоторых экспертов и в ряде публикаций предлагается 1-2 антиэметика назначать всем пациентам, так как риски по шкалам не вполне предсказуемы.^{3,57} Шкалы риска представляют собой объективный подход к прогнозированию частоты ПОТР и/или PDNV (postdischarge nausea and vomiting) с чувствительностью и специфичностью около 65-70% и должны применяться как модификаторы для профилактики. Если рвота представляет собой значительный медицинский риск, такой как повышение внутричерепного/*внутриглазного* (прим. пер.) давления, это обязательно должно быть принято во внимание.

PDNV (тошнота и рвота после выписки) представляет значительный риск для пациентов, кто уже выписан домой и не имеет доступа к быстродействующим внутривенным антиэметикам и непосредственной медицинской помощи. В исследовании 2170 американских пациентов сообщается, что частота PDNV составляла 37% в первые 48

Risk Factors	Points
Female Gender	1
History of PONV	1
Age <50	1
Use of opioids in PACU	1
Nausea in PACU	1
Sum of points	0-5

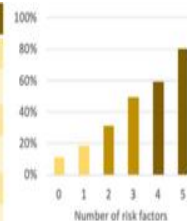


Figure 3. Risk score for PDNV in adults. Simplified risk score for PDNV in adults from Apfel et al¹⁷ to predict the risk for PDNV in adults. 0, 1, 2, 3, 4, and 5 risk factors correspond to PDNV risks of approximately 10%, 20%, 30%, 50%, 60%, and 80%, respectively. PACU indicates postanesthesia care unit; PDNV, postdischarge nausea and vomiting. The Figure reused with permission from the American Society for Enhanced Recovery. For permission requests, contact info@aserhq.org.

часов после выписки, и выявлено 5 независимых предикторов PDNV, включающих женский пол, возраст моложе 50 лет, ПОТР в анамнезе, применение опиоидов в раннем послеоперационном периоде (в палате пробуждения), тошнота в послеоперационном периоде (в палате пробуждения). Рабочий смысл упрощенной

шкалы рисков PDNV, основанной на данных факторах риска, состоит в том, что сумме баллов 0, 1, 2, 3, 4 или 5 соответствует частота развития PDNV 10%, 20%, 30%, 50%, 60% и 80% приблизительно.

Оценка рисков ПОТР/ПОР у детей.

Систематический обзор свежих публикаций предоставил 53 релевантных источника (после выхода гайдлайнов по ПОТР 2014 г.). Обзор и анализ 2019 г. вновь подчеркивает значимость рекомендаций экспертов, создавших гайдлайны по ПОТР 2014 г., с более высокими уровнями доказательности для каждой рекомендации, опубликованных со времени предыдущего обновления.

Факторы риска ПОТР/ПОР у детей отличаются от таковых по сравнению со взрослыми⁶²⁻⁶⁵ и суммированы на Рис. 4. Риски ПОТР/ПОР выше у детей старше 3 лет, при определенных хирургических вмешательствах (таких как тонзиллэктомия, офтальмологические операции), у девочек постпубертатного возраста (B1). Другие факторы риска суммированы на вышеупомянутой схеме (Рис. 4) и подтверждены Kranke с соавт.⁶⁶ с помощью шкалы POVOC (postoperating vomiting in children) – шкалы послеоперационной рвоты у детей.⁶⁷⁻⁶⁹

Со времени гайдлайна 2014 найдено мало новых исследований, изучающих дополнительные факторы риска ПОТР/ПОР у детей. Как предположили ранее Eberhart и соавт.,⁶² риски ПОТР/ПОР у детей можно прогнозировать на основе 4 критериев: 1) длительность операции свыше 30 минут; 2) возраст старше 3 лет; 3) личный анамнез либо анамнез ближайших кровных родственников в отношении ПОТР; 4) хирургия косоглазия. Основываясь на наличии 0, 1, 2, 3 и 4 факторов, риск ПОТР/ПОР составлял 9%, 10%, 30%, 55% и 70% соответственно (Рис. 5), что и было впоследствии подтверждено Kranke с соавт.⁶⁶

Risk Factors	Points
Surgery ≥ 30 minutes	1
Age ≥ 3 years	1
Strabismus surgery	1
History of POV or family history of PONV	1
Sum of points	0-4

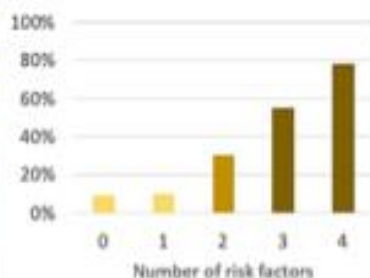


Figure 5. Risk score for POV in children. Simplified risk score from Eberhart et al⁶² to predict the risk for POV in children. 0, 1, 2, 3, or 4 risk factors correspond to POV risks of approximately 10%, 10%, 30%, 50%, or 70%, respectively. PONV indicates postoperative nausea and vomiting; POV, postoperative vomiting. The Figure reused with permission from the American Society for Enhanced Recovery. For permission requests, contact info@aserhq.org.

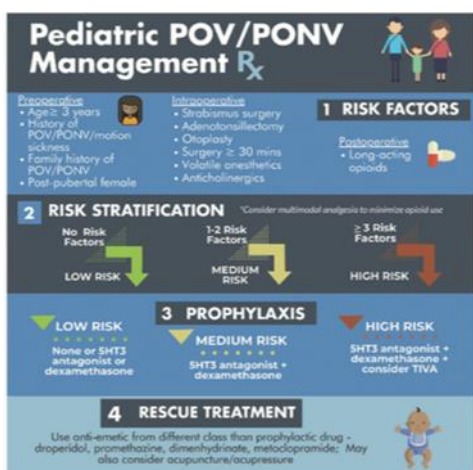


Figure 4. Algorithm for POV/PONV management in children. Summary of recommendations for POV/PONV management in children, including risk identification, risk-stratified prophylaxis, and treatment of established postoperative vomiting. 5-HT₃ indicates 5-hydroxytryptamine 3; PONV, postoperative nausea and vomiting; POV, postoperative vomiting; TIVA, total intravenous anesthesia. The Figure reused with permission from the American Society for Enhanced Recovery. For permission requests, contact info@aserhq.org.

Прим. пер. Стратификация (от лат. stratum u facio, букв. — «раслаивание»)

Под стратификацией в клинических испытаниях понимают разделение пациентов или анализ полученных результатов на основании, отличном от проводимого лечения. Понятие стратификации имеет два значения. В своем первом значении оно описывает естественное разделение пациентов на подгруппы. Например, может проходить стратификация пациентов по возрасту, тяжести заболевания или биомаркерам. Во втором значении стратификация контролирует случайное распределение людей в различные группы испытаний.

Стратифицированная рандомизация призвана обеспечить распределение равного количества

пациентов с характеристикой, которая может повлиять на реакцию на вмешательство, в каждую исследуемую группу. <https://toolbox.eupati.eu/glossary/сmpатификация/?lang=ru#>

Стратификация (медицина)[de] — термин, используемый для «деления» пациентов, либо риска развития у пациента того или иного осложнения, на различные группы.

<https://ru.m.wikipedia.org/wiki/%D0%A1%D1%82%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%B8%D1%84%D0%B8%D0%BA%D0%B0%D1%86%D0%B8%D1%8F>

Гайдлайн 2. Снижение исходных рисков ПОТР.

Обсуждение. Подходы к уменьшению исходных рисков представлены в Табл. 3. Стратегии, направленные на снижение исходных рисков, включают:

1. Минимизацию периоперационного применения опиоидов с использованием методов мультимодальной анальгезии;
2. Предпочтительное использование регионарной анестезии;
3. Предпочтительное использование инфузии пропофола в качестве основного анестетика;^{70,71}
4. Избегать ингаляционных анестетиков;
5. Адекватная гидратация пациентов, идущих на операцию в тот же день.

Таблица 3. Стратегии по уменьшению исходных рисков.

- Избегать общую анестезию, предпочтение – методам регионарной анестезии ^{31,65} (A1)
- Использовать пропофол для индукции и поддержания общей анестезии ⁷⁰ (A1)
- Избегать закиси азота при операциях длительностью более 1 часа (A1)
- Избегать ингаляционных анестетиков ^{26,61} (A2)
- Минимизировать интраоперационное (A2) и послеоперационное (A1) применение опиоидов ^{26,47,49,72}
- Адекватная гидратация ^{73,74} (A1)
- Использовать сугаммадекс вместо неостигмина для реверсии нервно-мышечного блока ⁷⁵ (A1)

Мультимодальная системная анальгезия. Внутривенное введение парацетамола как части мультимодального метода анальгезии с профилактической целью уменьшает тошноту только в том случае, если введен до начала наступления боли.⁷⁶ (A1) После гастрэктомии ацетаминофен, введенный в/в в дополнение к продленной эпидуральной анальгезии, демонстрировал снижение потребности в опиоидах и значительное снижение частоты проявлений ПОТР.⁷⁷ В то время как оральный ацетаминофен также приводит к снижению расхода опиоидов⁷⁸ и стоит намного меньше, его влияние на ПОТР изучено недостаточно. РКИ и мета-анализы сообщают, что НПВС и ингибиторы ЦОГ-2^{50,79,80} и, в меньшей степени, интраоперационное введение кетамина⁸¹ могут иметь морфиносберегающий эффект в послеоперационном периоде (A1). Еще один систематический обзор и мета-анализ (SRMA) сообщает, что пациент-контролируемая послеоперационная анальгезия, включающая внутривенное или внутримышечное применение НПВС, значительно снижает риск ПОТР и представляется более эффективной, чем внутривенное введение ацетаминофена (A1).⁸² Однако, есть данные, согласно которым неселективные НПВС ассоциируются с несостоятельностью анастомозов в гастроинтестинальной хирургии и должны применяться с осторожностью.⁸³⁻⁸⁵

Периоперационное применение дексметомидина. Системное назначение центральных α₂-адреноагонистов (клонидина или дексметомидина) уменьшает потребность в постоперационном применении опиоидов и ПОТР (уровень доказательности A1).⁸⁶ Дексметомидин 1 мкг/кг перед кожным разрезом при лапароскопической

холецистэктомии снижал частоту проявлений ПОТР сходно с 8 мг дексаметазона и доказал свое преимущество в уменьшении послеоперационной боли в течение первых 24 часов.⁸⁷ Такие же благоприятные эффекты в отношении боли и ПОТР были подтверждены при добавлении дексмететомидина к в/в схеме суфентанил-ондансетрон пациент-контролируемой анальгезии после торакотомии. Профилактическое назначение 0,5 мкг/кг дексмететомидина уменьшало послеоперационную боль в первый час; и в 1-3 послеоперационные дни, что приводило к более быстрому возвращению к повседневной активности в амбулаторной урологической хирургии под общей ингаляционной анестезии (ОА). Однако, разницы между плацебо и применением антиэметиков по влиянию на частоту ПОТР выявлено не было.⁸⁹ Сходным образом, интраоперационная инфузия эсмолола, короткодействующего β -антагониста, влияла на уменьшение потребности в опиоидах в ОРИТ/палате пробуждения, так же, как и на риск ПОТР (уровень доказательности А3).⁵²

Нейроаксиальная анестезия. Мета-анализ показал, что эпидуральная анестезия значительно снижает риск ПОТР, тогда как интратекальные опиоиды могут стимулировать развитие ПОТР.⁹⁰ Для эффективности в послеоперационном периоде после гинекологических вмешательств необходимо, чтобы эпидуральная анестезия была продленной и с достаточными концентрациями местных анестетиков (например, лидокаин 10 мг/кг либо другие в эквивалентных дозах).⁹¹ Торакальная эпидуральная анестезия после открытых вмешательств по поводу колоректального рака демонстрирует значительно лучший контроль боли, нежели в/в инфузия морфина, и с меньшей частотой ПОТР.⁹² Двухсторонний ТАР-блок (bilateral transversus abdominis plane block) позволяет снизить послеоперационное применение опиоидов и ПОТР в абдоминальной хирургии. В колоректальной хирургии, в сравнении с эпидуральной анестезией на нижнегрудном уровне, ТАР-блок предусматривает более короткий срок пребывания (*Прим. пер.: средний срок пребывания в клинике – the average length of stay in hospital, ALOS, LOS – показатель эффективности, более короткий срок госпитализации позволяет снизить стоимость лечения за счет выписки и перемещения медпомощи из стационара в менее дорогое амбулаторное звено*) без разницы в частоте ПОТР.⁹³

Регионарная анестезия. В колоректальной хирургии продленная субфасциальная плоскостная инфузия ропивакаина и внутривенная пациент-контролируемая анальгезия фентанилом продемонстрировали сравнимые риски ПОТР (уровень доказательности А3).⁹⁴ Наоборот, продленная инфильтрация раны местным анестетиком либо эпидуральная анестезия в течение 48 часов после лапаротомической гастрэктомии ассоциированы с меньшей потребностью в морфине, меньшей частотой ПОТР и меньшим сроком госпитализации, чем послеоперационная пациент-контролируемая анальгезия морфином (А3).⁹⁵ В обзоре 18 исследований, сравнивавших исходы ПОТР между программами улучшенного восстановления, включавшими РА, и направлениями послеоперационного выхаживания, не включавшими РА: в 5 работах выявлено, что РА улучшает исходы; в 1 исследовании ПОТР был более выражен в группе РА (тотальная артропластика коленного сустава, спинальная анестезия vs ТВВА с пропофолом и ремифентанилом⁹⁶); и в 12 исследованиях разницы не выявлено.⁹⁷

ТВВА с пропофолом. Систематический обзор и мета-анализ РКИ показал, что риск ПОТР при ТВВА на основе пропофола сравним с ингаляционной анестезией, к которой добавлена монопрофилактика (антагонисты 5-НТ₃ и дроперидол; уровень док. А1).⁷¹ При использовании же дополнительной профилактики антиэметиками с пропофоловой ТВВА риск ПОТР еще более уменьшается (А2)^{98,99} Инфузия субгипнотических доз пропофола в комбинации с антиэметиками (дексаметазон и/или трописетрон) также значительно снижает частоту ПОТР при тонзиллэктомии у детей (А2).^{100, 101}

Кислород дополнительно. Систематический обзор и мета-анализ РКИ не продемонстрировали убедительных выводов в пользу изменения общих рисков ПОТР, но риск ранней послеоперационной рвоты в абдоминальной хирургии был ниже.⁴²

Новые (нестандартные) вмешательства. Со времени последнего повторения гайдлайна в новом кохрейновском систематический обзор с мета-анализом обнаружено 6 исследований по сравнению рисков ПОТР у пациентов, которым проводилась реверсия нейромышечного блока сугаммадексом в сравнении с неостигмином, и доложено, что риск ПОТР ниже при использовании сугаммадекса (NNT= number needed to treat= число пациентов 16).⁷⁵ Качество доказательств, однако, было ограничено из-за включения открытых исследований, так же как и риск предвзятости из-за неизвестных исходных данных по риску ПОТР у участников.

Weibel с соавт.¹⁰² провели систематический обзор с мета-анализом по применению в/в лидокаина и ПОТР и сообщили, что инфузия лидокаина при лапароскопических вмешательствах позволяет снижать риск ПОТР. При иных типах хирургических вмешательств аналогичных преимуществ не было отмечено.¹⁰³

** Прим. пер. для часто встречающихся при фармакологической оценке препаратов аббревиатур NNT (Number Needed to Treat) и NNH (Number Needed to Harm)*

Число больных, которых необходимо лечить (ЧБНЛ) (от англ. number needed to treat - NNT) — эпидемиологический показатель, используемый в оценке эффективности медицинского вмешательства, обычно лечения препаратами. ЧБНЛ показывает среднее число пациентов, которых необходимо лечить, чтобы достичь определенного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход, в сравнении с контрольной группой. ЧБНЛ находится в обратной зависимости от абсолютного уменьшения риска. Впервые этот показатель был описан в 1988 году. Идеальный показатель ЧБНЛ равен 1, когда все больные выздоравливают от лечения, а в контрольной группе никто не выздоравливает. Чем больше ЧБНЛ, тем менее эффективно лечение.

В медицине число, необходимое для нанесения вреда (NNH) – это эпидемиологический показатель, который указывает, сколько людей в среднем должны подвергнуться воздействию фактора риска за определенный период, чтобы причинить вред в среднем одному человеку, который в противном случае не пострадал бы. пострадал. Он определяется как величина, обратная абсолютному увеличению риска, и вычисляется как $1/(I_e - I_u)$, где I_e – заболеваемость в обработанной (подвергнутой) группе, а I_u – заболеваемость в контрольной группе. Интуитивно понятно, что чем меньше число, необходимое для нанесения вреда, тем хуже фактор риска, при этом 1 означает, что каждый подвергшийся воздействию человек пострадал.

NNH аналогичен числу, необходимому для лечения (NNT), где NNT обычно относится к терапевтическому вмешательству, а NNH - к пагубному эффекту или фактору риска.

NNH является важной мерой в доказательной медицине и помогает врачам решить, целесообразно ли продолжать конкретное лечение, которое может подвергнуть пациента воздействию вредит при обеспечении терапевтических преимуществ. Если клиническая конечная точка достаточно разрушительна без препарата (например, смерть, сердечный приступ), препараты с низким NNH все же могут быть показаны в определенных ситуациях, если NNT меньше, чем NNH.

Википедия site:star-wiki.ru

Снижение исходного риска у детей. Новые публикации в педиатрической практике подтверждают хорошо обоснованные данные, полученные у взрослых, в отношении ТВВА (A1), либерального режима приема жидкости (A3) и опиоид-сберегающих методов (A1) по снижению исходного риска ПОР/ПОТР у детей.¹⁰⁴⁻¹⁰⁹ Опиоид-сберегающие методы остаются ведущими в уменьшении исходных рисков ПОР/ПОТР. Регионарная анестезия, чаще всего, каудальный блок с или без системного применения дексаметазона,

в сочетании с общей анестезией уже представлена как безопасный и эффективный способ устранения боли, уменьшения потребности в опиоидах и частоты рвоты у детей.¹¹⁰ Эксперты считают, что другие методы регионарной анестезии, такие как TAP-блок, также могут содействовать снижению потребности в опиоидах. В случаях, когда РА противопоказана или недоступна, очевидной альтернативой может стать системная безопиоидная анальгезия.

В двойном слепом РКИ отмечено, что внутривенное применение лидокаина снижало риск ПОР у 92 детей, которым проводилась тонзиллэктомия. Дети, получавшие лидокаин в виде болюса 1,5 мг/кг с последующей инфузией 2 мг/кг/час, имели более низкую частоту ПОР по сравнению с детьми, получавшими инфузию солевого раствора ($P = 0,024$).¹⁰⁷

В двух исследованиях оценены α_2 -агонисты и их влияние на ПОТР. Систематический обзор и мета-анализ, будучи статистически гетерогенным, выявил снижение частоты ПОТР как второстепенный результат (исход) у детей, получавших интраназальный дексметомидин с анксиолитической целью, в сравнении с пациентами, получавшими премедикацию мидазоламом орально или интраназально (A1).¹¹¹ В двойном слепом рандомизированном исследовании в группе пациентов, получавших орально клонидин, частота эпизодов ПОТР и потребность в терапии спасения (rescue therapy, rescue antiemetics) были значительно ниже, чем в группе плацебо.¹⁰⁸ Необходимы дальнейшие исследования, но в любом случае α_2 -агонисты заслуживают рассмотрения в мультимодальных схемах с целью снижения рисков ПОТР у детей.

В двух исследованиях сравнивалось периоперационное в/в введение ацетаминофена 15 мг/кг и солевого раствора, и обнаружено значительное снижение риска ПОТР в группе ацетаминофена. В одном из исследований (96 детей) выявлено, что значительное снижение ПОР в первые 6 часов после операции было в группе, получавшей ацетаминофен перед операцией, по сравнению с группой плацебо и группой, получавшей ацетаминофен в послеоперационном периоде ($P < 0,001$).¹⁰⁶ В другом исследовании, в которое были включены 90 детей, оперированных по поводу косоглазия, выявлено, что частота ПОТР в первые сутки после операции была значительно ниже в группах, получавших дексаметазон и ацетаминофен, чем в группе, получавшей только дексаметазон.¹¹² (A2)

Либеральный режим инфузионной терапии остается хорошо обоснованным вмешательством для снижения исходных рисков ПОР, как до этого утверждалось во множестве публикаций из гайдлайна 2014. Впоследствии данные, полученные в единственном РКИ, включавшем 150 детей (тонзиллэктомии), подтвердили, что наши рекомендации либеральной терапии р-ром Рингер-лактат в дозе 30 мл/кг (vs 10 мл/кг) являются действенными для снижения частоты ПОТР.¹⁰⁹

Гайдлайн 3. Профилактика ПОТР с использованием двух препаратов у взрослых с риском ПОТР.

В данной итерации (повторе) гайдлайна ПОТР есть одно очень важное изменение: **теперь мы рекомендуем использование мультимодальной профилактики у пациентов** с одним и более факторов риска (**имеющих хотя бы один фактор риска**). Такое решение принято вследствие озабоченности по поводу неадекватной профилактики, а также доступности данных по безопасности антиэметиков. Дозировки и время введения антиэметиков для профилактики ПОТР у взрослых пациентов приведены в Табл. 4. Примеры комбинаций антиэметиков для этих целей представлены в Табл. 5. Краткое изложение/резюме данного гайдлайна суммировано и представлено в формате инфографики на Рис. 6.

Drugs	Dose	Evidence	Timing	Evidence
Amisulpride	5 mg	A2 ^{113,114}	At induction	A2 ^{113,114}
Aprepitant	40 mg PO	A1 ^{119,121}	At induction	A2 ¹¹⁸
Caspofungin	150 mg PO	A1 ^{119,121}	At induction	A2 ¹¹⁸
Dexamethasone	4-8 mg IV	A1 ¹²²	At induction	A1 ¹²²
Dimenhydrinate	1 mg/kg IV	A1 ¹²⁴⁻¹²⁶		
Dolasetron	12.5 mg IV	A2 ¹²²⁻¹²⁹	End of surgery; timing may not affect efficacy	A2 ¹²⁸
Droperidol*	0.625 mg IV	A1 ^{130,131}	End of surgery	A1 ¹³²
Ephedrine	0.5 mg/kg IM	A2 ^{124,125}		
Granisetron	0.35-3 mg IV	A1 ^{119,136}	End of surgery	A1 ¹³⁷⁻¹³⁹
Haloperidol	0.5 to <2 mg IM/IV	A1 ¹⁴⁰		
Methylprednisolone	40 mg IV	A2 ¹⁴¹		
Metoclopramide	10 mg	A1 ¹⁴²		
Ondansetron	4 mg IV	A1 ^{143,144}	End of surgery	A1 ¹⁴⁵
	8 mg PO or ODT			
Palonosetron	0.075 mg IV	A1 ¹⁴⁶⁻¹⁴⁹		
Perphenazine	5 mg IV	A1 ¹⁴⁹		
Promethazine*	6.25 mg	A2 ^{150,151}		
Ramoseftron	0.3 mg IV	A1 ¹⁴⁹	End of surgery	A2 ¹⁵²
Rolapitant	70-200 mg PO	A3 ¹⁵³	At induction	
Scopolamine	Transdermal patch	A1 ^{144,154}	Prior evening or 2 h before surgery	A1 ¹⁵⁶
Tropisetron	2 mg IV	A1 ¹⁵⁷	End of surgery	

These recommendations are evidence-based and not all the drugs have an FDA indication for PONV. Drugs are listed alphabetically. Abbreviations: FDA, Food and Drug Administration; IM, intramuscular; IV, intravenously; ODT, orally disintegrated tablet; PO, per os; PONV, postoperative nausea and vomiting.

*See FDA Black box warning.

Adults
5-HT ₃ receptor antagonists + dexamethasone
Ondansetron: (A3) ^{119,122}
Palonosetron: (A2) ¹⁴⁶⁻¹⁴⁹
Ramoseftron: (A3) ¹⁵²
Tropisetron: (A3) ¹⁵⁷
5-HT ₃ receptor antagonists + aprepitant
Ondansetron: (A2) ^{119,122}
Ramoseftron: (A3) ¹⁵²
Palonosetron: (A3) ¹⁵³
Aprepitant + dexamethasone: (A2) ^{119,122}
5-HT ₃ + droperidol
Ondansetron + droperidol: (A3) ¹¹⁹
Granisetron + droperidol: (A3) ¹¹⁹
Palonosetron + droperidol: (A3) ¹¹⁹
Other 5-HT ₃ combination therapies:
Ondansetron + haloperidol: (A3) ¹¹⁹
Haloperidol + dexamethasone + ondansetron: (A3) ¹¹⁹
Ondansetron + bethanidine: (A2) ¹¹⁹
Ramoseftron + gabapentin: (A3) ¹⁵²
Misoprostol + ramoseftron: (A3) ¹⁵²
Other antidiarrheal combination therapies
Dexamethasone + haloperidol: (A2) ^{119,122}
Metoclopramide + dimenhydrinate: (A3) ¹²⁴
Amisulpride + 1-hydroxytryptamine 3: (A3) ¹¹⁹
Haloperidol + misoprostol: (A2) ^{119,122}
Acupoint stimulation + pharmacoprophylaxis: (A2) ^{119,122}
Children
Propofol + dexamethasone: (A3) ¹¹⁹
Dexamethasone + dimenhydrinate: (A2) ¹¹⁹
Gabapentin + dexamethasone: (A3) ¹¹⁹
Ondansetron + dexamethasone: (A3) ¹¹⁹
Ondansetron + droperidol: (A3) ¹¹⁹
Tropisetron + dexamethasone: (A3) ¹¹⁹

Abbreviation: 5-HT₃, 5-hydroxytryptamine 3.



Рис.6. Алгоритм управления ПОТР у взрослых. Краткая сумма рекомендаций, включающая выявление рисков, стратифицированную («послойную», группированную) профилактику и лечение установленных послеоперационной тошноты и рвоты. Заметьте, что 2 антиэметика в настоящее время рекомендуются для профилактики ПОТР пациентам с 1-2 факторами риска. 5-НТ₃ означает 5-гидрокситриптамиин 3; ПОТР – послеоперационная тошнота и рвота. Рисунок используется с разрешения Американского общества улучшенного восстановления (American Society for Enhanced Recovery).

Антагонисты 5-НТ₃-рецепторов.

Ондансетрон. Ондансетрон – наиболее часто используемый и изученный антагонист 5-НТ₃-рецепторов, он считается «золотым стандартом» в управлении ПОТР (A1).¹⁹⁹ он имеет сопоставимые противорвотный и противотошнотный эффекты при применении в качестве единственного препарата либо в комбинации с другими для профилактики и лечения в дозах 4 мг внутривенно или 8 мг орально (таблетки) с биодоступностью 50%.²⁰⁰ NNT для предотвращения рвоты составляет 6, тошноты – 7. Число, необходимое для нанесения вреда (NNH) 36 для головной боли, 31 для повышения печеночных ферментов и 23 для запора.¹⁴³ Эффективность ондансетрона сопоставима с эффективностью 4-8 мг дексаметазона и галоперидолом.²⁰² Ондансетрон менее эффективен, чем в/в рамосетрон 0,3 мг,^{144,203,204} гранисетрон 1-3 мг,²⁰⁵ палонсетрон 0,075 мг,²⁰⁶⁻²⁰⁸ орально апрепитант 80 мг,¹¹⁵ и в/в фосапрепитант 150 мг.²⁰⁹ (апрепитант – самостоятельный препарат и метаболит фосапрепитанта – противорвотный препарат, селективный высокоаффинный антагонист рецепторов нейрокина-1 [NK] субстанции P, прим. пер.) Ондансетрон более эффективен, чем 10 мг метоклопрамида в/в²¹⁰ и декседетомидин.²¹¹

Доласетрон. Доласетрон – высокоспецифичный и селективный антагонист 5-НТ₃-рецепторов для профилактики и лечения ПОТР (А2). Имеет низкое сродство к дофаминовым рецепторам. Профилактическая доза для взрослых 12,5 мг, введенная внутривенно за 15 минут до окончания анестезии, имеет эффективность, сходную с 4 мг ондансетрона.¹²⁷⁻¹²⁹ Доласетрон больше не поставляется в США из-за проблемы с удлинением интервала QT.²¹² Изменений по сравнению с предыдущим руководством/гайдлайном нет.

Гранисетрон. Гранисетрон 0,35-3 мг (5-20 мкг/кг) в/в имеет эффект, сходный по сравнению с другими антагонистами 5-НТ₃-рецепторов первого поколения и с дексаметазоном в дозе 8 мг¹³⁵ (А1). В одном из исследований установлено, что при в/в введении 0,3 мг гранисетрона эффект лучше, чем у 4 мг ондансетрона в/в.¹³⁶ В течение первых 24 часов после операций на среднем ухе частота ПОТР была ниже у пациентов, получавших гранисетрон – по сравнению с ондансетроном.¹³⁶ У пациентов после лапароскопической холецистэктомии гранисетрон был сопоставим по эффективности с палонсетроном в первые 24 часа после операции, но менее эффективен в течение 24-48 часов послеоперационного периода.²¹³ Поправок и изменений по сравнению с гайдлайнами 2014 нет.

Трописетрон. Трописетрон – конкурентоспособный и селективный антагонист 5-НТ₃-рецепторов, его противорвотные и противотошнотные свойства наиболее востребованы при тошноте и рвоте, спровоцированной химиотерапией. До сих пор не одобрен в США, но применяется в Европе и Азии. NNT для предотвращения тошноты 6,7; и 5 – для предотвращения рвоты (А1).¹⁵⁷ Согласно инструкции изготовителя, рекомендуемая доза трописетрона составляет 2 мг в/в; однако, в дозы, применяемые в клинических исследованиях, составляют до 10 мг.¹⁵⁷ Доза трописетрона 5 мг перед началом анестезии показала себя эффективной для профилактики ПОТР в торакальной и гинекологической хирургии.²¹⁴ Более высокие дозы, похоже, имеют большую продолжительность клинических эффектов.²¹⁵ Поправок и изменений по сравнению с гайдлайнами 2014 нет.

Рамосетрон. Рамосетрон – препарат второго поколения антагонистов 5-НТ₃-рецепторов, лицензированный в Японии и Юго-Восточной Азии и одобренный к применению для лечения тошноты, рвоты и синдрома раздраженного кишечника у мужчин. Самый эффективный способ применения для профилактики и лечения ПОТР у взрослых – 0,3 мг внутривенно.¹⁵² Побочные эффекты включают сонливость, головокружение, мышечные боли, седацию, запоры и диарею. Для профилактики ПОТР 0,3 мг рамосетрона оказались более эффективны, чем 4 мг ондансетрона²¹⁶(А1). Как дополнение к пациент-контролируемой анальгезии (инфузия опиоидов) рамосетрон в дозе 0,3 мг был более эффективен, чем плацебо, дексаметазон 10 мг или палонсетрон 0,075 мг.²¹⁷ Для лечения ПОТР 0,3 мг рамосетрона имеют такой же эффект, как 4 мг ондансетрона.²¹⁸

Палонсетрон. Как препарат второго поколения антагонистов 5-НТ₃-рецепторов, палонсетрон имеет период полураспада 40 часов, аллостерические связи, положительную кооперативность (*прим. пер. Кооперативность — биохимическое явление, характерное для ферментов или рецепторов, которые имеют множественные сайты связывания. Также явление кооперативности отмечено для больших молекул, имеющих многие идентичные субъединицы (ДНК, белки, фосфолипиды), в момент, когда происходят фазовые переходы — плавление, разворачивание, расплетание. Когда субстрат связывается с активным центром одной субъединицы фермента, остальные субъединицы активируются. Лиганды могут иметь некооперативный, положительный или отрицательный кооперативный эффект. Примером положительной*

кооперативности может служить связывание кислорода гемоглобином. Отрицательная кооперативность означает противоположное — в момент связывания лиганда белком аффинность белка к лиганду снижается.), интернализацию рецепторов (после связывания лиганда многие рецепторы путем эндоцитоза убираются внутрь клетки (интернализация рецепторов в эндосомы), прим. пер.) и способность ингибировать 5-НТ₃/NK1 (нейрокининовые) рецепторы.^{219, 220} В нескольких работах с мета-анализом¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ по теме профилактики ПОТР палоносетрон в дозе 0,075 мг был более эффективен, чем ондансетрон 4 и 8 мг, гранисетрон 1 мг, дексаметазон 5 и 8 мг, доласетрон 12,5 мг трописетрон 2 мг и рамосетрон 0,3 мг (A1). Палоносетрон имеет сходную эффективность с апрепитантом в дозе 40 мг per os.¹¹⁶ Палоносетрон во время анестезии севофлураном с записью азота снижал частоту ПОТР так же, как использование методов ТВВА (как если бы анестезия проводилась в виде ТВВА, прим. пер.)²²¹ Комбинация палоносетрона с ТВВА снижала частоту ПОТР сильнее, чем только ТВВА.²²² Комбинация профилактического введения 0,075 мг палоносетрона с добавлением 0,075 мг палоносетрона к пациент-контролируемой анальгезии в виде инфузии демонстрировала более выраженное снижение ПОТР, чем у пациентов, получавших палоносетрон только профилактически.²²³

Антагонисты NK1 (нейрокининовых) рецепторов.

Прим. пер. к объяснению механизма действия данной группы препаратов, рецепторы нейрокина в area postrema (триггерная зона рвотного центра), субстанция P
<https://cyberleninka.ru/article/n/antagonisty-neyrokininovyh-retseptorov-ispolzovanie-v-klinicheskoy-praktike-i-novye-perspektivy/viewer>
Новый класс препаратов (-нитанты), обладающих уникальными антидепрессивными, анксиолитическими и противорвотными свойствами.

Апрепитант. Апрепитант – антагонист NK1 (нейрокининовых) рецепторов с периодом полувыведения 40 часов, доступный в оральной и парентеральной (фосапрепитант) формах (A1).³ Все дозировки (40, 80 и 125 мг) показали большую эффективность в уменьшении ПОР, чем тошноты. Апрепитант в дозе 40 мг орально имеет такой же профилактический эффект в отношении ПОТР, как и палоносетрон 0,075 мг внутривенно.¹¹⁶ Апрепитант 40 и 80 мг орально более эффективен, чем ондансетрон.^{115,224} Фосапрепитант (предшественник апрепитанта) в дозе 150 мг в/в более эффективен, чем ондансетрон.^{209, 225-227} В мета-анализе, сравнивавшем апрепитант с другими различными антиэметиками и плацебо, апрепитант снижал частоту рвоты как в первый, так и во второй послеоперационные дни; однако, качество данных было ограничено значительной гетерогенностью результатов.¹¹⁷ Кроме того, предварительные данные из мета-анализа библиотеки Кохрейн (Weibel и соавт.¹⁰²) позволяют предполагать, что монотерапия NK1-антагонистами имеет эффективность, сходную с рядом комбинированных методик.

! Антагонисты NK1 (нейрокининовых) рецепторов могут быть очень полезны в ситуациях, когда послеоперационная рвота крайне нежелательна, таких как хирургия желудка и нейрохирургия. Необходимо дальнейшее изучение влияния данной группы препаратов на потребность в опиоидах.

Касопитант. Было показано, что касопитант более эффективен в уменьшении послеоперационной рвоты, чем тошноты (A1).¹¹⁹⁻¹²¹ Применение антагонистов NK1 рецепторов может отсрочить время первого эпизода рвоты в сравнении с ондансетроном. Касопитант до сих пор не одобрен для применения при ПОТР.

Ролапитант. Ролапитант – NK1-антагонист длительного действия, может быть эффективен в профилактике PDNV (тошнота и рвота после выписки), так как его период

полувыведения составляет 180 часов. Тогда как разницы между ролапитант 70 мг и 200 мг orally и ондансетроном 4 мг в/в в течение 24 часов не было отмечено, у некоторых пациентов через 72 часа и 120 часов была рвота (A3).¹⁵³ Ролапитант пока не одобрен для лечения ПОТР.

Вестипитант. Шесть вариантов дозировок (4 – 36 мг) вестипитанта сравнили с ондансетроном при лечении/купировании ПОТР после того как не помогло профилактическое введение ондансетрона. Хотя общая эффективность у вестипитанта и ондансетрона была неплохой (*и сопоставимой?*), вестипитант продемонстрировал большее влияние на снижение частоты рвоты, что позволяет считать его полезным для контроля ПОТР, как и другие NR1-антагонисты (A3).²²⁸

Кортикостероиды.

Дексаметазон. Периоперационное введение глюкокортикоидов для снижения частоты ПОТР применяется много лет. В настоящее время рекомендуемые дозы дексаметазона находятся в промежутке от 4 до 10 мг. Отмечен рост количества исследований, оценивавших пользу 8 мг (0,01 мг/кг) дексаметазона либо более высоких доз с положительными результатами (A1).²²⁹⁻²³¹ В целом, данные по исследованиям, в которых используются дозы выше 8 мг, ограничены. Мета-анализ клинических исследований по применению дексаметазона для профилактики ПОТР не выявил разницы в антиэметической эффективности доз 4 – 5 мг в сравнении с 8 – 10 мг.¹²² Кроме того, относительно времени введения/тайминга с целью профилактики ПОТР: полученные данные говорят в пользу раннего, в начале индукции, введения дексаметазона – это лучше, чем в конце анестезии.²³² Профилактический эффект дексаметазона сопоставим по влиянию на урежение ПОТР с антагонистами 5-HT₃ рецепторов (главным образом, с ондансетроном). Единственным исключением из равноценности дексаметазона и антагонистов 5-HT₃ рецепторов может быть палоносетрон, который (в дозе 0,075 мг) полностью превзошел дексаметазон (8 мг) в защите от ПОТР в промежутке времени 0 – 24 часа после операций ЛОР и лапароскопической холецистэктомии под общей анестезией.^{233,234} Кроме того, в качестве дополнительного преимущества дексаметазона перед антагонистами 5-HT₃ рецепторов – дексаметазон, согласно данным множества исследований, уменьшает потребность в анальгетиках,^{235,236} включая случаи с нейроаксиальной анестезией.²³⁷ Мета-анализ предполагает, что опиоид-сберегающий эффект, ассоциируемый с дексаметазоном (применяемым для профилактики ПОТР), вряд ли носит дозозависимый характер, но данные противоречивы.²³⁸ Также дексаметазон улучшает показатели дыхания (благоприятно влияет на параметры вентиляции; исследование у женщин, оперированных по поводу рака молочной железы),²³⁹ уменьшает усталость, улучшает качество послеоперационного восстановления,²⁴⁰ и сокращает срок госпитализации.²⁴¹

В отношении применения дексаметазона вопрос о его безопасности поднимался во множестве исследований. Похоже, что дексаметазон, особенно, при однократном применении, имеет очень мало побочных эффектов. Недавний анализ базы данных Cochrane, включавший 37 исследований, позволил сделать вывод, что дексаметазон, скорее всего, не повышает риск послеоперационных инфекций; но с широким доверительным интервалом. К тому же, упомянутые исследования исключали пациентов с риском отсроченного заживления ран, что затрудняет экстраполяцию выводов на широкие выборки.²⁴² Это лишь возможное предположение, что дексаметазон снижает частоту инфекционных осложнений у пациентов после панкреатодуоденэктомии.²⁴³ Дополнительный обзор 56 исследований выявил, что кортикостероиды (главным образом, дексаметазон) не повышали частоту раневой инфекции, несостоятельности анастомозов,

кровоточивости или клинически значимой гипергликемии; не улучшали заживления ран.²⁴⁴ Дексаметазон, вероятно, вызывает лишь незначительное повышение сывороточного уровня глюкозы у пациентов.²⁴⁵ Даже при сопутствующем диабете клинически значимое повышение уровня глюкозы в крови имеет минимальное количество подтверждений, с меньшими подъемами при использовании 4 мг дексаметазона по сравнению с более высокими дозами.^{242, 244, 246, 247} Более высокие дозы дексаметазона (выше тех, которые обычно используются для профилактики ПОТР) имеют, вероятно, более значимое влияние на уровни глюкозы.²⁴⁸ Риск усиленной кровоточивости при применении дексаметазона **повышен? преувеличен?**²⁴⁹ На основании ограниченного количества доступных исследований можно сказать, что дексаметазон значимо не повышал риска кровоточивости даже у детей при тонзиллэктомии.²⁵⁰ В заключение, как минимум в двух довольно свежих исследованиях (оба у женщин при раке яичников и эндометрия) была рассмотрена ассоциация стероидов с возможностью рецидива рака; доказательств повышения риска при применении дексаметазона в дозах 4 – 10 мг не обнаружено.^{251,252} Существуют данные, что повторное введение дексаметазона для профилактики ПОТР более эффективно, чем однократная интраоперационная доза.^{253,254} Повторное введение (с интервалом) во время анестезии возможно при очень длительных хирургических вмешательствах. Однако неясно, могут ли повторные введения увеличивать риски кортикостероид-обусловленных осложнений (таких как инфекция, кровотечение, гипергликемия).

Другие кортикостероиды. Вероятно, другие кортикостероиды могут иметь сходную с дексаметазоном эффективность с точки зрения профилактики/редукции ПОТР и анальгетических эффектов.²⁵⁵ Недавно проведенный мета-анализ сообщает, что периоперационное применение стероидов при артропластике коленного сустава значительно уменьшает послеоперационный болевой синдром.²⁵⁶ Как низкие (40 мг), так и высокие (125 мг) дозы метипреднизолона продемонстрировали высокую эффективность в уменьшении проявлений ПОТР.^{255,257} Мета-анализ исследований у пациентов, которым проводилась артропластика коленного и тазобедренного сустава, показал, что метилпреднизолон в дозах от 40 до 125 мг способствовал уменьшению боли и редукции ПОТР (A1).¹⁴¹ Не все стероиды сопоставимо эффективны в отношении профилактики ПОТР. В исследовании у пациенток, оперируемых по поводу рака молочной железы, у бетаметазона в дозе 8 мг был отмечен лишь незначительный эффект в уменьшении ПОТР по сравнению с плацебо.²⁵⁸

Антидопаминергические препараты.

Амисульприд. Амисульприд – антагонист D2-, D3-рецепторов. Это оральный антипсихотический препарат (в дозе 50 – 200 мг/сут).²⁵⁹ Технология приготовления для в/в введения была недавно одобрена для управления ПОТР. Амисульприд в дозе 5 мг эффективнее, чем плацебо, в достижении полного ответа и уменьшения выраженности тошноты (A2),^{113,114} в то время как дозы 1 и 20 мг не были эффективными (A3).¹¹³ При лечении состоявшейся ПОТР амисульприд 5 и 10 мг эффективнее плацебо у пациентов, не получавших предшествующей профилактики (A3).¹⁸⁸ Однако, у пациентов, получавших профилактику ПОТР недопаминергическими препаратами, амисульприд в дозе 10 (но не 5) мг был более эффективен, чем плацебо, для лечения состоявшейся ПОТР (A3).²⁶⁰ Применение амисульприда ассоциируется с небольшим повышением уровня пролактина, клиническая значимость этого неясна. Данные исследований сообщают, что антиэметическая доза амисульприда не вызывала седативного эффекта, побочных экстрапирамидных симптомов и удлинения интервала QT.^{113,114,188,260-262}

Дроперидол. Дроперидол эффективен для профилактики ПОТР в дозах 0,625 – 1,25 мг (A1).^{130,132} Вводить дроперидол рекомендуется в конце хирургического вмешательства –

для оптимизации егог антиэметической эффективности в послеоперационном периоде. (A1)¹³² По поводу применения дроперидола в качестве препарата первой линии для управления ПОТР – его применение в значительной степени отклонено во многих странах, следующих предупреждению FDA (Food and Drug Administration) 2001 года о «черном ящике», наложившему **ограничения на применение дроперидола из-за риска внезапной сердечной смерти при использовании доз выше 25 мг.**²⁶³ (*«Предупреждение о черном ящике», или «предупреждение FDA в коробке» - рекомендация для потребителей о том, что утвержденное лекарство по рецепту может иметь серьезные и потенциально опасные побочные эффекты. Это самое сильное предупреждение, требуемое правилами FDA, состоит из заметного ярлыка в черном квадрате.* <http://ru.levinlaw.com/fda> , прим. пер.) Результаты нескольких исследований, однако, наводят на мысль, что антиэметические дозы дроперидола безопасны и ассоциируются лишь с кратковременным/преходящим удлинением QTс, по сравнению с аналогичным эффектом ондансетрона, и не влияют на процессы трансмуральной дисперсии и реполяризации.^{264,265} Удлинение интервала QT^ вызванное комбинацией дроперидола и ондансетрона, не отличается от таковой, вызываемой каждым агентом по отдельности.²⁶⁶ В большом ретроспективном исследовании, включавшем 20122 пациента, которые получали профилактику ПОТР дроперидолом в дозе 0,625 мг, также не выявлено повышения риска полиморфной желудочковой тахикардии.²⁶⁷ Недавнее исследование не обнаружило статистически значимой разницы в риске акатии между 4 мг ондансетрона (0,8%), 0,625 мг дроперидола (1,2%) и 1,25 мг дроперидола (3,4%).²⁶⁸ В мета-анализе²⁶⁹ подтверждается, что низкие (менее 1 мг) дозы дроперидола эффективны; и, учитывая, что побочные эффекты, вероятно, дозозависимы, экспертная комиссия рекомендует дозу 0,625 мг.

Галоперидол. FDA не одобрила использование галоперидола в качестве антиэметика, но интерес к нему в аспекте влияния на ПОТР возрос в связи с предупреждением о «черном ящике» в отношении дроперидола.²⁷⁰ Низкие дозы галоперидола 0,5 – 2 мг эффективны для профилактики ПОТР и сопоставимы по побочным эффектам, включая удлинение QT, с эффектами антагонистов 5-HT₃ рецепторов. (A1)^{140,271} При введении после индукции анестезии профиль эффективности и побочных эффектов 1 мг галоперидола также не отличался от такового у 0,625 мг дроперидола; в обеих группах не отмечено экстрапирамидных расстройств.²⁷² При введении в начале анестезии или в конце операции галоперидол в дозе 2 мг не влиял на риск ПОТР в течение 24 часов.²⁷³ При терапии состоявшейся ПОТР в послеоперационном периоде (в палате пробуждения) галоперидол в дозе 1 мг не уступал ондансетрону 4 мг в соотношении пациентов без ПОТР через 4 и 24 часа после введения, но ассоциировался с усилением седации.²⁰²

Метоклопрамид. Антиэметический эффект метоклопрамида в дозе 10 мг точно не определен. В более раннем мета-анализе сделан вывод, что эта доза не имеет клинически значимого антиэметического эффекта.²⁷⁴ Однако, этот мета-анализ включал исследования Fujii с соавт., о которых впоследствии выяснилось, что они подделаны. Более свежий мета-анализ,¹⁴⁷ исключая отозванные исследования этой группой, привел к выводу, что доза метоклопрамида 10 мг может быть эффективной для профилактики ПОТР с NNT 8–10 (A1). Метоклопрамид, однако, не был эффективен в комбинации с другими антиэметиками, по данным небольшого числа доступных исследований. В большом исследовании 3140 пациентов, получавших профилактически 8 мг дексаметазона, были рандомизированы по плацебо и метоклопрамиду в дозах 10, 25 и 50 мг. Лишь дозы метоклопрамида 25 и 50 мг значимо снижали ПОТР (NNT 16,9 и 11,6 соответственно).³⁴ Экстрапирамидные симптомы встречались редко, но значимо чаще в группах метоклопрамида 25 и 50 мг (0,8%) по сравнению с группой 10 мг (0,4%). Метоклопрамид может быть полезен (применим, востребован) в учреждениях, где другие антагонисты допамина недоступны; но в иных обстоятельствах может быть не очень эффективным.

Перфеназин. Перфеназин (*производное фенотиазина, Этаперазин, прим. пер.*) – атипичный антипсихотик и антагонист дофаминовых рецепторов. Исходя из небольшого количества имеющихся данных, можно предполагать, что перфеназин эффективен для профилактики ПОТР без усиления сонливости/седации при использовании в/в в рекомендуемой дозе 5 мг. (A1)¹⁴⁹

Антигистаминные средства. Мета-анализ работ, сравнивавший дименгидринат (*Драмина, Авиамарин*) с плацебо, позволил сделать вывод об эффективности дименгидрината для профилактики ПОТР с NNT 8 и 5 для раннего и позднего послеоперационного периода соответственно (A1). Оптимальные дозировки, время введения и профиль побочных эффектов при использовании для управления ПОТР, однако, не определены.¹²⁴

В недавнем исследовании изучали влияние двух дозировок дифенгидрамина (*Димедрол*) – 25 и 50 мг – на качество восстановления после лапароскопических гинекологических вмешательств в амбулаторных условиях. Только доза 50 мг снижала риск ПОТР в сравнении с плацебо, при этом качество восстановительного периода в группах дифенгидрамина и плацебо не отличалось (A3).²⁷⁶

Данные исследований прометазина (*Пипольфен*) для профилактики ПОТР ограничены. При введении во время индукции только 25 мг прометазина либо 12,5 мг прометазина в комбинации с 2 мг ондансетрона обе схемы были эффективны в уменьшении ПОТР в течение 24 часов после операций на среднем ухе.¹⁵⁰ Комбинация прометазина 6,25 мг с гранисетроном 0,1 мг в конце хирургического вмешательства с последующим оральным применением 12,5 мг и гранисетрона 1 мг каждые 12 часов в течение 3 дней была более эффективной в снижении рисков ПОТР и тошноты и рвоты после выписки (PDNV), чем только лишь прометазин¹⁵¹(A2). Прометазин в низких дозах (6,25 мг) эффективен в лечении состоявшейся ПОТР так же, как и в более высоких, но с менее выраженной седацией^{277,278}(A2). В 2006 году Институт Безопасных Медицинских Практик (the Institute of Safe Medical Practices, ISMP) выпустил **предупреждение о безопасности**, касающееся назначения прометазина в инъекциях; за этим последовало «предупреждение о черном ящике» от FDA в 2009 г. **Предупреждение содержало указание о риске выщелачивания/пропотевания препарата через венозную стенку при в/в введении, что могло вызывать тяжелые повреждения окружающих тканей. Кроме того, введение прометазина в артерию или под кожу может вызвать поражение тканей вплоть до гангрены.** Резюмируя данные риски, FDA постановила, что предпочтительным способом введения прометазина является глубокое внутримышечное введение. В предупреждении также утверждается, что, если выбран внутривенный путь введения, необходимо гарантированно убедиться в наличии исправно функционирующей венозной линии, и препарат вводится в концентрации не выше 25 мг/мл и со скоростью не более 25 мг/мин.^{279,280}

Антихолинергические препараты. Трансдермальный скополамин эффективен для профилактики ПОТР в палате пробуждения в течение 24 часов после операции (NNT =6). Начало эффекта в течение 2 – 4 часов, пластырь можно наклеить перед операцией или накануне на ночь. Побочные эффекты в целом незначительны; чаще всего это зрительные нарушения, сухость во рту и головокружение (A1).^{154,155}

Другие антиэметики.

Габапентиноиды – габапентин и прегабалин. Оральный прием 600-800 мг габапентина за 1-2 часа до операции продемонстрировал снижение ПОТР (A1).²⁸¹⁻²⁸³ При

лапароскопической холецистэктомии габапентин уменьшал выраженность боли, общую потребность в морфине и ПОТР (25,2% против 47,6%). Тошнота и рвота уменьшались с повышением дозы габапентина.^{282,284} Предоперационное назначение габапентина снижало ПОТР у пациентов при абдоминальных операциях.²⁸⁵ Недостатки аналогов ГАМК включают седацию, зрительные расстройства, головокружение и головную боль. Габапентин может ассоциироваться с депрессией дыхания у пациентов при лапароскопических операциях.²⁸² В 2019 г. FDA опубликовала сообщение о безопасности лекарственных средств с предупреждением о риске угнетения дыхания при применении габапентиноидов в комбинации с препаратами, угнетающими ЦНС, такими как опиоиды. В этих случаях интраоперационные дозы опиоидов, при их использовании в качестве компонента мультимодальных методов анальгезии, должны быть снижены, а бдительность в отношении пациентов, особенно пожилых, должна быть гарантированно повышена.²⁸⁶

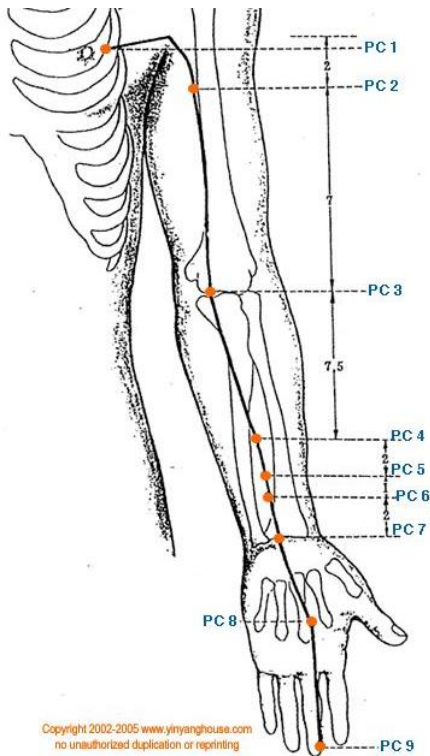
Мидазолам. Мета-анализ показал, что применение мидазолама во время индукции снижает проявления послеоперационной тошноты и рвоты (A1).²⁸⁶ Значимой разницы в ПОТР между мидазоламом и ондансетроном, введенным за 30 мин до конца операции, не отмечено. Однако, мидазолам не стоит рекомендовать в этом аспекте из-за возможности нежелательного седативного эффекта. Мидазолам в комбинации с другими антиэметиками имел большую эффективность по сравнению с терапией одним препаратом. Для профилактики ПОТР не было выявлено различий в эффективности между более высокими и более низкими дозировками мидазолама.²⁸⁸ Частота ПОТР значительно снижалась при применении препарата в конце хирургического вмешательства.²⁸⁹ 2 мг мидазолама при введении за 30 минут до окончания операции снижали ПОТР и были столь же эффективны, как и 4 мг ондансетрона.²⁹⁰ Небольшое количество данных позволяет предполагать, что мидазолам имеет эффективность, сходную с ондансетроном, при лечении состоявшейся ПОТР.²⁹¹

Эфедрин. Эфедрин в дозе 0,5 мг/кг внутримышечно, при введении ближе к концу операции, значительно снижает ПОТР в ближайшие 3 часа послеоперационного периода. Антиэметический эффект и потребность в «терапии спасения» сравнимы с внутримышечным действием 0,04 мг/кг дроперидола. Седативный эффект во время восстановительного периода в амбулаторной хирургии ниже, чем плацебо. Изменения среднего АД и ЧСС не имели значительных отклонений по сравнению с плацебо. Однако, следует соблюдать осторожность при применении у пациентов с риском коронарной ишемии (A2).^{292,293}

Нефармакологическая профилактика.

Акупунктурная стимуляция точки РС6 (перикардальная точка РС6, *расположена на запястье, иллюстр. пер.*). В обновленном обзоре Cochrane, включающем 59 исследований с общей выборкой 7667 человек (*из них 727 детей, прим. пер.*), сообщается, что стимуляция точки РС6 ассоциировалась со значительным уменьшением риска тошноты, рвоты и потребности в терапии спасения по сравнению с имитируемой акупунктурой (A1).²⁹⁴ Обзор включает также сравнение эффекта стимуляции точки РС6 с шестью различными типами противорвотных препаратов (метоклопрамид, циклизин,* прохлорперазин,* дроперидол, ондансетрон и дексаметазон), при этом не обнаружилось разницы в проявлениях тошноты, рвоты и потребности в терапии спасения между стимуляцией акупунктурной точки РС6 и фармакопрофилактикой.

**Примечание переводчика. Циклизин (Marezine, Valoid, Nausicalm) – производное H₁-блокатора тизепиразина (антигельминтное средство!); противорвотный препарат, применяется при болезни Меньера и для профилактики ПОТР. Возможно, имеет прямое влияние на вестибулярный аппарат и хеморецепторы триггерной зоны, а также центральное антихолинэргическое*

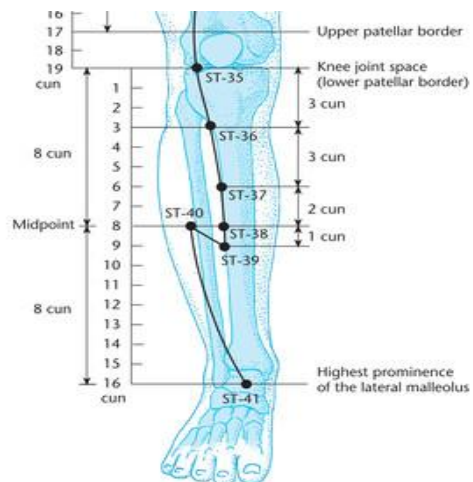
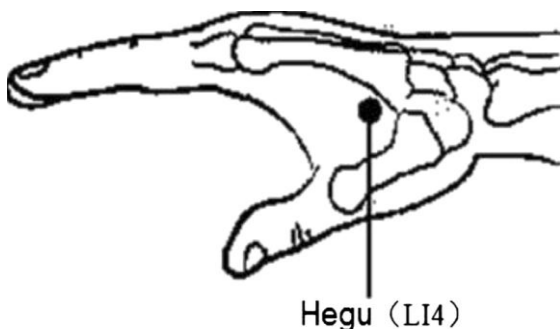


действие. Прохлорперазин – нейролептик, пиперазиновое производное фенотиазина; его седативный эффект слабее противорвотного и экстрапирамидного эффектов, по сравнению с др. производными фенотиазина.

Пробный последовательный анализ позволяет предположить, что дальнейшие фиктивные контролируемые исследования либо РКИ в сравнении с антиэметиками вряд ли изменят этот вывод. С другой стороны, доказательная база в отношении эффективности комбинации стимуляции РС6 с противорвотными препаратами по сравнению с одним лишь противорвотным препаратом была очень низкого качества и неубедительна. Комбинация была более эффективной по сравнению с профилактикой одним фармпрепаратом в снижении рвоты и потребности в «спасительных антиэметиках», но не в снижении тошноты (A1).²⁹⁴ Точечная акупунктурная стимуляция была эффективной в уменьшении ПОТР безотносительно того, применялась ли она перед или после индукции анестезии.²⁹⁵

Интраоперационный мониторинг нейромышечной проводимости с электродом/стимулятором, расположенным в проекции срединного нерва, эффективен в снижении частоты ПОТР в раннем послеоперационном периоде, особенно, если применяется в режиме тетанической стимуляции.^{296,297}

В дополнение к точке РС6, стимуляция других акупунктурных точек также применялась для профилактики ПОТР. В 2014 г. в одном из РКИ сообщалось, что одновременная стимуляция акупунктурных точек РС6 и L14 («многофункциональная» точка Хе Гу) приводило к значительному снижению частоты ПОТР в сравнении со стимуляцией одной лишь точки РС6 (69,6% vs 85,7%, $p < 0,05$).²⁹⁸ В другом РКИ сообщается, что двухсторонняя акупунктура точек ST36 ассоциировалась со значительно более низким риском ПОТР.²⁹⁹



Жидкости. Адекватная гидратация – эффективная стратегия для снижения риска ПОТР. Это может быть достигнуто минимизацией времени предоперационного голодания, дополнительным внутривенным введением жидкостей для поддержания клинической

нормоволемии. В недавнем кохрейновском обзоре показано, что дополнительное введение кристаллоидов 10-30 мл/кг снижает риск как ранних, так и поздних проявлений ПОТР так же, как и потребность в «спасительных» антиэметиках (A1).⁷³ При сопоставимости по объемам инфузии разницы между коллоидами и кристаллоидами во влиянии на риски ПОТР и потребности в «терапии спасения» нет. Однако, в систематическом обзоре сообщается, что коллоиды были более эффективны в снижении риска ПОТР при длительности хирургического вмешательства свыше 3 часов, но не при операциях менее 3 часов (A1).⁷⁴ Растворы декстрозы, вводимые интра- и послеоперационно, не были эффективными в снижении риска ПОТР (A1).³⁰⁰

Нагрузка углеводами. Предоперационное назначение углеводного питья включено во многие схемы ERPs (*Enhanced Recovery Pathways – методы/пути ускоренного восстановления, прим.пер.*). В исследованиях, изучающих влияние углеводного питья, сообщается о противоречивых результатах; но, в целом, данные позволяют предположить, что влияния на частоту ПОТР этот метод не имеет (A1).³⁰¹

Ароматерапия. В свежем кохрейновском обзоре оценено использование ароматерапии для лечения ПОТР и сделан вывод, что, в целом, ароматерапия не снижает частоту и выраженность тошноты, но уменьшает потребность в «терапии спасения». Однако, уровень доказательности был низким. При исследовании различных видов ароматерапии выявлено, что перечная мята не более эффективна, чем плацебо, в уменьшении выраженности тошноты в течение 5 минут; но ароматерапия изопропиловым алкоголем приводила к 50%-му снижению проявлений тошноты в более короткое время, меньшей потребности в антиэметиках спасения, однако без разницы в удовлетворенности пациентов. С другой стороны, вдыхание паров изопропилового спирта не снижало потребности в антиэметиках спасения (A1).³⁰²

Имбирь. Мета-анализ по исследованию эффективности имбиря в профилактике ПОТР не выявил снижения частоты ПОТР, обнаружено лишь небольшое уменьшение тошноты. Анализ в подгруппах в соответствии с дозами наводит на мысль о тенденции с лучшими исходами в случае высоких (1000 мг) доз имбиря в сравнении с низкими, но различия были статистически незначимыми, так что необходимо больше данных (A1).³⁰³

Дополнительная дотация кислорода. Путем мета-анализа сделан вывод, что повышенные концентрации кислорода не уменьшают частоту смешанных исходов ПОТР, но имеют слабое влияние на поздние проявления тошноты. У пациентов, которым проводилась ингаляционная анестезия без профилактики антиэметиками, ингаляция высоких концентраций кислорода снижала поздние проявления тошноты и рвоты, но эффект был небольшим (A1).³⁰⁴

Жевательная резинка. Жевательная резинка выглядит обещающе в лечении ПОТР: в единственном небольшом пилотном исследовании получены данные, что жевательная резинка не уступала ондансетрону в терапии ПОТР у женщин после лапароскопии или хирургии молочной железы под общей анестезией (A3).³⁰⁵

Другое. Суггестивные техники/гипноз (A1),³⁰⁶ исцеляющие прикосновения (A3),³⁰⁷ и музыка (A3)³⁰⁸ не были признаны эффективными методами профилактики ПОТР. *Morinda Citrifolia* Linn (*моринда цитрусolistная, нони, Noni fruit*) оказалась эффективной в уменьшении проявлений ранней тошноты при применении в дозе 600 мг (A3).³⁰⁹ Назначение инфузии налоксона в низких дозах снижает послеоперационную тошноту и потребность в антиэметиках спасения (A1).³¹⁰

Комбинированная терапия.

В обзоре исследований по комбинированной терапии у взрослых со времени предыдущего совместного руководства (Consensus Guideline) экспертная комиссия постановила, что **рекомендация остается неизменной. Комиссия получила подтверждающее доказательство для существующего руководства и продолжает рекомендовать комбинированную терапию антиэметиками для пациентов с повышенным риском ПОТР.** Материалы по комбинации 2 и более антиэметиков для предотвращения ПОТР обширны и демонстрируют преимущества перед монотерапией в подавляющем большинстве исследований (уровень доказательности А1).^{158-163,165,166,168-170,172,174,176,177,180-187,189,190,195,261,311-320} Применение комбинированной терапии для предотвращения ПОТР абсолютно утверждено в современной анестезиологической практике.

Уже доложено о новых методах комбинированной антиэметической терапии. Они включают палонсетрон 0,075 мг и дексаметазон 4 или 8 мг.^{159,234,321-324} Данный метод был изучен в нескольких недавних исследованиях (с противоречивыми результатами). Vata с соавт.¹⁶⁰ и Cho с соавт.¹⁶¹ выявили, что комбинация палонсетрона с дексаметазоном 8 мг позволяет достичь полного контроля либо значительного снижения частоты ПОТР по сравнению с одним лишь палонсетроном, в то время как в других публикациях сообщается об отсутствии значимых различий между монотерапией палонсетроном и его комбинациями с дексаметазоном либо другими антиэметиками (палонсетрон + дроперидол, палонсетрон + апрепитант и пр.)^{178,234,321,322,325} Тем не менее, еще ряд исследований приводит доказательства, что именно в комбинациях с другим агентом (дексаметазон) палонсетрон был эффективен.¹⁶⁰⁻¹⁶⁴ Стоит отметить, что именно комбинация палонсетрон + дексаметазон более значительно снижала ПОТР, чем ондансетрон + дексаметазон (А3),³²⁶ а палонсетрон + апрепитант снижали ПОТР сильнее, чем рамосетрон + апрепитант (А3).¹⁷³ И, хотя данные о монотерапии палонсетроном и о его сочетаниях с другими препаратами носят смешанный характер, необходимы дальнейшие исследования о возможностях палонсетрона в комбинациях с другими агентами для профилактической терапии.

Антагонисты 5HT₃-рецепторов традиционно используются сами по себе либо в комбинации с дексаметазоном 4 либо 8 мг и образуют краеугольный камень профилактики ПОТР в хирургии (А1). В 2016 году проведен мета-анализ на основе 17 РКИ, включавших 1402 пациента, где оценивалась эффективность комбинаций 5HT₃-антагонистов с дексаметазоном и сделан вывод, что комбинированная терапия приводит к значительному снижению риска ПОТР и меньшей потребности в антиэметиках спасения по сравнению с монотерапией 5HT₃-антагонистами. В анализе подгрупп по отдельным 5HT₃-антагонистам комбинация дексаметазона с ондансетроном или палонсетроном значительно сокращала ПОТР в первые 24 часа по сравнению с монотерапией теми же 5HT₃-антагонистами. Авторы отмечают, что для окончательных выводов было недостаточно данных в отношении рамосетрона и гранисетрона.¹⁵⁹

Комбинации с участием гранисетрона и трописетрона изучались не так часто (А2), и ни одно из анализируемых исследований не включало комбинации с доласетроном.^{167-169,177}

Вероятно, это связано с удалением презентаций препаратов доласетрона с фармрынка ряда стран в связи с проблемой риска развития аритмии. В 2017 году исследование, включавшее 1350 пациентов, перенесших малые и большие гастроинтестинальные вмешательства, позволило авторам прийти к выводу, что однократное добавление дексаметазона в дозе 8 мг в комбинацию к рутинному антиэметическому (как правило, ондансетрону) значительно снижает частоту ПОТР в первые 24 часа и уменьшает потребность в терапии спасения вплоть до 72 часов после операции без увеличения частоты побочных эффектов.³²⁷

Предыдущие гайдлайны содержали заключения, что апрепитант 40 мг в комбинации с дексаметазоном превосходил комбинацию ондансетрона с дексаметазоном в профилактике рвоты у нейрохирургических пациентов.³ В двух исследованиях сообщается

о значительно более высокой эффективности ондансетрона в сочетании с апрепитантом по сравнению с одним ондансетроном (А2).^{170,171} Апрепитант 40 мг орально в комбинации с дексаметазоном более эффективен, чем ондансетрон с дексаметазоном.³²⁸ В недавнем исследовании, сравнивавшем один апрепитант и комбинацию апрепитант + пластырь со скополамином, разницы в конечном ответе между группами не выявлено.³²⁹ Во многих исследованиях применялись более высокие дозы апрепитанта – 80 мг vs 40 мг – что не часто встречалось в гайдлайнах 2014 года.^{172,174,175,318}

Антигистаминные препараты проявляют антиэметические свойства, но используются гораздо реже других в комбинированной терапии из-за возможного седативного эффекта. Бетагистин* – мощный антагонист H₃-рецепторов, и имеются 2 исследования по сравнению эффектов комбинации бетагистин + ондансетрон и одного ондансетрона в профилактике ПОТР. В обоих сообщается о выраженном усилении профилактического эффекта при комбинированной терапии.^{181,182}

**Прим. пер. Бетагистин – сильный H₃-антагонист и слабый H₁-антагонист. Изначально – средство от головокружения, болезни Меньера. Ингибитор диаминоксидазы – фермента, дезактивирующего гистамин; стабилизация гистамина → гистаминоподобное действие.*

H₃-рецептор гистамина – это интегральный мембранный белок, один из 4 видов гистаминовых рецепторов, принадлежащих к семейству родопсиновых рецепторов, связанных с G-белком (G-белки – семейство ГТФаз, ферментов гидролаз, участвующих в качестве вторичных посредников во внутриклеточных сигнальных каскадах). H₃-рецептор экспрессируется в ЦНС (в том числе, внутреннее ухо и его сосуды, и вестибулярные ядра) и периферической НС в виде ауторецепторов в пресинаптических гистаминергических нейронах. Пресинаптически ингибирует высвобождение ряда нейротрансмиттеров (ГАМК, дофамин, АЦХ, норадреналин, гистамин и серотонин) т.е., действует как ингибиторный гетерорецептор. Также H₃-рецепторы локализируются в сердце, легких, ЖКТ и эндотелиальных клетках. H₃-рецептор – потенциальная мишень для многих когнитивных расстройств, поскольку связан с регуляцией многих нейротрансмиттеров (нарушения сна, синдром Туретта, синдром Паркинсона, ОКР, СДВГ, наркотическая зависимость). Торговые названия бетагистина: Бетасерк, Бетагистин-СЗ, Аснетон, Бетавер, Вертран, Вестибо, Вестикап, Вестинорм, Микрозер, Тагиста.

Kizilcik с соавт.¹⁹⁴ сравнили комбинацию дексаметазон 8 мг + дименгидринат (Драмина) 1 мг/кг с дексаметазоном 8 мг + ондансетрон 4 мг и сообщили, что комбинация дексаметазона с дефингидрином была эффективнее (!).

Наш обзор свежих публикаций обнаружил ограниченное количество исследований по комбинированной терапии, включавших дроперидол.^{176,177,330} Matsota и соавт.¹⁷⁶ выявили, что комбинация дроперидол + ондансетрон более эффективна, чем каждый агент по отдельности.

В нескольких исследованиях сообщается, что мидазолам в сочетании с антиэметиком способствовал снижению ПОТР.^{167,184,189,190,315,319,331} Grant провел мета-анализ влияния мидазолама на ПОТР с анализом подгрупп мидазолама как части комбинированной терапии и показал увеличение эффективности по сравнению с монотерапией. (А1) Grant установил, что, вероятно, ПОТР может быть предотвращена субгипнотическими дозами (<0,05 мг/кг) без большинства типичных побочных эффектов, присущих высоким дозам мидазолама.²⁸⁸ Тем не менее, при применении мидазолама для профилактики ПОТР эксперты советуют соблюдать осторожность.

В клиническом исследовании с участием 1147 пациентов комбинация аминесульприда с ондансетроном либо дексаметазоном была более эффективна в уменьшении ПОТР и снижении потребности в терапии спасения, чем ондансетрон или дексаметазон по отдельности (А3).²⁶¹

Начинается изучение комбинированной антиэметической терапии более чем двумя агентами. Примеры тройных комбинаций включают апрепитант 80 мг + дексаметазон 4-8 мг + ондансетрон 4 мг. Данный метод превосходил двойные комбинации дексаметазона с ондансетроном у пациентов при ТВВА в сочетании с нейроаксиальной блокадой,

подвергавшихся избирательной лапароскопической хирургии;¹⁷⁵ комбинация галоперидол 2 мг + дексаметазон 8 мг + ондансетрон 8 мг, превосходившая монотерапию в снижении ПОТР и уменьшении потребности в терапии спасения, не показала улучшения эффективности в сравнении с двойными комбинациями для всех конечных точек наблюдения;¹⁸⁰ сочетание дексаметазон 8 мг + ондансетрон 4 мг + дроперидол 0,625 мг в сравнении с плацебо уменьшало ПОТР в течение 0 – 6 часов.³³² Для изучения эффективности профилактики ПОТР тремя и более фармакологическими агентами необходимо больше научного поиска. К тому же, необходимо рассмотреть тщательный мониторинг в связи с дополнительным риском возможных побочных эффектов при одновременном применении нескольких препаратов.

Несмотря на то, что все свежие данные продолжают поддерживать необходимость применения двух или более антиэметиков, пока не набрано достаточно доказательств, чтобы направить клинициста к выбору наиболее эффективного персонального противорвотного препарата, который обеспечил бы оптимальную комбинацию по сравнению с другими схемами, за исключением подбора агентов из разных фармакологических классов.³³³ Выбор агентов из разных фармакологических классов по-прежнему рекомендуется – для перекрытия разных/максимально возможного количества рецепторных участков с целью оптимизации антиэметического эффекта. Как до сих пор не установлен точно механизм, так и не ясно какие именно участки/сайты каких рецепторов триггируются у пациентов, подвергающихся хирургическому вмешательству и анестезии. И тошнота, и рвота могут быть вызваны через различные центральные и периферические механизмы. К тому же, все еще не определены точно наименьшие оптимально эффективные дозы для комбинаций антиэметиков. В исследованиях из последнего обзора препараты применялись в широком диапазоне дозирования, как с расчетом по массе тела, так и в единой стандартной дозе. В ряде исследований часто применялись более высокие, чем принято FDA, дозы. Высокие дозы в текущих исследованиях – это 8 vs 4 мг дексаметазона, 80 vs 40 мг апрепитанта, 8 vs 4 мг ондансетрона, 1,25 vs 0,625 мг дроперидола и 10 vs 5 мг трописетрона.^{158,160-162,169,172,174,176,180,182,261,311-313,316-319}

Наконец, в ряде исследований сообщается о нефармакологических методах как части комбинированной терапии. Chen и соавт.²⁹⁹ провели исследование у пациентов, перенесших лапароскопическое вмешательство и получавших плацебо, в/в ондансетрон, билатеральную стимуляцию акупунктурной точки ST36 или и то, и другое. В другом исследовании сравнивали применение (1) дексаметазона 4 мг, (2) стимуляции акупунктурной точки PC6, (3) комбинации дексаметазона и акупунктуры, и сообщили, что значительное сокращение частоты ПОТР было связано именно с комбинацией, а не с каждым способом по отдельности.¹⁹¹ White и соавт.¹⁹² сравнивали воздействие на точку PC6 одноразовых устройств для акупрессуры и симуляционных устройств, в комбинации с 4 мг дексаметазона и 4 мг ондансетрона, и обнаружили, что дополнительная (к медикаментам) акупрессура точки PC6 значительно снижала риск ПОТР в интервале до 72 (!) часов послеоперационного периода (12% против 30%; P=0,03). Оба недавних мета-анализа относительно акупрессурной стимуляции для профилактики ПОТР пришли к заключению, что качество доказательной базы по применению стимуляции акупунктурных точек как компонента комбинированной терапии низкое из-за ограничений и разнородности.^{294,334}

Эффективность затрат. С повышением расходов на здравоохранение эффективность затрат на терапию следует учитывать с определением правильности профилактики ПОТР. Тщательный фармакоэкономический анализ может также оценить целесообразность использования одного отдельно взятого препарата или лекарственной комбинации, принимая во внимание как стоимость препаратов, так и заботу о пациенте.^{191,335} Во многих исследованиях проведена оценка различных методов профилактики ПОТР по

эффективности затрат.^{191,335-338} Однако, ценность большинства этих исследований ограничена разнообразием методологий, малым объемом выборки и исторически высокой стоимостью оригинальных антиэметиков, представленных до появления более доступных дженериков.^{339,340} Еще момент, который следует учитывать в анализе эффективности затрат: для каждого введения антиэметиков абсолютный риск редукции (ARR) и, следовательно, число нуждающихся в терапии (NNT) зависят от относительного риска редукции (RRR), который отображает эффективность введения (антиэметика), но также и контрольную частоту событий (control event rate – CER), что в данном случае есть частота проявлений ПОТР. В итоге, чем выше исходный уровень частоты ПОТР, тем ниже должно быть NNT для любых антиэметических мероприятий. Это подтверждает необходимость применения системы стратификации рисков для оптимизации эффективности затрат на профилактику ПОТР.^{25,341}

В соответствии с утвержденными гайдлайнами анализ эффективности затрат должен быть проведен как исходя из перспективы сектора здравоохранения, так и социальной перспективы.³⁴²⁻³⁴⁵ Готовность платить – надежная мера для анализа затрат и результатов с точки зрения пациента.³⁴⁶ Исследования Masario и соавт.³⁴⁶ и Gan и соавт.³⁴⁷ определили, что пациенты готовы платить около \$30 за профилактику ПОТР, в то время как Diez³⁴⁸ выяснил, что родители готовы потратить до \$80, чтобы предотвратить ПОТР у своих детей. С другой стороны, Dzwonczyk с соавт.³³⁶ подсчитали, что средняя больничная стоимость и расходы из расчета на дозу антиэметического препарата составляют \$0.304 и \$3.66 соответственно. Таким образом, для пациента расходы на 3 дозы антиэметиков в среднем не превышали \$11. В ракурсе сферы здравоохранения авторы определили, что чистая прибыль больницы возрастала линейно с увеличением применения мер по профилактике ПОТР.³³⁶

Экономически эффективной стратегией может стать коррекция анестезиологической тактики.³⁴⁹ В исследовании Elliot и соавт.³⁵⁰ показано, что применение пропофола для индукции и изофлурана для поддержания общей анестезии ассоциировалось с более низкой стоимостью на каждый несостоявшийся эпизод ПОТР (*эпизод ПОТР, которого удалось избежать*), в отличие от комбинаций индукция/поддержание в виде пропофол/севофлуран или севофлуран/севофлуран. Однако, при наличии дженериков севофлурана этот анализ затрат может дать совсем иные результаты. Также эффективность затрат может быть проверена снижением исходных рисков путем минимизации применения опиоидов. Marrett и соавт.³⁵¹ сообщили, что амбулаторные пациенты, получавшие оральные опиоиды немедленного высвобождения (*быстрого действия?*), имели более высокий риск госпитализации, обращения в отделение неотложной помощи и дальнейших визитов в клинику, так же как и более высокую стоимость лечения из-за тошноты и рвоты. Высокоэметогенные хирургические вмешательства связаны с необходимостью более длительного пребывания в послеоперационной палате/палате пробуждения (postanesthesia care unit = PACU) и более высокой стоимостью лечения.³³⁷ Подсчитано, что каждый эпизод рвоты откладывает выписку/перевод из PACU приблизительно на 20 минут.³⁵² В то время как это может являться важным с точки зрения пациента, влияние данного аспекта на сектор здравоохранения в целом не определено. В ретроспективном исследовании у пациентов, перенесших амбулаторные хирургические вмешательства, Dexter и Tinker³⁵³ показали, что срок пребывания в PACU для всех пациентов мог бы быть сокращен лишь менее, чем на 5%, если бы ПОТР была купирована у данной популяции пациентов. Parra-Sanchez и соавт.³³⁸ представили экономический анализ движения ПОТР по времени у амбулаторных хирургических пациентов. Авторы проспективно сопровождали 100 амбулаторных хирургических пациентов от времени оперативного вмешательства до 3-го утра послеоперационного периода. Выявлено, что у 60% пациентов, перенесших ПОТР после вмешательства, симптомы тошноты и рвоты были и после выписки. В среднем, пациенты с ПОТР проводили на 1 час дольше в PACU, требовали больше внимания и времени от

медперсонала и понесли более высокие затраты на лечение в целом. ПОТР ассоциируется с удорожанием лечения в целом на \$74. У пациентов с ожирением (бариатрическая хирургия) ПОТР является одной из самых частых причин внеплановой повторной госпитализации.³⁵⁴ ПОТР вряд ли имеет измеримое влияние на частоту непредвиденной госпитализации/обращения в клинику, визитов к врачу или время возврата к обычной активности/нормальной жизни.^{338,339} Однако, возникновение ПОТР связано со значительно более низким качеством жизни в послеоперационном периоде,³³⁸ в то время как пациенты группы высокого риска отмечают большую удовлетворенность качеством лечения при профилактике ПОТР.³⁵⁵

Тогда как существуют исчерпывающие доказательства, что мультимодальная профилактика клинически эффективна, данных по эффективности затрат недостаточно. Необходимо больше исследований по данному вопросу в теме контроля ПОТР.

Гайдлайн 4. Обеспечьте профилактическую противорвотную терапию детям с повышенным риском послеоперационной тошноты и рвоты (ПОР/ПОТР). Как и у взрослых, применение комбинированной терапии наиболее эффективно.

Table 6. Antiemetic Doses for Prophylaxis of POV/PONV in Children

Drug	Dose	Evidence
Aprepitant	3 mg kg ⁻¹ up to 125 mg	A3 ³⁵⁴
Dexamethasone	150 µg kg ⁻¹ up to 5 mg	A1 ¹⁹⁰
Dimenhydrinate	0.5 mg kg ⁻¹ up to 25 mg	A1 ¹²⁴
Dolasetron	350 µg kg ⁻¹ up to 12.5 mg	A2 ²⁵⁷
Droperidol ^a	10–15 µg kg ⁻¹ up to 1.25 mg	A1 ¹⁴²
Granisetron	40 µg kg ⁻¹ up to 0.6 mg	A2 ²⁵⁸
Ondansetron ^b	50–100 µg kg ⁻¹ up to 4 mg	A1 ²⁵⁹
Palonosetron	0.5–1.5 µg kg ⁻¹	A2 ^{360,361}
Tropisetron	0.1 mg kg ⁻¹ up to 2 mg	A1 ¹⁴⁷

These recommendations are evidence-based and not all the drugs have an FDA indication for PONV. Drugs are listed alphabetically. Abbreviations: FDA, Food and Drug Administration; PONV, postoperative nausea and vomiting; POV, postoperative vomiting. ^aSee FDA black box warning. Recommended doses 10–15 µg/kg. ^bApproved for POV in pediatric patients aged ≥1 mo.

Но основании рисков ПОР/ПОТР существуют особые рекомендации по профилактике послеоперационной тошноты и рвоты у детей. Так, если риск очень низкий, и операция длится менее 30 минут, можно воздержаться от назначения антиэметической профилактики. С другой стороны, профилактика рекомендована при повышенном риске, как предложено на Рис.4, и комбинацией препаратов для детей, рассматриваемых как группу высокого риска по ПОР/ПОТР. **Наиболее высокую доказательность у детей имеет интраоперационное введение стероидов в комбинации с антагонистами 5-НТ₃ рецепторов.** Препараты спасения должны быть в резерве только для тех пациентов, у кого профилактика оказалась не вполне успешной. Антиэметические препараты и дозировки для профилактики ПОР/ПОТР у детей суммированы в Табл.6.

Пропофол. На сегодняшний день существует множество систематических обзоров, свидетельствующих в пользу применения ТВВА на основе пропофола как эффективного способа для снижения исходного риска ПОТР у детей, оперируемых по поводу косоглазия (A1). В мета-анализе, включившем 558 пациентов моложе 18 лет, оперированных по поводу косоглазия под общей анестезией, оценили показатели послеоперационной рвоты (ПОР), сравнивая ТВВА с монопрофилактикой ПОТР. Частота ПОР была сходной в обеих группах.¹⁰⁴ В другом мета-анализе (9 РКИ, 762 ребенка) при сравнении групп, получавших ТВВА с пропофолом и групп, не получавших фармакологическую профилактику ПОТР, получены данные в поддержку предыдущих выводов: снижение частоты послеоперационной рвоты в группе пропофола.¹⁰⁴ Однако, оба обзора выявили высокий риск окулокардиального рефлекса и брадикардии, потребовавших коррекции, в группах ТВВА (A1).^{104,362} О высоком риске окулокардиального рефлекса в группах, получавших инфузию пропофола как во взрослой, так и в педиатрической популяциях, сообщалось и ранее; предполагается, что это обусловлено парасимпатомиметическим эффектом пропофола.^{105,363} Большая частота и выраженность этого рефлекса у детей, вероятно, исходно связана с присущим им более высоким тонусом блуждающего нерва. В то время

как ТВВА является эффективным антиэметическим мероприятием у детей, выгоды подобной профилактики ПОР с помощью пропрофоловой ТВВА должны быть соотнесены с повышенным риском брадикардии в данной возрастной группе. Все же, риск этот может быть нивелирован с помощью гликопирролата, который сам по себе тоже уменьшает проявления тошноты и рвоты.

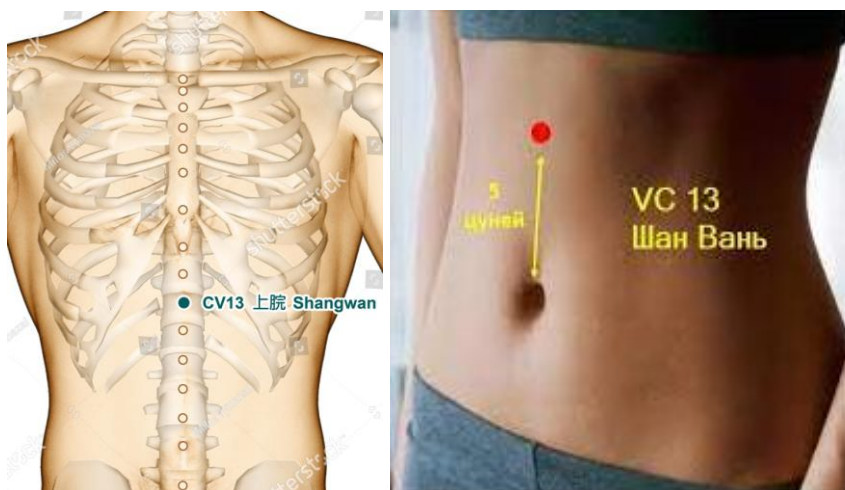
Антагонисты рецепторов нейрокинина (NK1-антагонисты, -питанты). Мы нашли одно дозо-определяющее мультицентровое двойное слепое РКИ, оценивающее безопасность и эффективность апрепитанта в детской популяции (A3). Salman и соавт.³⁵⁶ рандомизировали 220 детей на группы, получавшие 10, 40 (доза, рекомендуемая для взрослых) и 125 мг апрепитанта и 0,1 мг/кг ондансетрона в/в. Авторы сообщили, что доли полных и частичных ответов были сравнимы во всех группах апрепитанта и схожи с таковыми в группе ондансетрона. Также не было существенной разницы в отношении побочных эффектов во всех четырех группах.³⁵⁶

Антагонисты 5HT₃-рецепторов. В настоящее время накоплен огромный массив данных о профилях безопасности и эффективности множества антагонистов 5HT₃-рецепторов в детской популяции, из которых ондансетрон – наиболее узнаваемый агент в этом фармакологическом классе (A1).³⁶⁴ Свежие данные по взрослым пациентам позволяют предположить, что палонсетрон – препарат нового поколения антагонистов 5HT₃-рецепторов – может быть более эффективным в снижении ПОТР, поскольку имеет больший период полувыведения по сравнению с остальными привычными «одноклассниками». Уже имеются два исследования с определением доз палонсетрона у детей. 286 пациентов, проходивших лечение зубов под общей анестезией, были рандомизированы на 4 группы по режимам дозирования – 2,5 мг, 5 мг, 7,5 мг и плацебо. ПОТР была значительно ниже (без существенных групповых различий в частоте и выраженности ПОТР и побочных эффектов препарата) во всех группах, получавших палонсетрон, по сравнению с получившими плацебо. Однократное в/в введение палонсетрона в дозе 2,5 мг служит отправной точкой для дальнейшей оценки и сравнения по эффективности с ондансетроном и методами комбинированной терапии.³⁶⁰ Во втором исследовании, включавшем 150 детей, разделенных случайным образом на группы с различными режимами дозирования палонсетрона – 0,5, 1 и 1,5 мг/кг – выявлено значительное снижение частоты ПОТР во всех группах, но не было существенных различий (*по эффективности?*) между дозировками в данном диапазоне.³⁶¹ Оба исследования позволяют предполагать, что палонсетрон может быть эффективным антиэметиком у детей с минимумом неблагоприятных эффектов, но теперь необходимо определить и утвердить минимальную эффективную дозу (A2).

Дексаметазон и комбинированная терапия. Дексаметазон (0,15 мг/кг) – безопасный и эффективный антиэметик, применение которого у детей хорошо изучено. Мета-анализ 13-ти РКИ, включавших 2000 пациентов, подтвердил значительное снижение частоты ПОТР у детей, получивших однократное введение дексаметазона с целью фармакологической профилактики. В этом же исследовании выявлено, что еще более значительное снижение ПОТР происходит при комбинации дексаметазона с ондансетроном (A1, Табл.5).¹⁹⁶ Данные о комбинации дексаметазона с дроперидолом пока противоречивы. В двойном слепом РКИ, включавшем 300 детей, запланированных на тонзиллэктомию, получены данные, что комбинация дексаметазона 0,25 мг/кг и ондансетрона 0,15 мг/кг была более эффективна, чем комбинация дексаметазона 0,25 мг/кг и дроперидола 10 мкг/кг (0,01 мг/кг).³⁶⁵ В другом исследовании оценивалась эффективность тройной комбинации дексаметазон 0,125 мг/кг + ондансетрон 0,1 мг/кг + дроперидол 50 мкг/кг, при этом не выявлено разницы по сравнению с терапией одним лишь дексаметазоном и

ондансетроном.³⁶⁶ исходя из данных обоих исследований, можно предположить, что эффективность дроперидола у детей невысока.

Нефармакологическая терапия у детей. Недавно Моееп и соавт.³⁶⁷ изучали целесообразность акупунктуры при тонзиллэктомии в проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 120 детей в возрасте 2 – 8 лет, физический класс ASA I-III. Одна группа получала дексаметазон 0,15 мг/кг немедленно после индукции вместе с симуляцией билатеральной стимуляции акупунктурных точек PC6 и также VC13. Вторая группа получала плацебо (физ. раствор) и реальную билатеральную акупунктуру. Разницы в возникновении рвоты в течение 0 – 6, 6 – 24 и 24 часов послеоперационного периода не было выявлено. (A3).



Акупунктурная точка VC13 (Шэн Вэнь, расположена по средней линии выше пупка – в верхней части эпигастрия, прим.пер.).

Гайдлайн 5. Обеспечьте антиэметическую терапию пациентам с ПОТР, не получавшим профилактики, либо при неэффективности профилактики.

При безуспешной профилактике ПОТР пациенты должны получить антиэметическую терапию препаратами из другого, нежели профилактические, фармакологического класса.

Назначение повторных доз антиэметиков того же класса в течение 6 часов не дает дополнительных преимуществ терапии в сравнении с плацебо (A2).^{368,369} Если прошло более 6 часов, назначение второй дозы антагонистов 5HT₃-рецепторов либо бутирофенонов (*дроперидол*) можно рассмотреть при отсутствии иной доступной альтернативы.³⁶⁸ У пациентов, не получавших профилактики, первой линией терапии развившейся ПОТР остаются антагонисты 5HT₃-рецепторов, такие как ондансетрон и рамосетрон. Рекомендуемые методы антиэметической терапии спасения включают ондансетрон в дозе 4 мг per os либо внутривенно,²¹⁸ рамосетрон 0,3 мг в/в,²¹⁸ гранисетрон 0,1 мг и трописетрон 0,5 мг,³⁷⁰ так же, как и прометазин 6,25 мг в/в.^{277,278} В РКИ при сравнении ондансетрона 4 мг и галоперидола 1 мг авторы сообщают о весьма сопоставимом терапевтическом эффекте. Однако, в группе галоперидола отмечалась значительно выраженная седация.²⁰²

В то же время появляются публикации по применению антагонистов NK1-рецепторов в лечении свершившейся ПОТР. Вестипитант в дозах 4 – 36 мг не уступал в сравнении ондансетрону у пациентов с неэффективной профилактикой ПОТР.²²⁸

Иные варианты лечения свершившейся ПОТР включают амисульприд 5 – 10 мг¹⁸⁸ и и дроперидол 0,625 мг в/в.³⁷¹ Ранее сообщалось об использовании пропофола 20 мг в качестве антиэметика спасения в палате пробуждения (РАСУ); однако, терапевтический эффект в этом случае короткий, а препарат должен использоваться с осторожностью.^{372,373}

В нескольких исследованиях показано, что комбинированная терапия несколькими антиэметиками может быть более эффективна в лечении возникшей ПОТР. Например, комбинация ондансетрон + дроперидол + дексаметазон более эффективна, чем ондансетрон + дроперидол,³³² а комбинация палонсетрон + дексаметазон более эффективна чем один палонсетрон.¹⁶¹ Добавим, что сочетание ондансетрона с мидазоламом 30 мкг/кг (*0,03 мг/кг, очень низкая доза мидазолама, прим.пер.*) превосходило по эффекту один лишь ондансетрон.²⁹¹ В настоящее время нет достаточных доказательств в отношении того, что есть оптимальная комбинированная терапия возникшей ПОТР; по этой причине рекомендуется разделение препаратов в зависимости от клинической ситуации; при этом препараты, используемые в комбинациях должны подбираться из разных фармакологических классов.

В кохрейновском обзоре по применению ароматерапии для лечения ПОТР сообщается, что изопропиловый спирт, вероятно, уменьшает как продолжительность, так и выраженность тошноты в сравнении с плацебо и методами традиционной фармакотерапии.³⁰² В другом систематическом обзоре и мета-анализе (SRMA) по изучению эффектов имбиря на лечение ПОТР сообщается о незначительном снижении количества случаев тошноты по сравнению с плацебо.³⁰³ Coloma с соавт.³⁷⁴ провели клиническое исследование по сравнению эффектов акупрессуры точки РС6, ондансетрона и обоих вместе в лечении возникшей ПОТР после лапароскопических операций и выявили, что акупрессура РС6 была сравнима с ондансетроном, а их комбинация ассоциировалась со значительно большей эффективностью.

В дополнение к обеспечению терапии спасения у пациентов, страдающих от ПОТР, необходимо оценить обратимые причины ПОТР, такие как избыток опиоидов, механическая обструкция кишечника, кровь в глотке.³

Тошнота и рвота после выписки (postdischarge nausea and vomiting – PDNV, ПВТР? 😊).

Установлено, что после амбулаторных хирургических вмешательств приблизительно 17% пациентов страдают от тошноты, и у 8% бывает рвота после выписки. Несмотря на более ранние данные о том, что ТВВА связана, возможно, с более низкой частотой PDNV,³⁷⁵ недавний систематический обзор и мета-анализ пришел к выводу, что **ТВВА и ингаляционная анестезия имеют сопоставимые риски тошноты и рвоты после выписки.**³⁷⁶

Со времени публикации последнего общепринятого руководства по ПОТР новых данных по профилактике PDNV пока мало. Нынешняя доказательная база подтверждает необходимость мультимодальной антиэметической терапии для предотвращения PDNV (ПВТР). В РКИ, при сравнении использования только в/в ондансетрона и схемы в/в дексаметазон + в/в ондансетрон + ондансетрон таблетка после выписки сообщается о значительном снижении частоты ПВТР во втором варианте.³³⁷ В других исследованиях сравнили монотерапию ондансетроном с комбинированной терапией ондансетрон + антагонист NK1-рецепторов (апрепитант и касопитант) и сообщили, что комбинированная терапия гораздо более эффективна в снижении частоты ПВТР,^{120,170} в то же время как и галоперидол + дексаметазон вместе эффективнее снижали частоту ПВТР, чем каждый из этих препаратов по отдельности.³⁷⁸

Гайдлайн 6. Убедитесь, что в клинике обеспечены общая мультимодальная профилактика ПОТР и своевременная «терапия спасения».

Данный раздел был введен во второй итерации (*повторе, издании*) данного консенсуса, чтобы подчеркнуть важность внедрения стратегий предотвращения и терапии ПОТР в клинических условиях. Тогда как риск-адаптированные протоколы наиболее рентабельны по затратам и, вероятно, в целом приводят к лучшим клиническим исходам при успешном внедрении (B2),⁶⁰ в напряженной клинической обстановке соответствие этим протоколам может быть не оптимальным. На самом деле, все еще есть данные, что реализация протоколов – это самая слабая часть процесса от генерации базы данных до улучшения здравоохранения. В недавних публикациях заключается, что «Исполнение строгих требований гайдлайнов по управлению ПОТР ... до сих пор на крайне низком уровне»³⁷⁹ с проведением профилактики должного качества менее, чем у половины пациентов среднего и высокого риска.³⁸⁰ Примерно о том же сообщается в отношении детской популяции.³⁸¹ Со времени общепринятого руководства по ПОТР 2014 года **единодушной рекомендацией** нашей экспертной комиссии **остается общая мультимодальная профилактика ПОТР, включающая как минимум 2 предотвращающих ПОТР компонента для всех пациентов.**^{3,13}

Принятие мультимодальной превентивной стратегии в реальной практике имеет ряд преимуществ. Она минимизирует риск того, что пациенты групп умеренного и высокого риска ПОТР получают неоптимальную профилактику, а также минимизирует риск того, что пациенты группы низкого риска ПОТР получают монопрофилактику, которая для некоторых из них может оказаться неэффективной.^{13,382} К тому же, общее принятие мультимодальной превентивной стратегии может облегчить клиническое внедрение/выполнение гайдлайнов по ПОТР,³⁸³ что с успехом применяется в ряде других программ ускоренного восстановления.^{384,385}

ERPs – Enhanced Recovery Pathways, Программы ускоренного восстановления - это структурированная периоперационная медицинская программа, которая включает в себя основанные на доказательной базе медицинские мероприятия, включая протоколы и рекомендации, с целью оказания стандартизированной помощи. Прим.пер.

В данной редакции/итерации гайдлайна **мы снизили порог назначения мультимодальной профилактики ПОТР для пациентов с любыми факторами риска, основываясь на соглашении экспертов, с целью сделать мультимодальную профилактику ПОТР неотъемлемой частью анестезиологического обеспечения**³⁸² (Рис.6). В соответствии с рекомендациями, сделанными в этом обновлении (гайдлайны 3 и 4), на основании консенсуса экспертов, мы полагаем также, что пациенты мужского пола группы высокого риска (имеющие 3 или 4 фактора риска ПОТР или, например, «всегда тошнит после наркоза») должны получать с целью профилактики ПОТР 3 и более антиэметиков.

Взгляд на клинические протоколы и алгоритмы для внедрения методов управления ПОТР.

Мы предлагали протоколы и алгоритмы по управлению ПОТР, чтобы с их помощью стало ясно: риск ПОТР должен быть оценен у каждого индивидуально, чтобы выявить пациентов высокого риска, которые могут потребовать дополнительных профилактических мероприятий.² В дополнение к уровню риска ПОТР у пациента, стратегия управления ПОТР должна принимать во внимание выбор пациента, эффективность затрат на лечение в учреждении и исходные сопутствующие состояния и предрасположенности пациента (такие как риск удлинения интервала QT, болезнь Паркинсона, закрытоугольная глаукома).² Это могло бы минимизировать риски, связанные с применением антиэметиков, гарантируя при этом, что для пациентов высокого риска все сделано должным образом; и, вероятно, это и будет наиболее рентабельной стратегией.

Клиническая эффективность протоколов по ПОТР.

Тогда как подлинная эффективность вмешательства объективно согласована, на результативность влияет организационная согласованность;³⁸⁶ несоответствие между ними способствует разрыву между достижениями научного поиска в отношении ПОТР и сохраняющейся частоте событий ПОТР в клинической практике. Несмотря на усилия сделать руководства по управлению ПОТР легко доступными, внедрение их в клиническую практику остается совершенно недостаточным как у взрослых, так и у детей.^{387,388} С расширением роли электронных медицинских информационных систем некоторые предлагают использование электронных напоминаний (*автоматические электронные «напоминалки»*) для улучшения приверженности гайдлайнам по ПОТР.^{389,390} Своевременная медицинская помощь при ПОТР требует бдительности от работников здравоохранения. Однако, показано, что часто симптомы ПОТР часто могут быть пропущены, особенно, тошнота. В одном наблюдательном исследовании доложено, что лишь 42% эпизодов ПОТР были распознаны в PACU, и 29% диагностированы в хирургических отделениях.³⁹¹

Показано, что даже интенсивные тренинги и обучение не меняют де факто тенденцию продолжать следовать рутинной практике, и приверженность к риск-адаптированным протоколам контроля ПОТР остается очень слабой (между 35% и 50% согласия).^{392,393} И маловероятно, что недостаток образования – причина уклонения от гайдлайнов. Понимание происходящего и реагирование на сопротивление переменам может стать ключом к эффективному внедрению гайдлайнов.

Стоимость приобретения/первоначальная стоимость антиэметиков.

Стоимость противорвотных препаратов – ключевой фактор для обсуждения при разработке гайдлайна по управлению ПОТР, и эта стоимость может значительно варьировать в зависимости от страны, так же, как и от ценовой политики отдельного медучреждения. Со времени последнего издания нашего руководства в США стали коммерчески доступны дженерики палоносетрона; вероятно, это значительно повлияет как на эффективность затрат, так и на клиническое применение.

Потенциальные побочные эффекты.

Побочные/неблагоприятные эффекты антиэметиков изучены и результаты доложены во множестве клинических исследований.¹⁰² Применение самой низкой рекомендуемой дозы всегда, когда это возможно, принятие во внимание анамнеза пациента, его коморбидного статуса, а также принятие во внимание присущих каждому фармклассу побочных эффектов – все это должно уменьшить частоту неблагоприятных эффектов.

Клиническая применимость и соответствие/согласие с гайдлайном.

Для снижения частоты ПОТР на уровне медучреждения введение гайдлайнов в регулярном соблюдении его требований и оценке/контролю исходов. Это позволит вносить поправки с целью улучшения руководства и выполнении его рекомендаций в рамках правил клиники. Для дальнейшего принятия комбинированной терапии по предотвращению ПОТР Центры Медицинской Помощи и Сервисы Государственных Программ по Медпомощи США (Centers for Medicare & Medicaid Services, CMS, USA) утвердили показатели/меры качества с целью снижения частоты ПОТР в системе поощрительной оплаты за заслуги (merit-based incentive payment system, MIPS). MIPS 430 определяет процент взрослых пациентов, идущих на хирургическое вмешательство и имеющих 3 и более факторов риска ПОТР, которые получили которые получили комбинированную терапию по меньшей мере двумя антиэметиками из разных фармакологических классов. CMS ссылается на Гайдлайн 2014 как на официальные клинические рекомендации, используемые для утверждения меры.³⁹⁴

Гайдлайн 7.

Назначайте мультимодальную профилактику антиэметиками в программах ускоренного восстановления (ERPs).

Место контроля ПОТР в общей структуре ERPs. Ускоренное/улучшенное восстановление – это развивающаяся концепция периоперационного ведения пациентов.^{395,396} В 2016 году Американское общество ускоренного восстановления (American Society of Enhanced Recovery, ASER) опубликовало Заявление об экспертном заключении, гласившее, что «все пациенты должны получать профилактику ПОТР в периоперационном периоде. Количество препаратов для лечения и профилактики должно определяться количеством факторов риска, поддающихся и не поддающихся изменению; препараты должны иметь разные механизмы действия в попытке достичь преимуществ мультимодального подхода.»³⁹⁷ Наше бюро экспертов согласно с данным утверждением.

Контроль ПОТР в ERPs в зависимости от вида хирургического вмешательства.

Программы ERPs содержат специфические рекомендации по ПОТР в зависимости от вида операции.^{397,398} Рекомендованы мероприятия, снижающие исходные эметогенные риски: применение ТВВА на основе пропофола, минимизация предоперационного голодания, углеводная нагрузка, адекватная гидратация, низкоопиоидные и безопиоидные схемы анальгезии.³⁹⁹ Как и в наших общих рекомендациях, мы настоятельно рекомендуем **всем пациентам ERPs назначать по меньшей мере 2 препарата для профилактики ПОТР, и больше двух антиэметиков – пациентам группы высокого риска. Лечение возникшей ПОТР должно быть быстрым и решительным.**⁴⁰⁰ Для каждого типа хирургического вмешательства должны быть обсуждены эметогенность процедуры, доступность эффективных методов регионарной анестезии и предполагаемое течение послеоперационного восстановительного периода – с целью оптимизации контроля ПОТР. Введение колоректального вмешательства в программу ERPs с мультимодальной профилактикой ПОТР значительно сократило частоту ПОТР⁴⁰¹ и может снизить риск повторной госпитализации.⁴⁰² Несколько общепринятых гайдлайнов по ускоренному послеоперационному восстановлению рекомендовали внедрение мультимодальной профилактики с мероприятиями по снижению исходного риска для предотвращения ПОТР у пациентов в гастроинтестинальной хирургии.^{403,404} Протоколы ERPs для колоректальной хирургии подходят и для хирургии поджелудочной железы.^{405,406}

Литобзор, касающийся хирургии рака молочной железы,⁴⁰⁷ подтверждает, что применение паравerteбральной блокады перед вмешательством приводит к снижению частоты ПОТР.⁴⁰⁸ Это же верно и для блокады nn.pectorales.⁴⁰⁹ Другие эффективные мероприятия включают безопиоидную анальгезию и мультимодальную профилактику ПОТР.^{280,410,411}

В ортопедической хирургии проспективных данных по управлению ПОТР в контексте ускоренного восстановления немного,⁴¹² поскольку болевой синдром и слабость являются основными причинами откладывания выписки после операции.⁴¹³ В проспективном «до и после» исследовании (103 vs 105 пациентов) введение периоперационных мероприятий, включающих мультимодальную анальгезию, низкоопиоидную анальгезию и общую антиэметическую профилактику, позволило значительно снизить ПОТР в первый послеоперационный день (postoperative day, POD 1) (относительный риск = 0.57, 95% доверительный интервал 0.43–0.76).⁴¹⁴

Также мультимодальная профилактика ПОТР рекомендуется при гинекологических/онкологических вмешательствах; региональные методы (напр. TAP-блоки) способствуют уменьшению послеоперационной боли и потребности в опиоидах, но это невозможно

однозначно интерпретировать как преимущество в отношении ПОТР во всех случаях.^{415,416}

При кесаревом сечении специфические факторы риска включают нейроаксиальную анестезию, гипотензию, снижение сердечного выброса из-за аорто-кавальной компрессии, хирургическую стимуляцию, применение утеротоников и послеоперационную анальгезию с нейроаксиально вводимыми опиоидами. Стандартным подходом для управления ПОТР является мультимодальная профилактика.⁴¹⁷

При радикальной цистэктомии по поводу рака мочевого пузыря рекомендации общества ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) относительно ПОТР включают минимально инвазивную хирургию, раннее назначение жидкости и пищи через рот, либеральное применение антиэметиков, жевательную резинку, прокинетические препараты и низкоопиоидную (опиоидсберегающую) анальгезию для минимизации ПОТР и послеоперационного пареза кишечника.⁴¹⁸ Инфузионная терапия под контролем ЭХО-КГ с доплерографией снижает ПОТР,⁴¹⁹ равно как и стентирование уретероилеального анастомоза.⁴²⁰⁻⁴²²

В свежем проспективном наблюдательном исследовании в рамках ERPs после кардиохирургических вмешательств сообщается, что регулярная в/в профилактика ондансетроном в течение первых 48 часов не сокращает частоту послеоперационной рвоты и лишь снижает проявления тошноты на третий послеоперационный день (POD 3), что приводит к мысли о необходимости мультимодального подхода.⁴²³

В хирургии гортани профилактика ПОТР в/в ондансетроном 4 мг и дексаметазоном 4 мг за 2 часа до окончания операции показала себя эффективной.⁴²⁴

В многоуровневой спинальной хирургии внедрение мультимодальной анальгезии и протокола мультимодального контроля ПОТР позволило значительно снизить уровень послеоперационных осложнений, в том числе и ПОТР.²³¹

Подводя итог вышесказанному, стратегии по управлению ПОТР в издаваемых программах ERPs почти совершенно схожи с принципами снижения риска, проведения профилактики и лечения, обсуждаемых в нашем общепринятом руководстве. Следовательно, данное руководство, суть которого отражает соглашение нашей экспертной комиссии, может применяться и в ERPs.

Программа научного поиска по ПОТР.

Со времен публикации предшествующего общепринятого руководства уже имелись большие исследовательские проекты/замыслы по управлению ПОТР, особенно, касающиеся новых антиэметиков, таких как амисульприд, палонсетрон и антагонисты NK1-рецепторов; а также – по научной оценке роли контроля ПОТР как компонента программ ускоренного послеоперационного восстановления (ERPs).

С другой стороны, строгое следование протоколам профилактики ПОТР остается большой проблемой. Как в рекомендациях нашего предыдущего руководства, так и в других публикациях, применение мультимодальной антиэметической стратегии как общей профилактики становится все более распространенным.^{3,382}

Однако, работ, непосредственно сравнивающих эффективность «рестриктивного» профилактического подхода на основе рисков с более либеральным мультимодальным профилактическим подходом, пока очень мало.

Со времени предыдущего издания руководства предложено несколько новых антиэметических комбинаций. Тем не менее, до сих пор не разработаны оптимальные методы мультимодальной профилактики, так же как и оптимальное количество антиэметических препаратов в составе комбинированной терапии – из-за недостатка непосредственных («лицом к лицу») сравнений.^{159,170,171,288} Weibel и соавт.¹⁰² проводят сетевой мета-анализ эффективности различных видов монотерапии, так же как и комбинированной терапии; возможно, их находки прольют немного света на сравнения эффективности между некоторыми схемами комбинированной терапии. Также пока

недостаточно данных по определению оптимального метода комбинированной терапии для лечения состоявшейся ПОТР. Сравнения «лицом к лицу» распространенных/общепринятых методов комбинированной терапии были бы бесценными.

Другой аспект, требующий дополнительных исследований – роль нефармакологических вмешательств, таких как стимуляция акупунктурной точки РС6. В то время как показано, что стимуляция РС6 снижает риск ПОТР, ее дополнительная ценность как части мультимодальной терапии остается неясной. К тому же, существует множество модальностей стимуляции, таких как акупунктура/иглоукалывание, акупрессура, игольчатая или трансдермальная электростимуляция.²⁹⁴ Дальнейший поиск необходим для того, чтобы найти разницу в эффективности различных модальностей стимуляции.

Сходным образом, тогда как периоперационная инфузионная поддержка доказанно снижает риск ПОТР, есть и противоречивые данные по выбору между коллоидами и кристаллоидами.⁷⁴ К тому же, пока не определены оптимальные объемы и время назначения инфузионной терапии. Также, либеральные режимы инфузионной терапии могут быть сопряжены с послеоперационными осложнениями.⁴²⁵ Необходимо больше исследований для оценки соотношения риск/польза в связи инфузионной терапии и ПОТР.

Существует и расширяется доказательная база о возможном влиянии генного полиморфизма и вариативности экспрессии генов на эффективность антиэметиков (эпигенетика*).⁴²⁶ Например, цитохром P450 2D6 участвует в метаболизме некоторых антагонистов 5HT₃-рецепторов, и фенотип сверхбыстрого метаболизма может быть сопряжен со сниженной антиэметической эффективностью ондансетрона, трописетрона и других препаратов.⁴²⁷ Другим примером является полиморфизм связанного с переносчиком серотонина полиморфного участка, с чем, возможно, ассоциирован повышенный риск ПОТР.⁴²⁸ Полиморфизм гена, кодирующего дофаминовые рецепторы 2 типа – DR2 – также может быть связан с повышенным риском ПОТР.⁴²⁹ В этой области необходимо больше исследований. Также, есть работы, позволяющие предположить связь между этнической принадлежностью пациента и повышенным риском ПОТР,⁴³⁰ и требуются дополнительные исследования для подтверждения этой связи.

Прим.пер.

**Эпигенетика — в биологии, в частности в генетике — представляет собой изучение закономерностей эпигенетического наследования — изменения экспрессии генов или фенотипа клетки, вызванных механизмами, не затрагивающими изменение последовательности ДНК. Название происходит от греч. ἐπί-над, выше, внешний и генетика. Примерами эпигенетических изменений являются метилирование ДНК и деацетилирование гистонов — механизмы, которые служат для подавления экспрессии генов.*
<https://dic.academic.ru/dic.nsf/ruwiki/197330>

Рецепторы дофамина DRD2 представлены в ЦНС, в том числе в триггерной зоне рвотного центра, и на периферии. Препараты, влияющие на D2-рецепторы (антагонизм): нейролептики (производные фенотиазина и бутирофенона), метоклопрамид, домперидон (Мотилиум), амисульприд, пропофол (? возможно, конкурирует с дроперидолом за хеморецепторы триггерной зоны с взаимным ослаблением противорвотного эффекта)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4891442/>,
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1554120/>

Наконец, специальная комиссия ASA по контролю острой боли (American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management) и наша группа выступили в поддержку того, чтобы считать значение $P < 0.01$ значимым уровнем для статистического анализа для минимизации рисков фальш-положительных находок.²⁵ Тем не менее, во всех недавних исследованиях авторы использовали значение уровня $P < 0.05$.

(значение вероятности, вероятность ошибки; рассчитанная в ходе статистического теста вероятность отклонения от нулевой гипотезы. P-уровень находится в убывающей зависимости от надежности результата)
<http://statistica.ru/glossary/general/p-uroven/>

Мы всецело поддерживаем будущих исследователей применять значение уровня $P < 0.01$ с доверительными интервалами – в предстоящих работах; таким образом клиническая значимость научных находок будет увязана с реальной окружающей обстановкой.

ВЫВОДЫ.

Обновленное общепринятое/согласованное руководство по ПОТР разработано для обеспечения всесторонних рекомендаций на доказательной основе по контролю ПОТР у взрослых и детей. Предотвращение ПОТР должно рассматриваться как неотъемлемая часть анестезиологического обеспечения, достигаемое с помощью оценки рисков, исходного предотвращения рисков, а также фармакопрофилактики. Единственное значительное изменение в данном издании гайдлайнов – это рекомендация экспертной комиссии внедрить у взрослых мультимодальную профилактику ПОТР даже при наличии лишь 1 или 2 факторов риска, в попытке снизить риск неадекватной профилактики. Однако, сообщается, что для оценки соотношения риск/польза мультимодальной профилактики необходимо клиническое разделение в зависимости от факторов, связанных с пациентом и с видом хирургического вмешательства. Комбинированная терапия должна состоять из препаратов, принадлежащих к разным фармакологическим классам, с применением минимальных эффективных доз; выбор антиэметиков должен определяться факторами пациента, политикой медучреждения и доступностью препаратов. Для детей мы по-прежнему рекомендуем мультимодальную профилактику у пациентов умеренного и высокого риска, и рекомендуем применение антагонистов 5HT₃-рецепторов в сочетании с дексаметазоном, а также анестезиологические стратегии со снижением доли опиоидов и ингаляционных анестетиков как первую линию мероприятий по профилактике ПОТР.

У пациентов с возникшей ПОТР должна быть оценена предшествовавшая профилактика, и терапия спасения должна состоять из препаратов других фармклассов, нежели те, которые назначались с профилактической целью. Если прошло более 6 часов со времени введения антиэметиков короткого действия (таких как ондансетрон или дроперидол), то можно рассмотреть их повторное введение, при условии, что иные варианты недоступны. В отличие от профилактики ПОТР, данные об эффективности терапии спасения при ПОТР ограничены, как в отношении монотерапии, так и комбинированной. Однако появляется все больше новых данных для лечения возникшей ПОТР (напр., амисульприд). Мы призываем клиницистов использовать свою мудрость и рассудительность, чтобы взвесить факторы риска для пациента, назначение профилактики и доступность препаратов в медучреждении.

Мероприятия по контролю ПОТР – жизненно важный компонент программ ERPs (ускоренного послеоперационного восстановления). Экспертная комиссия рекомендует на сегодняшний день мультимодальную профилактику всем взрослым пациентам с любым количеством факторов риска и заключает, что принципы управления ПОТР, принятые в данном руководстве, должны также применяться в рамках ERPs.

На уровне медучреждений разработка и внедрение протоколов управления ПОТР должны идти с учетом эффективности затрат на лечение и доступности препаратов. Поскольку ряд пациентов могут не реагировать на определенные классы антиэметиков, мы рекомендуем медучреждениям иметь в обеспечении не менее 4 фармклассов противорвотных средств. В напряженной клинической обстановке осуществление более либерального варианта мультимодальной профилактики – хотя бы 2 препарата – и плюс дополнительный антиэметик у пациентов высокого риска, а также продленный мониторинг соответствия (*принятых мер клиническому исходу*), может стать наиболее здравомыслящим/ благоразумным подходом в оптимизации медицинской помощи по контролю ПОТР.